

Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée ?

Rev Med Suisse 2008; 4: 2374-81

S. Ardigo
S. Genevay
U. Vischer

Drs Sheila Ardigo et Ulrich Vischer
 Département de réhabilitation
 et gériatrie
 Hôpital des Trois-Chêne
 3, ch. du Pont Bochet
 1226 Thônex
 Sheila.Ardigo@hcuge.ch
 Ulrich.Vischer@hcuge.ch

Dr Stéphane Genevay
 Service de rhumatologie
 HUG, Hôpital Beau-Séjour
 26, av. Beau-Séjour
 1211 Genève 14
 Stephane.Genevay@hcuge.ch

When and how to withdraw glucocorticoid therapy in elderly?
 Glucocorticoid therapy (GCT) is commonly used for the treatment of many chronic diseases. It is prescribed in almost 3% of the population ≥ 70 years old. Numerous short- and long-term side effects can occur even at low doses. GCT should be preceded by screening for and stabilization of disorders that can be aggravated by treatment. During GCT regular monitoring for side effects, adjusting of the treatment to the lowest effective dose and regular re-evaluation of the indication are required. The GC withdrawal protocols are not evidence-based and are chosen essentially according to the risk of reactivation of the treated disorder. The risk of secondary adrenal insufficiency is real but quite low, and does not in itself justify the continuation of a GCT.

La corticothérapie (CT) est fréquemment utilisée de manière prolongée pour le traitement de nombreuses maladies chroniques. Environ 3% de la population âgée de ≥ 70 ans sont concernés. Les effets secondaires des glucocorticoïdes à court et à long terme sont nombreux et peuvent survenir même à faibles doses. Une CT doit être précédée par le dépistage et la stabilisation des pathologies pouvant être aggravées par le traitement. La CT exige un suivi rapproché, la recherche de la dose minimale efficace et la réévaluation régulière de l'indication au traitement. Les protocoles de sevrage sont empiriques et choisis surtout en fonction du risque de réactivation de la maladie de base. Le risque d'insuffisance surrénalienne (IS) secondaire est réel mais faible, et ne saurait justifier le maintien d'une CT.

INTRODUCTION

La corticothérapie (CT) est fréquemment utilisée de manière prolongée pour le traitement de nombreuses maladies chroniques. Environ 1% de la population générale et 3% de la population des personnes ≥ 70 ans sont concernés, avec une durée médiane de traitement d'environ trois ans.¹ Pourtant, la CT est compliquée de nombreux effets secondaires, en particulier chez la personne âgée, pouvant affecter la qualité de vie de manière très significative. Le but de cet article est de discuter les indications de la CT, les effets secondaires, ainsi que les modalités de surveillance et de sevrage. La CT prolongée entraîne une inactivation de l'axe corticotrope, faisant craindre une insuffisance surrénalienne (IS) à l'arrêt du traitement. Ce risque est pourtant faible et ne justifie pas le maintien d'une CT même à faible dose. La poursuite d'une CT doit toujours être justifiée par les besoins du traitement de la maladie sous-jacente.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes (GC) sont largement utilisés en raison de leurs activités anti-inflammatoire et immuno-suppressive. Leurs différents modes d'action dépendent principalement de la dose et sont divisés entre génomique directe, génomique indirecte et non génomique.² Ces différentes voies concourent notamment à une diminution de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α). La modulation de ces cytokines entraîne de nombreux effets dont une action sur l'immunité acquise avec en particulier un effet proapoptotique sur les lymphocytes.³

Les indications les plus fréquentes pour l'emploi de GC sont d'ordre rhumatologique avec, en premier lieu chez la personne âgée, la *Polymyalgia rheumatica* (PMR). Ils sont également utilisés pour d'autres maladies inflammatoires et tumorales (tableau 1). La dose et la durée du traitement varient fortement en fonction de la maladie traitée. Le tableau 2 résume les différentes préparations disponibles, leur puissance et leur durée d'action.



Tableau 1. Utilisations thérapeutiques des glucocorticoïdes dans différentes atteintes systémiques

Rhumatologie <i>Polymyalgia rheumatica</i> <i>Polyarthrite rhumatoïde</i> <i>Vasculites</i> <i>Connectivites</i>	Pneumologie <i>Sarcoidose</i> <i>Asthme</i> <i>Rhinite allergique</i>
Dermatologie <i>Pemphigus</i> <i>Syndrome de Stevens-Johnson</i> <i>Mycose fongoïde</i> <i>Psoriasis</i>	Hématologie <i>Thrombocytopénie essentielle</i> <i>Anémies hémolytiques</i>
Ophtalmologie <i>Kératite</i> <i>Uvête</i> <i>Neuronite optique</i> <i>Herpes zoster ophthalmique</i> <i>Conjonctivite allergique</i>	Gastroentérologie <i>Maladie de Crohn</i> <i>Recto-colite ulcéreuse</i>
Immuno-allergologie <i>Lupus érythémateux systémique</i> <i>Urticaire</i> <i>Dermite de contact</i> <i>Dermite atopique</i> <i>Angioédème</i>	Autres <i>Hépatite chronique active</i> <i>Œdème cérébral</i> <i>Syndromes néphrotiques</i> <i>Greffe d'organe/rejet</i>

EFFETS SECONDAIRES DE LA CORTICO-THÉRAPIE

Les effets secondaires des GC sont nombreux et peuvent toucher pratiquement tous les organes (tableau 3). Leur étude systématique est relativement récente, et de nombreuses controverses persistent car les données émanent souvent d'études non contrôlées. Leur fréquence et leur sévérité varient en fonction de la dose (dès 2,5 mg/j) et de

la durée du traitement. Les plaintes principales lors d'une CT à > 10 mg/j pendant > 18 mois sont la prise pondérale, les atteintes cutanées et les troubles du sommeil.¹ L'acné, la prise pondérale et la cataracte sont significativement associées à de plus longues durées de CT, même à faible dose. Les troubles du sommeil et le risque fracturaire se retrouvent lors d'une CT de plus longue durée (> 90 jours) et leur risque est dose-dépendant même en dessous de 7,5 mg/j.¹

- Les manifestations «cushingoïdes» (prise de poids, obésité tronculaire, hirsutisme, acné) sont généralement asso-

Tableau 3. Effets secondaires associés à la cortico-thérapie⁴⁷

Début précoce, difficilement évitable	
• Labilité émotionnelle	• Prise pondérale
• Augmentation de l'appétit	• Insomnie
Fréquence augmentée chez les patients à risque ou en raison d'un autre traitement concomitant	
• Diabète sucré	• Ulcère gastro-intestinal
• Hypertension	• Acné
Associés à des doses élevées	
• Aspect «cushingoïde»	• Ostéonécrose
• Retard de cicatrisation	• Susceptibilité accrue aux infections
• Myopathie	
Retardés, insidieux, probablement en lien avec la durée de traitement	
• Athérosclérose	• Ostéoporose
• Cataracte	• Atrophie cutanée
• Stéatose hépatique	
Rares et peu prévisibles	
• Glaucome	• <i>Pseudotumor cerebri</i>
• Pancréatite	• Psychose

Tableau 2. Comparaison entre glucocorticoïdes couramment utilisés

	Puissance relative		Dose équivalente (mg)	Demi-vie plasmatique (min)	Demi-vie biologique (h)
	Glucocorticoïdes	Minéralocorticoïdes			
Demi-vie courte					
Cortisol (= hydrocortisone)	1	1	20	90	8-12
Cortisone	0,8	0,8	25	30	8-12
Demi-vie intermédiaire					
Prednisolone	5	0,3	5	200	12-36
Prednisone	4	0,3	5	60	12-36
Méthylprednisolone	5	0	4	180	12-36
Triamcinolone	5	0	4	300	12-36
Demi-vie longue					
Dexaméthasone	25-30	0	0,75	100-300	36-54
Bétaméthasone	25-30	0	0,75	100-300	36-54
Fludrocortisone	10	250	2	200	12-36

ciées à des traitements prolongés ou fortement dosés.

- La CT peut induire ou aggraver un diabète. Les GC augmentent la résistance à l'insuline, augmentent la néoglucogenèse hépatique et la synthèse de glycogène à la faveur de la lipolyse et de la protéolyse qu'ils induisent. Les GC diminuent également la sécrétion d'insuline.⁴ Selon une étude cas-témoins, la CT augmente le risque relatif (RR) de diabète de 2,23 (1,77 pour des doses < 10 mg/j et 10,84 si > 30 mg/j).^{5,6} L'effet hyperglycémiant des GC est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.⁶
- Les GC augmentent aussi le risque d'hypertension artérielle (HTA). Une étude observationnelle de 400 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, exposés pendant > 1 an à des doses de prednisone ≥ 7,5 mg/j, a montré une prévalence d'HTA fortement augmentée (OR 2,57).⁷
- La maladie de Cushing s'associe à une dyslipidémie attribuée à l'hypercorticisme.⁸⁻¹⁰ La dyslipidémie n'est pourtant pas retrouvée chez les patients bénéficiant d'une CT. Il est même possible que la CT corrige la baisse du HDL-cholestérol induite par la maladie sous-jacente.^{11,12}
- La présence de multiples facteurs de risque suggère une augmentation du risque cardiovasculaire. Des études de population ont confirmé une augmentation marquée du risque d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de mortalité cardiovasculaire (OR > 2) pour des doses > 7,5 mg/j en équivalents prednisone.^{13,14} Il s'agit néanmoins d'études observationnelles et ce risque pourrait au moins, en partie, être attribué à la maladie inflammatoire sous-jacente.¹⁵
- Les GC induisent une ostéoporose secondaire et augmentent le risque de fracture, en particulier au niveau vertébral.¹⁶ La perte osseuse est d'environ 3% par an au niveau vertébral. Le risque de fracture est de 15-25% à un an, aussi bien chez les hommes que les femmes.¹⁷⁻¹⁹
- Des complications psychiatriques légères à modérées, voire sévères, sont décrites chez 28% et 6% des patients traités.²⁰ L'humeur euphorique et l'hypomanie sont fréquemment présentes en début de traitement, alors que les symptômes dépressifs, les troubles du sommeil et de la cognition prédominent lors de CT prolongées.²¹ Il s'agit de symptômes peu spécifiques qui peuvent aussi être attribués aux pathologies associées, la CT n'étant dans ce cas qu'un facteur aggravant.^{21,22} Le début, la sévérité et la durée des symptômes psychiatriques cortico-induits sont peu prévisibles²³ mais sont corrélés avec la dose.²⁴ Une association entre hypo-albuminémie (témoignant d'une malnutrition) et psychose cortico-induite a été décrite.²⁵
- La fréquence d'infections est augmentée par la CT, en particulier à des doses > 10 mg/j de prednisone. Le taux d'hospitalisations pour bronchopneumonie est par exemple plus élevé chez les patients avec PR traités par CT que chez ceux traités par méthotrexate ou anti-TNF- α .²⁶
- L'atrophie cutanée et la fonte musculaire sont particulièrement préoccupantes en gériatrie. Il est probable que leur fréquence soit sous-estimée car ces complications sont difficiles à évaluer et à quantifier dans les études de suivi. Une CT topique ou systémique peut aggraver l'atteinte cutanée associée à l'avancée en âge (dermatoporose). Cette dermatoporose peut se compliquer de lacerations, d'escharres, ou d'hématomes.²⁷ Les cataractes sont fréquentes

lors de CT à > 10 mg de prednisone pendant > 1 an. Elles se présentent typiquement au niveau subcapsulaire postérieur. Leur progression est lente et peut se stabiliser lors de la diminution de la CT.²⁸ Les GC peuvent également augmenter la pression intraoculaire chez des patients prédisposés au glaucome.²⁹

Les effets secondaires de la CT sont donc nombreux, difficiles à prédire et même à diagnostiquer. Ils peuvent survenir même à des doses dites «substitutives». La question de la poursuite de la CT doit donc être régulièrement reposée.

SEVRAGE D'UNE CORTICOOTHÉRAPIE

Quand arrêter une corticothérapie?

La réactivation de la maladie de base représente le principal risque clinique lors du sevrage des GC et est donc le principal obstacle à tout sevrage de corticoïdes. Lors de l'introduction d'une CT, il est nécessaire de planifier, dès le départ, le schéma dégressif idéal qui conduira à un sevrage complet.

Dans une population gériatrique, la PMR est un exemple typique. La CT est débutée en moyenne à 15 mg/j et l'arrêt est prévu après environ 12-24 mois. Un sevrage plus rapide comporte un risque important de récidive (RR 4,2).^{30,31} Lors de PMR «résistant au sevrage», après avoir éliminé un syndrome paranéoplasique, il est conseillé d'introduire un traitement immunosupresseur (en général le méthotrexate), afin de tenter à nouveau un sevrage complet. Ce n'est qu'en cas d'échec que l'on gardera le patient sous GC à doses minimales, 2-3 mg/j de prednisone pouvant suffire.

Dans d'autres maladies, comme la polyarthrite rhumatoïde, la position de la CT est plus ambiguë. Il est maintenant acquis qu'une CT à faible dose possède un effet modulateur de fond, entraînant une diminution des érosions articulaires. On pourrait donc être tenté de la conserver. Cependant, d'autres traitements de fond semblent avoir un rapport coût-bénéfice meilleur que la CT. Il est donc recommandé d'utiliser la CT au minimum, le temps qu'un autre traitement de fond soit efficace ou pour traiter une poussée.³² Elle sera donc introduite à la dose la plus faible nécessaire et sera diminuée dès que possible. En cas de difficultés de sevrage, le traitement de fond devra être modifié ou intensifié.

Insuffisance surrénalienne

La production physiologique de cortisol par le cortex surrénalien, estimée à environ 20 mg/j (équivalent à 15-25 mg/j d'hydrocortisone et à 5-7 mg/j de prednisone), est sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS).³³ L'hypothalamus sécrète le facteur de libération des corticotropines (*corticotropin-releasing factor* (CRH)), qui stimule la libération de l'hormone adrénocorticotropique (ACTH) par l'hypophyse antérieure, qui à son tour active la production de cortisol par le cortex surrénalien. La production de CRH et d'ACTH est l'objet d'un rétrocontrôle par le cortisol circulant. Une CT à doses supraphysiologiques entraîne une suppression de la production de CRH et d'ACTH, menant à terme à une inactivation, voire



une atrophie du cortex surrénalien. Cette suppression de l'axe HHS entraîne un risque d'IS à l'arrêt du traitement. Les signes et symptômes évocateurs sont l'asthénie, l'anorexie, la perte pondérale associées à une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une tendance à l'hypoglycémie.

La suppression de l'axe HHS par la CT dépend de la durée et de la dose du traitement, ainsi que de la demi-vie, de la fréquence d'administration et du type de préparation de GC utilisé. Un traitement, même à hautes doses mais d'une durée limitée (<10 jours), tout comme l'administration matinale de molécules de courte demi-vie ou alternée (un jour sur 2), influencerait moins l'axe HHS (tableau 2).³⁴ Une fois l'axe HHS bloqué, sa réactivation se fait de manière lente et progressive à partir de la reprise de la fonction hypothalamique et hypophysaire (entre cinq à neuf mois de l'arrêt de la CT); la normalisation de la réponse surrénalienne prend entre neuf et douze mois. La normalisation complète de l'axe HHS peut mettre jusqu'à 12-16 mois après l'arrêt du traitement.³⁵

La CT est considérée comme la cause la plus fréquente d'IS secondaire. L'incidence exacte de cette entité est difficile à estimer. Néanmoins, le peu de cas rapportés dans la littérature est probablement le reflet d'une incidence faible. Dans une revue de cas des années 1990, l'IS aiguë chez des malades ayant récemment arrêté une CT se confirmait comme un événement rare, souvent associé à des situations de stress (maladie aiguë ou intervention chirurgicale).³⁶ Chez les patients récemment sevrés d'une CT, l'incidence de complications périopératoires possiblement liées à une IS a été rapportée dans la littérature entre 0,015% (1 patient sur 6947 soumis à des procédures chirurgicales urologiques)³⁷ et 0,1% (5 patients sur 4364 soumis à une chirurgie cardiaque).^{38,39} Une étude randomisée en double aveugle, chez des patients sous GC au long cours et ayant une réponse négative au test au synacthène, n'a pas montré de différence d'évolution per et postopératoire entre les patients bénéficiant d'une majoration du traitement d'hydrocortisone et ceux recevant leur traitement habituel.⁴⁰

Modalités de sevrage

Il n'y a pas d'étude bien contrôlée définissant la meilleure stratégie de sevrage des GC. Les recommandations que l'on trouve dans la littérature sont empiriques. Sur la base d'avis d'experts, un schéma de sevrage rapide (2-4 semaines) ou lent (plusieurs mois) est proposé en fonction de la probabilité de suppression de l'axe HHS (tableau 4).^{32,41,42}

Les indications à une évaluation biochimique de l'axe HHS sont rares. La cortisolémie basale, éventuellement complétée par un test court au synacthène, est la procédure la plus couramment utilisée. Ce test présente une bonne corrélation avec la réponse surrénalienne au stress clinique. L'évaluation biochimique n'est pas nécessaire lors de l'arrêt d'une CT brève, ou, au contraire, en cas de CT prolongée et/ou à fortes doses, dans lesquelles la suppression de l'axe est très probable. Elle est surtout préconisée chez des personnes âgées et fragiles, en cas de CT prolongée à doses intermédiaires (prednisone 10-20 mg/j), ou si un sevrage abrupt s'avère nécessaire. L'axe HHS est considéré comme normal si le cortisol basal est >550 nmol/l et supprimé si <85 nmol/l ; entre 85 et 550 nmol/l un test court au synacthène est indiqué (figure 1). D'autres tests de l'axe HHS existent, mais sont très rarement utilisés du fait de leur complexité ou de leurs risques. En cas d'IS, la CT sera à continuer, même à augmenter en cas de situations de stress telles qu'une intervention chirurgicale ou une maladie aiguë (tableau 5).⁴³

SUIVI DE LA CORTICOOTHÉRAPIE AU LONG COURS, IMPLICATIONS CHEZ LE SUJET Âgé

Un bilan soigneux avant traitement est nécessaire, d'autant plus que la personne âgée est plus fréquemment atteinte de pathologies associées. Il permettra le traitement, la stabilisation ou la surveillance accrue de pathologies associées, potentiellement aggravées par la CT (figure 2). Ce bilan portera en particulier sur la TA, la glycémie, la recherche d'un ulcère gastrique et les pathologies oculaires.³²

Tableau 4. Schéma de sevrage des corticoïdes³²

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Etat de l'axe HHS	Test au synacthène	Schéma de sevrage
Supprimé <ul style="list-style-type: none">Prednisone 20 mg/j pendant > 3 semainesCorticoïdes administrés le soir pendant > 3 semainesAspect «cushingoïde»	Non	Lent selon dose de départ (en équivalent prednisone): <ul style="list-style-type: none">> 60 mg: -10 mg /1-2 semaines60-20 mg: - 5 mg/1-2 semaines20-10 mg: - 2,5 mg/1-2 semaines10-5 mg: - 1 mg/1-2 semaines< 5 mg: - 0,5 mg/1-2 semaines
Suppression improbable <ul style="list-style-type: none">Corticoïdes < 3 semaines	Non	Rapide <ul style="list-style-type: none">Quelle que soit la dose initiale de prednisoneDiminuer à 10 mg en 1 semaine si bien toléréDiminuer à 5 mg/j2,5/5 mg/j pendant 2-4 semaines puis stop
Risque de suppression intermédiaire <ul style="list-style-type: none">Prednisone 10-20 mg/j > 3 semainesPatients fragiles et/ou âgés	Oui si stress aigu ou nécessité d'arrêt brutal	Lent

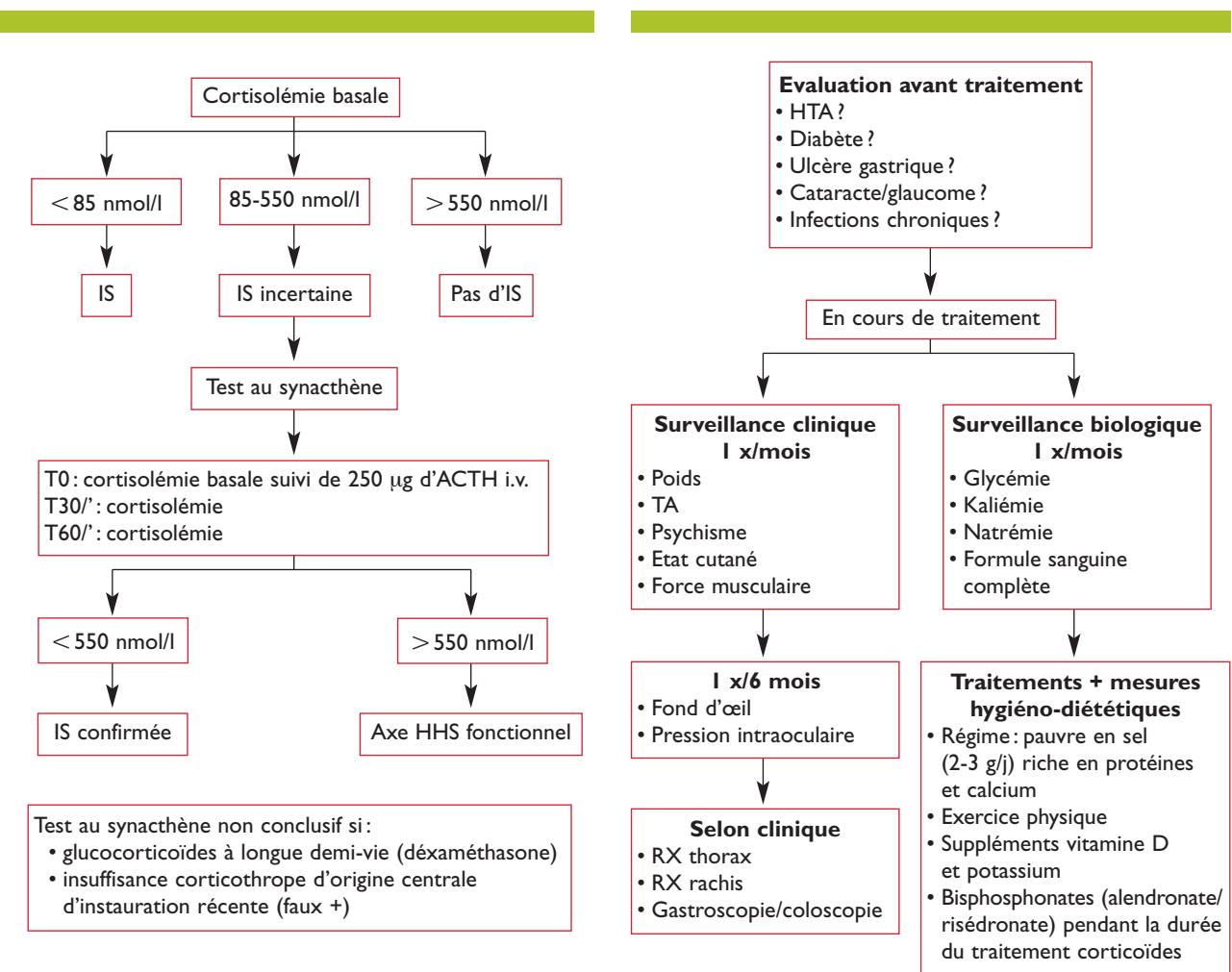


Figure 1. Evaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS)

IS : insuffisance surrénalienne ; ACTH : hormone adrénocorticotropique.

Au cours d'une CT, la surveillance doit porter, entre autres, sur la thymie, le poids, la pression artérielle, le bilan lipidique, les glycémies, la pression oculaire, la présence d'œdèmes périphériques, l'état cutané et musculaire. Un régime pauvre en sel et riche en protéines semble logique pour prévenir l'HTA, le catabolisme cutané, musculaire et osseux, bien que l'efficacité de cette démarche n'ait pas été démontrée.

Figure 2. Suivi de patient sous corticothérapie au long cours

Pour la réduction du risque fracturaire, un traitement de calcium (1000-1500 mg/j) et de vitamine D (25-OH vitamine D, 800 UI/j) doit être introduit en conjonction avec une incitation à l'activité physique. Les bisphosphonates sont ajoutés pendant toute la durée de la CT, chez tous les patients traités. La perte osseuse survenant très rapidement à l'instauration de la CT, ces mesures doivent être instaurées sans retard.⁴⁴⁻⁴⁶ En cas d'HTA, un traitement

Tableau 5. Adaptation de la corticothérapie selon l'intensité du stress³²

Intensité du stress	Situations	Adaptations recommandées
Stress minime	• Infection minime sans fièvre, intervention dentaire en anesthésie locale	Pas d'adaptation
Stress mineur	• Maladie subfœbrile (< 38,5°C), chirurgie de parois, traumatisme léger (entorse)	Dose totale équivalente à 25 mg d'hydrocortisone ou 2 x la dose habituelle le jour de l'intervention
Stress modéré	• Maladie sévère avec fièvre (> 38,5°C ; type pneumonie) • Chirurgie vasculaire, orthopédique, cholécystectomie	50-75 mg d'hydrocortisone ou 3 x la dose habituelle pendant 48 heures à partir du jour de l'intervention
Stress majeur	• Chirurgie lourde, cardiaque, choc septique	100-150 mg/24 heures (50 mg 4 x/j) d'hydrocortisone à débuter 2 heures avant l'intervention et à poursuivre pendant 48-72 heures



d'hydrochlorothiazide peut se révéler utile car il diminue les pertes urinaires de calcium liées aux corticoïdes.

CONCLUSION

Une CT doit être introduite, titrée puis interrompue sur la base de critères individualisés, mais sur la base d'un plan de traitement préétabli. Une CT à hautes doses et de courte durée (moins de 10-15 jours) comporte peu de risques. Par contre, un traitement de plus longue durée, même faiblement dosé, s'associe à de nombreux risques d'effets secondaires. Un sevrage doit être tenté dès que l'objectif thérapeutique est atteint ou après l'introduction d'un traitement de remplacement efficace. Le risque d'insuffisance surrénalienne est réel, mais faible. Les protocoles de sevrage se basent sur les recommandations d'experts et ne sont souvent pas consensuels. Néanmoins, ce qui doit dicter la marche à suivre est la durée et la dose de départ du traitement corticoïde ainsi que le risque de réactivation de la maladie de base.

Implications pratiques

- L'indication de toute corticothérapie devrait être réévaluée à chaque consultation
- La décision d'arrêt de la corticothérapie et les modalités de sevrage se basent avant tout sur les risques de réactivation de la maladie traitée
- L'insuffisance surrénalienne, bien que possible, reste une complication relativement rare du sevrage de la corticothérapie (incidence entre 0,015 et 0,1%)
- Une corticothérapie de longue durée doit prévoir un suivi clinique et biologique rapproché, ainsi que la mise en place de mesures de prévention des complications osseuses, métaboliques, cutanées et psychologiques

Bibliographie

- 1 ** Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006; 55:420-6.
- 2 Kirwan J, Power L. Glucocorticoids: Action and new therapeutic insights in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:233-7.
- 3 * Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000;18:309-45.
- 4 Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997;100:2094-8.
- 5 Gurwitz JH, Bohr RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:97-101.
- 6 * Jannet-Lamotte MF, Raccah D. Management of diabetes during corticosteroid therapy. *Presse Med* 2000; 29:263-6.
- 7 * Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalino-glu A, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:72-5.
- 8 Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-602.
- 9 Taskinen MR, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:619-26.
- 10 Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: Shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocr J* 1996;43:645-55.
- 11 * Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis – the Third national health and nutrition examination survey. *J Rheumatol* 2005;32:2311-6.
- 12 Choi HK, Seeger JD. Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: The Third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2005;53: 528-35.
- 13 Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
- 14 Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90:859-65.
- 15 Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
- 16 Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:370-5.
- 17 Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129-37.
- 18 Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
- 19 Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
- 20 Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord* 1983;5:319-32.
- 21 * Bolanos SH, Khan DA, Hanczyk M, et al. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:500-5.
- 22 Wolkowitz OM. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:233-55.
- 23 Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 1361-7.
- 24 Naber D, Sand P, Heigl B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:25-31.
- 25 Chau SY, Mok CC. Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2003;61:104-7.
- 26 Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: Associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
- 27 Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: A chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. *Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. Dermatology* 2007;215:284-94.
- 28 Skalka HV, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1773-7.
- 29 Francois J. Corticosteroid glaucoma. *Ophthalmologica* 1984;188:76-81.
- 30 * Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS, et al. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2005;32:65-73.
- 31 Holland EG, Taylor AT. Glucocorticoids in clinical practice. *J Fam Pract* 1991;32:512-9.
- 32 ** Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
- 33 Esteban NV, Loughlin T, Yerger AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39-45.
- 34 Henzen C, Suter A, Lerch E, et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;355:542-5.
- 35 Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
- 36 Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194-204.
- 37 Mohler JL, Michael KA, Freedman AM, et al. The evaluation of postoperative function of the adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:551-6.
- 38 Alford WC, Meador CK, Mihalevich J, et al. Acute adrenal insufficiency following cardiac surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:489-93.
- 39 * Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:367-83.
- 40 Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery* 1997;121:123-9.
- 41 Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:751-78.
- 42 Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in



critical illness. *J Intensive Care Med* 2007;22:348-62.

43 Kirwan JR, Hickey SH, Hallgren R, et al. The effect of therapeutic glucocorticoids on the adrenal response in a randomized controlled trial in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1415-21.

44 Canalis E, Mazzotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.

45 Crandall C. Risedronate: A clinical review. *Arch Intern Med* 2001;161:353-60.

46 ** Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *European corticosteroid-induced osteoporosis treatment study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.

47 McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:131-7.

* à lire

** à lire absolument