

## Consensus de la Société Française d'Endocrinologie sur l'insuffisance surrénale primaire

### Epidémiologie de l'insuffisance surrénale\*

Olivier Chabre<sup>1</sup>, Bernard Goichot<sup>2</sup>, Delphine Zenaty<sup>3</sup>, Jérôme Bertherat<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Service d'endocrinologie diabétologie Nutrition, CHU Grenoble Alpes

<sup>2</sup> Service de Médecine Interne, Endocrinologie et Nutrition, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

<sup>3</sup> Service d'Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement, Hôpital Robert Debré, Université Paris Diderot

<sup>4</sup> Service des Maladies Endocriniennes et Métaboliques, CHU Paris Centre, Hôpital Cochin

**Mots clés:** insuffisance surrénale, épidémiologie, prévalence, incidence, morbidité, mortalité

\* Cet article est la version française de l'article ci-dessous, publié en anglais, dans les *Annales d'Endocrinologie*: Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. *Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality*. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):490-494.

#### Résumé

La prévalence de l'insuffisance surrénale primaire est estimée entre 82 et 144/million, avec une nette prédominance de cause auto-immune chez l'adulte et génétique chez l'enfant (déficit enzymatique surrénalien en particulier). La prévalence de l'insuffisance surrénale secondaire est estimée entre 150 et 280/million. Le déficit post-corticothérapie en serait la première cause, même si l'incidence de déficit cliniquement significatif au sevrage du traitement par corticoïde est très diversement appréciée. Les données sur la mortalité de l'insuffisance surrénale sont contradictoires, certaines études notamment suédoises, suggérant une surmortalité d'un facteur 2 par rapport à la population générale. Ce qui semble cependant concordant est l'existence d'une surmortalité chez les sujets jeunes, liée aux infections et/ou dans un contexte d'insuffisance surrénalienne aiguë. L'insuffisance surrénale aiguë est une situation touchant aussi bien les patients en insuffisance surrénale primaire que secondaire. Son incidence, évaluée le plus souvent sur la base d'études rétrospectives européennes, est de 6 à 8 épisodes pour 100 patients-années. Une étude prospective rapporte 0,5 décès pour 100 patients-années dans un contexte d'insuffisance surrénale aiguë. La morbidité à long terme liée à l'insuffisance surrénale varie suivant les études. Elle est cependant difficile à dissocier dans les études rétrospectives disponibles des effets d'une substitution glucocorticoïde supra-physiologique qui augmenterait le risque vasculaire ou la déminéralisation osseuse. Plusieurs études concordent pour démontrer une altération de la qualité de vie, aussi bien dans les dimensions physiques que mentales, dans l'insuffisance surrénale primaire comme secondaire.

#### Prévalence et incidence de l'insuffisance surrénale primaire, secondaire et post-corticothérapie

##### Insuffisance surrénale primaire

En Europe, la prévalence de l'insuffisance surrénale primaire (ISP) était évaluée entre 40 et 70/million dans les années 60 mais tend à s'élever à 82-144/million dans les années 2000 [1]. L'incidence est évaluée actuellement à 4,4-6,0/million/an pour l'étiologie la plus fréquente chez l'adulte : l'insuffisance surrénale

auto-immune (Tableau). Il faut souligner que les études à la base de ces chiffres ne prennent pas en compte les hyperplasies congénitales. Il existe une prédominance féminine de l'ordre de 60 %, avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans, mais avec une distribution très large.

Chez l'adulte, la part de la tuberculose, qui était la cause la plus fréquente au début du siècle dernier, est devenue très minoritaire en Europe, pour ne représenter que 9 % des cas d'une série de plus de

600 patients étudiés entre 1969 et 2010, et seulement 3 % des cas diagnostiqués après 2000 [2]. Plusieurs études récentes ne rapportent d'ailleurs pas de cas d'insuffisance surrénale d'origine tuberculeuse [3-5]. Ainsi l'élévation de la prévalence des insuffisances surrénales primaires est liée à une élévation de la prévalence de l'insuffisance surrénale auto-immune, qui peut elle-même être liée à une augmentation de son incidence, et/ou à une augmentation de l'espérance de vie des patients insuffisants surrénaliens.

Chez l'enfant, il n'existe pas de données sur l'incidence des autres étiologies en dehors de l'hyperplasie congénitale des surrénales (incidence 1/10 000 à 1/18 000), principale cause d'insuffisance surrénale primaire à l'âge pédiatrique.

Chez l'enfant, la répartition des étiologies est différente avec une forte prédominance de causes génétiques : dans une étude canadienne, chez 102 enfants âgés de moins de 18 ans [9], l'étiologie de l'insuffisance surrénalienne primaire avait pu être identifiée dans 94 % des cas. La forme classique d'hyperplasie congénitale des surrénales représentait 62 % des cas (le déficit en 21-hydroxylase à lui seul 97%), les insuffisances surrénales auto-immunes (APECED et non APECED) 24 %, les 14 % restant se partageant entre différentes maladies génétiques, la plus fréquente étant l'adrénoleucodystrophie.

#### Insuffisance surrénale secondaire ou corticotrope

Il est souvent dit que l'insuffisance secondaire post-cortisonique serait la plus fréquente cause d'insuffisance corticotrope, cependant il s'agit le plus souvent d'une pathologie transitoire. Les chiffres cités ci-dessous ne prennent pas en compte cette étiologie, qui est traitée plus loin.

Il est considéré que l'insuffisance corticotrope endogène a une prévalence presque deux fois plus élevée que l'insuffisance surrénale primaire, avec des chiffres annoncés à 150-280/million dans deux revues [1, 10] qui citent les mêmes 5 articles, dont seulement 2 rapportent des chiffres de prévalence [11, 12], qui représentent les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle cité plus haut. Il existe une prédominance féminine et un pic d'incidence autour de la 6<sup>e</sup> décennie.

Les causes non iatrogènes des insuffisances corticotropes se confondent avec les causes des insuffisances hypophysaires et hypothalamiques, où l'insuffisance corticotrope est très rarement isolée. Les principales exceptions à cette règle sont les insuffisances corticotropes après rémission d'un syndrome de Cushing, qui sont l'équivalent endogène des insuffisances post-cortisoniques, et les hypophysites, où il est mainte-

nant admis que l'insuffisance corticotrope peut être isolée, chez des patients qui ont très souvent d'autres pathologies auto-immunes, en particulier thyroïdiennes [13]. A noter cependant qu'un travail italien récent retrouve 10 % d'insuffisances corticotropes isolées, certes modérées, parmi des patients porteurs d'un macro ou micro-adénome hypophysaire [14].

Les études qui rapportent avec précision la prévalence de l'insuffisance corticotrope chez l'adulte sont en fait peu nombreuses [11, 12]. Il s'agit d'études épidémiologiques de l'insuffisance hypophysaire qui précisent le pourcentage de patients présentant une insuffisance corticotrope, ce qui permet d'en déduire la prévalence de l'insuffisance corticotrope : pour Regal et al, la prévalence en Espagne de l'insuffisance hypophysaire est de 450/million et la fréquence de l'insuffisance corticotrope 62 %, ce qui correspond à une prévalence de l'insuffisance corticotrope de 279/million [11]. Pour Tomlinson et al, la prévalence de l'insuffisance hypophysaire est de 184/million, avec 76 % des patients porteurs d'une insuffisance corticotrope, d'où une prévalence de 140/million [12].

Il est intéressant de noter que la proportion des patients adultes insuffisants corticotropes parmi les insuffisants hypophysaires est disponible dans une autre étude [15] qui l'évalue à 77 %, chiffre voisin des deux études précédentes. Il semble donc correct d'évaluer à 60-80 % la fréquence de l'insuffisance corticotrope parmi les insuffisants hypophysaires. Si l'on considère également que les adénomes hypophysaires sont la cause la plus fréquente des insuffisances corticotropes endogènes, on peut alors utiliser ce chiffre pour estimer la prévalence de l'insuffisance corticotrope dans un travail Belge où la prévalence des adénomes hypophysaires a été évaluée à 940/million dans la province de Liège [16]. En effet, dans ce travail, la fréquence de l'insuffisance hypophysaire est de 21 %, dont environ 16 % d'insuffisance corticotrope, ce qui correspond à une prévalence de 150/million.

Au total l'insuffisance corticotrope est un peu plus fréquente que l'insuffisance surrénale primaire, avec un pic d'incidence à

un âge un peu plus tardif.

Chez l'enfant, l'insuffisance corticotrope congénitale s'intègre le plus souvent dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire multiple, et beaucoup plus rarement dans le cadre d'un déficit isolé en ACTH.

Les étiologies de l'insuffisance corticotrope comprennent toutes les étiologies des insuffisances hypophysaires globales et quelques causes rares d'insuffisance corticotrope isolée.

Les tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire représentent la principale cause des insuffisances corticotropes non iatrogènes. Il s'agit d'abord des macroadénomes hypophysaires, puis des autres tumeurs : craniopharyngiome, méningiome, épendymome, lésions secondaires.

Les causes acquises non tumorales comprennent l'insuffisance hypophysaire post-radique, les hypophysites, le syndrome de Sheehan, les pathologies infiltratives, l'insuffisance hypophysaire post-traumatique et enfin l'insuffisance corticotrope après rémission d'un syndrome de Cushing. Ces deux dernières pathologies sont les principales causes d'insuffisance corticotrope isolée (hors insuffisance post-cortisonique iatrogène). Les étiologies génétiques des insuffisances corticotrope [17-23] sont détaillées dans l'article sur les étiologies d'insuffisance surrénale.

#### Cas particulier de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie

L'insuffisance surrénale post-corticothérapie est une insuffisance corticotrope liée à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien par des glucocorticoïdes exogènes, entraînant après quelques semaines une atrophie réversible du cortex surrénalien. Souvent désignée comme la cause la plus fréquente d'insuffisance surrénale, son incidence est en réalité mal connue, notamment en raison d'une ambiguïté sur sa définition : les anomalies biologiques lors ou au décours d'une corticothérapie sont quasi-constantes. Les événements cliniques sont rares et surviennent presque exclusivement sous forme de décompensation aiguë d'une insuffisance surrénale latente ou méconnue à

**Tableau.** Epidémiologie de l'insuffisance surrénale périphérique chez l'adulte.

Ref.	Origine	Prévalence/million	Auto-immune	Tuberculose	Femmes	Age moyen diagnostic		Incidence	Autres maladies auto-immunes
						Hommes	Femmes		
[6]	Angleterre	93	40 %	33 %	83 %	34	43	-	
[7]	Italie	117	NA	-	56 %	-	-	-	
[8]	Norvège	140	-	-	54 %	-	-	6,2	40 %
[3]	Norvège	144	Série auto-immune	NA	64 %	30	34	4,4	66 %
[4]	Suède	131	Série auto-immune	NA	54 %	42	35	6	59 %
[2]	Italie	-	78 %	9 % > 2000 : 3 %	-	32	32	-	88 %*
[5]	Allemagne	82-87	Série auto-immune	NA	61 %	-	-	-	46 %

l'occasion d'un stress (chirurgie, infection). Il n'existe pas de données fiables concernant l'incidence de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie avec une expression clinique. Celle-ci est probablement devenue un évènement très rare dans l'expérience des endocrinologues et des prescripteurs de glucocorticoïdes (rhumatologues, internistes, pneumologues etc...). Cette rareté contraste avec l'extrême fréquence d'utilisation des glucocorticoïdes qui restaient en 2015 une des classes médicamenteuses les plus prescrites : on estime en effet qu'à un instant donné 0,9 % de la population adulte prend un traitement glucocorticoïde (dont environ 30 % pour une bronchopathie obstructive chronique). Des données plus anciennes estimaient à 2,5 % la population des patients sous corticoïdes dans leur septième décennie [24]. Environ 10 millions de nouvelles prescriptions annuelles sont enregistrées aux Etats-Unis où les glucocorticoïdes représentent un marché annuel de 10 milliards de dollars [25].

Les cas les plus sévères d'insuffisance surrénale post-corticothérapie ont été rapportés au début des années 50 sous forme de cas cliniques isolés d'issue souvent fatale. L'analyse rétrospective de ces observations ne permet pas toujours une certitude sur le diagnostic d'insuffisance surrénale. Par ailleurs, les modalités de la corticothérapie étaient très différentes de celles pratiquées de nos jours : doses de glucocorticoïdes plus élevées, méconnaissance du risque d'insuf-

fisance surrénale secondaire à l'origine d'un diagnostic tardif, absence de précautions péri-opératoires... Une revue récente de la littérature a identifié seulement 52 cas sur une période de 14 ans [26], chiffre que l'on peut interpréter de deux manières :

- comme une réduction effective du nombre d'épisodes de décompensation aiguë lors d'un stress, liée à une meilleure connaissance du risque d'insuffisance surrénale post-corticothérapie et à des mesures de prévention adéquates ;
- ou bien comme une sous-estimation de l'incidence des effets indésirables des glucocorticoïdes, les cas survenus n'étant plus référencés car considérés trop classiques pour justifier publication ou déclaration de pharmacovigilance.

A cette réserve près, on peut considérer que l'insuffisance surrénale post-corticothérapie est de nos jours une complication rare de la corticothérapie. Cependant sa gravité potentielle justifie encore de nos jours un recueil précis des observations et l'analyse des circonstances de survenue afin d'identifier les patients et les situations à risque. De même chez l'enfant, il existe peu de données sur l'incidence de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie. Une étude pédiatrique canadienne récente a évalué de manière prospective l'incidence annuelle de l'insuffisance surrénale post-corticothérapie symptomatique sur une période de deux ans chez des enfants de moins de 18 ans, retrouvant 46 cas d'insuffisance surrénale secondaire symptomatiques,

soit une incidence de 0,35/100 000, avec six épisodes d'insuffisance surrénalienne aiguë (13 %). Une corticothérapie inhalée (seule ou associée à d'autres formes de corticothérapie) était retrouvée chez 80 % des patients en contexte d'asthme [27].

### Conséquences : insuffisance surrénale aiguë, morbi-mortalité

Les conséquences en terme de morbi-mortalité sont représentées d'une part par les complications à long terme de la pathologie et/ou de son équilibre thérapeutique, et d'autre part par la décompensation aiguë qui peut elle-même être une cause de mortalité.

Concernant la mortalité, la grande majorité des données disponibles provient d'études rétrospectives. Une étude sur la population suédoise de 1987 à 2001 [28] a été la première à apporter des arguments pour une surmortalité d'un facteur légèrement supérieur à 2, toutes causes confondues d'insuffisance surrénale primaire (RR : 2,19 chez l'homme et 2,86 chez la femme). La surmortalité dans cette étude est attribuée aux infections, néoplasies et maladies cardio-vasculaires. Une autre étude suédoise portant sur les insuffisances surrénales primaires d'origine auto-immune arrive à des conclusions similaires [29]. A l'inverse, dans d'autres populations, la surmortalité ne paraît pas aussi significative : l'étude des insuffisances surrénales primaires diagnostiquées en Norvège de 1943 à 2005 ne

retrouve pas de surmortalité significative par rapport à la population générale [30]. Cependant dans cette même population norvégienne est décrite une surmortalité au diagnostic chez les sujets de moins de 40 ans, plus importante chez les hommes que chez les femmes (SMR 2,06 vs 1,50). Dans ce sous groupe de sujets jeunes, l'excès de mortalité semble lié aux décompensations surrénaliennes aiguës, aux infections et aux morts subites. Une seule étude prospective a été récemment publiée qui décrit dans une population d'insuffisants surrénaliens primaires et secondaires suivis dans des centres experts allemands une mortalité par insuffisance surrénale aiguë estimée à 0,5 décès pour 100 patients-années [31]. Dans le même sens, une surmortalité semble également observée dans l'hypopituitarisme par décompensation d'une insuffisance surrénale corticotrope, le plus souvent dans un contexte infectieux [32, 33].

Chez l'enfant, une étude a montré, dans une population de formes classiques d'hyperplasie congénitale des surrénales, que la mortalité durant les 4 premières années de vie était multipliée par 4 par rapport à la population générale [34], essentiellement liée aux épisodes infectieux plus fréquents à cet âge.

S'il est difficile, sur la base de ces études, de confirmer la réalité d'une surmortalité globale chez les insuffisants surrénaliens par rapport à la population générale, il semble indiscutablement exister une surmortalité liée à des épisodes de décompensation surrénalienne aiguë. Même si l'insuffisance surrénale aiguë correctement prise en charge est rarement fatale, reste posée la question de la fréquence encore trop élevée des épisodes de décompensation aiguë chez les patients insuffisants surrénaliens. Des études rétrospectives sur dossiers médicaux rapportent que 20 à 44% des patients traités pour insuffisance surrénale ont présenté au cours de leur vie au moins un épisode d'insuffisance surrénale aiguë [35-37]. Dans l'insuffisance surrénale primaire liée à une hyperplasie congénitale des surrénales, l'incidence de l'insuffisance surrénale aiguë a été estimée à 4,9/100 patients-années avec un risque accru à l'âge pédiatrique, notamment dans

les formes avec perte de sel, avec plus de 70% d'épisodes d'insuffisance surrénale aiguë survenant avant l'âge de 10 ans (1/3 avant l'âge de 1 an) et 20% après l'âge de 18 ans [38]. Sur la base de questionnaires rétrospectifs adressés aux patients, la fréquence de l'insuffisance surrénale aiguë est estimée entre 5,8 et 8 épisodes/100 patients-années en Grande-Bretagne, Canada, Australie, Nouvelle-Zélande ou en Allemagne [38-40]. Une étude prospective par questionnaire-patient a établi une fréquence de 8 épisodes d'insuffisance surrénale aiguë pour 100 patients-années parmi des patients suivis dans des centres experts en Allemagne [31]. L'ensemble de ces données souligne la fréquence élevée des épisodes d'insuffisance surrénale aiguë chez les patients diagnostiqués et traités et la persistance d'un risque de surmortalité lors d'un épisode de décompensation, en particulier dans un contexte d'infection. Ces données soulignent l'importance dans leur prise en charge d'une éducation des patients atteints d'insuffisance surrénale chronique.

Il n'existe pas d'étude fiable permettant de déterminer la morbidité à long terme de l'insuffisance surrénale traitée. Dans les rares séries existantes, le facteur confondant de la qualité de l'équilibre du traitement hormonal substitutif est difficile à estimer pour l'insuffisance surrénale primaire comme pour l'insuffisance corticotrope. Dans l'insuffisance corticotrope, l'existence d'autres déficits hypophysaires, ou dans le cas du déficit post-corticothérapie la pathologie de fond, sont des facteurs intriqués difficiles à exclure. Une substitution glucocorticoïde supra-physiologique pourrait expliquer l'augmentation du risque vasculaire ou la déminéralisation osseuse observées dans certaines études [41, 42].

Il a été retrouvé de manière relativement constante une altération de la qualité de vie chez les patients présentant une insuffisance surrénale substituée [43, 44]. Des études basées sur des auto-questionnaires de qualité de vie validés (en particulier le SF-36) montrent une moins bonne qualité de vie au cours de l'insuffisance surrénale primaire, comme pour l'insuffisance corticotrope, en comparaison à la population

générale. Dans ces études, la baisse de qualité de vie est observée pour les scores évaluant aussi bien les dimensions physiques que mentales de la qualité de vie. La part de l'inadéquation du traitement substitutif dans cette baisse de la qualité de vie est également une question non résolue [45].

**O. Chabre, B. Goichot, D. Zenaty, J. Bertherat**

## RÉFÉRENCES

- Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383:2152-67.
- Betterle C, Scarpa R, Garelli S, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:773-84.
- Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4882-90.
- Bjornsdottir S, Sundstrom A, Ludvigsson JF, et al. Drug prescription patterns in patients with Addison's disease: a Swedish population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2009-18.
- Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol* 2014; 170:367-73.
- Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997; 73:286-88.
- Lauret S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1762.
- Lovas K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:787-91.
- Leblicq C, Rottembourg D, Deladoëy J, et al. Are guidelines for glucocorticoid coverage in adrenal insufficiency currently followed? *J Pediatr* 2011; 158:492-98.
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361:1881-93.
- Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:735-40.
- Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; 357:425-31.
- Muller M, Quemerais M, Chabre O. Insuffisance corticotrope isolée. *Revue Française d'endocrinologie clinique*, 2015.
- Carosi G, Malchiodi E, Ferrante E, et al. Hypothalamic-Pituitary Axis in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Focus on the Prevalence of Isolated Central Hypoadrenalism. *Neuroendocrinology* 2015; 102:267-73.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1169-72.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Detal. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2006; 91:4769-75.
17. Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Couture C, et al. Human and mouse TPIT gene mutations cause early onset pituitary ACTH deficiency. *Genes Dev* 2003; 17:711-16.
18. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1323-31.
19. Metherell LA, Savage MO, Dattani M, et al. TPIT mutations are associated with early-onset, but not late-onset isolated ACTH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:463-65.
20. Pernasetti F, Toledo SP, Vasilyev VV, et al. Impaired adrenocorticotropin-adrenal axis in combined pituitary hormone deficiency caused by a two-base pair deletion (301-302delAG) in the prophet of Pit-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:390-97.
21. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19:155-57.
22. Clement K, Dubern B, Mencarelli M, et al. Unexpected endocrine features and normal pigmentation in a young adult patient carrying a novel homozygous mutation in the POMC gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4955-62.
23. Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS, et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest* 2003; 112:1550-60.
24. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93:105-11.
25. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1982-90.
26. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med* 2013; 24:714-20.
27. Goldbloom EB, Mokashi A, Cummings EA, et al. Symptomatic adrenal suppression among children in Canada. *Arch Dis Child* 2017; 102:338-39.
28. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4849-53.
29. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:697-704.
30. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:233-37.
31. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:407-16.
32. Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2012; 166:1069-77.
33. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1466-75.
34. Swerdlow AJ, Higgins CD, Brook CG, et al. Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. *J Pediatr* 1998; 133:516-20.
35. Braatvedt GD, Newrick PG, Corral RJ. Patients' self administration of hydrocortisone. *BMJ* 1990; 301:1312.
36. Omori K, Nomura K, Shimizu S, Omori N, Takano K. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Endocr J* 2003; 50:745-52.
37. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J, et al. Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. *World J Surg* 2000; 24:108-13.
38. Reisch N, Willige M, Kohn D, et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime inpatients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167:35-42.
39. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:597-602.
40. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:115-20.
41. Chikada N, Imaki T, Hotta M, et al. An assessment of bone mineral density in patients with Addison's disease and isolated ACTH deficiency treated with glucocorticoid. *Endocr J* 2004; 51:355-60.
42. Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Hägström M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3954-61.
43. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3912-22.
44. Tiemensma J, Andela CD, Kaptein AA, et al. Psychological morbidity and impaired quality of life in patients with stable treatment for primary adrenal insufficiency: cross-sectional study and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:171-82.
45. Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. *BMC Endocr Disord* 2012; 12:8.