

# Insuffisance surrénalienne cortico-induite, Vers un réduction de la toxicité des corticoïdes

S. ABDELLAOUI, A. BOUKABOUS,  
B. BENGANA, S. LEFKIR-TAFIANI,  
Service de Rhumatologie,  
CHU Issaad Hassani, Beni Messous Alger.

## Résumé

Les corticothérapies prolongées sont considérées comme la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne (IS) secondaire. Néanmoins, l'incidence réelle de l'insuffisance surrénalienne cortico-induite (ISCI) reste inconnue et semble surestimée. Le test au Synacthène est un bon test d'évaluation de la réserve surrénalienne mais prédit mal le risque d'insuffisance surrénalienne clinique. Sa corrélation avec la réponse surrénalienne au stress est bonne contrairement à ce qu'il en est de la corrélation avec les événements cliniques. Les modalités d'arrêt d'une corticothérapie prolongée sont hétérogènes, non consensuelles et n'ont jamais été évaluées scientifiquement. Plusieurs études ont montré que la nécessité d'une supplémentation en hydrocortisone lors de périodes de stress était probablement surestimée et qu'elle n'était la plupart du temps pas nécessaire. Des études prospectives seraient nécessaires pour évaluer l'incidence réelle de l'ISCI et pour proposer la meilleure prévention de cet effet indésirable du traitement, mais sont difficilement réalisables. L'éducation des patients et des médecins doit donc être privilégiée.

### >>> Mots-clés

Insuffisance surrénalienne cortico-induite, maladies rhumatismales, polyarthrite rhumatoïde, corticothérapie au long cours, sevrage cortisonique.

### Introduction

L'insuffisance surrénale, qu'elle soit primitive ou secondaire, est une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1/10.000 [1]. En endocrinologie, la corticothérapie est considérée de longue date comme "la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénalienne secondaire" même s'il n'y a pas dans la littérature, de données permettant d'apprécier sa fréquence réelle [1,2]. Par ailleurs, l'administration de glucocorticoïdes (GC) dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite

## Abstract

Extended corticosteroid therapy is considered the most common cause of secondary adrenal insufficiency (IS). However, the actual incidence of adrenal corticosteroid insufficiency (ISCI) remains unknown and seems to be overestimated. The Synacthene test is a good test to assess the adrenal reserve but does not well predict the risk of clinical adrenal insufficiency. Its correlation with the adrenal stress response is good, unlike the correlation with clinical events. The methods for stopping prolonged corticosteroid therapy are heterogeneous, non-consensual and have never been scientifically evaluated. Several studies have shown that the need for hydrocortisone supplementation during times of stress is probably overestimated and most of the time it was not necessary. Prospective studies would be needed to assess the real incidence of ISCI and to suggest the best prevention of this treatment side effect but are difficult to achieve. Patients and doctors education should therefore be given priority.

### >>> Key-words

Post cortisonic adrenal insufficiency, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, long-term corticotherapy, cortisonic withdrawal.

rhumatoïde, maladies systémiques) en monothérapie est quasi-constante, et plus de la moitié des patients sous traitement de fond antirhumatismal (DMARD) ou inhibiteurs du facteur de nécrose tumoral (TNF) ou Rituximab (anti-CD20), prennent aussi des GC oraux [3]. De ce fait, le risque d'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie reste une préoccupation importante pour l'endocrinologue et le rhumatologue. La possibilité de survenue d'une insuffisance surrénalienne secondaire

aiguë chez des malades ayant arrêté récemment un traitement par corticoïdes a été rapportée dès le début de leur utilisation dans les années 1950 [4,5]. Les cas déclarés restent néanmoins très rares, malgré des modalités de sevrage de la corticothérapie très hétérogènes.

### Physiopathologie

L'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie est une insuffisance corticotrope hypophysaire ou surrénalienne haute, ou "secondaire" à une dose supérieure à 5 mg d'équivalent prednisone par jour, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamo-hypophysaire avec inhibition de la sécrétion d'ACTH. Le déficit chronique en ACTH est lui-même secondairement responsable d'une atrophie surrénalienne [6]. Après l'arrêt d'une corticothérapie, le premier paramètre qui se normalise est l'ACTH, plusieurs mois avant le cortisol basal. Même après la normalisation de ces paramètres, les tests de stimulation peuvent montrer une hyporéactivité de l'axe hypophyso-hypothalamo-surrénalien jusqu'à un an à 18 mois après l'arrêt du traitement (figure 1,2) [7,8].

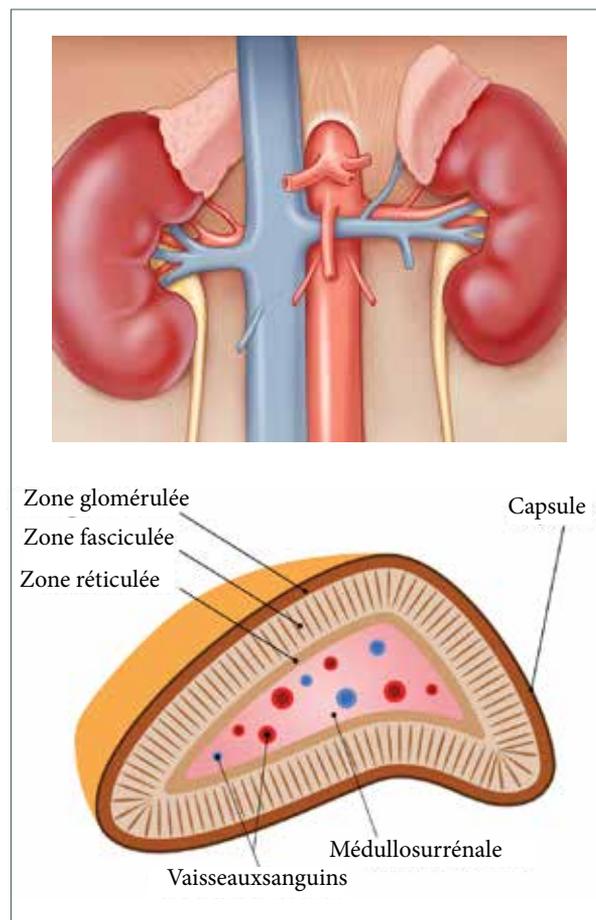


Figure 1 : Anatomie de la glande surrénale

### Effets des glucocorticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde

Les bienfaits des traitements par GC dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ont été démontrés dans de nombreuses études.

CAMERA-II est un essai randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle qui a étudié les bénéfices d'une thérapie combinée de méthotrexate (MTX) et de prednisone à faible dose, chez des patients présentant une PR récente. Le groupe témoin a reçu du MTX et un placebo. Après deux ans, les érosions articulaires étaient moins importantes, la vitesse de sédimentation (VS) inférieure et l'amélioration du score moyen du questionnaire de santé HAQ (Health Assessment Questionnaire) plus importante dans le groupe MTX/prednisone, toutes ces différences étant statistiquement significatives [9].

Outre l'activité de la maladie, l'impact du traitement par GC sur la progression radiographique de la PR a également été étudié.

Une méta-analyse Cochrane a inclus 15 études sur un ou deux ans. La moyenne de toutes les études a fait apparaître une différence de moyenne standardisée (DMS) en faveur du traitement par GC aussi bien après un an qu'après deux ans. Il est ainsi démontré que les GC ont des propriétés de préservation des articulations dans la PR [10].

Les recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR) préconisent d'associer les GC à faible dose avec un ou plusieurs DMARD conventionnels synthétiques (csDMARD) dans la première phase de traitement de la PR. Au bout de six mois, la dose de GC doit être réduite aussi rapidement que possible [11].

### Sécurité et risque individuel du traitement au long cours par glucocorticoïdes

En dépit des effets positifs mentionnés précédemment pour les patients atteints de PR ou autre maladie inflammatoire. Les GC restent controversés en raison de leurs caractéristiques de sécurité. Il est bien établi que le risque d'effets indésirables (EI) des traitements par GC dépend du dosage et de la durée de prise, mais également des facteurs de risque propres au patient.

Certaines affections particulièrement indésirables peuvent être causées par les GC, notamment altérations du métabolisme du glucose/diabète sucré, infections, modifications de la densité minérale osseuse (DMO) et maladies cardiovasculaires (MCV) [12]. Il est nécessaire d'évaluer individuellement les risques des patients lorsqu'un traitement par GC de longue durée est envisagé. Un système de mesure doit être développé pour pouvoir démontrer la réduction de la toxicité des GC, c'est

ce qu'on fait Miloslavsky et al. Leur indice de toxicité des GC (GTI, Glucocorticoid Toxicity Index) couvre 20 domaines et 54 points classés en listes [12]. La création de cet indice était indispensable pour pouvoir évaluer de manière significative les éventuels EI causés par les GC.

### Présentation clinique

La présentation clinique de l'insuffisance surrénalienne secondaire est aspécifique et souvent pauci-symptomatique. Elle diffère de l'insuffisance surrénalienne primaire par l'absence de mélanodermie et des signes dus au déficit en minéralo-corticoïdes. Les manifestations d'appel peuvent être trompeuses et prises à tort pour une rechute de la maladie inflammatoire de base imposant la corticothérapie : fatigue, anorexie, nausées, myalgies, arthralgies, pâleur, etc.

La clinique est encore plus trompeuse, s'agissant de malades qui présentent des signes physiques d'hypercorticisme iatrogène. Tableau clinique à évoquer dans un contexte de syndrome de sevrage aux corticoïdes qui peut apparaître lors de la décroissance rapide ou l'arrêt brutal d'une corticothérapie à des doses journalières supra-physiologiques. Lors d'une décompensation aiguë à l'occasion d'un "stress" (tableau 01), le diagnostic peut être difficile et peut mettre en jeu le pronostic vital : abdomen "pseudo-chirurgical", vomissements, fièvre, hypotension, hypoglycémie, déshydratation. Ce tableau clinique cède à l'augmentation ou la réintroduction des corticoïdes [13,14].

Tableau 01 : Substitution de GC lors d'un stress

Intensité du stress	Modalités de supplémentation
Minime : Infection mineure sans fièvre	Pas de supplémentation-traitement habituel
Mineure : chirurgie des hernies, des yeux, traumatisme	Dose totale équivalente à 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone le jour de l'intervention
Modérée : procédures orthopédiques, cholécystectomie, maladies sévères	Hémisuccinate d'hydrocortisone 50-75 mg pendant 2 jours
Majeure : chirurgie digestive lourde, chirurgie cardiovasculaire	Hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg/6 h débutée 2 h avant l'intervention, poursuivie pendant 72 h

Peut-on prédire l'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie ou l'exclure ? Et comment la diagnostiquer ?

En dehors d'une situation aiguë, plusieurs auteurs recommandent le dosage du cortisol basal en première intention et plusieurs valeurs ont été proposées pour affirmer ou exclure le diagnostic d'insuffisance surrénalienne post-corticothérapie.

D'après Dorin et al., une cortisolémie inférieure à 30 g/L affirmerait le diagnostic, et supérieure à 190 g/L l'éliminerait ; alors que pour Arafah les seuils sont différents (respectivement <50 g/L et >130 g/L) [15,16]. Les autres cas avec une cortisolémie basale entre ces valeurs nécessitent le recours à des tests dynamiques pour établir le diagnostic. Il n'y a aucun intérêt au dosage, de la cortisolurie dès 24 heures, encore utilisé en pratique courante.

On dispose de plusieurs tests dynamiques pour évaluer l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (figure 2), mais leur valeur diagnostique dans l'insuffisance surrénalienne secondaire reste controversée. Le "gold standard" des tests de stimulation reste le test de l'hypoglycémie insulinique.

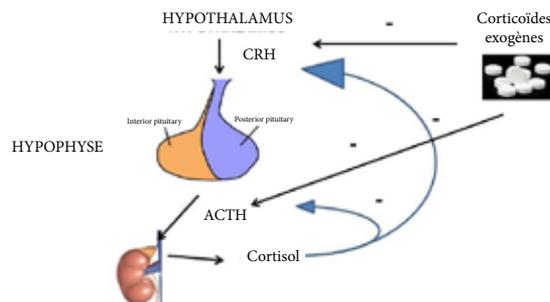


Figure 2 : Physiopathologie de L'IS

Malgré sa performance diagnostique, ce test est potentiellement dangereux. Le test au Synacthène® (cosyntropin) a été introduit il y a 45 ans devant les inconvénients et les limites des tests de référence [17]. Il représente pour la majorité des auteurs la meilleure alternative dans l'exploration de l'insuffisance surrénalienne.

Il a l'avantage de la simplicité de réalisation et une bonne corrélation des résultats aux autres tests. Son inconvénient majeur est représenté par le fait qu'il explore seulement la réactivité surrénalienne et non pas le reste de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien.

Le plus utilisé dans la pratique courante est le test au Synacthène® dit "standard" (TSS). Il utilise 250 µg de Synacthène®, dose largement supra-physiologique (pharmacologique), ce qui rend difficile l'interprétation de la "normalité" de la réactivité de la surrénale à un stimulus physiologique.

C'est pour cette raison qu'en 1991 a été proposé le test au Synacthène® "faible dose" ou "low dose" (LDS) qui utilise chez l'adulte la dose de 1 µg, beaucoup plus proche des concentrations physiologiques [18].

D'après la méta-analyse réalisée en 2008 qui comparait

les deux tests au Synacthène, le LDS aurait des meilleurs résultats que le TSS dans le diagnostic de l'insuffisance surrénalienne secondaire [19]. Il n'existe pas de consensus réel quant au moment optimal du prélèvement du cortisol après l'injection de Synacthène à 30 ou à 60 minutes. Il existe en revanche un accord unanime sur le fait que l'élément essentiel dans l'interprétation du test est le pic de cortisol et non pas l'augmentation relative [20].

Les nouveaux immunodosages sont, en effet, plus spécifiques grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux (vs polyclonaux). Cette technique diminue la réactivité croisée non spécifique aux autres métabolites (ou pré-curseurs) du cortisol conduisant à un dosage plus précis comparé aux anciens immunodosages.

Des études complémentaires menées sur de larges cohortes de patients sont indispensables pour pouvoir réévaluer le seuil pertinent de cortisolémie lors du test au Synacthène.

Les nouveaux immunodosages n'étant pas répandus de manière uniforme dans tous les laboratoires, les cliniciens doivent donc s'informer auprès de leur biologiste pour l'interprétation correcte des tests réalisés en fonction du seuil spécifique recommandé pour chaque immunodosage.

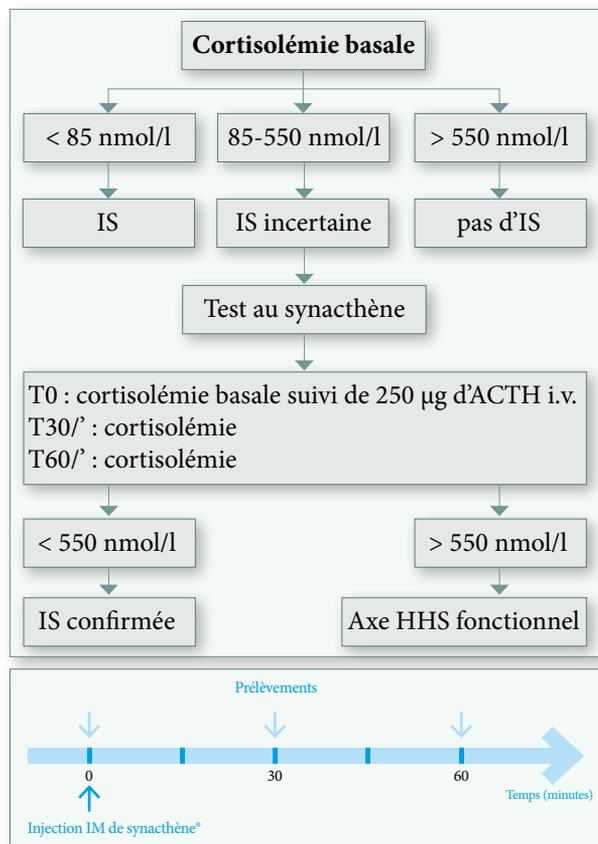


Figure 2 : Algorithme évaluant la fonction hypothalamo-hypophysaire-surrénalienne

### Comment gérer l'arrêt de la corticothérapie

La conduite à tenir au moment du sevrage d'une corticothérapie ne fait à l'heure actuelle l'objet d'aucun consensus [21,22].

Les recommandations de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) de 2015, stipulent qu'au-delà de 3 mois de corticothérapie, le risque d'IS, bien que faible, existe, sans que des facteurs prédictifs aient été clairement identifiés.

La SFE note que les patients et leurs médecins doivent être informés de ce risque, qui est évalué au cas par cas, en fonction de la durée du traitement, de la dose cumulée et des signes cliniques d'IS après l'arrêt du traitement.

À l'arrêt de la corticothérapie, le dépistage de l'IS est le même que dans les autres circonstances : cortisolémie à 8h ± sous Synacthène immédiat en fonction de la valeur retrouvée.

S'il existe une IS, un relais est fait par Hydrocortisone et il faudra tester de nouveau la fonction surrénalienne, et là encore aucune recommandation n'existe quant au délai avec lequel les dosages doivent être répétés.

Dans la méta-analyse de Broersen et al. [23], chez les patients insuffisants surrénaliens, les dosages étaient réalisés 6 mois plus tard pour les corticothérapies de plus d'un an, avec persistance d'une IS dans 56,4% des cas. Habituellement, l'IS récupère en moins d'un an.

Au delà, une autre cause d'insuffisance corticotrope mérite d'être recherchée.

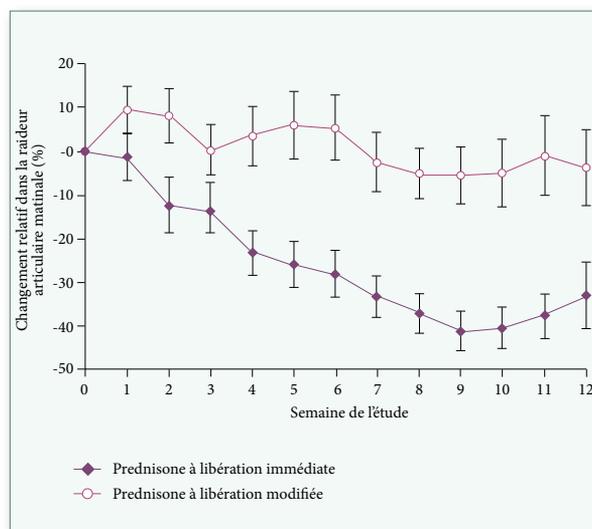


Figure 3 : Changements concernant la raideur matinale après le début d'un traitement par prednisone à libération immédiate et par prednisone à libération modifiée dans l'étude CAPRA-1

Nouveaux concepts destinés à réduire la toxicité des GC Prednisone à libération modifiée et rythme circadien de la PR

Le rythme circadien de la sécrétion endogène de GC est bien connu et des études récentes ont également démontré l'existence de rythmes circadiens dans les maladies rhumatismales. Le pic matinal de cortisol endogène (autour de 8h) semble n'être que la réponse à un pic antérieur d'hormones pro-inflammatoires telles que l'interleukines-6 (IL-6), qui sont associées au moins sur le plan temporel comme la survenue de la raideur matinale au cours de la PR [24].

La prednisone à libération modifiée (MR-prednisone) a été développée pour ces schémas particuliers. Libérant ses GC à faible dose quatre heures après l'administration, elle doit être prise autour de 22h. La prednisone ainsi libérée à 2h du matin, est supposée réduire plus efficacement à la fois les symptômes et la concentration sérique de l'IL-6.

L'étude randomisée CAPRA-1 a été conçue pour comparer les effets de la MR-prednisone à ceux de la prednisone conventionnelle à libération immédiate : 88 sujets sous GC depuis au moins 3 mois et présentant des raideurs

matinales d'au moins 45 minutes ont été randomisés pour recevoir soit MR-prednisone, soit prednisone à libération immédiate, et les auteurs concluent que la MR-prednisone apporte une amélioration par rapport au corticoïdes conventionnels dans le traitement de la PR (figure 3) [25].

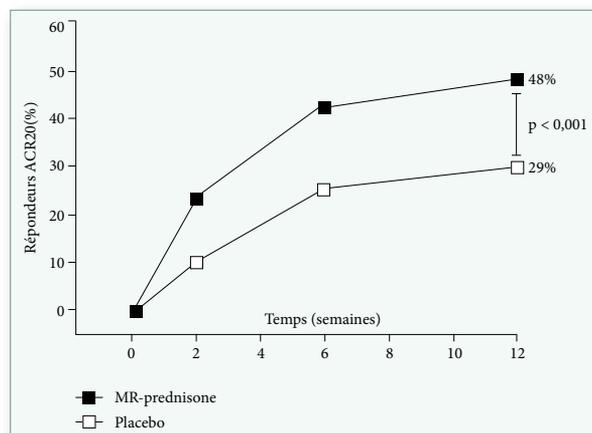


Figure 4 : Taux de réponse de l'American College of Rheumatology ACR pour les groupes prednisone à libération modifiée et placebo dans l'étude CAPRA-2

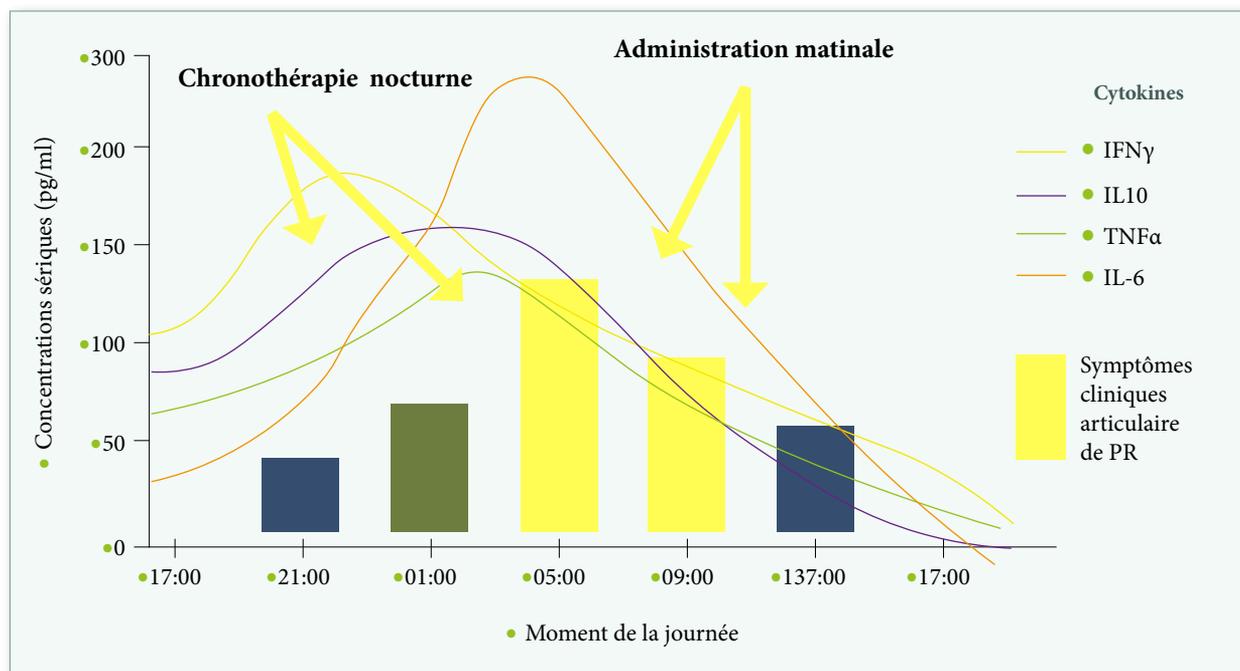


Figure 5 : La prévention de la régulation positive nocturne de l'activité des cellules immunitaires dans la PR

Dans un autre essai randomisé en double aveugle (CA-PRA-2), des patients ont été randomisés pour recevoir 5 mg de MR-prednisone ou un placebo. Après 12 semaines de traitement, les taux de réponse ACR20 et ACR50 du groupe MR-prednisone étaient significativement supérieurs au groupe placebo (48% contre 29% et 22% contre 10%) (figure 4) <sup>[26]</sup>, les résultats indiquent aussi que la MR-prednisone présente un faible risque acceptable de nocivité. Cela étant, la MR-prednisone n'est actuellement disponible qu'en Allemagne, en Italie, en Suisse et aux États-Unis.

Les symptômes articulaires matinaux de la PR sont liés à l'activation circadienne nocturne de la réponse immunitaire inflammatoire. Il a été démontré que la prévention des poussées et le traitement de l'activité des cellulaires immunitaires étaient plus efficaces lorsque les GC exogènes étaient disponibles au milieu de la nuit.

Les résultats positifs observés chez les patients recevant de la MR-prednisone nocturne avec chronothérapie à faible dose semblent applicables à d'autres agents thérapeutiques. Ayant été établi que les douleurs, la raideur et l'incapacité fonctionnelle associées à la PR sont maximales tôt le matin, il est désormais évident que la prévention de l'élévation des cytokines pro-inflammatoires par une administration de GC pendant la nuit est plus efficace que le traitement matinal des symptômes établis, y compris par des AINS et des DMARD, comme l'indiquent les résultats encourageants de la prise nocturne quotidienne du méthotrexate <sup>[29]</sup>.

Ainsi le concept de chronobiologie/chronothérapie devrait être introduit dans les recommandations sur les essais destinés à l'homologation de nouveaux traitements pour la PR (figure 5) <sup>[30]</sup>.

### CG liposomiaux

Strehl et al., indiquent que des essais menés sur GC encapsulés dans les liposomes, très petites vésicules délimitées par une double couche phospholipide, ont eu des résultats encourageants, ce qui devrait réduire les EI des GC <sup>[27]</sup>.

### Agonistes dissociés du récepteur des GC

En s'appuyant sur l'hypothèse que le niveau cellulaire des effets génomiques des CG peut être subdivisé en transactivation et transrépression, le premier censé être la principale cause des effets indésirables et le second, responsable de la plupart des effets anti-inflammatoires ; les agonistes dissociés du récepteur des GC ont été développés, une étude de phase 2 menée sur le PF-04171327

ou le fosdagrocoibat 25 mg a montré une amélioration significativement plus importante que le groupe prednisone 5 mg <sup>[28]</sup>.

### Pompes sous-cutanées d'hydrocortisone

L'utilisation des pompes sous-cutanées d'hydrocortisone est la seule technique à ce jour pour rétablir le cycle nyctéméral du cortisol. Son utilisation reste pour l'instant rare, indiquée surtout en cas d'IS primaire et plus particulièrement en cas d'hyperplasie congénitale des surrénales, il s'agit d'une technique complexe, mais cette option pourrait devenir dans le futur la première stratégie proposée <sup>[31]</sup>.

### Conclusion

Au cours de l'histoire relativement longue de l'utilisation des GC dans les maladies rhumatismales, leurs effets bénéfiques ont été bien documentés. Cependant, une exposition à faible dose et à long terme n'est pas dénuée de complications, tout en nuancant les EI causés par les GC et les conséquences directes de la maladie. L'indice GTI devrait devenir essentiel pour tout essai évaluant la sécurité du traitement par GC.

D'autre part l'insuffisance surrénalienne post-cortisonique reste rare, il faut savoir y penser après un sevrage brusque d'une corticothérapie au long cours, le diagnostic positif étant la plupart du temps réalisé de façon simple. Si le sevrage est impossible, en cas de doute sur une insuffisance corticotrope, un traitement d'épreuve par hydrocortisone peut être proposé.

Concernant les nouveaux concepts de réduction de la toxicité des corticoïdes, la MR-prednisone pourrait permettre un meilleur contrôle des maladies rhumatismales et/ou des symptômes et de la PR, en particulier entraînant des effets identiques de prednisone à libération immédiate à dose inférieure ; ce qui pourrait réduire les risques des EI.

Pour prévenir les accidents d'insuffisance surrénalienne aiguë, l'aspect éducatif devrait représenter une étape obligatoire, et est indispensable à mettre en place, dans la prise en charge des patients présentant une insuffisance surrénalienne post-cortisonique.

### Date de soumission

06 Avril 2020.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenalin sufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139:194–204.
- Oelkers W. Adrenalin sufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335:1206–12.
- Thiele K, Buttgerit F, Huscher D, et al., German collaborative arthritis centers. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany *Arthritis Rheum* 2005; 53:740–7.
- Fraser CG, Preuss FS. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA* 1952; 149:1542–3.
- Lewis L, Robinson RF, Yee J, Hacker LA, Eisen G. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. *Ann Intern Med* 1953; 39:116–26.
- Batzenschlager A, Weil-Bousson M, Feivez M. Atrophies surrénales. Étude anatomo-clinique de 63 cas. *Sem Hop* 1965; 41:173–91.
- Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural history of pituitary – adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25:11–6.
- Livanou T, Ferriman D, James VH. Recovery of hypothalamo-pituitary – adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 1967; 2:856–9.
- Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low dose prednisone inclusion in a methotrexate-based. Tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:329–39.
- Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, et al. Effects of glucocorticoids on radio-logical progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006356.
- Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: view points from an EULAR taskforce. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:952–7.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of the rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 Update *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
- Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1913–9.
- Krasner AS. Glucocorticoid-induced adrenalin sufficiency. *JAMA* 1999; 282:671–6.
- Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger JL. Que reste-t-il de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie? *Press Med* 2007; 36:1065–71.
- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenalin sufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139:194–204.
- Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3725–45.
- Wood JB, Frankland AW, James VH, Landon J. A rapid test of adreno-cortical function. *Lancet* 1965; 1:243.5.
- Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, Rosner I, Sherrill Z, Adawi F, et al. Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:773–8.
- Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenalin sufficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4245–53.
- Dickstein G, Saiegh L. Low-dose and high-dose adrenocorticotrope in testing: indications and shortcomings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:244–9.
- Luca F, Taquet MC, Goichot B. Secondary adrenalin sufficiency due to exogenous glucocorticoid therapy *Rev Med Interne* 2013; 34:324–7.
- Krasner AS. Glucocorticoid induced adrenalin sufficiency. *JAMA* 1999 282:671–6.
- Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenalin sufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171–80
- Sierakowski S, Cutolo M. Morning symptoms in rheumatoid arthritis: a defining characteristics and marker of active disease, *Scand J Rheumatol Suppl* 2011 ;125:1–5.
- Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Efficacy of modified release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:205–14.
- Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013;72: 204–10.
- Strehl C, van der Goes MC, Bijlsma JW, et al. Glucocorticoid targeted therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26:187–95.
- Stock T, Fleishaker D, Wang X, et al. Improved disease activity with fosdagrocorat (PF-04171327), a partial agonist of the glucocorticoid receptor in patients with rheumatoid arthritis: a phase 2 randomized study. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:960–70.
- Suzuki K, Yoshida K, Ueha T, et al. Methotrexate upregulates circadian transcriptional factors PAR bZIP to induce apoptosis on rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* 2018; 20:55.
- Torres-Ruiz J, Sulli A, Cutolo M, et al. Air travel circadian rhythms/hormones, and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53:117–25.
- Nella AA, Mallappa A, Perritt AF, Gounden V, Kumar P, Sinaii N, et al. A Phase 2 Study of Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion in Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(12):4690-8.