

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N° 94

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Julie Neau

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE **12 DÉCEMBRE 2022**

Utilisation de glucocorticoïdes et risque de cancers :
une revue de la littérature

JURY

Président : **Karine MAHÉO** - Professeur d'Université à la faculté de Pharmacie, Tours

Membres :

Manon CAIRAT - Chercheuse en épidémiologie, Paris

Marie-Sara AGIER - Pharmacienne en pharmacovigilance, Tours

Cassandra SILLAS - Pharmacienne en pharmacovigilance, Paris

LISTE DES ENSEIGNANTS

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUPI	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

REMERCIEMENTS

À Manon Cairat,

Je tiens à te remercier de m'avoir encadrée lors de mon stage au Centre International de Recherche sur le Cancer ainsi que pour cette thèse, d'avoir initié l'idée de cette revue systématique qui fut un travail considérable mais un beau défi pour terminer ces études de pharmacie, pour ton intérêt pour la pharmacoépidémiologie et tes connaissances qui ont été enrichissantes et m'ont beaucoup apporté, pour ta disponibilité et ton aide qui m'ont permis d'avancer dans la bonne direction ainsi que pour tes relectures attentives et tes précieux conseils qui m'ont permis de m'améliorer.

À Karine Mahéo, Marie-Sara Agier et Cassandra Sillas,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et d'avoir fait partie de mon cursus universitaire, Madame Mahéo pour la qualité de vos enseignements à la faculté de pharmacie, Marie-Sara pour m'avoir encadrée lors de mon stage au Centre Régional de Pharmacovigilance qui fut une belle expérience pour confirmer mon intérêt pour la pharmacovigilance et de m'avoir donné envie de découvrir le domaine de l'épidémiologie et Cassandra pour les moments passés ensemble lors de notre stage à Sanofi.

À Yahya Mahamat-Saleh, Laura Downham, Emma Fontvieille et Laia Peruchet,

Je vous remercie d'avoir participé à ce travail de revue systématique, que ce soit pour les conseils méthodologiques, la recherche bibliographique ou la sélection des articles.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	6
I. Généralités sur les glucocorticoïdes	7
A. <i>Physiologie et glucocorticoïdes naturels.....</i>	8
1. Biosynthèse.....	8
2. Biodisponibilité	9
3. Rôle physiologique du cortisol.....	10
B. <i>Glucocorticoïdes de synthèse</i>	11
1. Historique	11
2. Mécanismes d'action	12
a. Récepteur aux glucocorticoïdes	12
b. Action génomique	13
c. Action non génomique	14
3. Classification	15
a. Selon la durée d'action	15
b. Selon l'activité anti-inflammatoire et l'activité minéralocorticoïde	16
4. Propriétés pharmacocinétiques	17
a. Absorption	17
b. Distribution.....	18
c. Métabolisme.....	18
d. Élimination.....	18
5. Propriétés pharmacodynamiques	18
a. Activité anti-inflammatoire	18
b. Activité immunosuppressive	20
c. Activité anti-allergique	21
6. Indications.....	22
a. Rhumatologie	22
b. Pneumologie.....	22
c. Ophtalmologie	22
d. Dermatologie.....	22
e. Neurologie	23
f. Infectiologie.....	23
g. Endocrinologie.....	23
h. Chirurgie	23
i. Cancérologie.....	24
7. Effets indésirables.....	24
a. Infectieux.....	24
b. Métaboliques.....	24
c. Cardiovasculaires.....	25
d. Neurologiques	25
e. Musculo-tendineux	25
f. Osseux	25
g. Bucco-pharyngés	26
h. Gastro-intestinaux.....	26
i. Oculaires.....	26
j. Cutanéomuqueux.....	27
k. Reproductifs	27
l. Hormonaux.....	27
m. Surrénaux.....	27

II. Glucocorticoïdes et risque de cancers : revue systématique des études épidémiologiques	29
A. <i>Méthodes</i>	30
1. Équipe de recherche	30
2. Protocole et enregistrement	30
3. Question de recherche	30
4. Stratégie de recherche et sources de données	30
5. Critères d'éligibilité.....	31
6. Processus de sélection	31
7. Extraction des données	32
B. <i>Résultats</i>	36
1. Cancer global	39
2. Cancer du poumon	44
3. Cancer du sein.....	53
4. Cancer de la peau	59
5. Cancer de la thyroïde.....	66
6. Cancer du larynx	69
7. Cancer de l'œsophage	71
8. Cancer de l'estomac.....	74
9. Cancer du foie.....	77
10. Cancer de l'intestin grêle.....	80
11. Cancer colorectal.....	82
12. Cancer de la vessie	87
13. Cancer de la prostate	90
14. Sarcome.....	94
15. Autres cancers	97
C. <i>Discussion</i>	98
1. Synthèse des principaux résultats	98
2. Forces et limites.....	99
3. Poursuite du projet.....	100
4. Impact en termes de santé publique.....	101
Conclusion	102

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AINS** = anti-inflammatoire non stéroïdien
- **ACTH** = corticotrophine
- **BDD** = base de données
- **BPCO** = bronchopneumopathie chronique obstructive
- **DD** = dose quotidienne
- **DDD** = dose quotidienne définie
- **GR** = récepteur aux glucocorticoïdes
- **GRE** = élément de réponse aux glucocorticoïdes
- **HR** = hazard ratio
- **HSD** = hydroxystéroïde déshydrogénase
- **HSP** = protéine de choc thermique
- **IL** = interleukine
- **IP** = immunophiline
- **IMC** = indice de masse corporelle
- **OR** = odds ratio
- **RR** = risque relatif

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Structure fonctionnelle des glandes surrénales	8
Figure 2 - Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	9
Figure 3 - Lauréats du prix Nobel de médecine de 1950	11
Figure 4 - Fixation du glucocorticoïde sur son récepteur	13
Figure 5 - Mécanisme d'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes	19
Figure 6 - Graphe orienté acyclique non exhaustif des facteurs ayant une potentielle influence sur l'utilisation de glucocorticoïdes et/ou le risque de cancer	33
Figure 7 - Diagramme de flux du processus de sélection	36
Figure 8 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque global de cancer	43
Figure 9 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du poumon	52
Figure 10 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du sein.....	58
Figure 11 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de carcinome basocellulaire.....	64
Figure 12 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de carcinome épidermoïde	64
Figure 13 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de la peau non mélanome	65
Figure 14 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de mélanome.....	65
Figure 15 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de la thyroïde	68
Figure 16 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du larynx	70
Figure 17 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de l'œsophage	73
Figure 18 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de l'estomac.....	76
Figure 19 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du foie	79
Figure 20 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de l'intestin grêle	81
Figure 21 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer colorectal	86
Figure 22 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de la vessie.....	89
Figure 23 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de la prostate.....	93
Figure 24 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de sarcome	96

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Glucocorticoïdes en fonction de la durée d'action & des demi-vies	15
Tableau 2 - Glucocorticoïdes en fonction des activités et de la dose équivalente	16
Tableau 3 - Éléments du PICO pour l'identification des études épidémiologiques	31
Tableau 4 - Données extraites des articles inclus dans la revue systématique.....	34
Tableau 5 - Caractéristiques des études sélectionnées dans la revue systématique	37
Tableau 6 - Données sur les études (cancer global)	40
Tableau 7 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer global)	41
Tableau 8 - Données sur les biais potentiels (cancer global)	42
Tableau 9 - Données sur les études (cancer du poumon)	45
Tableau 10 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer du poumon)	47
Tableau 11 - Données sur les biais potentiels (cancer du poumon).....	50
Tableau 12 - Données sur les études (cancer du sein)	54
Tableau 13 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer du sein)	55
Tableau 14 - Données sur les biais potentiels (cancer du sein).....	57
Tableau 15 - Données sur les études (cancer de la peau)	60
Tableau 16 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de la peau)	61
Tableau 17 - Données sur les biais potentiels (cancer de la peau)	63
Tableau 18 - Données sur les études (cancer de la thyroïde)	67
Tableau 19 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de la thyroïde)	67
Tableau 20 - Données sur les biais potentiels (cancer de la thyroïde).....	67
Tableau 21 - Données sur l'étude (cancer du larynx)	70
Tableau 22 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer du larynx)	70
Tableau 23 - Données sur les biais potentiels (cancer du larynx)	70
Tableau 24 - Données sur les études (cancer de l'œsophage)	72
Tableau 25 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de l'œsophage)	72
Tableau 26 - Données sur les biais potentiels (cancer de l'œsophage)	72
Tableau 27 - Données sur les études (cancer de l'estomac)	75
Tableau 28 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de l'estomac)	75
Tableau 29 - Données sur les biais potentiels (cancer de l'estomac).....	75
Tableau 30 - Données sur les études (cancer du foie).....	78
Tableau 31 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer du foie).....	78
Tableau 32 - Données sur les biais potentiels (cancer du foie)	79
Tableau 33 - Données sur les études (cancer de l'intestin grêle).....	81
Tableau 34 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de l'intestin grêle).....	81
Tableau 35 - Données sur les biais potentiels (cancer de l'intestin grêle)	81
Tableau 36 - Données sur les études (cancer colorectal)	83
Tableau 37 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer colorectal)	84
Tableau 38 - Données sur les biais potentiels (cancer colorectal)	85
Tableau 39 - Données sur les études (cancer de la vessie)	88
Tableau 40 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de la vessie)	88
Tableau 41 - Données sur les biais potentiels (cancer de la vessie)	88
Tableau 42 - Données sur les études (cancer de la prostate)	91
Tableau 43 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de la prostate)	91
Tableau 44 - Données sur les biais potentiels (cancer de la prostate)	92
Tableau 45 - Données sur les études (sarcome).....	95
Tableau 46 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (sarcome).....	95
Tableau 47 - Données sur les biais potentiels (sarcome)	95
Tableau 48 - Liste des autres cancers étudiés	97

Introduction

Les glucocorticoïdes sont indiqués dans de nombreuses pathologies, notamment inflammatoires, pulmonaires, rhumatologiques et auto-immunes. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques diverses, ces médicaments pourraient être impliqués dans le développement de certains cancers.

D'une part, les glucocorticoïdes sont des médicaments immunosuppresseurs qui pourraient induire l'échappement des cellules cancéreuses à la surveillance immunitaire (1–3). Ils favorisent la résistance à l'insuline ainsi que le dysfonctionnement métabolique (4–6) et auraient des effets anti-apoptotiques (7–9), pouvant entraîner une augmentation du risque de cancer (10–12).

D'autre part, l'inflammation chronique pourrait favoriser le développement de plusieurs cancers et de nombreuses études évaluent les médicaments anti-inflammatoires, principalement l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (13–19), comme potentiels facteurs protecteurs. Au vu de leur activité anti-inflammatoire, il paraît pertinent de s'interroger si les glucocorticoïdes pourraient induire une potentielle diminution du risque de cancer (2).

Une compréhension claire de l'impact potentiel des glucocorticoïdes sur le risque de cancer est essentielle compte tenu de l'utilisation répandue de ces médicaments (20–22) et de l'importance du cancer en termes de morbidité et mortalité dans le monde (23). En effet, l'évaluation de la carcinogénicité des glucocorticoïdes est de priorité élevée selon le groupe consultatif sur les priorités des Monographies du Centre International de Recherche sur le Cancer de l'Organisation Mondiale de la Santé (24).

Nous avons ainsi réalisé une revue systématique des études épidémiologiques qui évaluent l'association entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque de cancer afin de faire un état des lieux de la littérature existante.

PARTIE I

Généralités sur les glucocorticoïdes

A. Physiologie et glucocorticoïdes naturels

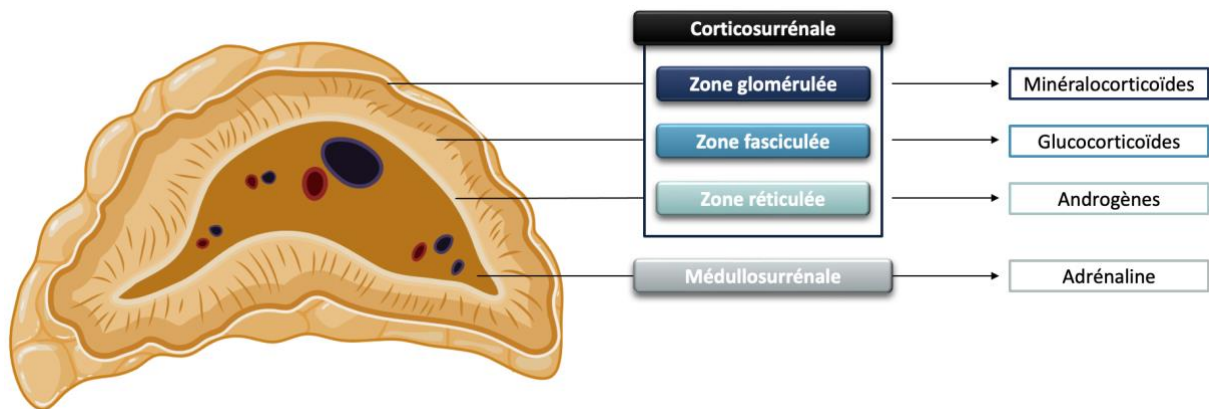
1. Biosynthèse

Les glucocorticoïdes endogènes sont des hormones stéroïdes synthétisées par les glandes surrénales à partir du cholestérol selon un processus appelé stéroïdogénèse (25).

Les glandes surrénales sont divisées en deux parties anatomiquement et fonctionnellement distinctes, détaillées dans la **Figure 1** :

- La médullosurrénale, partie interne qui sécrète l'adrénaline et la noradrénaline ;
- La corticosurrénale, partie externe composée de trois zones, chacune synthétisant un type d'hormones stéroïdiennes : les minéralocorticoïdes pour la zone glomérulée, les glucocorticoïdes pour la zone fasciculée et les androgènes pour la zone réticulée (26).

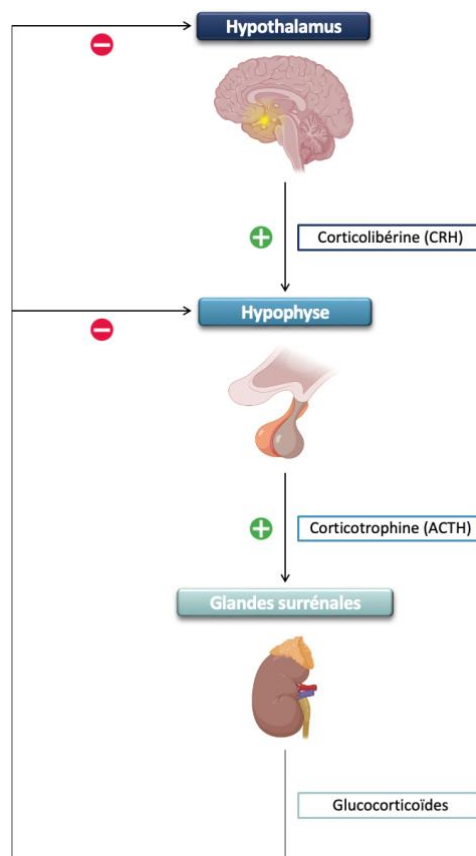
Figure 1 - Structure fonctionnelle des glandes surrénales



La synthèse des glucocorticoïdes se fait sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (**Figure 2**). En effet, l'hypothalamus sécrète la corticolibérine (*corticotropin releasing hormone*, CRH) qui va induire la sécrétion de corticotrophine (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) par l'hypophyse. Cette dernière va stimuler le cortex surrénalien pour qu'il synthétise et sécrète les hormones corticosurrénaliennes. Les glucocorticoïdes vont ensuite exercer un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse pour inhiber l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (26,27).

La sécrétion de glucocorticoïdes se fait selon un rythme circadien, avec un taux plasmatique maximal le matin qui diminue tout au long de la journée, jusqu'à être minimal le soir. Lorsque le taux de glucocorticoïdes dans le sang diminue, l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien s'estompe et un nouveau cycle s'enclenche (26,27).

Figure 2 - Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien



Les glucocorticoïdes peuvent également être sécrétés en réponse à un stress, un traumatisme ou une hypoglycémie (26).

En raison de la nature lipophile des glucocorticoïdes, ils ne peuvent pas être pré-synthétisés et stockés dans les glandes surrénales. Ils sont donc rapidement synthétisés et libérés dans la circulation sanguine (27).

2. Biodisponibilité

La majorité des glucocorticoïdes circulants (80 à 90%) est liée à la transcortine¹ tandis qu'une minorité (5 à 15%) est liée à l'albumine². La part de glucocorticoïdes sous forme active est donc faible et l'accessibilité des glucocorticoïdes est régulée par la concentration de transcortines (27).

La disponibilité et l'activité des glucocorticoïdes au niveau cellulaire dépendent des enzymes 11 β -hydroxystéroïdes déshydrogénases (HSD). La 11 β -HSD1 est une déshydrogénase qui permet la conversion des précurseurs inactifs en glucocorticoïdes actifs, telle que la réduction de la cortisone en cortisol. Au contraire, la 11 β -HSD2 est une déshydrogénase qui inactive les glucocorticoïdes, notamment par la formation de cortisone (27,28).

¹ **Transcortine** : globuline liant les corticostéroïdes

² **Albumine** : principale protéine de transport dans le sang

3. Rôle physiologique du cortisol

Le cortisol est le principal glucocorticoïde endogène chez l'homme. Il est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques, notamment le métabolisme, l'homéostasie hydroélectrolytique, la fonction cardiovasculaire, la cognition et la reproduction (27,29). Il stimule la néoglucogenèse (26), atténue les réactions immunitaires et inflammatoires (30), peut induire des effets sur le système nerveux central (insomnie, euphorie, convulsions, psychose) et provoquer une augmentation de la tension artérielle, une hyperglycémie, un diabète, une augmentation de la rétention hydrosodée, une diminution de la croissance ainsi qu'un ralentissement de la cicatrisation (30). De plus, la sécrétion de cortisol au cours de la journée ainsi que celle de mélatonine la nuit contribuent au cycle veille-sommeil (31).

Message clé

Les glucocorticoïdes endogènes sont des hormones stéroïdes synthétisées par les glandes surrénales selon un rythme circadien. Ils ont un rôle dans de nombreux processus physiologiques tels que la réponse au stress, la régulation métabolique, inflammatoire et immunitaire ainsi que le contrôle du cycle veille-sommeil.

B. Glucocorticoïdes de synthèse

Les propriétés des glucocorticoïdes endogènes ont été mises à profit pour développer des molécules à visée thérapeutique avec une structure et des propriétés similaires (32).

1. Historique

Au 19^{ème} siècle, Thomas Addison a décrit pour la première fois les signes cliniques d'une maladie liée à une atteinte surrénale, notamment une fatigue, une dégénérescence musculaire, une perte de poids ainsi qu'une pigmentation de la peau (33).

Par la suite, la corticothérapie a vu le jour à partir de 1950 et cela a valu le prix Nobel de médecine à Edward Calvin Kendall, Tadeus Reichstein et Philip Showalter Hench en reconnaissance de leur travail (**Figure 3**).

- Tadeus Reichstein a étudié les glandes surrénales pour en extraire des substances et aboutir à la synthèse d'acétate de désoxycorticostérone, transformé par l'organisme en désoxycorticostérone et utilisé pour traiter la maladie d'Addison.
- Edward Calvin Kendall a établi une méthode de synthèse de la cortisone à partir du cholestérol qui était plus simple et avec un meilleur rendement que celle utilisée par Reichstein.
- Philip Showalter Hench, travaillant dans un service de rhumatologie, administra de la cortisone à des patients atteints d'arthrite rhumatoïde et remarqua une amélioration des symptômes.

Figure 3 - Lauréats du prix Nobel de médecine de 1950 (34)



Certaines modifications ont été apportées à la cortisone afin de renforcer le pouvoir anti-inflammatoire et de réduire les propriétés minéralocorticoïdes à l'origine des effets indésirables, aboutissant au développement de nombreux dérivés. La fluoration a permis de développer des molécules plus actives et mieux tolérées telles que la bétaméthasone et la dexaméthasone (30).

2. Mécanismes d'action

a. Récepteur aux glucocorticoïdes

Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) est une protéine de 777 acides aminés faisant partie de la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes (29,35,36).

Il est composé de 3 domaines fonctionnels : un domaine N-terminal de régulation transcriptionnelle, un domaine intermédiaire de liaison à l'ADN et un domaine C-terminal de liaison au ligand.

- Le domaine N-terminal de régulation transcriptionnelle est variable. Il est porteur de la fonction d'activation de la transcription (AF1) qui permet d'activer les gènes cibles indépendamment du ligand et constitue le site primaire de toutes les modifications post-traductionnelles.
- Le domaine intermédiaire de liaison à l'ADN possède 2 protéines en doigts de zinc, constituées de séquences répétitives d'acides aminés organisées en hélice α et centrées autour d'un atome de zinc coordonné par 4 cystéines. Ces protéines sont capables de se lier aux éléments de réponse aux glucocorticoïdes (*glucocorticoid-response elements*, GREs), qui sont des séquences d'ADN spécifiques situées dans la région promotrice des gènes cibles. Ce domaine est le plus conservé, seuls quelques aminoacides permettent la reconnaissance spécifique et la fixation aux GREs.
- Le domaine C-terminal de liaison au ligand permet la fixation aux glucocorticoïdes grâce à la présence d'une poche hydrophobe de liaison au ligand. Son rôle est primordial dans l'activation du GR. Lorsque ce domaine est libre, l'activité du récepteur est inhibée. Il existe également un 2^{ème} domaine de transactivation ligand-dépendant (AF2) ainsi que des séquences jouant un rôle dans la dimérisation du récepteur, sa translocation nucléaire, sa fixation à des protéines et son interaction à des coactivateurs (27,29).

Le gène codant pour le GR est localisé sur le chromosome 5 et est composé de 9 exons. Un épissage alternatif dans le dernier exon permet de générer 2 isoformes du récepteur qui sont hautement homologues.

- L'isoforme GR α correspond au GR classique et fonctionne en tant que facteur de transcription ligand-dépendant.
- L'isoforme GR β ne peut pas se lier aux glucocorticoïdes. Il exerce un effet dominant négatif sur l'activité transcriptionnelle du GR α et est impliqué dans le développement de l'insensibilité aux glucocorticoïdes (29).

Le GR α a une distribution quasi universelle dans tout l'organisme (37) mais la densité en récepteurs varie selon la cellule (36). Il semblerait qu'il soit principalement exprimé dans le cerveau, les muscles squelettiques, les macrophages, les poumons et les reins (38). Il existe donc une hétérogénéité en termes de sensibilité aux glucocorticoïdes et de réponses biologiques entre les tissus (27).

Le GR libre se trouve majoritairement dans le cytoplasme mais également dans le noyau. Les pores de la membrane nucléaire permettent sa circulation entre ces deux compartiments (29).

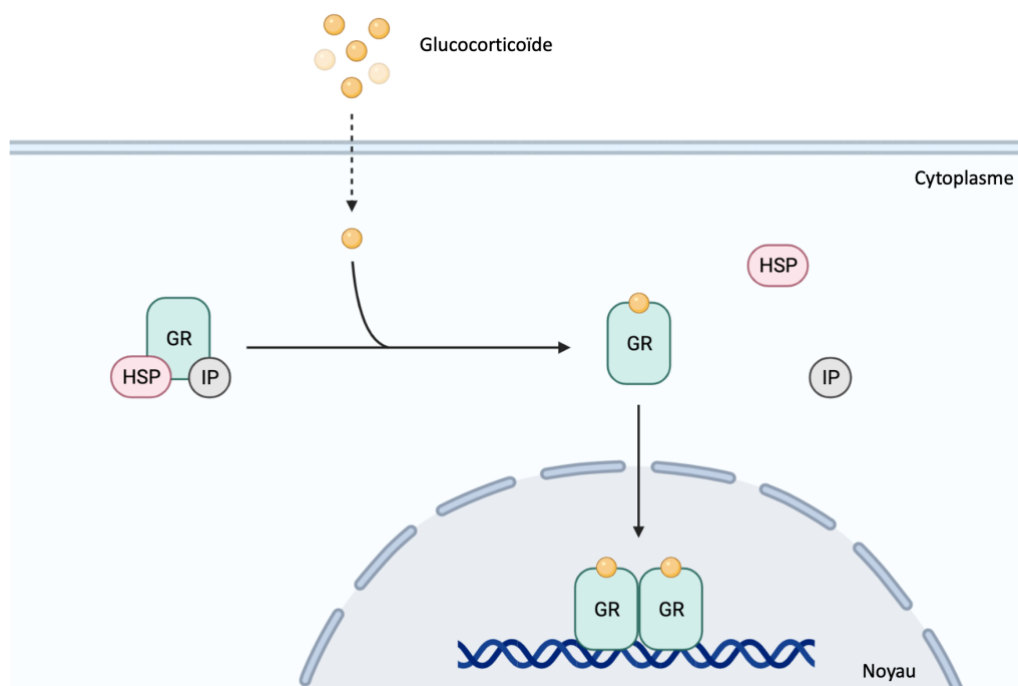
Lorsque le GR est à l'état inactif, c'est-à-dire libre dans le cytoplasme, il est associé à des protéines chaperonnes, dont les protéines de choc thermique (*heat shock protein*, HSP), et des immunophilines (IP) (27,35). L'HSP90 permet de réguler la rétention cytoplasmique du GR en masquant deux séquences de localisation nucléaire NL1 et NL2 ainsi que la liaison du GR à son ligand en exposant le site de liaison. Les immunophilines seraient quant à elles impliquées dans la régulation de la signalisation du GR et auraient pour rôle de maintenir le récepteur sous une forme inactive (**Figure 4**) (29).

b. Action génomique

Le glucocorticoïde sous forme libre traverse la membrane par diffusion libre et pénètre dans la cellule. Il va ensuite se fixer au GR cytoplasmique et l'activer provoquant un changement de conformation du récepteur avec dissociation du complexe multiprotéique (27,29,32,35).

Cela conduit à une réorganisation structurale du GR qui expose les deux signaux de localisation nucléaire. Le complexe GR-glucocorticoïde peut alors se transloquer dans le noyau et ainsi se fixer sur l'ADN, plus particulièrement sur les GREs situés dans la région promotrice des gènes. L'interaction avec l'ADN se fait sous la forme d'homodimères du GR (**Figure 4**) (27,35).

Figure 4 - Fixation du glucocorticoïde sur son récepteur



Cela entraîne un changement de conformation du complexe qui est désormais apte à interagir avec les domaines à doigt de zinc de l'ADN ainsi que des protéines intervenant dans la transcription, principalement la protéine de liaison à CREB (*cyclic AMP response element-binding protein*, CBP) et la protéine P300 (32).

Ces protéines, en acétylant des résidus lysine des histones de chromatine, induisent le déroulement de l'ADN. Ainsi, l'ADN va pouvoir fixer différents facteurs de transcription qui sont nécessaires à l'activation de l'ARN-polymérase 2, enzyme clé de la transcription (32).

Au contraire, les enzymes histone désacétylases permettent une désacétylation des histones ce qui entraîne une condensation de la chromatine et empêche la transcription (32).

Le récepteur se comporte comme un facteur de transcription puisqu'il va réguler l'expression des gènes cibles (activation ou inhibition transcriptionnelle).

➤ L'activation transcriptionnelle ou transactivation :

La fixation du complexe GR-glucocorticoïde sur les séquences GREs des gènes cibles entraîne leur transactivation, c'est-à-dire l'activation de leur transcription. Celle-ci est régulée par des coactivateurs et des corépresseurs (39) ainsi que par la phosphorylation du GR (40). Cela est en partie à l'origine des propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes mais aussi de leurs effets métaboliques.

➤ L'inhibition transcriptionnelle ou transrépression :

La transrépression, ou inhibition transcriptionnelle, se fait par le biais de mécanismes multiples et complexes. Elle conduit au blocage de l'expression de gènes pro-inflammatoires. La plupart des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des glucocorticoïdes sont donc essentiellement liés à leur activité de transrépression (32,41).

Les glucocorticoïdes exercent une régulation post-transcriptionnelle en induisant la transcription de ribonucléases qui vont détruire les ARN messagers, mais également en modifiant la stabilité d'ARN messagers des protéines pro-inflammatoires. Ils pourraient également avoir une action au niveau du processus de traduction, par la suppression des protéines ribosomales et des facteurs d'initiation de la traduction (32,35).

Ces mécanismes génomiques prennent du temps à se mettre en place et cela explique l'apparition tardive des effets des glucocorticoïdes administrés (26).

c. Action non génomique

Les effets non génomiques des glucocorticoïdes sont moins connus. Ils s'observent principalement avec de fortes doses (32) et apparaissent rapidement, en quelques secondes à minutes (42).

On distingue 2 types de mécanismes non génomiques : spécifiques et non spécifiques.

- Les mécanismes spécifiques non génomiques sont médiés par l'interaction entre le glucocorticoïde et un GR. En plus d'activer le récepteur, la liaison du glucocorticoïde permet une libération de protéines accessoires qui participent à des cascades de signalisation secondaires (27).
- Les mécanismes non spécifiques non génomiques n'impliquent aucun récepteur, le glucocorticoïde va interagir directement avec les membranes. Les stéroïdes lipophiles semblent se dissoudre dans les membranes lipidiques, ce qui modifie les propriétés physico-chimiques des membranes ainsi que l'activité des protéines membranaires (43). De plus, la stabilisation des membranes permettrait de réduire la libération d'enzymes lysosomiales et de granules qui contiennent des médiateurs de l'inflammation ainsi que d'agir sur la régulation des échanges membranaires de calcium et de sodium et les flux d'AMP cyclique (32).

L'action non génomique des glucocorticoïdes permet d'expliquer en partie l'inhibition de l'activité de certaines cellules et notamment celles de l'immunité (32).

3. Classification

a. Selon la durée d'action

La durée d'action est déterminée par les demi-vies plasmatiques et biologiques des glucocorticoïdes, permettant de les classer en 3 catégories d'activité : brève, intermédiaire ou prolongée (**Tableau 1**).

- La demi-vie plasmatique est définie par le temps nécessaire à la diminution de moitié de la concentration plasmatique du glucocorticoïde.
- La demi-vie biologique est définie par la durée d'inhibition de l'axe corticotrope (36).

Tableau 1 - Glucocorticoïdes en fonction de la durée d'action & des demi-vies

<u>Activité</u>	<u>Glucocorticoïde</u>	<u>Demi-vie plasmatique (minutes)</u>	<u>Demi-vie biologique (heures)</u>
Brève	Hydrocortisone	90	8 - 12
	Cortisone	30	8 - 12
Intermédiaire	Prednisone	60	12 - 36
	Prednisolone	200	12 - 36
	Méthylprednisolone	180	12 - 36
	Triamcinolone	300	12 - 36
	Dexaméthasone	200	36 - 54
Prolongée	Bétaméthasone	> 300	36 - 54
	Cortivazol	> 300	> 60

b. Selon l'activité anti-inflammatoire et l'activité minéralocorticoïde

Les glucocorticoïdes présentent des différences minimales en termes de structure chimique mais cela a d'importantes répercussions sur leur activité anti-inflammatoire et minéralocorticoïde.

Le **Tableau 2** synthétise pour chaque glucocorticoïde ces activités ainsi que la dose équivalente, exprimées en comparaison de celles de l'hydrocortisone (36).

- L'activité anti-inflammatoire de la cortisone est légèrement inférieure à celle de l'hydrocortisone. La prednisolone est 4 fois plus puissante. La méthylprednisolone et la triamcinolone possèdent une activité un peu plus importante que la prednisolone. La bétaméthasone et la dexaméthasone sont des glucocorticoïdes très puissants avec une activité anti-inflammatoire 25 fois plus importante que l'hydrocortisone. Le glucocorticoïde avec l'activité anti-inflammatoire la plus forte reste néanmoins le cortivazol puisqu'elle est 60 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone.
- L'activité minéralocorticoïde de la cortisone et de la prednisolone est 0,8 fois plus faible que celle de l'hydrocortisone. Celle de la méthylprednisolone est davantage réduite et correspond à la moitié de celle de l'hydrocortisone. Enfin, la triamcinolone, la bétaméthasone, la dexaméthasone ainsi que le cortivazol sont dépourvus d'activité minéralocorticoïde.
- L'équivalence de doses se base sur l'activité anti-inflammatoire des glucocorticoïdes. Il faut 20 mg d'hydrocortisone pour avoir une activité anti-inflammatoire de 1. Les glucocorticoïdes ayant une activité plus forte que l'hydrocortisone nécessiteront donc une dose plus faible lors de l'administration pour un effet anti-inflammatoire similaire.

Tableau 2 - Glucocorticoïdes en fonction des activités et de la dose équivalente

<u>Glucocorticoïde</u>	<u>Activité anti-inflammatoire</u>	<u>Activité minéralocorticoïde</u>	<u>Équivalence de doses (mg)</u>
Hydrocortisone ¹	1	1	20
Cortisone	0,8	0,8	25
Prednisolone	4	0,8	5
Méthylprednisolone	5	0,5	4
Triamcinolone	5	0	4
Bétaméthasone	25	0	0,75
Dexaméthasone	25	0	0,75
Cortivazol	60	0	0,3

¹ L'hydrocortisone sert de référence pour comparer les activités et la dose des glucocorticoïdes.

4. Propriétés pharmacocinétiques

a. Absorption

L'absorption des glucocorticoïdes diffère en fonction des voies d'administration. Leur nature lipophile joue un rôle considérable dans leur absorption.

➤ Voie orale :

Les glucocorticoïdes sont efficacement absorbés par le tractus gastro-intestinal (37). Leur biodisponibilité est de 60 à 100% (35).

La majorité des glucocorticoïdes sont déjà sous une forme active et ne nécessitent pas de biotransformation. Cependant il existe 2 exceptions, la cortisone et la prednisone, qui doivent être converties par la 11 β -HSD1, enzyme exprimée dans le foie, en métabolites actifs : le cortisol et la prednisolone respectivement (37).

➤ Voie intraveineuse :

Ils sont principalement administrés sous forme de promédicaments. Dans les 5 à 30 minutes après injection, ils sont convertis et deviennent actifs (35).

➤ Voie respiratoire :

Ils sont absorbés rapidement après administration et ont une capacité de rétention dans les voies respiratoires (44). À partir d'une bouffée de 200 à 250 μ g de glucocorticoïdes, il est admis que 80% se déposent sur l'oropharynx, 10% se déposent sur le plastique du spray, 10% se déposent sur les bronches pour exercer l'action thérapeutique et 1% passe dans le sang (36).

➤ Voie cutanée :

Après application cutanée, les glucocorticoïdes pénètrent par voie transépidermique et transfolliculaire. Cette absorption diffère en fonction de nombreux facteurs, notamment liés aux glucocorticoïdes (liposolubilité, concentration, excipients), liés à la peau (altération de l'épiderme, degré d'hydratation, site anatomique, âge du patient, température cutanée) ou liés au mode d'application (surface d'application, durée du contact, occlusion) (36).

➤ Voie oculaire :

En ophtalmologie, les glucocorticoïdes sont utilisés en topiques (collyres, pommades) ou en injections. L'efficacité de la corticothérapie locale oculaire dépend de la puissance de l'effet anti-inflammatoire et de la pénétration du glucocorticoïde dans la chambre antérieure de l'œil. L'épithélium cornéen forme une barrière aux molécules hydrophiles et les glucocorticoïdes lipophiles pénètrent donc mieux. En revanche, en cas de lésion de l'épithélium cornéen, la pénétration des glucocorticoïdes hydrophiles est augmentée. La pénétration intraoculaire des glucocorticoïdes dépend de leur solubilité dans le film lacrymal mais aussi du temps de contact avec la cornée (36).

b. Distribution

Les glucocorticoïdes sont transportés dans la circulation sanguine grâce aux différentes protéines plasmatiques, principalement la transcortine et l'albumine (35,37). La transcortine a une forte affinité et une faible capacité à l'inverse de l'albumine qui a une faible affinité mais une forte capacité (35,36).

Après administration par voie orale ou intraveineuse, les glucocorticoïdes vont atteindre la plupart des tissus. Seule la fraction libre, représentant 10 à 20% de la quantité totale de glucocorticoïdes plasmatiques, va interagir avec le récepteur après avoir pénétré dans les cellules cibles (36,37).

c. Métabolisme

Le métabolisme des glucocorticoïdes se décompose en 2 étapes, tout d'abord l'ajout d'atomes d'oxygène ou d'hydrogène, puis une conjugaison (glucuronidation ou sulfatation) (35).

d. Élimination

Les glucocorticoïdes sont éliminés par voie rénale. Ils sont en majorité métabolisés dans l'organisme et se retrouvent sous forme de dérivés inactifs hydrophiles dans les urines. Seulement 1 à 20 % des glucocorticoïdes sont éliminés sous forme inchangée (35).

5. Propriétés pharmacodynamiques

Les divers mécanismes d'action des glucocorticoïdes leur confèrent un intérêt dans de nombreuses indications thérapeutiques. Ils sont principalement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et anti-allergiques (29,45).

a. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse non spécifique de l'organisme à une agression locale et/ou générale. Elle peut avoir diverses causes, dont les infections, les agents physiques ou chimiques, les corps étrangers ou un défaut de vascularisation.

Les 4 signes de la réaction inflammatoire sont la rougeur, la chaleur, la douleur et l'œdème. Ces signes cliniques sont expliqués par divers mécanismes physiopathologiques :

- Dilatation locale des vaisseaux sanguins et augmentation du débit sanguin
- Augmentation de la perméabilité capillaire
- Migration de cellules immunitaires sur le site inflammatoire
- Libération de médiateurs solubles.

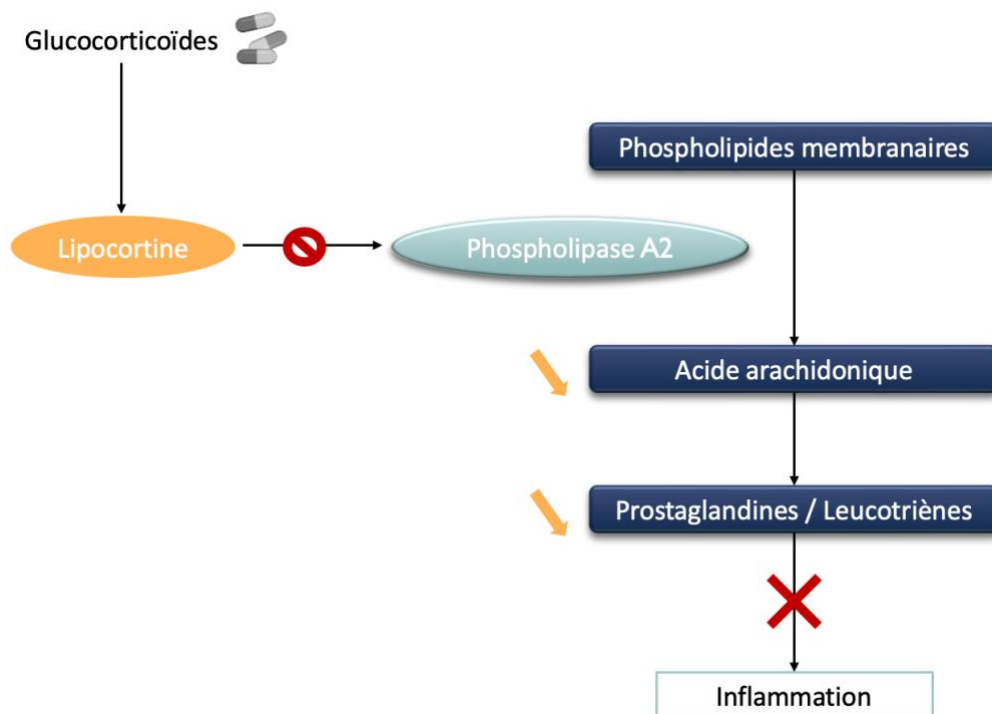
Les glucocorticoïdes agissent sur toutes les phases de la réaction inflammatoire permettant de limiter les signes cliniques de l'inflammation (26,29).

➤ Phase vasculaire :

Cette phase présente une congestion active avec augmentation de l'apport sanguin et ralentissement du flux à l'origine d'une rougeur ainsi que d'une sensation de chaleur. Il y a un passage de l'exsudat³ dans le tissu conjonctif interstitiel qui aboutit à un gonflement des tissus et une douleur par compression des terminaisons nerveuses.

Les glucocorticoïdes limitent la vasodilatation ainsi que la perméabilité vasculaire et diminuent l'œdème (45). La transcription de nombreuses cytokines est inhibée, notamment le TNF- α , l'IL1 et l'IL6 (36). De plus, ils induisent la synthèse de lipocortine⁴ qui va bloquer la phospholipase A2⁵ et donc empêcher la production des médiateurs de l'inflammation (**Figure 5**) (29).

Figure 5 - Mécanisme d'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes



➤ Phase d'amplification :

Le phénomène de diapédèse⁶ permet de recruter des cellules inflammatoires : les leucocytes⁷ vont traverser les parois vasculaires et migrer vers le foyer lésionnel. Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules à arriver au niveau du tissu lésé pour phagocyter les agents étrangers, puis les monocytes/macrophages.

³ **Exsudat** : liquide organique qui suinte au niveau d'une surface enflammée

⁴ **Lipocortine** : protéine de la famille des annexines qui a une activité anti-inflammatoire

⁵ **Phospholipase A2** : enzyme qui hydrolyse les substrats phospholipidiques

⁶ **Diapédèse** : migration des leucocytes à travers la paroi des capillaires

⁷ **Leucocyte** : globule blanc présent dans le sang

En parallèle, une réaction immunitaire adaptative et retardée est mise en place. En effet, certains macrophages migrent vers les ganglions lymphatiques pour présenter des fragments aux lymphocytes T. Ces derniers pourront ainsi initier une réponse plus ciblée et spécifique en quelques jours si nécessaire.

Les glucocorticoïdes réduisent le chimiotactisme permettant de limiter l'afflux leucocytaire ainsi que la phagocytose (45). L'expression des molécules d'adhésion est inhibée, directement ou indirectement (36).

➤ Phase de réparation et de cicatrisation :

La phase de réparation dépend du degré de lésion au niveau du tissu et peut durer 10 à 15 jours. Les macrophages vont phagocyter les produits de dégradation et les débris cellulaires ainsi que sécréter des cytokines à l'origine de la phase de cicatrisation et de réparation tissulaire. La réparation des tissus lésés se fait soit par les cellules endothéliales en cas de faibles dégâts, soit par les macrophages pour réparer les vaisseaux et les fibroblastes pour reconstruire le tissu lésé en produisant des protéines de la matrice extracellulaire (46).

Les glucocorticoïdes diminuent la prolifération des fibroblastes et donc la synthèse de collagène et de mucopolysaccharides (45).

b. Activité immunosuppressive

Les glucocorticoïdes ont de multiples effets sur le système immunitaire et l'activité immunosuppressive regroupe différents mécanismes en fonction des cellules immunitaires concernées.

➤ Lymphocytes T :

Les lymphocytes T sont des globules blancs, activés par les cellules présentatrices d'antigène et responsables de l'immunité cellulaire en détruisant les cellules infectées.

Les glucocorticoïdes ont un effet lymphopéniant en inhibant la prolifération des lymphocytes T. Ils ont également la capacité d'inhiber la production d'interféron gamma (IFN- γ) par les lymphocytes T (45).

➤ Monocytes/macrophages :

Les monocytes sont des globules blancs présents dans le sang qui se différencient dans les tissus en macrophages.

Les glucocorticoïdes diminuent la coopération entre les monocytes/macrophages et les lymphocytes. Ils inhibent la production d'interleukine (IL), particulièrement l'IL-1, ainsi que d'autres cytokines par les monocytes/macrophages (45). De plus, ils inhibent la phagocytose réalisée par les macrophages (26).

➤ Cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques sont capables de reconnaître l'agent pathogène et d'activer les lymphocytes T.

Les glucocorticoïdes empêchent les cellules dendritiques de présenter l'antigène aux lymphocytes. Ils induisent également un phénotype tolérogénique se traduisant par la suppression des marqueurs d'activation, l'augmentation de leur activité phagocytaire ainsi que de l'expression d'IL-10 (45).

➤ Polynucléaires :

Les polynucléaires sont des acteurs essentiels de l'immunité innée, principalement les polynucléaires neutrophiles qui sont majoritaires.

Les glucocorticoïdes réduisent l'adhésion des polynucléaires neutrophiles sur les cellules endothéliales et diminuent les polynucléaires éosinophiles et basophiles circulants (45).

➤ Lymphocytes B :

Les lymphocytes B sont des globules blancs, responsables de l'immunité humorale. Ils produisent des anticorps qui permettront de reconnaître et détruire l'agent pathogène.

Les glucocorticoïdes ont une action moindre sur l'immunité humorale et donc sur les lymphocytes B. Ils ne diminuent pas de manière significative le taux d'anticorps et la réponse des lymphocytes B vis-à-vis de l'antigène n'est pas inhibée (26). De plus, l'effet inhibiteur sur la prolifération des lymphocytes B est faible. Lors d'un traitement au long cours, il est cependant possible d'observer une diminution des lymphocytes B dans les ganglions et la rate, une diminution de la prolifération des progéniteurs B, une augmentation de la production des immunoglobulines E ainsi qu'une diminution de la production des immunoglobulines G (45).

c. Activité anti-allergique

Après activation par l'allergène⁸, les immunoglobulines E se fixent sur les récepteurs de haute affinité (FcεRI) présents à la surface des polynucléaires basophiles et des mastocytes. Cela provoque la scission du phosphatidylinositol diphosphate, étape clé dans la transduction du signal, qui va entraîner l'activation cellulaire et la libération des médiateurs de l'allergie.

Les glucocorticoïdes bloquent la scission du phosphatidylinositol diphosphate intramembranaire, inhibant ainsi la transduction du signal. Les polynucléaires basophiles et mastocytes n'étant pas activés, les médiateurs de l'allergie ne seront donc pas libérés (45).

⁸ **Allergène** : substance qui entraîne une réaction allergique

6. Indications

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans de nombreuses indications thérapeutiques.

a. Rhumatologie

En rhumatologie, les glucocorticoïdes sont principalement administrés sous forme d'injections locales ou « infiltrations ». Ils sont indiqués pour les pathologies :

- Articulaires (arthrose, arthropathie hémophilique, épanchement post-traumatique, rhumatisme inflammatoire chronique, arthropathie microcristalline)
- Périarticulaires (tendinopathie, ténosynovite, bursite, kyste synovial, enthésopathie, syndrome canalaire)
- Rachidiennes (lombosciatique discale, canal lombaire rétréci, fibrose épidurale, arthrose inter-apophysaire postérieure) (36).

b. Pneumologie

La principale indication des glucocorticoïdes en pneumologie est l'asthme, allergique ou non. C'est une maladie bronchique inflammatoire qui entraîne l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif, d'intensité variable et réversible spontanément ou sous l'effet d'un traitement. En effet, les glucocorticoïdes ont la capacité de bloquer la libération de l'acide arachidonique et donc la synthèse des leucotriènes ainsi que d'inhiber la production des cytokines. Les glucocorticoïdes ont permis d'améliorer nettement la qualité de vie des patients asthmatiques (36).

Ils sont également indiqués pour des patients souffrant de BPCO (47) ou sarcoïdose (48).

c. Ophtalmologie

La corticothérapie locale oculaire est indiquée pour les pathologies inflammatoires du segment antérieur : les kératites et ulcères immunoallergiques, les uvéites antérieures, les sclérites antérieures avec une réaction uvéale antérieure, les épisclérites douloureuses résistantes aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que les conjonctivites allergiques et kératoconjonctivites vernaies (36).

d. Dermatologie

L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est très utilisé en dermatologie grâce à la présence de récepteurs aux glucocorticoïdes dans les cellules épidermiques (kératinocytes) et dans les cellules dermiques (fibroblastes). L'effet vasoconstricteur permet de diminuer localement l'érythème et l'œdème, qui sont des manifestations cliniques de l'inflammation. Les glucocorticoïdes sont indiqués en tant que traitement symptomatique des dermatoses inflammatoires primitives (36).

Les glucocorticoïdes ont la capacité d'inhiber la multiplication cellulaire et la synthèse de l'ADN des cellules constituant la peau. Bien que cela soit à l'origine d'effets indésirables locaux, ces propriétés peuvent également être utilisées à visée thérapeutique, notamment pour le psoriasis (diminution du turn-over des kératinocytes) ou les cicatrices chéloïdes (effet atrophiant dermique) (36).

De plus, ils diminuent le nombre de cellules de Langerhans et altèrent des fonctions immunitaires : présentation de l'antigène des cellules de Langerhans aux lymphocytes T, prolifération des lymphocytes T et activité cytotoxique des lymphocytes (36).

Les glucocorticoïdes sont notamment utilisés pour les indications suivantes : dermatite séborrhéique, eczéma, dermatite atopique, psoriasis, dermatite de stase, lichen, prurigo non parasitaire, dyshidrose, piqûre d'insectes, érythème solaire, lupus discoïde, granulome annulaire, sarcoïdose, cicatrices chéloïdes, pemphigoïde bulleuse, sclérodermie en plaques, myxœdème et pelade (36).

e. Neurologie

Une corticothérapie de courte durée est indiquée en cas de poussée de sclérose en plaques ou pour une paralysie faciale à frigore (36).

f. Infectiologie

De par l'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes, il peut apparaître paradoxal de les utiliser en cas de pathologies infectieuses mais leur objectif principal est de limiter la réaction immunitaire secondaire à l'infection qui peut s'avérer délétère pour l'organe infecté. La prescription controversée de glucocorticoïdes doit donc être réfléchie et associée à une antibiothérapie (36).

Les glucocorticoïdes peuvent être envisagés en cas de pneumocystose pulmonaire au cours de l'infection à VIH, tuberculose, fièvre typhoïde avec choc endotoxinique, syphilis, mononucléose infectieuse avec obstruction pharyngée par hypertrophie amygdalienne, laryngite aiguë sous-glottique de l'enfant, otorrhée chronique après otite moyenne et infections respiratoires hautes (36).

g. Endocrinologie

L'hydrocortisone est indiquée en cas de déficit en glucocorticoïdes, que l'atteinte soit centrale (déficit d'ACTH) ou périphérique (atteinte des glandes surrénales). En cas d'insuffisance surrénale périphérique, la fludrocortisone est également administrée pour compenser le déficit en minéralocorticoïdes (49,50).

h. Chirurgie

Les glucocorticoïdes sont utilisés par voie intraveineuse dans les situations d'urgence, notamment lors des transplantations d'organes pour éviter le rejet aigu de greffe (35,51).

i. Cancérologie

Les protocoles de chimiothérapie des cancers hématologiques intègrent l'utilisation de glucocorticoïdes à fortes doses pendant quelques jours, principalement pour leur activité antiproliférative (36).

Les glucocorticoïdes peuvent aussi être utilisés en association avec les traitements anticancéreux dans le but d'augmenter l'appétit, diminuer la perte de poids, prévenir des vomissements, réduire la fatigue ainsi que soulager des douleurs associées aux métastases osseuses (52).

Une corticothérapie parentérale à fortes doses en cure brève est administrée pour éviter un déficit neurologique définitif lors d'une compression médullaire d'origine tumorale ainsi que pour diminuer l'œdème cérébral lié à un processus tumoral (36).

7. Effets indésirables

Le syndrome de Cushing iatrogène survient lors d'une administration prolongée de glucocorticoïdes et correspond à un excès de cortisol dans l'organisme. Ses signes cliniques correspondent donc aux effets indésirables détaillés ci-dessous.

a. Infectieux

De par leur effet immunosuppresseur, les glucocorticoïdes induisent un risque accru d'infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (36). Dans certains cas, comme une intervention chirurgicale, une antibiothérapie prophylactique peut être envisagée (26).

b. Métaboliques

Les glucocorticoïdes ont des effets sur tous les tissus impliqués dans le métabolisme glucidique et lipidique, notamment le foie, les muscles, le tissu adipeux et le pancréas endocrine (37).

➤ Métabolisme glucidique :

Les glucocorticoïdes ont un effet hyperglycémiant. En effet, la synthèse hépatique de glucose est augmentée (augmentation de la néoglucogenèse et de la glycogénogenèse) tandis que son utilisation périphérique est diminuée (augmentation de la résistance à l'insuline et diminution de la sécrétion d'insuline). Ils peuvent donc induire ou aggraver un diabète existant (36,53,54).

➤ Métabolisme lipidique :

Les glucocorticoïdes induisent une prise de poids et une redistribution centrale du tissu adipeux (55). Les lipomatoses sont connues sous glucocorticoïdes et notamment le « buffalo-neck » qui correspond à une accumulation de graisse au niveau de la nuque accompagnée d'une obésité facio-tronculaire (36).

Il est également possible d'observer une athéromatose accélérée, caractérisée par une accumulation de plaques de cholestérol dans la paroi artérielle. Cette pathologie reste néanmoins multifactorielle, notamment l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'hyperlipidémie (36).

➤ Métabolisme hydroélectrolytique :

Les glucocorticoïdes ont des effets minéralocorticoïdes qui se traduisent par une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium ainsi que de l'excrétion rénale de potassium et d'eau. Ils entraînent également une diminution des réserves en calcium (36).

c. Cardiovasculaires

Les glucocorticoïdes peuvent induire une rétention d'eau, plus probable pour ceux ayant une activité minéralocorticoïde (56). Cela peut donc mener à une augmentation du risque d'hypertension artérielle (53,56).

d. Neurologiques

Les glucocorticoïdes ont des effets sur le système nerveux central et provoquent des effets dysthymiques et troubles comportementaux. Les signes d'imprégnation cortisonique sont fréquents : subexcitation euphorique, logorrhée, sensation de facilitation intellectuelle et insomnie. Si les effets s'aggravent, cela peut mener à une décompensation maniaque, des symptômes confusionnels ainsi que des manifestations anxieuses et/ou dépressives (36).

e. Musculo-tendineux

Une corticothérapie à long terme réduit la masse et la force musculaires. La fonte musculaire est causée par la réduction de la synthèse et l'augmentation de la dégradation des protéines (37).

Bien que la survenue d'une myopathie soit possible avec tous les glucocorticoïdes, cela est plus fréquent pour les dérivés fluorés tels que la triamcinolone, la bétaméthasone et la dexaméthasone (36,57).

Les glucocorticoïdes sont à l'origine d'une fragilisation tendineuse qui peut mener à des ruptures tendineuses, spontanées ou au cours d'un effort (36).

f. Osseux

Les glucocorticoïdes provoquent une réduction de la densité minérale osseuse et une altération de la qualité osseuse (58).

Ils sont donc responsables d'ostéoporose, pathologie touchant la moitié des patients traités pendant plus d'un an (26), caractérisée par une diminution de la densité osseuse et des altérations de la micro-architecture des os. La perte osseuse est précoce et rapide. Les os étant plus fragiles, cela entraîne un risque accru de fractures, essentiellement vertébrales par tassements mais également au niveau des os périphériques telles que la fracture du col du fémur. Les femmes ménopausées sont les plus concernées par cet effet indésirable puisque la diminution du taux d'œstrogènes induit également une perte osseuse (36).

Une autre complication osseuse connue est l'ostéonécrose qui correspond à la mort d'un fragment de tissu osseux due à une interruption de la circulation sanguine. Elle touche principalement la tête fémorale (26,36).

Les effets osseux dépendent de la dose et de la durée du traitement. Il existe en effet une relation dose-effet puisque le risque global de fracture augmente en fonction de la dose de glucocorticoïdes. De plus, malgré le fait que ce risque augmente rapidement après le début de la corticothérapie orale, il diminue au cours de la première année après l'arrêt du traitement ce qui implique un mécanisme réversible (59).

Cependant, il est possible de prévenir et limiter l'atteinte osseuse par un traitement indiqué dans l'ostéoporose, notamment le calcium, la vitamine D, les bisphosphonates, le dénosumab, le raloxifène et le tériparatide (47,55,58).

g. Bucco-pharyngés

La corticothérapie inhalée provoque des effets indésirables bucco-pharyngés. En effet, une raucité de la voix peut être observée à cause du dépôt de glucocorticoïdes sur les cordes vocales. Une candidose buccale peut également survenir suite au dépôt buccal des glucocorticoïdes et de l'effet immunosuppresseur. Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé aux patients de se rincer la bouche après inhalation ou d'utiliser une chambre d'inhalation (36).

h. Gastro-intestinaux

Les glucocorticoïdes pourraient être à l'origine d'ulcères gastro-duodénaux, bien que cette idée ne fasse pas consensus et que l'étiologie reste multiple. Les autres atteintes digestives en lien avec une corticothérapie sont des perforations et hémorragies digestives ainsi que des diverticulites (36).

i. Oculaires

Les principaux effets oculaires des glucocorticoïdes sont la cataracte sous-capsulaire postérieure et le glaucome à angle ouvert (36,60).

j. Cutanéo-muqueux

Les glucocorticoïdes sont à l'origine d'atrophie épidermique réversible (diminution du nombre et de la taille des kératinocytes), de dépigmentation de la peau (raréfaction des mélanocytes) et d'atrophie dermique induisant des vergetures (diminution de la synthèse de collagène et de protéoglycanes par les fibroblastes du derme mais aussi altération de la structure des fibres élastiques) (36).

Il est également possible d'observer d'autres effets indésirables dermatologiques : acné, folliculite bactérienne, érythrose, purpura, ecchymose, pseudo-cicatrices spontanées stellaires, télangiectasies, chute de cheveux, hypertrichose et retard de cicatrisation (36,61).

k. Reproductifs

Chez la femme, les glucocorticoïdes peuvent induire des troubles du cycle menstruel pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée. Chez l'homme, une baisse de libido et des troubles de l'érection peuvent être observés (36).

l. Hormonaux

Une corticothérapie prolongée chez l'enfant peut entraîner un ralentissement de la croissance (36).

m. Surrénaux

Si les concentrations sériques des glucocorticoïdes sont maintenues à doses élevées dans l'organisme, ils vont avoir une rétroaction sur l'hypothalamus et l'hypophyse, induisant l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ce phénomène va ainsi provoquer une atrophie des surrénales (26,37,55).

Il a été démontré que la suppression de l'axe corticotrope est directement liée à une dose élevée de glucocorticoïdes et à une durée de traitement prolongée. Elle ne survient pas en cas de traitement de moins 3 semaines (55).

Cela peut poser problème en cas d'arrêt brutal de la corticothérapie puisque, malgré une stimulation de la production de cortisol par l'hypothalamus et l'hypophyse, les glandes surrénales atrophiées ne pourront pas répondre convenablement (26). Les patients souffrant d'une insuffisance surrénalienne pourront alors présenter les signes cliniques suivants : nausées, vomissements, perte de poids, douleurs abdominales, arthralgie, fatigue, faiblesse musculaire, vertiges et hypotension (62).

Pour limiter cette complication, il est recommandé de faire un arrêt progressif de la corticothérapie, en diminuant les doses sur plusieurs mois, de manière à rétablir l'activité fonctionnelle de la partie atrophiée des glandes surrénales (26).

Un dosage du cortisol matinal et un test de stimulation par ACTH permettent de conclure à la suppression partielle ou totale de l'axe corticotrope. Dans ce cas, un traitement substitutif par hydrocortisone peut être mis en place jusqu'à ce que le patient récupère une fonction surrénalienne adaptée (55).

Message clé

Les glucocorticoïdes sont des médicaments ayant principalement des activités anti-inflammatoires, immunosuppressives et anti-allergiques. Ils sont par conséquent indiqués dans diverses pathologies, notamment rhumatologiques, inflammatoires, auto-immunes et pulmonaires. Compte tenu des effets indésirables, il est préférable de limiter la durée du traitement et de respecter les recommandations d'utilisation. En cas d'arrêt d'une corticothérapie prolongée, il est indispensable de diminuer progressivement les doses, pour éviter une rechute de la maladie mais aussi pour éviter un syndrome de sevrage.

PARTIE II

Glucocorticoïdes et risque de cancers : revue systématique des études épidémiologiques

A. Méthodes

1. Équipe de recherche

Ce travail a été réalisé en collaboration avec des étudiants et chercheurs du Centre International de Recherche sur le Cancer et de l'équipe "Exposome et hérédité" de l'Inserm.

Julie NEAU¹, Laura DOWNHAM², Emma FONTVIEILLE², Laia PERUCHET²,
Yahya MAHAMAT-SALEH² et Manon CAIRAT³

¹ Université de Tours, France

² Centre International de Recherche sur le Cancer - Lyon, France

³ Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm U1018, Gustave Roussy, Équipe "Exposome, hérédité, cancer et santé", CESP - Villejuif, France

2. Protocole et enregistrement

Cette revue systématique suit les directives PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (**Annexe 1**) (63,64). Le protocole a été rédigé selon les recommandations de PRISMA-P (*PRISMA for systematic review protocols*) (**Annexe 2**) et enregistré sur PROSPERO, le registre international prospectif des revues systématiques, avec le numéro d'enregistrement CRD42022314310.

3. Question de recherche

L'utilisation de glucocorticoïdes a-t-elle un effet sur le risque global et spécifique de cancer dans la population générale ainsi que chez des patients atteints de pathologies ?

4. Stratégie de recherche et sources de données

Une recherche bibliographique a été effectuée par Julie Neau, Manon Cairat et Laura Downham pour identifier toutes les publications d'études sur l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque de cancer, indexées dans PubMed, Web of Science, Embase ou Cochrane Library et publiées jusqu'au 4 mai 2022.

Les termes de recherche étaient liés à l'utilisation de glucocorticoïdes, au risque de cancer et aux études épidémiologiques. Les mots clés et les équations de recherche utilisés pour la recherche bibliographique sont listés dans l'**Annexe 3** et l'**Annexe 4**.

Afin de réduire le risque de biais de publication et d'identifier autant de preuves pertinentes que possible, nous avons vérifié les listes de références des articles sélectionnés ou d'autres revues. Nous avons également recherché la littérature grise, notamment les rapports, les thèses et les résumés de conférences, à l'aide de moteurs de recherche spécifiques (65,66). Si nécessaire, les auteurs ont été contactés pour recueillir des données non publiées.

5. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité ont été définis et résumés dans un énoncé PICO (**Tableau 3**).

Tableau 3 - Éléments du PICO pour l'identification des études épidémiologiques

<u>Population</u>
Hommes et/ou femmes adultes dans la population générale ou atteints de pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués, sans antécédents de cancer (ou éventuellement faible effectif de cancers prévalents)
<u>Intervention / Exposition</u>
Utilisation de glucocorticoïdes
<u>Comparateur</u>
Aucune ou courte / faible utilisation de glucocorticoïdes
<u>Résultats</u>
Mesures de risque de cancer global et/ou spécifique

Nous avons inclus les études si elles :

- 1) Étaient des études de cohorte, études cas-témoins ou études cas-témoins nichées ;
- 2) Apportaient des données sur des hommes et/ou femmes dans la population générale ou atteints de pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués ;
- 3) Mentionnaient l'utilisation de glucocorticoïdes ;
- 4) Rapportaient des mesures du risque de cancer associé aux glucocorticoïdes, telles que le risque relatif (RR), l'odds ratio (OR) et l'hazard ratio (HR), avec les intervalles de confiance.

Les études ont été exclues s'il s'agissait d'études transversales, de rapports de cas, de revues, de revues systématiques, de méta-analyses, d'éditoriaux, de commentaires, d'études in vitro ou in vivo. De plus, nous avons exclu les études portant sur des patients atteints de cancer ou des patients ayant subi une transplantation d'organe ainsi que les études évaluant les glucocorticoïdes en association et/ou en comparaison avec d'autres médicaments.

Il n'y avait aucune restriction quant au langage de la publication.

6. Processus de sélection

Toutes les études identifiées ont été importées dans Endnote pour la suppression des doublons (67) puis dans Rayyan pour la sélection (68). Deux paires d'examineurs (Julie Neau et Manon Cairat, Emma Fontvieille et Laia Peruchet) ont passé indépendamment en revue les titres et/ou les résumés des publications identifiées afin d'exclure celles qui ne répondaient pas aux critères d'éligibilité. Ensuite, deux examinateurs (Julie Neau et Manon Cairat) ont évalué indépendamment le texte intégral des publications sélectionnées afin de confirmer leur éligibilité. Toute divergence a été résolue par discussion avec un troisième examinateur (Yahya Mahamat-Saleh).

7. Extraction des données

Pour chaque étude incluse dans la revue systématique, les données présentées dans le **Tableau 4** ont été extraites par un examinateur (Julie Neau) et leur exactitude a été vérifiée par un autre examinateur (Manon Cairat).

Les informations relatives à des potentiels biais en pharmacoépidémiologie, détaillés ci-dessous, ont été extraites afin d'avoir un aperçu, non exhaustif, de la qualité des études.

➤ Utilisation incidente ou prévalente des glucocorticoïdes :

Lors de l'évaluation des effets indésirables d'un médicament, y compris son influence sur le risque de cancer, il convient d'étudier des nouveaux utilisateurs uniquement. Cela permet notamment de limiter les erreurs de classification, dans le sens d'une sous-estimation de l'utilisation des glucocorticoïdes, et d'aboutir à des résultats erronés (69).

➤ Durée du suivi :

Contrairement à la plupart des effets indésirables qui surviennent assez rapidement après la prise d'un médicament, le délai de développement du cancer est à considérer pour que la relation soit pertinente d'un point de vue pharmacodynamique (70). Il est en effet peu probable qu'une augmentation du risque se manifeste peu de temps après le début du traitement (71).

Il est donc nécessaire d'avoir une durée de suivi assez longue pour observer un réel effet potentiel des glucocorticoïdes sur le risque de cancer et de prendre en compte une période d'induction (entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le développement du cancer) et une période de latence (entre le développement du cancer et le diagnostic) (70).

➤ Délai de non prise en compte de l'utilisation de glucocorticoïdes avant le diagnostic du cancer :

Des cancers non diagnostiqués peuvent provoquer des symptômes et entraîner une augmentation de l'utilisation de médicaments quelques mois avant le diagnostic du cancer. Ces médicaments peuvent être soupçonnés à tort d'être à l'origine du cancer, c'est le biais de causalité inverse. Pour minimiser ce biais et tenir compte de la période de latence, il est admis de déterminer un délai avant le diagnostic du cancer pendant lequel l'utilisation de glucocorticoïdes n'est pas prise en compte. Ce délai serait variable selon le cancer étudié, cependant 6 mois semblent être suffisants (69,72).

➤ Facteurs d'ajustement :

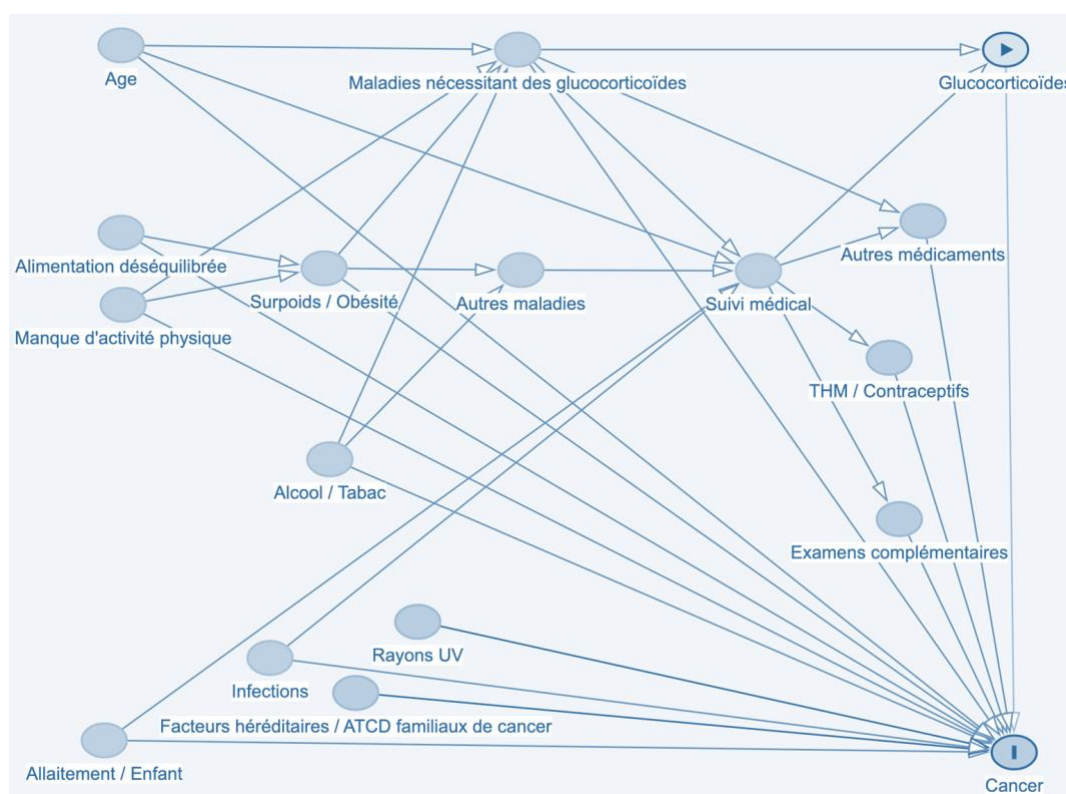
Un facteur de confusion est un facteur qui est lié à l'exposition et à la maladie et qui fausse ainsi l'interprétation de l'association. Pour contrebalancer ce biais, au moment des analyses statistiques, il est nécessaire d'ajuster sur les facteurs de confusion.

La **Figure 6** permet de représenter différents facteurs pouvant influencer la prise de glucocorticoïdes et/ou le risque de cancer et ainsi être considérés comme potentiels facteurs de confusion.

La pathologie induisant une prescription de glucocorticoïdes peut devenir un facteur de confusion si elle est également liée au risque de cancer, il est dans ce cas important de l'inclure en tant que facteur d'ajustement (73). Cela permet de limiter le biais d'indication, qui peut survenir si les glucocorticoïdes sont davantage prescrits à des personnes ayant un risque plus faible ou plus élevé de développer un cancer.

Les personnes qui utilisent des glucocorticoïdes ont par conséquent des pathologies nécessitant des visites régulières chez le médecin. Cela peut induire un biais de détection puisqu'en étant mieux suivi médicalement, le dépistage est plus accessible et il y a une plus grande probabilité que le cancer soit diagnostiqué. Au vu de l'importance du suivi médical en tant que facteur de confusion, un ajustement serait primordial.

Figure 6 - Graphe orienté acyclique non exhaustif des facteurs ayant une potentielle influence sur l'utilisation de glucocorticoïdes et/ou le risque de cancer



Remarques : Les maladies nécessitant des glucocorticoïdes sont des maladies respiratoires, inflammatoires, rhumatologiques, auto-immunes ou allergiques. Des facteurs tels que la consommation d'alcool, le tabagisme, le manque d'activité physique ou l'obésité peuvent avoir une influence sur leur survenue. De plus, les autres médicaments pouvant être prescrits en parallèle des glucocorticoïdes sont nombreux (par exemple l'aspirine, les AINS, les immunosuppresseurs, les bisphosphonates) et pourraient avoir un effet bénéfique ou délétère sur le risque de cancer.

ATCD = antécédent / THM = traitement hormonal de la ménopause

Tableau 4 - Données extraites des articles inclus dans la revue systématique

<u>Informations générales</u>	▪ Titre ▪ Nom du premier auteur ▪ Année de publication ▪ Pays où l'étude a été menée
<u>Informations sur l'étude</u>	▪ Type d'étude : cohorte, cas-témoins, cas-témoins nichée¹ ▪ Nombre de participants ▪ Durée du suivi ▪ Raison de la mise en place de l'étude
<u>Caractéristiques des participants</u>	▪ Population générale ou spécifique ▪ Âge ▪ Sexe
<u>Utilisation de glucocorticoïdes</u>	▪ Type de données : données de prescription², données de dispensation³, données de prescription & dispensation, questionnaires⁴ ▪ Définition d'utilisation ▪ Catégories d'utilisation étudiées ▪ Principes actifs ▪ Voie d'administration ▪ Nombre d'utilisateurs ▪ Utilisation incidente⁵ ou prévalente⁶ ▪ Délai de non prise en compte de l'utilisation de glucocorticoïdes avant le diagnostic du cancer
<u>Survenue de cancers</u>	▪ Type de cancer ▪ Source des données : bases de données (BDD) de remboursement⁷ ou médicales⁸, registres des cancers, dossiers médicaux, médecins et laboratoires de pathologie, questionnaires médicalement confirmés ▪ Nombre de cancers incidents
<u>Analyses statistiques</u>	▪ Méthodes ▪ Facteurs d'ajustement (dont facteurs d'appariement)⁹ ▪ Analyses en sous-groupes ▪ Analyses de sensibilité
<u>Résultats</u>	▪ Mesures de risque¹⁰ et intervalles de confiance à 95 %

¹ Nous avons défini une étude cas-témoins nichée comme une étude cas-témoins réalisée à partir de données issues d'une base de données de remboursement, d'une base de données médicales ou d'une cohorte.

² Les données de prescription étaient des données provenant de dossiers médicaux.

³ Les données de dispensation étaient des données de remboursement, de dispensation et/ou provenant de pharmacies.

⁴ Les questionnaires correspondaient à des questionnaires auto-rapportés ou des réponses obtenues par entretien avec les participants de l'étude.

⁵ L'utilisation incidente était définie lorsque l'étude mentionnait explicitement la sélection de nouveaux utilisateurs de glucocorticoïdes uniquement.

⁶ L'utilisation prévalente était définie lorsque l'étude mentionnait une utilisation prévalente et/ou s'il n'y avait pas d'information sur une potentielle utilisation incidente.

⁷ Les bases de données de remboursement se composaient de données d'assurance maladie.

⁸ Les bases de données médicales regroupaient des données issues de dossiers médicaux à des fins de recherche.

⁹ Les facteurs d'ajustement ayant été testés mais non inclus dans le modèle final ont été mentionnés entre parenthèses.

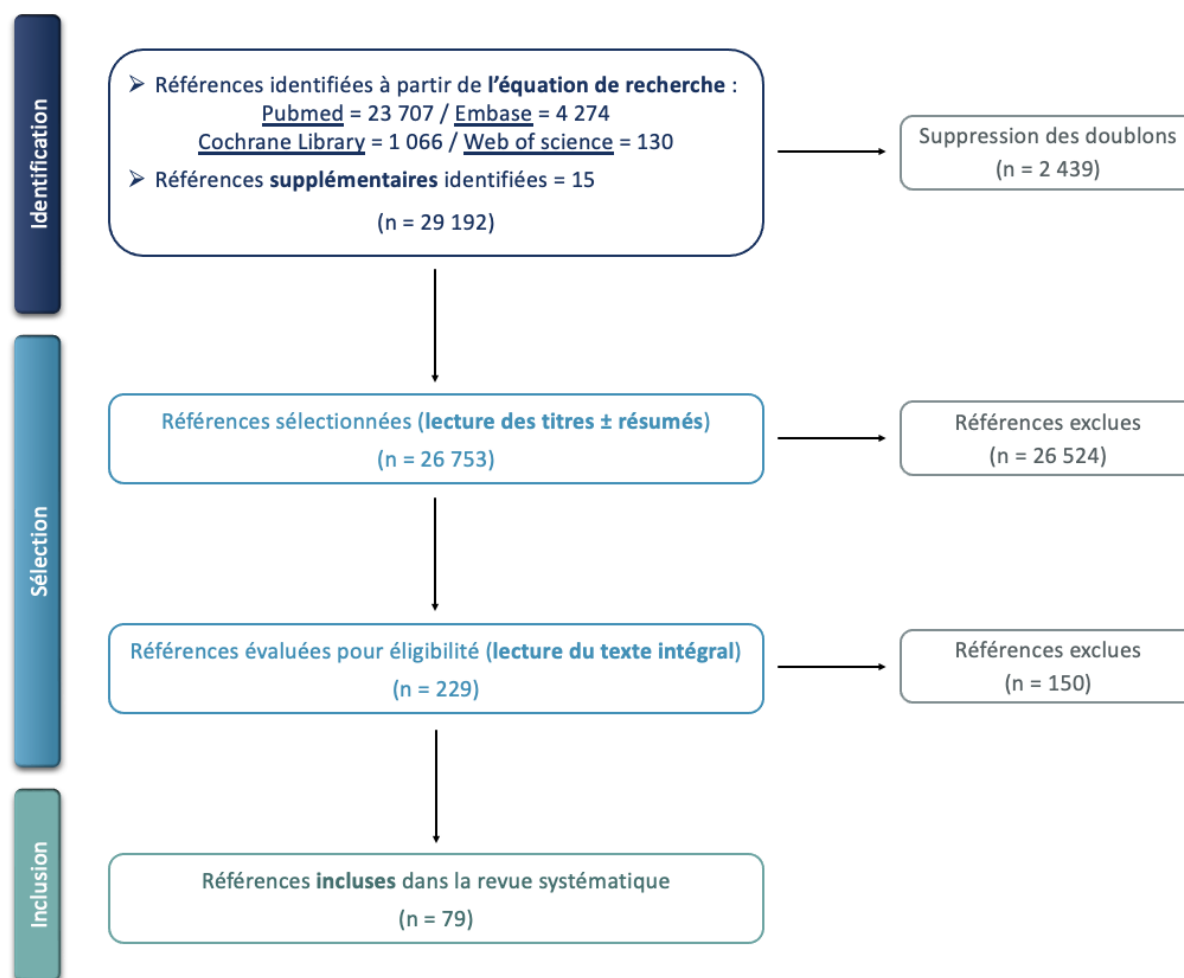
¹⁰ Pour les études ayant pris en compte le biais de causalité inverse, nous avons sélectionné les résultats avec un délai de 1 an de préférence ou 6 mois ou 2 ans.

NB : Lorsque la lettre « X » est présente dans un tableau d'extraction présenté par la suite, cela signifie que l'information correspondante n'est pas renseignée dans l'article ou qu'elle n'est pas applicable.

B. Résultats

À l'issue du processus de sélection, détaillé dans la **Figure 7**, nous avons identifié 79 études qui correspondaient aux critères d'éligibilité et qui ont donc été incluses dans la revue systématique. Cette thèse s'intéresse uniquement aux cancers solides. Ainsi, les 17 études ayant pour sujet les cancers hématologiques uniquement ne seront pas détaillées par la suite.

Figure 7 - Diagramme de flux du processus de sélection



Les caractéristiques des 62 études évaluant les cancers solides et publiées entre 1994 et 2022 sont résumées dans le **Tableau 5**.

Concernant la répartition géographique, on compte 28 études en Europe (7 au Danemark, 6 au Royaume-Uni, 5 plurinationales, 4 en Norvège, 3 en Suède, 2 en Italie et 1 en France), 14 études en Amérique (12 aux États-Unis et 2 au Canada), 17 études en Asie (10 à Taïwan, 4 en Corée du Sud, 2 en Chine et 1 à Singapour), 1 étude en Océanie (en Australie) et 2 études intercontinentales (en Europe, Amérique du Nord et Asie).

La plupart des études étaient des études de cohorte ou cas-témoins nichées (25 études de cohorte, 13 études cas-témoins et 24 études cas-témoins nichées). Un peu plus d'un tiers des études étaient conçues pour étudier l'effet des glucocorticoïdes sur le risque de cancer. Les autres études s'intéressaient soit à plusieurs médicaments (13 études), aux potentiels facteurs de risque ou protecteurs (11 études), à un autre médicament (6 études), à une maladie pour laquelle les glucocorticoïdes sont indiqués (5 études) ou à une maladie ainsi que des médicaments (3 études). L'utilisation des glucocorticoïdes était principalement définie à l'aide de données de dispensation, tandis que les cancers étaient majoritairement identifiés dans les registres des cancers ou les bases de données de remboursement. La majorité des études s'intéressaient au cancer du poumon (23 études), cancer de la peau (13 études), cancer global (10 études), cancer du sein (9 études) ou cancer colorectal (9 études).

Tableau 5 - Caractéristiques des études sélectionnées dans la revue systématique

	<u>Effectif</u>	<u>Pourcentage</u>
➤ Année de publication		
1990 - 1999	1	1.61 %
2000 - 2009	24	38.71 %
2010 - 2019	27	43.55 %
2020 - 2022	10	16.13 %
➤ Situation géographique		
Europe	28	45.16 %
Amérique	14	22.58 %
Asie	17	27.42 %
Océanie	1	1.61 %
Intercontinental	2	3.23 %
➤ Type d'étude		
Cohorte	25	40.32 %
Cas-témoins	13	20.97 %
Cas-témoins nichée	24	38.71 %
➤ Raison de la mise en place de l'étude vis-à-vis du cancer : étude de l'effet ...		
Des glucocorticoïdes	24	38.71 %
D'une maladie	5	8.06 %
D'un autre médicament	6	9.68 %
De plusieurs médicaments	13	20.97 %
De maladies et médicaments	3	4.84 %
De potentiels facteurs de risque ou protecteurs	11	17.74 %

➤ Utilisation des glucocorticoïdes		
Données de prescription	12	19.35 %
Données de dispensation	32	51.61 %
Données de prescription & dispensation	2	3.23 %
Questionnaires	15	24.19 %
X	1	1.61 %
➤ Identification des cancers		
Bases de données de remboursement	16	25.81 %
Bases de données médicales	8	12.90 %
Registres des cancers	22	35.48 %
Dossiers médicaux	8	12.90 %
Bases de données médicales et registres	2	3.23 %
Dossiers médicaux et registres	3	4.84 %
Médecins et laboratoires de pathologie	2	3.23 %
Questionnaires médicalement confirmés	1	1.61 %
➤ Type de cancers		
Global	10	10.64 %
Poumon	23	24.47 %
Sein	9	9.57 %
Peau	13	13.83 %
Thyroïde	2	2.13 %
Larynx	1	1.06 %
Œsophage	3	3.19 %
Estomac	4	4.26 %
Foie	3	3.19 %
Intestin grêle	2	2.13 %
Colorectal	9	9.57 %
Vessie	3	3.19 %
Prostate	5	5.32 %
Sarcome	2	2.13 %
Autres cancers	5	5.32 %

1. Cancer global

Nous avons identifié 10 études qui évaluaient le risque global de cancer suite à l'utilisation de glucocorticoïdes, dont 5 études de cohorte (74–78) et 5 études cas-témoins nichées (79–83). Les études s'intéressaient à des patients atteints d'asthme (74,78,79), de maladie inflammatoire de l'intestin (75), de lupus érythémateux disséminé (77,80–82) ou de la maladie de Behçet (83). Seule une étude portait sur la population générale mais elle a également évalué le risque global de cancer en fonction des pathologies (76) (**Tableau 6**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était principalement définie à l'aide de données de prescription (75,79,80,82,83) ou dispensation (74,76,78,81). La voie systémique était évaluée dans 4 études (80–83), la voie orale était évaluée dans 2 études (76,79) et la voie inhalée était évaluée dans 3 études (74,78,79). L'utilisation était définie en fonction du nombre de prescriptions dans une étude (74) ou de la durée d'utilisation dans 2 études (76,79). De plus, 2 études se sont intéressées à la période d'utilisation (75,79) et 3 études ont évalué la dose de glucocorticoïdes (76,78,81). Cependant, 4 études n'ont pas mentionné de détails sur la définition d'utilisation (77,80,82,83) (**Tableau 7**).

La durée de suivi moyenne ou médiane allait de 4 et 18 ans. L'utilisation incidente de glucocorticoïdes était définie pour une étude (74) et aucune étude n'a considéré le biais de causalité inverse. Il est à noter que 9 études ont ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74,76–83) et 3 études ont ajusté sur des données de suivi médical (76,79,81) (**Tableau 8**).

Les mesures de risque et intervalles de confiance des études sont présentés dans la **Figure 8**. Les 4 études ayant évalué la voie systémique ne notent aucune association entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque global de cancer (80–83), cependant une seule de ces études avait pris en compte une dose cumulée (81). Concernant les glucocorticoïdes par voie orale, une étude a montré une augmentation du risque global de cancer, mais n'a pas considéré la dose cumulée (76), tandis que les résultats de la deuxième étude ne révèlent pas d'association claire en fonction de la durée cumulée (79). Enfin, pour la voie inhalée, les résultats d'une étude en fonction de la dose cumulée, bien que non significatifs, seraient plutôt en faveur d'une diminution du risque global de cancer avec les glucocorticoïdes (78). Les résultats d'une autre étude ne montrent pas de tendance précise en fonction de la durée cumulée (79). Cependant la 3^{ème} étude a observé une augmentation du risque global de cancer, à la limite de la significativité (74).

Tableau 6 - Données sur les études (cancer global)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Gonzalez-Perez 2006	Cas-témoins nichée	Asthme	12 714	20 - 79 ans	BDD médicales	2 668
Bernatsky 2008	Cas-témoins nichée	Lupus érythémateux disséminé	784	Âge médian (entrée dans la cohorte) = 37 ans	Registre des cancers	246
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans Âge moyen = 53 ans	BDD de remboursement	1 194
Yadav 2015 ¹	Cohorte	Maladie inflammatoire de l'intestin	839	Âge médian (diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin) = 33 ans / Âge médian (diagnostic du cancer) = 64 ans	BDD médicales	109
Hsu 2016	Cas-témoins nichée	Lupus érythémateux disséminé	1 650	Âge moyen (diagnostic du lupus) = 44 ans	BDD de remboursement	330
Guo 2020	Cas-témoins nichée	Lupus érythémateux disséminé	255	≥ 18 ans Âge médian = 46 ans	Dossiers médicaux	51
Tak Kyu Oh 2020	Cohorte	Population générale ²	770 880	≥ 18 ans	BDD de remboursement	36 157
Bernatsky 2021	Cohorte	Lupus érythémateux disséminé	1 668	Âge moyen (diagnostic de lupus érythémateux disséminé) = 35 ans	Dossiers médicaux	65
Huang 2021	Cas-témoins nichée	Maladie de Behçet	66	≥ 18 ans Âge médian = 63 ans	Dossiers médicaux	22
Woo 2021	Cohorte	Asthme	6 885	20 - 70 ans Âge moyen = 49 ans	BDD de remboursement	549

¹ Cette étude inclut 5% de cancers prévalents. / ² Cette étude évalue également le risque global de cancer associé à l'utilisation de glucocorticoïdes chez des patients atteints de comorbidités (BPCO, asthme, maladie auto-immune, maladie rhumatismale, maladie allergique, maladie hépatique).

Tableau 7 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer global)

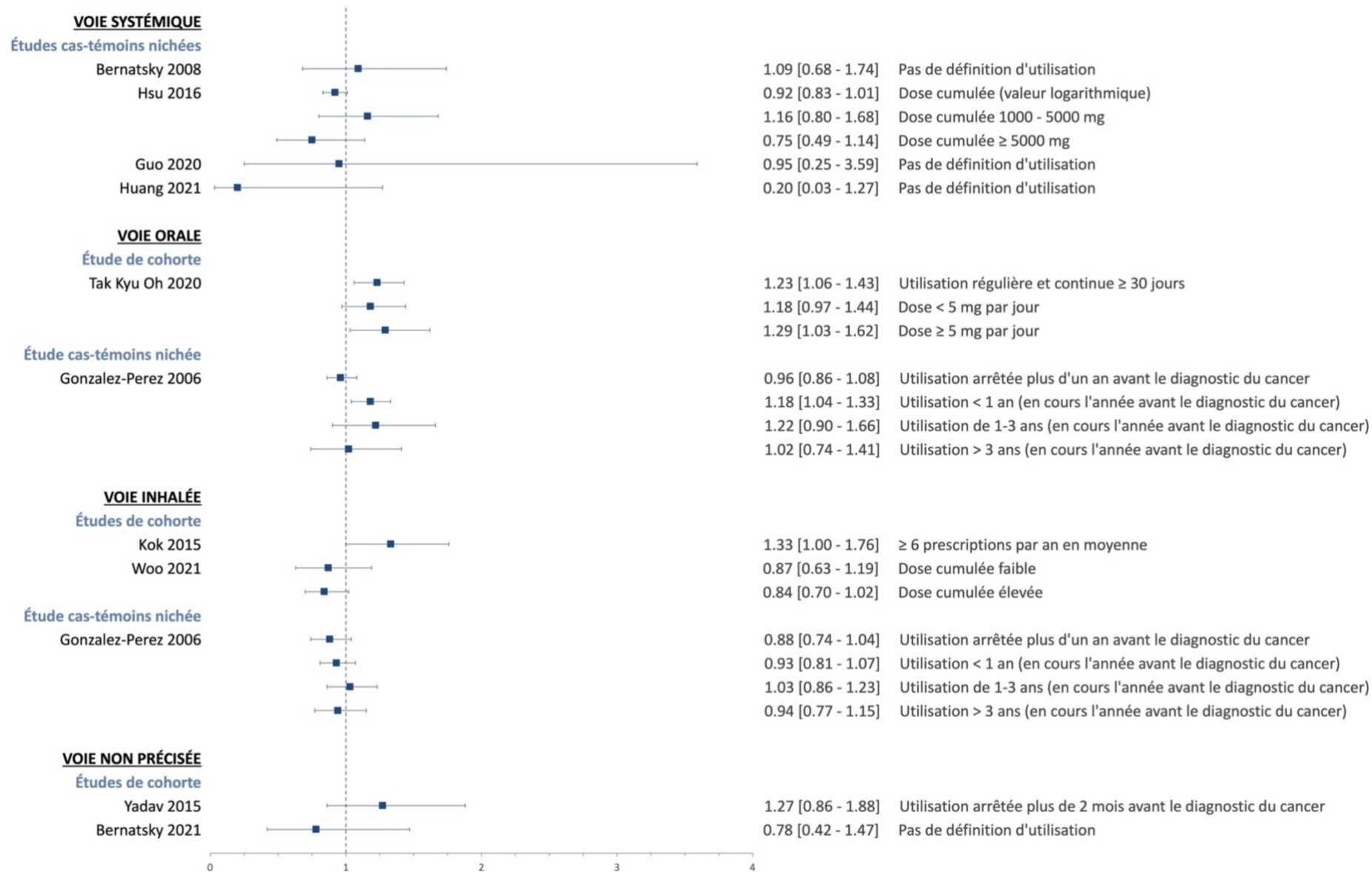
<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Gonzalez-Perez 2006	Prescription	Période d'utilisation (actuelle jusqu'à la date de diagnostic du cancer ou dans l'année précédente ou antérieure si arrêt plus d'un an avant le diagnostic du cancer) / Durée de l'utilisation actuelle (< 1 an, 1-3 ans, > 3 ans)	Période d'utilisation Durée Voie d'administration	X	Orale Inhalée	7 284 10 583
Bernatsky 2008	Prescription	X	X	Prednisone	Systémique	568
Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclométasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117
Yadav 2015	Prescription	Utilisation actuelle = jusqu'à la date de diagnostic du cancer ou dans les 2 mois précédents / Utilisation antérieure = arrêt plus de 2 mois avant le diagnostic du cancer	Période d'utilisation	X	X	552
Hsu 2016	Dispensation	Dose cumulée (faible < 1000 mg, moyenne 1000-5000 mg ou élevée ≥ 5000 mg)	Dose	X	Systémique	1 639
Guo 2020	Prescription	X	X	X	Systémique	234
Tak Kyu Oh 2020	Dispensation	Utilisation à long terme = prescription de façon régulière et continue pendant au moins 30 jours / Dose équivalente à la prednisolone (faible < 5 mg ou élevée ≥ 5 mg par jour)	Dose	Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone	Orale	1 602
Bernatsky 2021	X	X	X	X	X	1 246
Huang 2021	Prescription	X	X	X	Systémique	56
Woo 2021	Dispensation	Dose cumulée = dose totale de glucocorticoïdes inhalés prescrits convertie en doses équivalentes à la fluticasone (faible, élevée)	Dose	X	Inhalée	X

Tableau 8 - Données sur les biais potentiels (cancer global)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Gonzalez-Perez 2006	1994 - 2001	Prévalente	X	Âge, Sexe, Année, IMC, Consommation d'alcool, Statut tabagique, Maladies cardiovasculaires, Diabète, Ostéoarthrite, Polyarthrite rhumatoïde, Utilisation des services de santé, Aspirine, AINS, Paracétamol, Glucocorticoïdes inhalés ou oraux, Antimuscariniques inhalés, Théophylline, Antihistaminiques, β -agonistes à courte et longue durée d'action
Bernatsky 2008	1958 - 2000	Prévalente	X	Âge, Sexe, Origines, Année de l'entrée dans la cohorte, Localisation géographique, Autres médicaments, Tabac, Durée du lupus érythémateux disséminé, Score des dommages causés par le lupus
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson ⁹ , Rhinite allergique, Dermatite atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète, Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Yadav 2015	1940 - 2011 Médiane = 18 ans	Prévalente	X	Âge, Sexe
Hsu 2016	2001 - 2013 Moyenne = 5.6 ans	Prévalente	X	Âge, Sexe, Hypertension, Diabète, Dyslipidémie, Cirrhose, Ulcère gastroduodénal, BPCO, AINS, Inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, Aspirine, Syndrome de Sjögren, Polyarthrite rhumatoïde, Nombre annuel d'admissions pour lupus érythémateux disséminé, Durée du suivi
Guo 2020	2010 - 2019	Prévalente	X	Âge, Sexe, Âge au diagnostic de lupus érythémateux disséminé, Évolution de la maladie, Hypertension, Diabète, Dyslipidémie
Tak Kyu Oh 2020	2011 - 2015	Prévalente	X	Âge, Sexe, Niveau de revenu, Lieu de résidence, Hypertension, BPCO, Asthme, Maladie allergique, Maladie auto-immune, Nombre total de jours de visite à l'hôpital et en consultation externe
Bernatsky 2021	1999 - 2019 Moyenne = 9 ans Médiane = 9 ans	Prévalente	X	Âge au moment du diagnostic de lupus érythémateux disséminé, Sexe, Origines, Tabac, Activité du lupus érythémateux disséminé, Cyclophosphamide, Azathioprine, Méthotrexate, Mycophénolate, Antipaludéens, Médicaments biologiques
Huang 2021	2011 - 2020	Prévalente	X	Âge, Sexe, Durée de la maladie de Behçet, Diabète, Hypertension, Maladies cardiovasculaires
Woo 2021	2002 - 2015 Moyenne = 7.5 ans	Prévalente	X	Âge, Sexe, BPCO, Consommation d'alcool, Région de résidence, IMC, Pression artérielle systolique, Pression artérielle diastolique, Glycémie à jeun, Cholestérol total sérique, Diabète, Accident vasculaire cérébral, Hypertension, Indice de comorbidité de Charlson, Revenu du ménage, Tabac, Activité physique

⁹ **Indice de comorbidité de Charlson** : outil développé pour quantifier le risque de mortalité en tenant compte des comorbidités

Figure 8 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque global de cancer



2. Cancer du poumon

Parmi les 23 études évaluant le risque de cancer du poumon, il y avait 15 études de cohorte (74,76–78,84–94), 1 étude cas-témoins (95) et 7 études cas-témoins nichées (80,96–101). La plupart des études portaient sur des patients atteints de pathologies inflammatoires des voies respiratoires, c'est-à-dire asthme et/ou BPCO (74,78,84–94,97,99,100) (**Tableau 9**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était identifiée grâce à des données de dispensation pour 16 études (74,76,78,84–88,90,92–94,98–101), des données de prescription pour 3 études (80,96,97) et des questionnaires pour 3 études (89,91,95). La voie systémique était évaluée dans 2 études (80,101), la voie orale dans 9 études (76,85,86,88,93,95–97,99), la voie inhalée dans 17 études (74,78,84–94,97–100) et la voie locale dans 2 études (95,101). L'utilisation de glucocorticoïdes était définie en fonction du nombre de prescriptions pour 4 études (74,97,100,101) ou de la durée d'utilisation pour 8 études (76,85–87,90,93,95,98). Une étude s'est intéressée à la période d'utilisation (96), 10 études ont évalué la dose de glucocorticoïdes (78,84–87,93,94,98–100) et une étude la DDD¹⁰ cumulée (87). Cependant, 6 études n'ont pas mentionné de détails sur la définition d'utilisation (77,80,88,89,91,92) (**Tableau 10**).

La durée de suivi moyenne ou médiane variait entre 4 et 10 ans environ. L'utilisation incidente de glucocorticoïdes était définie pour 7 études (74,85,86,90,94,98,100) et le biais de causalité inverse a été pris en compte dans 4 études (93,96,98,101). On compte 16 études qui ont ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74,76–78,80,86–88,90,92,94,96–100) et 6 études qui ont ajusté sur des données de suivi médical (76,86,93,96,98,99) (**Tableau 11**).

Les résultats de l'évaluation du risque de cancer du poumon avec l'utilisation de glucocorticoïdes sont présentés dans la **Figure 9**. Les études ayant évalué la voie systémique ont trouvé des résultats contradictoires (80,101). Concernant les glucocorticoïdes par voie orale, les résultats sont également incohérents avec des associations plutôt positives dans 6 études (76,93,95–97,99) et des associations négatives dans 3 études (88,85,86), dont 2 études ayant utilisé la dose cumulée de glucocorticoïdes pour définir l'utilisation (85,86). Parmi les 17 études s'intéressant à la voie inhalée, 13 études indiquent une diminution du risque de cancer du poumon (78,84–88,90–93,97,98,100) (dont 10 avec des associations négatives significatives), particulièrement pour des doses plus élevées ou un plus grand nombre de prescriptions. Au contraire, 2 études ont trouvé une augmentation significative du risque de cancer (74,99), une étude n'a pas trouvé d'association (89) et une autre étude a trouvé des résultats différents en fonction de la dose moyenne par jour (94). Enfin, les résultats pour les glucocorticoïdes par voie locale ne sont pas concluants.

¹⁰ DDD (*defined daily dose*) : dose de principe actif moyenne recommandée par jour pour un médicament pour sa principale indication chez l'adulte

Tableau 9 - Données sur les études (cancer du poumon)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Hernandez-Diaz 2007	Cas-témoins nichée	Population générale	14 336	40 - 84 ans	BDD médicales	4 336
Parimon 2007 ¹	Cohorte	BPCO	10 474	≥ 40 ans Âge moyen = 64 ans	Dossiers médicaux	423
Bernatsky 2008	Cas-témoins nichée	Lupus érythémateux disséminé	X	X	Registre des cancers	35
Kiri 2009	Cas-témoins nichée	Anciens fumeurs atteints de BPCO	1 597	≥ 50 ans Âge moyen = 71 ans	BDD médicales	127
Lim 2012	Cas-témoins	Femmes uniquement (en fonction du statut tabagique)	1 038	Âge moyen = 66 ans Âge médian = 67 ans	Dossiers médicaux	398
Lee 2013	Cas-témoins nichée	Population générale	46 225	20 - 120 ans Âge moyen = 68 ans Âge médian = 70 ans	BDD de remboursement	9 177
Jian 2015	Cas-témoins nichée	Asthme ou BPCO	3 965	≥ 20 ans Âge moyen = 72 ans	BDD de remboursement	793
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans Âge moyen = 53 ans	BDD de remboursement	236
Jian 2016	Cohorte	Asthme	54 520	20 - 100 ans	BDD de remboursement	617
Wu 2016	Cohorte	BPCO	44 065	20 - 100 ans	BDD de remboursement	675
Liu 2017	Cohorte	BPCO (femmes uniquement)	13 686	≥ 40 ans	BDD de remboursement	305
Lee 2018	Cas-témoins nichée	BPCO	1 325	30 - 89 ans Âge moyen = 64 ans	BDD de remboursement	265

¹ Cette étude inclut 13% de cancers prévalents.

Sandelin 2018	Cohorte	BPCO	19 894	Âge moyen = 68 ans	Dossiers médicaux et registres	594
Sørli 2018	Cohorte	Inflammation chronique des voies respiratoires	3 041	≥ 20 ans Âge moyen = 71 ans	Registre des cancers	104
Wang 2018	Cohorte	Asthme (en fonction de la sévérité de l'asthme) ²	41 438	40 - 70 ans	Registre des cancers	747
Husebo 2019	Cohorte	BPCO	433	40 - 76 ans Âge moyen = 63.5 ans	Registre des cancers	28
Lin 2019	Cohorte	BPCO	2 682	≥ 18 ans Âge moyen (diagnostic de BPCO) = 56 ans	BDD de remboursement	64
Raymakers 2019	Cohorte	BPCO	39 676	≥ 50 ans Âge moyen (diagnostic de BPCO) = 71 ans	Registre des cancers	994
Suissa 2020 ³	Cohorte	BPCO	63 276	≥ 50 ans Âge moyen (entrée dans la cohorte) = 71 ans	BDD de remboursement	3 743
Tak Kyu Oh 2020	Cohorte	Population générale ⁴	770 880	≥ 18 ans	BDD de remboursement	3 136
Bernatsky 2021	Cohorte	Lupus érythémateux disséminé	1 668	Âge moyen (diagnostic de lupus érythémateux disséminé) = 35 ans	Dossiers médicaux	7
Støer 2021	Cas-témoins nichée	Population générale	209 440	18 - 85 ans Âge médian = 69 ans	Registre des cancers	19 040
Woo 2021	Cohorte	Asthme	6 885	20 - 70 ans Âge moyen = 49 ans	BDD de remboursement	X

² Cette étude évalue également le risque de cancer du poumon associé à l'utilisation de glucocorticoïdes chez des patients atteints de comorbidités (fibrillation auriculaire, diabète, maladie rénale, accident vasculaire cérébral, maladie coronarienne, hyperlipidémie, goutte, neuropathie périphérique). / ³ Cette étude inclut 5.6% de cancers prévalents. / ⁴ Cette étude évalue également le risque global de cancer associé à l'utilisation de glucocorticoïdes chez des patients atteints de comorbidités (asthme, BPCO).

Tableau 10 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer du poumon)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Hernandez-Díaz 2007	Prescription	Utilisation récente = jusqu'à la date d'index (1 an avant le diagnostic du cancer) ou dans l'année précédente / Utilisation antérieure = arrêt plus d'un an avant la date d'index	Période d'utilisation	X	Orale	1 961
Parimon 2007	Dispensation	Assez de médicaments pour avoir une observance d'au moins 80% au cours des 180 jours précédant l'entrée dans la cohorte / Dose en continu (100 µg par jour) ou en catégorie (< 1200 ou ≥ 1200 µg par jour)	Dose	Triamcinolone, Béclo-métasone, Flunisolide, Fluticasone	Inhalée	517
Bernatsky 2008	Prescription	X	X	Prednisone	Systémique	X
Kiri 2009	Prescription	Utilisation régulière = 3 prescriptions ou plus dans les 6 mois précédant l'entrée dans la cohorte / Nombre de prescriptions (1-2 prescriptions, ≥ 3 prescriptions par an)	Nombre de prescriptions	X	Orale	627
					Inhalée	841
Lim 2012	Questionnaire	Utilisation régulière = au moins 2 fois par semaine pendant un mois ou plus	X	X	Orale	29
					Locale	28
Lee 2013	Dispensation	Prescription de 30 jours ou plus / Dose cumulée (< 5000, 5000-14999, 15000, 15001-29999, 30000, > 30000 µg)	Dose	Béclo-métasone, Budésonide, Triamcinolone, Ciclésonide, Fluticasone, Flunisolide	Inhalée	4 962
Jian 2015	Dispensation	Dose de glucocorticoïdes oraux (faible ≤ 90 mg ou élevée > 90 mg d'équivalent hydrocortisone par trimestre)	Dose DDD	Hydrocortisone, Prednisolone, Cortisone, Méthylprednisolone, Triamcinolone, Paraméthasone, Bétaméthasone, Dexaméthasone	Orale	1 672
		Dose de glucocorticoïdes inhalées (faible ≤ 18.8 DDD ou élevée > 18.8 DDD cumulées par trimestre)	Voie d'administration	Béclo-métasone, Budésonide, Fluticasone, Ciclésonide	Inhalée	492
Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclo-métasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117

Jian 2016	Dispensation	Utilisation de glucocorticoïdes oraux = dose cumulée de 1 680 mg (ou 60 mg par jour pendant 4 semaines) d'équivalents hydrocortisone ou plus l'année après la 1 ^{ère} utilisation de glucocorticoïdes inhalés	Voie d'administration	Hydrocortisone, Prednisolone, Cortisone, Méthylprednisolone, Triamcinolone, Paraméthasone, Bétaméthasone, Dexaméthasone	Orale	7 428
		Utilisation de glucocorticoïdes inhalés = 3 mois ou plus		Béclométasone, Budésonide, Fluticasone, Ciclésonide	Inhalée	10 904
Wu 2016	Dispensation	Utilisation de glucocorticoïdes oraux = dose cumulée de 1 680 mg (ou 60 mg par jour pendant 4 semaines) d'équivalents hydrocortisone ou plus l'année après la première utilisation de glucocorticoïdes inhalés	Voie d'administration	Hydrocortisone, Prednisolone, Cortisone, Méthylprednisolone, Triamcinolone, Paraméthasone, Bétaméthasone, Dexaméthasone	Orale	5 368
		Utilisation de glucocorticoïdes inhalés = 3 mois ou plus		Béclométasone, Budésonide, Fluticasone, Ciclésonide	Inhalée	8 813
Liu 2017	Dispensation	Prescription de glucocorticoïdes inhalés de plus de 28 jours / Dose cumulée (≤ 39.48 ou > 39.48 mg) / DDD (< 28 , $28-100$, > 100)	Dose DDD	Fluticasone, Budésonide	Inhalée	1 290
Lee 2018	Dispensation	Utilisation = au moins 2 prescriptions / Dose cumulée (faible ou élevée)	Dose	Béclométasone, Budésonide, Ciclésonide, Flunisolide, Fluticasone, Triamcinolone	Inhalée	833
Sandelin 2018	Dispensation	X	Voie d'administration	(H02AB)	Orale	X
				(R03BA)	Inhalée	X
Sørli 2018	Questionnaire	Réponse positive à la question suivante : "Avez-vous déjà utilisé régulièrement des médicaments comme le Becotide (béclométasone), le Flutide (fluticasone), le Pulmicort (budésonide) ou le Viarox (béclométasone) ?"	X	Béclométasone, Fluticasone, Budésonide	Inhalée	1 095
Wang 2018	Dispensation	Utilisation régulière = au moins 4 mois	X	Béclométasone, Fluticasone, Budésonide, Triamcinolone, Flunisolide	Inhalée	4 210
Husebo 2019	Questionnaire	X	X	X	Inhalée	X

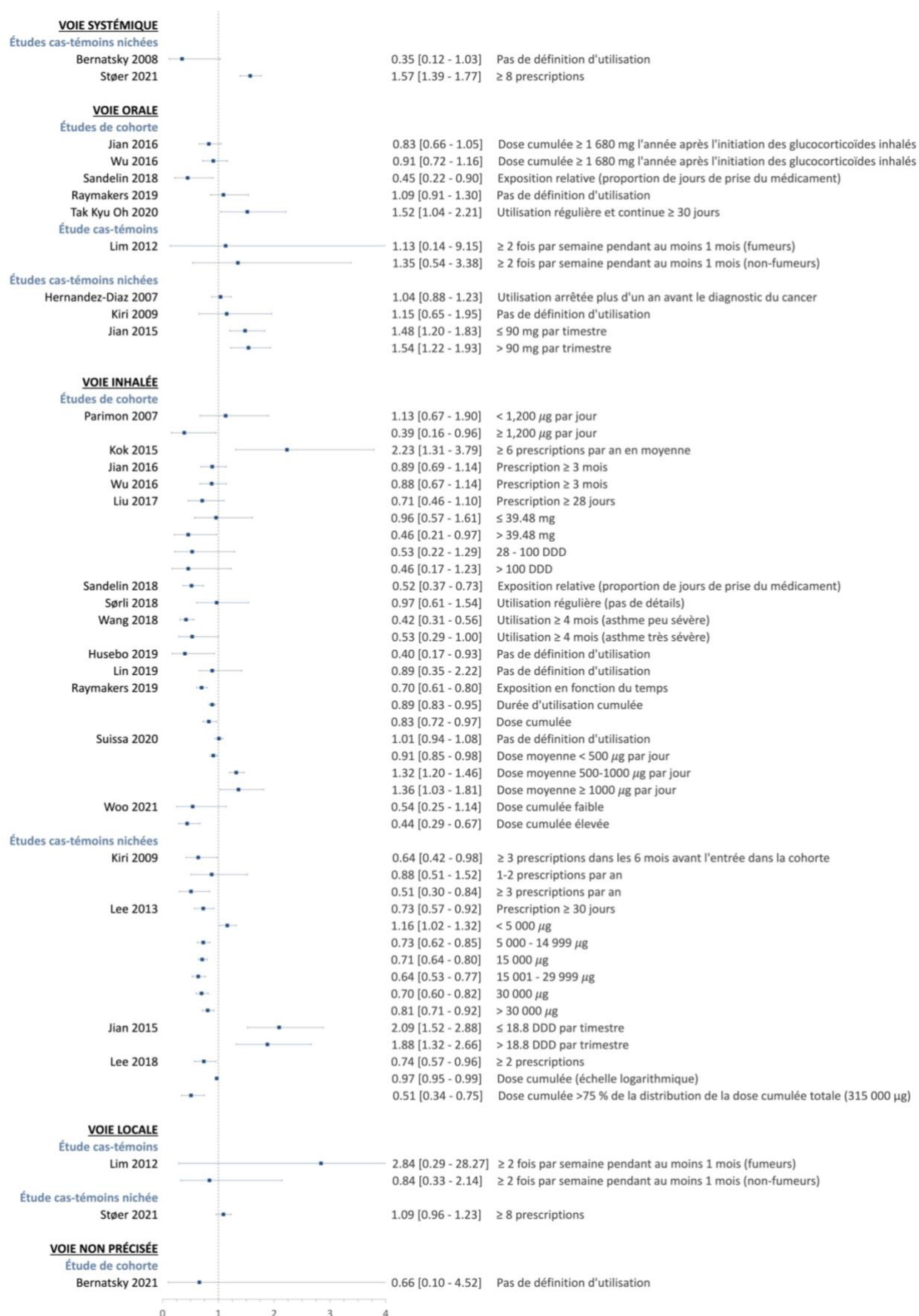
Lin 2019	Dispensation	X	X	X	Inhalée	X
Raymakers 2019	Dispensation	Dose cumulée / Durée cumulée	Dose Durée	X	Inhalée	28 314
Tak Kyu Oh 2020	Dispensation	Utilisation à long terme = prescription de façon régulière et continue pendant au moins 30 jours	X	Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone	Orale	1 602
Suissa 2020	Dispensation	Dose moyenne par jour (< 500 µg, 500-1000 µg, ≥ 1000 µg) / Temps depuis la première prescription (< 2 ans, 2-4 ans, > 4 ans)	Dose	Béclométasone, Budésonide, Triamcinolone, Fluticasone, Mométasone, Ciclésonide, Flunisolide	Inhalée	40 164
Bernatsky 2021	X	X	X	X	X	1 246
Støer 2021	Dispensation	Utilisation à long terme = au moins 8 prescriptions	X	X	Systémique Locale	X
Woo 2021	Dispensation	Dose cumulée = dose totale de glucocorticoïdes inhalés prescrits convertie en doses équivalentes à la fluticasone (faible, élevée)	Dose	X	Inhalée	X

Tableau 11 - Données sur les biais potentiels (cancer du poumon)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Hernandez-Díaz 2007	1995 - 2004 Moyenne = 5.4 ans	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Année, Tabac, Consommation d'alcool, IMC, Visites médicales, Orientation vers un spécialiste, Hospitalisations, BPCO, Asthme, Hypertension, Cardiopathie ischémique, Maladie cérébrovasculaire, Ostéoarthrite, Polyarthrite rhumatoïde, Diabète, Paracétamol
Parimon 2007	1996 - 2001 Médiane = 3.8 ans	Prévalente	X	Âge, Statut tabagique, Intensité du tabagisme, Antécédents de cancer non pulmonaire et non cutané, Indice de comorbidité de Seattle, Bronchodilatateurs
Bernatsky 2008	1958 - 2000	Prévalente	X	Âge, Sexe, Origines, Année de l'entrée dans la cohorte, Localisation géographique, Autres médicaments, Tabac, Durée du lupus érythémateux disséminé, Score des dommages causés par le lupus
Kiri 2009	1989 - 2005	Prévalente	X	Âge, Sexe, Durée depuis l'arrêt du tabac, Durée de la BPCO, Comorbidités (asthme ...), Autres médicaments respiratoires
Lim 2012	X	Prévalente	X	Âge, Type de logement, Parcours scolaire, Antécédents de cancer chez un parent du premier degré, Consommation de fruits et légumes, Durée du tabagisme
Lee 2013	2007 - 2010	Incidente	Non / 3 mois 6 mois / 12 mois	Âge, Sexe, Asthme ou BPCO, Nombre de consultations médicales, Date de la première utilisation, Médicaments respiratoires inhalés autres que les glucocorticoïdes, Indice de comorbidité de Charlson, Dose cumulée de glucocorticoïdes oraux
Jian 2015	2003 - 2010	Prévalente	X	Âge, Sexe, Date du diagnostic de l'asthme ou BPCO, Faible revenu, Urbanisation, Utilisation des soins de santé (nombre de visites), Asthme, BPCO, Tuberculose pulmonaire, Pneumonie, Maladie rénale chronique, Hyperlipidémie, Cancers liés au tabagisme, Diabète, Aspirine
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson, Rhinite allergique, Dermate atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète/ Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Jian 2016	2003 - 2010	Incidente	X	Âge, Sexe, Date de la première utilisation des glucocorticoïdes inhalés
Wu 2016	2003 - 2010	Incidente	X	Âge, Sexe, Date de la première utilisation des glucocorticoïdes inhalés, Médicaments, Comorbidités, Consultations pour des maladies respiratoires, Urbanisation
Liu 2017	1997 - 2011 Médiane = 9.78 ans	Prévalente	X	Âge, Revenu, Tuberculose pulmonaire, Pneumonie, Bronchiectasie, Fibrose pulmonaire, Hypertension, Diabète
Lee 2018	2002 - 2013 Moyenne = 4 ans Médiane = 3.67 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Date d'initiation des glucocorticoïdes inhalés, Maladie des voies respiratoires (asthme, BPCO), Intensité du tabagisme, Indice de comorbidité de Charlson, IMC, Niveau de revenu du ménage

Sandelin 2018	1999 - 2009	Prévalente	X	Âge, Éducation, Asthme, Dépression, Autres médicaments, (Sexe, Célibat, Revenu, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Infarctus du myocarde, Accident vasculaire cérébral, Diabète, Ostéoporose)
Sørli 2018	1995 - 2008	Prévalente	X	Âge au moment de l'inclusion, Sexe, Paquets-années fumés, VEMS < 70
Wang 2018	2001 - 2010	Incidente	X	Âge, Sexe, Statut allergique, Fibrillation auriculaire, Diabète, Maladie rénale, Accident vasculaire cérébral, Maladie coronarienne, Hyperlipidémie, Goutte, Neuropathie périphérique
Husebo 2019	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Statut tabagique, Paquets-années fumés, Composition corporelle
Lin 2019	2000 - 2013	Prévalente	X	Âge, Sexe, Profession, Hypertension, Accident vasculaire cérébral, Maladie coronarienne, Diabète, Maladie rénale chronique, Ostéoporose, Dépression, Anxiété, Hyperlipidémie, Maladies liées au tabagisme, Démence
Raymakers 2019	1997 - 2007 Moyenne = 5.2 ans	Prévalente	Non / 6 mois 1 an / 2 ans	Âge, Sexe, Région, Revenu, Hospitalisation, Nombre de consultations médicales, Hospitalisation pour BPCO, Année d'entrée dans la cohorte, Indice de comorbidité de Charlson, Nombre total de prescriptions, Glucocorticoïdes oraux, Statines
Tak Kyu Oh 2020	2011 - 2015	Prévalente	X	Âge, Sexe, Niveau de revenu, Lieu de résidence, Hypertension, BPCO, Asthme, Maladie allergique, Maladie auto-immune, Nombre total de jours de visite à l'hôpital et en consultation externe
Suissa 2020	2000 - 2015 Moyenne = 4.7 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Hospitalisation et exacerbation de la BPCO dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte, Infarctus du myocarde, Insuffisance cardiaque, Maladie vasculaire périphérique, Maladie vasculaire cérébrale, Diabète, Maladie rénale, Cancer (hors poumon), Cancer métastatique, Démence, Maladie rhumatoïde, Ulcère gastroduodénal, Maladie du foie, Hémiplégie ou paraplégie
Bernatsky 2021	1999 - 2019 Moyenne = 9 ans Médiane = 9 ans	Prévalente	X	Âge au moment du diagnostic de lupus érythémateux disséminé, Sexe, Origines, Tabac, Activité du lupus érythémateux disséminé, Cyclophosphamide, Azathioprine, Méthotrexate, Mycophénolate, Antipaludéens, Médicaments biologiques
Støer 2021	2004 - 2014	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Date de diagnostic du cancer, Comté de résidence, Indice de comorbidité, Autres médicaments
Woo 2021	2002 - 2015 Moyenne = 7.5 ans	Prévalente	X	Âge, Sexe, BPCO, Consommation d'alcool, Région de résidence, IMC, Pression artérielle systolique, Pression artérielle diastolique, Glycémie à jeun, Cholestérol total sérique, Diabète, Accident vasculaire cérébral, Hypertension, Indice de comorbidité de Charlson, Revenu du ménage, Tabac, Activité physique

Figure 9 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du poumon



3. Cancer du sein

9 études évaluant le risque de cancer du sein avec l'utilisation de glucocorticoïdes ont été identifiées. Il y avait 5 études de cohorte (74,77,102–104), une étude cas-témoins (105) et 3 études cas-témoins nichées (101,106,107). La majorité des études concernaient la population générale (101–107), dont 2 se focalisant chez des femmes ménopausées (103,104) (**Tableau 12**).

Des données de dispensation étaient utilisées dans 5 études (74,101,102,104,107), des données de prescription dans 2 études (103,106) tandis que des questionnaires aux patients ont été effectués dans une étude (105). L'utilisation de glucocorticoïdes était définie en fonction du nombre de prescriptions pour 5 études (74,101,102,104,107) ou de la durée d'utilisation pour 3 études (105–107). De plus, 3 études se sont intéressées à la période d'utilisation (105–107) et 2 études ont évalué la dose de glucocorticoïdes (106,107). 2 études n'ont pas mentionné de détails sur la définition d'utilisation (77,103) (**Tableau 13**).

La durée de suivi moyenne ou médiane variait entre 4 et 9 ans. L'utilisation incidente de glucocorticoïdes était définie pour une étude (74) et le biais de causalité inverse a été considéré dans 3 études (101,104,106). 3 études ont ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74,77,107) et 2 études ont ajusté sur des données de suivi médical (104,105) (**Tableau 14**).

Les résultats des études sur le cancer du sein sont présentés dans la **Figure 10**. Dans l'ensemble, ils sont plutôt en faveur d'une absence d'association entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du sein (101,102,107). Cependant, quelques études ont souligné une diminution du risque de cancer du sein, principalement lorsque le nombre de dispensations ou la durée d'utilisation augmente (77,103,104,106).

Tableau 12 - Données sur les études (cancer du sein)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Garcia Rodriguez 2004	Cas-témoins nichée	Population générale	23 708	30 - 79 ans	BDD médicales	3 708
Sorensen 2005	Cohorte	Population générale	32 336	≥ 15 ans	Registre des cancers	367
Davis 2007	Cas-témoins	Population générale	1 144	20 - 74 ans	Registre des cancers	548
Mackenzie 2012 ¹	Cohorte	Femmes ménopausées	83 993	≥ 55 ans	BDD médicales	29 491
Sorensen 2012 ²	Cas-témoins nichée	Population générale	104 364	Âge médian = 62 ans	Registre des cancers	9 488
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans Âge moyen = 53 ans	BDD de remboursement	54
Bernatsky 2021	Cohorte	Lupus érythémateux disséminé	1 668	Âge moyen (diagnostic de lupus érythémateux disséminé) = 35 ans	Dossiers médicaux	15
Cairat 2021	Cohorte	Femmes ménopausées ³	62 512	Âge moyen = 72 ans	Questionnaire médicalement confirmé	2 864
Støer 2021	Cas-témoins nichée	Population générale	256 757	18 - 85 ans Âge médian = 60 ans	Registre des cancers	23 342

¹ Cette étude inclut 14% de cancers prévalents. / ² Cette étude utilise une partie des données utilisées pour l'étude Sorensen 2005. / ³ Cette étude évalue également le risque de cancer du sein associé à l'utilisation de glucocorticoïdes chez des patientes atteintes de comorbidités (rhumatisme, arthrose, arthrite ou spondylarthrite ou polyarthrite, asthme, bronchite chronique, rhume des foins, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin).

Tableau 13 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer du sein)

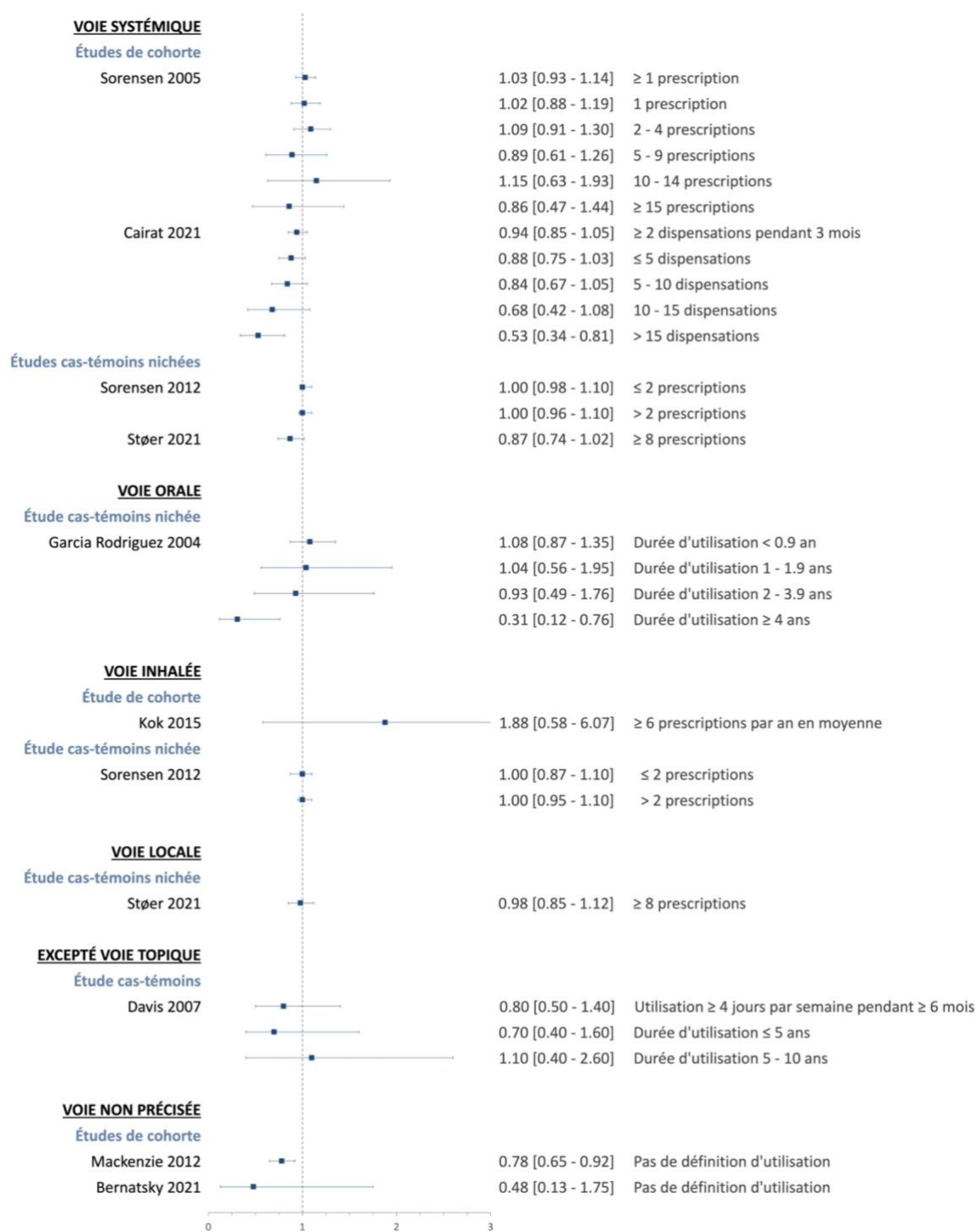
<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Garcia Rodriguez 2004	Prescription	Période d'utilisation (actuelle jusqu'à la date de diagnostic du cancer ou dans l'année précédente, antérieure si arrêt plus d'un an avant le diagnostic du cancer) / Dose (faible-moyenne ≤ 10 mg ou élevée > 10 mg par jour) / Durée d'utilisation (< 0.9 an, 1-1.9 ans, 2-3.9 ans, ≥ 4 ans)	Période d'utilisation Dose Durée Indication	X	Orale	1 689
Sorensen 2005	Dispensation	Nombre de prescriptions (1, 2-4, 5-9, 10-14, ≥ 15)	Nombre de prescriptions	Bétaméthasone, Dexaméthasone, Fludrocortisone, Hydrocortisone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone, Triamcinolone	Systémique	32 336
Davis 2007	Questionnaire	Utilisation régulière = au moins 4 jours par semaine pendant ≥ 6 mois (au cours des 10 années précédant le diagnostic) / Période d'utilisation (dernière utilisation dans les 2 ans avant le diagnostic ou plus de 2 ans avant le diagnostic) / Durée de l'utilisation régulière (< 5 ans, 5-10 ans)	Période d'utilisation Durée	X	À l'exception des préparations dermatologiques	56
Mackenzie 2012	Prescription	X	X	X	X	15 083
Sorensen 2012	Dispensation	Nombre de prescriptions (≤ 2 ou > 2) / Période d'utilisation (récente pour les prescriptions dans les 2 ans avant la date de diagnostic ou ancienne) / Dose cumulée (< 200, 200-399, 400-999, ≥ 1000 mg) / Durée (< 1 an, 1-5 ans, > 5 ans)	Nombre de prescriptions Période d'utilisation Dose Durée Voie d'administration	Bétaméthasone, Dexaméthasone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone, Triamcinolone, Cortisone, Hydrocortisone, Béclo méthasone, Budésonide, Flunisolide, Fluticasone, Mométasone	Systémique Inhalée	24 756 9 771
Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclo méthasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117

Bernatsky 2021	X	X	X	X	X	1 246
Cairat 2021	Dispensation	Utilisation régulière = au moins 2 remboursements au cours d'une période de 3 mois	Type de glucocorticoïde Nombre de remboursements Âge à la première utilisation Temps depuis la première utilisation Temps depuis la dernière utilisation Voie d'administration	Bétaméthasone, Fluocortolone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone, Triamcinolone, Hydrocortisone, Cortivazol	Systémique	17 503
Støer 2021	Dispensation	Utilisation à long terme = au moins 8 prescriptions	X	X	Systémique Locale	X

Tableau 14 - Données sur les biais potentiels (cancer du sein)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Garcia Rodriguez 2004	1995 - 2001	Prévalente	Non / 2 ans	Âge, Année, IMC, Consommation d'alcool, Statut tabagique, Traitement hormonal substitutif, Maladie bénigne du sein
Sorensen 2005	1989 - 1998	Prévalente	X	X
Davis 2007	X	Prévalente	X	Âge, Parité, Âge à la première grossesse, Cancer du sein de la mère ou de la sœur, Double ovariectomie précoce, Contraceptifs oraux, Examens gastro-intestinaux supérieurs, Tabac (pour toutes les femmes) / Cancer du sein de la mère ou de la sœur avant l'âge de 45 ans, Consommation d'alcool (pour les femmes pré-ménopausées) / Traitement hormonal substitutif (pour les femmes post-ménopausées)
Mackenzie 2012	Moyenne = 4.1 ans	Prévalente	X	X
Sorensen 2012	X	Prévalente	X	Âge, Région de résidence, Hormonothérapie substitutive de la ménopause, Médicaments immunosuppresseurs, Obésité diagnostiquée à l'hôpital, Diabète (+/- utilisation de metformine), BPCO, Asthme, Maladie intestinale inflammatoire, Polyarthrite rhumatoïde, Autre maladie auto-immune
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson, Rhinite allergique, Dermate atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète, Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Bernatsky 2021	1999 - 2019 Moyenne = 9 ans Médiane = 9 ans	Prévalente	X	Âge au moment du diagnostic de lupus érythémateux disséminé, Sexe, Origines, Tabac, Activité du lupus érythémateux disséminé, Cyclophosphamide, Azathioprine, Méthotrexate, Mycophénolate, Antipaludéens, Médicaments biologiques
Cairat 2021	2004 - 2014 Médiane = 9 ans	Prévalente	Non 6 mois / 2 ans	Âge, Années de scolarité, Consommation d'alcool, IMC, Niveau d'activité physique, Âge aux premières menstruations, Parité et âge à la première naissance, Contraceptifs oraux, Âge à la ménopause, Antécédents de cancer du sein chez les parents au premier degré, Antécédents personnels de maladie bénigne du sein, Traitement hormonal de la ménopause, Autodéclaration d'une mammographie effectuée au cours du cycle précédent, Nombre de consultations médicales les 6 derniers mois, Inhibiteurs de la pompe à protons
Støer 2021	2004 - 2014	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Date de diagnostic du cancer, Comté de résidence, Indice de comorbidité, Autres médicaments, Parité

Figure 10 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du sein



4. Cancer de la peau

Nous avons identifié 13 études s'intéressant au cancer de la peau, qu'il s'agisse de mélanome, carcinome basocellulaire ou carcinome épidermoïde. Il y avait 7 études de cohorte (74,75,77,108–111), 3 études cas-témoins (112–114) et 3 études cas-témoins nichées (101,115,116). Plus de la moitié des études portaient sur la population générale (101,108,110–116) tandis que 4 études se sont intéressées à des patients atteints d'asthme (74), de maladie inflammatoire de l'intestin (75), de lupus érythémateux disséminé (77) ou de polyarthrite rhumatoïde (109) (**Tableau 15**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était identifiée grâce à des données de dispensation pour 6 études (74,101,108,109,115,116), des données de prescription pour une étude (75), des données de prescription ou dispensation pour 2 études (110,111) et des questionnaires pour 3 études (112–114). La définition d'utilisation était déterminée en fonction du nombre de prescriptions pour 4 études (74,101,108,116) ou de la durée d'utilisation pour 3 études (109,112,114). Une étude a évalué la DDD cumulée (116), 2 études ont regardé en fonction de la période d'utilisation (75,112) et 2 autres études ont utilisé un diagnostic de dermatite atopique combiné à une prescription (110,111). Cependant, 3 études n'ont pas mentionné de détails sur la définition d'utilisation (77,113,115) (**Tableau 16**).

La durée de suivi moyenne ou médiane variait de 4 à 18 ans. L'utilisation incidente de glucocorticoïdes était définie pour une étude (74) et le biais de causalité inverse a été pris en compte dans 3 études (101,115,116). De plus, 3 études ont ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74,77,115) et une étude a ajusté sur des données de suivi médical (109) (**Tableau 17**).

Les mesures de risque et intervalles de confiance des études sont présentés dans la **Figure 11** pour le carcinome basocellulaire, la **Figure 12** pour le carcinome épidermoïde, la **Figure 13** pour le cancer de la peau non mélanome et la **Figure 14** pour le mélanome. Concernant les cancers de la peau non mélanome, dont le carcinome basocellulaire et le carcinome épidermoïde, la plupart des études montrent une augmentation du risque avec l'utilisation de glucocorticoïdes (108,110–113,115). Pour le mélanome, les résultats semblent refléter des tendances différentes en fonction de la voie d'administration. En effet, il y aurait plutôt une augmentation du risque pour la voie systémique (dont la voie orale) (108,115,116) et une diminution du risque pour la voie locale (101,110,111).

Tableau 15 - Données sur les études (cancer de la peau)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Type de cancer</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Karagas 2001	Cas-témoins	Pas de transplantation d'organe	1 405	25 - 74 ans	Carcinome basocellulaire Carcinome épidermoïde	Médecins et laboratoires de pathologie	592 281
Sorensen 2004	Cohorte	Population générale	59 043	≥ 15 ans	Carcinome basocellulaire Carcinome épidermoïde Mélanome	Registre des cancers	535 111 96
Patel 2007 ¹	Cas-témoins	Population générale	1 050	X	Carcinome basocellulaire Carcinome épidermoïde	Médecins et laboratoires de pathologie	443 214
Jensen 2009	Cas-témoins nichée	Pas de transplantation d'organe	27 879 5 101 5 389	Âge médian = 68 ans Âge médian = 77 ans Âge médian = 58 ans	Carcinome basocellulaire Carcinome épidermoïde Mélanome	Registre des cancers	5 422 935 983
Amari 2011	Cohorte	Polyarthrite rhumatoïde	19 200	Âge moyen = 63 ans	Cancer de la peau non mélanome	BDD de remboursement	1 326
Troche 2014	Cas-témoins	Population jeune	734	≤ 40 ans	Carcinome basocellulaire	Dossiers médicaux	362
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans Âge moyen = 53 ans	Cancer de la peau non mélanome	BDD de remboursement	30
Yadav 2015 ²	Cohorte	Maladie inflammatoire de l'intestin	839	Âge médian (diagnostic de la maladie inflammatoire) = 33 ans / Âge médian (diagnostic du cancer) = 64 ans	Mélanome	BDD médicales	X
Castellsague 2018	Cohorte	Population générale	528 964	≥ 18 ans	Cancer de la peau non mélanome Mélanome	BDD médicales et registres	3 818 539
Berge 2020	Cas-témoins nichée	Population générale	130 670	18 - 85 ans	Mélanome	Registre des cancers	12 106
Arana 2021 ³	Cohorte	Population générale	1 744 038	≥ 18 ans	Cancer de la peau non mélanome Mélanome	BDD médicales et registres	X X
Bernatsky 2021	Cohorte	Lupus érythémateux disséminé	1 668	X	Cancer de la peau non mélanome	Dossiers médicaux	10
Støer 2021	Cas-témoins nichée	Population générale	131 602	18 - 85 ans Âge médian = 61 ans	Mélanome	Registre des cancers	11 964

¹ Cette étude est reliée à l'étude Karagas 2001. / ² Cette étude inclut 5% de cancers prévalents. / ³ Cette étude est une mise à jour de l'étude Castellsague 2018.

Tableau 16 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de la peau)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Karagas 2001	Questionnaire	Glucocorticoïdes (comprimés, injectés ou inhalés) pendant au moins 1 mois / Période d'utilisation (actuelle, antérieure) / Durée d'utilisation (≤ 6 mois, 7 mois à 3 ans, > 3 ans)	Période d'utilisation	X	Orale	69
			Durée		Inhalée	38
			Voie d'administration		Orale	52
					Inhalée	33
Sorensen 2004	Dispensation	Nombre de prescriptions (1, 2-4, 5-9, 10-14, ≥ 15)	Nombre de prescriptions	Bétaméthasone, Dexaméthasone, Fludrocortisone, Hydrocortisone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone, Triamcinolone	Systémique	59 043
Patel 2007	Questionnaire	X	X	Bétaméthasone, Dexaméthasone, Fludrocortisone, Hydrocortisone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone, Triamcinolone	Orale	86
						67
Jensen 2009	Dispensation	X	X	Budésonide, Hydrocortisone, Prednisolone, Prednisone, Bétaméthasone, Méthylprednisolone, Triamcinolone	Orale	5 301
						990
Amari 2011	Dispensation	Au moins 1 mois consécutif	X	Prednisone, Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone, Hydrocortisone, Cortisone, Triamcinolone	X	11 763
Troche 2014	Questionnaire	Données recueillies par le questionnaire = nom du médicament, indication, âge à l'initiation et à l'arrêt, nombre de jours par an sous traitement / Durée (1-29 jours ou ≥ 30 jours)	Durée	X	Systémique	282

Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclométasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117
Yadav 2015	Prescription	Utilisation actuelle = jusqu'à la date de diagnostic du cancer ou dans les 2 mois précédents / Utilisation antérieure = arrêt plus de 2 mois avant le diagnostic du cancer	Période d'utilisation	X	X	552
Castellsague 2018	Prescription & Dispensation	Diagnostic de dermatite atopique ou au moins une prescription supplémentaire dans les 12 mois précédant l'entrée dans la cohorte	X	Glucocorticoïdes considérés comme modérément puissants, puissants ou très puissants dans la classification ATC	Locale	264 482
Berge 2020	Dispensation	Nombre de prescriptions (2-7 ou ≥ 8) / DDD cumulée (1-365, 366-1100, 1101-1800, 1801-2900, ≥ 2901)	Nombre de prescriptions DDD	(H02)	Systémique	10 848
Arana 2021	Prescription & Dispensation	Diagnostic de dermatite atopique et une prescription de glucocorticoïdes topiques de puissance modérée à élevée / Pas de diagnostic de dermatite atopique avec une prescription de glucocorticoïdes topiques pendant la période de recrutement et au moins une autre prescription dans les 12 mois précédents	X	Glucocorticoïdes considérés comme modérément puissants, puissants ou très puissants dans la classification ATC	Locale	452 996
Bernatsky 2021	X	X	X	X	X	1 246
Stører 2021	Dispensation	Utilisation à long terme = au moins 8 prescriptions	X	X	Systémique Locale	X

Tableau 17 - Données sur les biais potentiels (cancer de la peau)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Karagas 2001	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Sensibilité au soleil (Radiothérapie, Tabagisme, Niveau d'éducation)
Sorensen 2004	1989 - 1998	Prévalente	X	X
Patel 2007	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Nombre de coups de soleil graves, Sensibilité de la peau
Jensen 2009	X	Prévalente	Non / 1 an / 5 ans	Âge, Sexe, Maladie pulmonaire chronique, Maladie du tissu conjonctif, Maladies inflammatoires de l'intestin, Allergie, Azathioprine, Méthotrexate
Amari 2011	1998 - 2008	Prévalente	X	Âge, Sexe, Origines, Comorbidités, Nombre moyen de consultations médicales par mois, Probabilité de recevoir un antagoniste du TNF- α
Troche 2014	X	Prévalente	X	Âge au moment du diagnostic, Sexe, Localisation de la biopsie cutanée, Couleur des cheveux, Couleur de la peau, Variants non-synonymes de MC1R ¹¹ , Antécédents familiaux de cancer de la peau, Bronzage artificiel, Exposition au soleil pendant les mois chauds
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson, Rhinite allergique, Dermate atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète, Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Yadav 2015	1940 - 2011 Médiane = 18 ans	Prévalente	X	Âge, Sexe
Castellsague 2018	2002 - 2011	Prévalente	X	Âge, Sexe, Région géographique, Année d'entrée dans la cohorte
Berge 2020	2004 - 2015	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Rayonnement ultraviolet ambiant, Autres médicaments
Arana 2021	2002 - 2017	Prévalente	X	Âge, Sexe, Région géographique, Année d'entrée dans la cohorte
Bernatsky 2021	1999 - 2019 Moyenne = 9 ans Médiane = 9 ans	Prévalente	X	Âge au moment du diagnostic de lupus érythémateux disséminé, Sexe, Origines, Tabac, Activité du lupus érythémateux disséminé, Cyclophosphamide, Azathioprine, Méthotrexate, Mycophénolate, Antipaludéens, Médicaments biologiques
Støer 2021	2004 - 2014	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Date de diagnostic du cancer, Comté de résidence, Indice de comorbidité, Autres médicaments

¹¹ **MC1R** : gène qui détermine notamment la pigmentation de la peau

Figure 11 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de carcinome basocellulaire

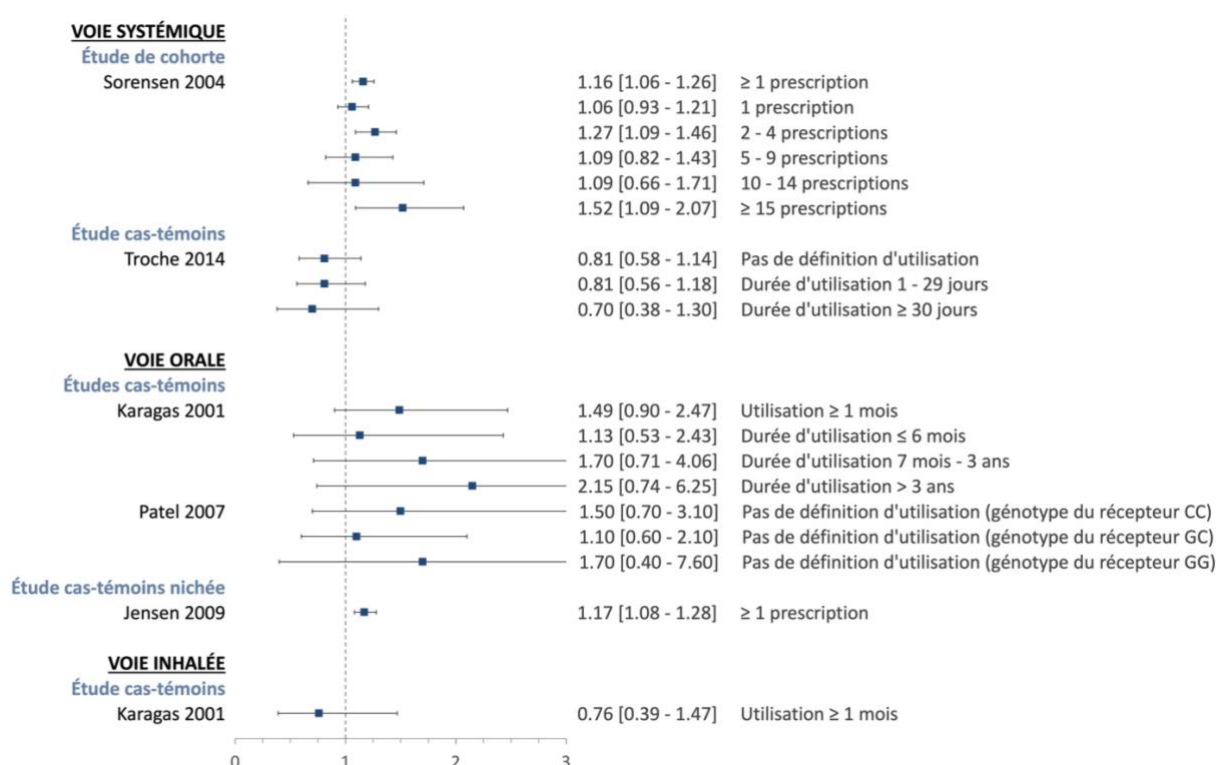


Figure 12 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de carcinome épidermoïde

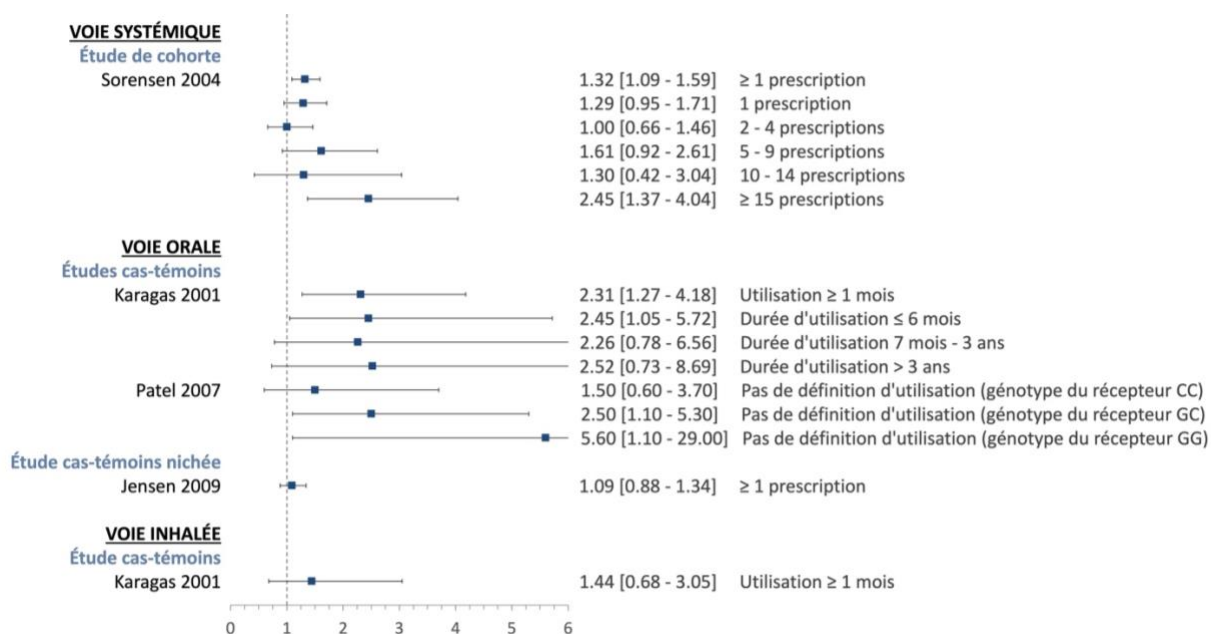


Figure 13 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de la peau non mélanome

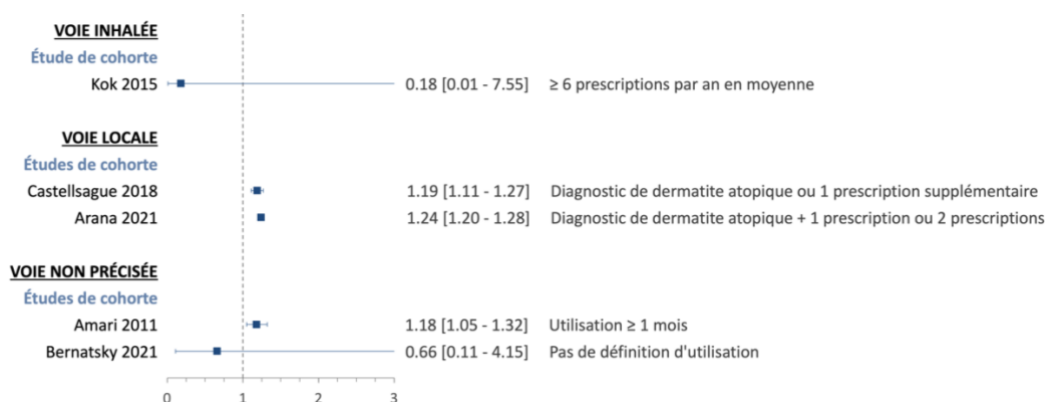
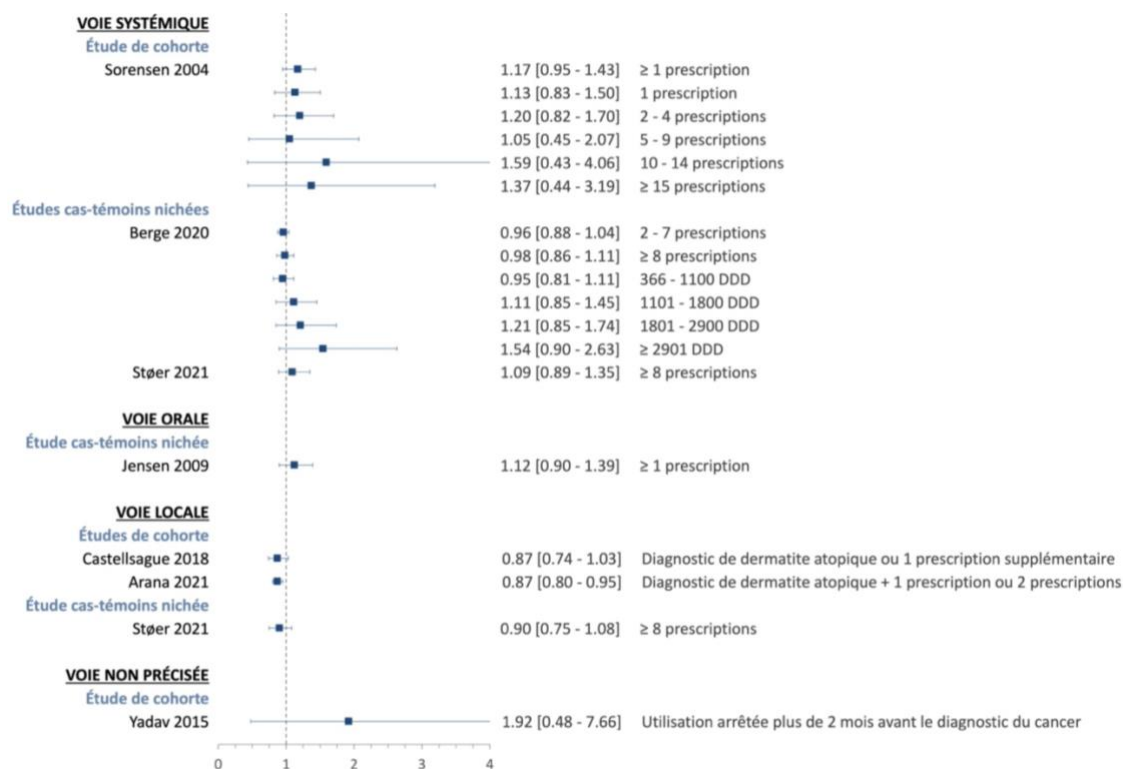


Figure 14 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de mélanome



5. Cancer de la thyroïde

2 études évaluant le risque de cancer de la thyroïde ont été sélectionnées, dont une étude cas-témoins (117) et une étude de cohorte (76) (**Tableau 18**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était déterminée à partir d'un questionnaire dans l'étude cas-témoins, mais aucun détail sur la définition d'utilisation n'a été mentionné (117). Au contraire, l'étude de cohorte a utilisé des données de dispensation et pris en compte une prescription de plus de 30 jours (76) (**Tableau 19**).

L'étude de cohorte n'a pas précisé de durée de suivi moyenne ou médiane (76). Aucune des 2 études n'a défini l'utilisation de glucocorticoïdes de manière incidente et le biais de causalité inverse n'a pas été pris en compte. Une seule étude a ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués et sur des données de suivi médical (76) (**Tableau 20**).

Les résultats des études sur le cancer de la thyroïde sont présentés dans la **Figure 15**. Les 2 études ont obtenu des mesures de risque non significatives et opposées, négative pour la plus ancienne (117) et positive pour la plus récente (76).

Tableau 18 - Données sur les études (cancer de la thyroïde)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Hallquist 1994	Cas-témoins	Population générale	540	20 - 70 ans / <u>Âge moyen</u> = 49 ans	Registre des cancers	180
Tak Kyu Oh 2020	Cohorte	Population générale	770 880	≥ 18 ans	BDD de remboursement	2 258

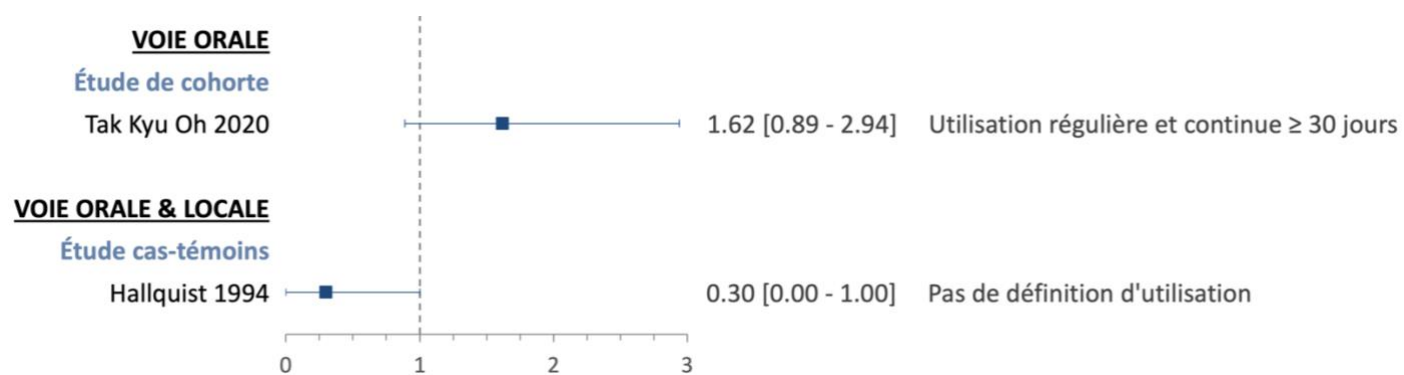
Tableau 19 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de la thyroïde)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Hallquist 1994	Questionnaire	X	X	Cortisone	Orale / Locale	27
Tak Kyu Oh 2020	Dispensation	Utilisation à long terme = prescription de façon régulière et continue pendant au moins 30 jours	X	Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone	Orale	1 602

Tableau 20 - Données sur les biais potentiels (cancer de la thyroïde)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Hallquist 1994	X	Prévalente	X	Âge, Sexe
Tak Kyu Oh 2020	2011 - 2015	Prévalente	X	Âge, Sexe, Niveau de revenu, Lieu de résidence, Hypertension, BPCO, Asthme, Maladie allergique, Maladie auto-immune, Nombre total de jours de visite à l'hôpital et en consultation externe

Figure 15 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de la thyroïde



6. Cancer du larynx

Nous avons trouvé une seule étude cas-témoins nichée s'intéressant au cancer du larynx dans la population générale (98) (**Tableau 21**).

L'utilisation incidente de glucocorticoïdes était définie comme une prescription de 30 jours ou plus à partir de données de dispensation. La dose de glucocorticoïdes a également été évaluée (**Tableau 22**).

Le biais de causalité inverse a été considéré avec un délai de 3, 6 ou 12 mois. De plus, l'étude a ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués ainsi que sur des données de suivi médical (**Tableau 23**).

Les résultats sont présentés dans la **Figure 16**. L'étude ne montre pas d'association claire entre le risque de cancer du larynx et les glucocorticoïdes par voie inhalée en fonction de la dose cumulée, bien que cela soit davantage en faveur d'une diminution du risque.

Tableau 21 - Données sur l'étude (cancer du larynx)

Étude	Type d'étude	Population	Nombre de participants	Âge	Source des données sur le cancer	Nombre de cancers
Lee 2013	Cas-témoins nichée	Population générale	2 059	20 - 120 ans / Âge moyen = 67 ans / Âge médian = 68 ans	BDD de remboursement	408

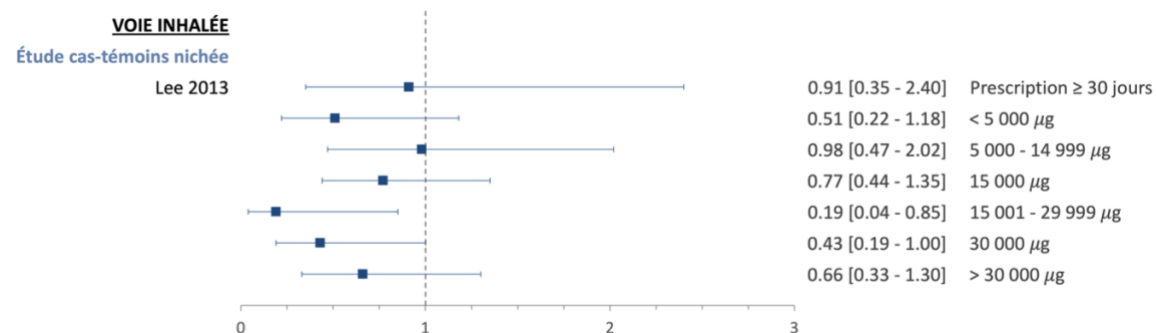
Tableau 22 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer du larynx)

Étude	Type de données	Définitions d'utilisation	Catégories d'exposition	Principes actifs	Voie d'administration	Nombre d'utilisateurs
Lee 2013	Dispensation	Ordonnance de 30 jours ou plus / Dose cumulée (< 5000, 5000-14999, 15000, 15001-29999, 30000, > 30000 µg)	Dose	Béclométasone, Budésonide, Triamcinolone, Ciclésonide, Fluticasone, Flunisolide	Inhalée	217

Tableau 23 - Données sur les biais potentiels (cancer du larynx)

Étude	Suivi	Utilisation incidente ou prévalente	Délai avant le diagnostic du cancer	Facteurs d'ajustement
Lee 2013	2007 - 2010	Incidente	Non / 3 mois 6 mois / 12 mois	Âge, Sexe, Asthme ou BPCO, Nombre de consultations médicales, Date de la première utilisation, Médicaments respiratoires inhalés autres que les glucocorticoïdes, Indice de comorbidité de Charlson, Dose cumulée de glucocorticoïdes oraux

Figure 16 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du larynx



7. Cancer de l'œsophage

Parmi les 3 études évaluant le risque de cancer de l'œsophage dans la population générale, il y avait 2 études de cohorte (76,118) et une étude cas-témoins nichée (119) (**Tableau 24**).

Toutes les études ont utilisé des données de dispensation pour estimer l'utilisation de glucocorticoïdes. Elle a été définie en fonction du nombre de prescriptions pour 2 études (118,119) tandis que la dernière étude a pris en compte une prescription de plus de 30 jours (76) (**Tableau 25**).

L'une des 2 études de cohorte avait une durée de suivi moyenne de presque 4 ans (118). Aucune des 3 études n'a défini l'utilisation de glucocorticoïdes de manière incidente et le biais de causalité inverse a été pris en compte dans une étude (119). Seulement une étude a ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués et des données de suivi médical (76) (**Tableau 26**).

Les mesures de risque et intervalles de confiance des études sont présentés dans la **Figure 17**. Les glucocorticoïdes par voie systémique seraient associés à une augmentation du risque de cancer de l'œsophage, bien qu'il y ait des différences peu claires en fonction du nombre de prescriptions (118). L'étude ayant évalué les glucocorticoïdes par voie orale a trouvé une mesure de risque de 2.44, cependant l'intervalle de confiance était très large (76). Au contraire, une autre étude (dont la voie d'administration n'est pas précisée) montre une diminution du risque avec des associations significatives, plus marquée pour le carcinome épidermoïde que l'adénocarcinome (119).

Tableau 24 - Données sur les études (cancer de l'œsophage)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Type de cancer</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Sorensen 2002	Cohorte	Population générale	59 685	X	X	Registre des cancers	36
Fortuny 2007	Cas-témoins nichée	Population générale	978 684	X	Adénocarcinome Carcinome épidermoïde	Registre des cancers	163 114
Tak Kyu Oh 2020	Cohorte	Population générale	770 880	≥ 18 ans	X	BDD de remboursement	199

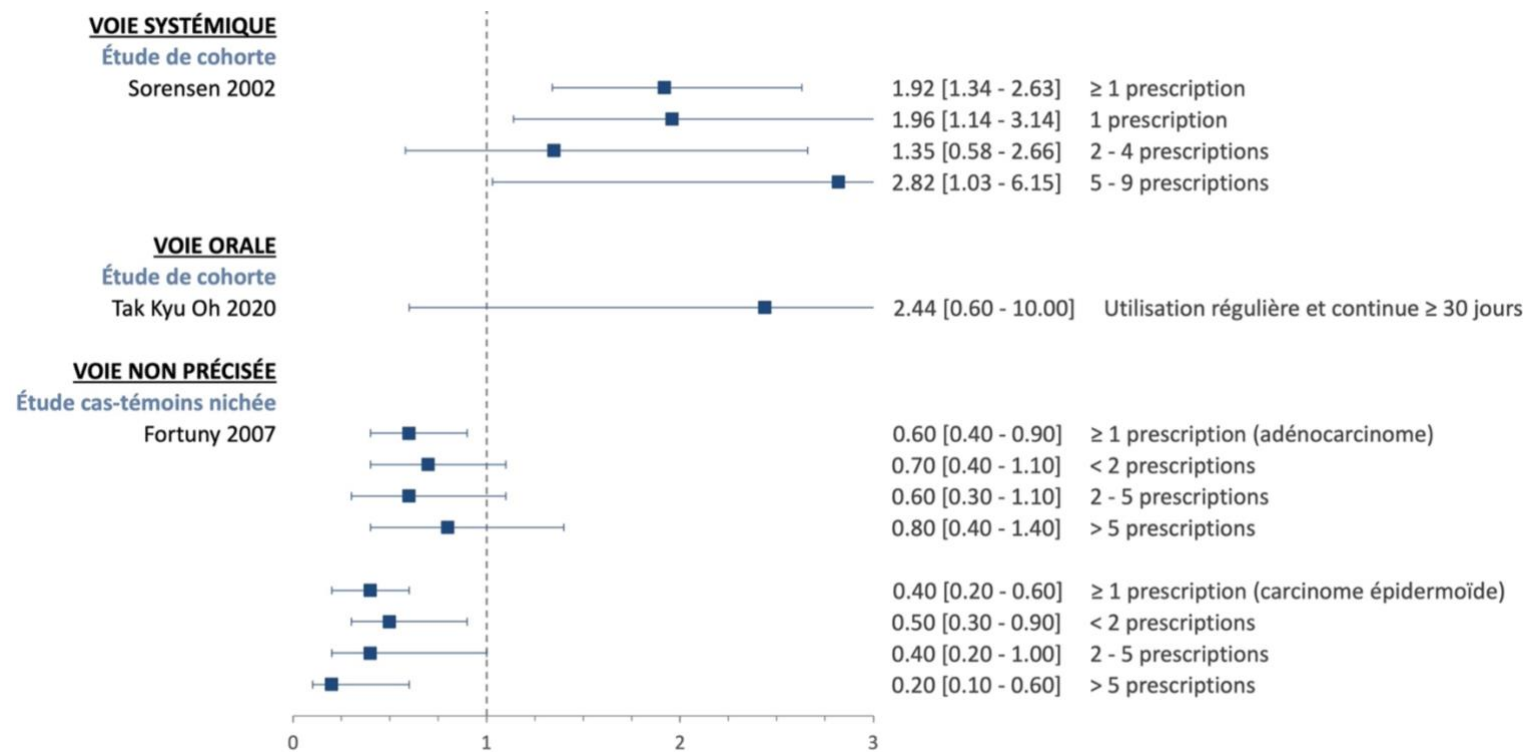
Tableau 25 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de l'œsophage)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Sorensen 2002	Dispensation	Nombre de prescriptions (1, 2-4, 5-9)	Nombre de prescriptions	X	Systémique	59 685
Fortuny 2007	Dispensation	Nombre de prescriptions (<2, 2-5, >5)	Nombre de prescriptions	X	X	457 317
Tak Kyu Oh 2020	Dispensation	Utilisation à long terme = prescription de façon régulière et continue pendant au moins 30 jours	X	Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone	Orale	1 602

Tableau 26 - Données sur les biais potentiels (cancer de l'œsophage)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Sorensen 2002	1989 - 1996 Moyenne = 3.7 ans	Prévalente	X	Âge, Sexe, Comté, Taux d'incidence du cancer par an
Fortuny 2007	X	Prévalente	1 an / 5 ans	Âge, Sexe, Système de santé, Années d'inscription dans le système de santé, Origines, Autres médicaments
Tak Kyu Oh 2020	2011 - 2015	Prévalente	X	Âge, Sexe, Niveau de revenu, Lieu de résidence, Hypertension, BPCO, Asthme, Maladie allergique, Maladie auto-immune, Nombre total de jours de visite à l'hôpital et en consultation externe

Figure 17 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de l'œsophage



8. Cancer de l'estomac

4 études portant sur le cancer de l'estomac ont été sélectionnées, dont 2 études de cohorte (74,76) et 2 études cas-témoins nichées (101,119). Une seule étude s'intéressait à des patients asthmatiques (74) tandis que les autres études portaient sur la population générale (76,101,119) (**Tableau 27**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était définie à partir de données de dispensation. Elle a été déterminée en fonction du nombre de prescriptions pour 3 études (74,101,119) tandis qu'une étude a pris en compte une prescription de plus de 30 jours (76) (**Tableau 28**).

L'une des 2 études de cohorte avait une durée de suivi moyenne de 4 ans et a étudié l'utilisation incidente de glucocorticoïdes (74). Le biais de causalité inverse a été pris en compte dans les 2 études cas-témoins nichées (101,119). De plus, 2 études ont ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74,76) et une seule étude a ajusté sur des données de suivi médical (76) (**Tableau 29**).

Les résultats de l'évaluation du risque de cancer de l'estomac avec l'utilisation de glucocorticoïdes sont présentés dans la **Figure 18**. Aucune association n'a été trouvée dans 2 études, avec des mesures de risque proches de 1 (76,101). Au contraire, 2 études ont montré une diminution du risque, dont une étude avec un intervalle de confiance très large (74) et l'autre qui montrait une diminution plus marquée pour le carcinome gastrique non cardia (119).

Tableau 27 - Données sur les études (cancer de l'estomac)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Type de cancer</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Fortuny 2007	Cas-témoins nichée	Population générale	1 056	X	Carcinome du cardia	Registre des cancers	176
			1 916		Carcinome gastrique non cardia		320
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans / Âge moyen = 53 ans	X	BDD de remboursement	49
Tak Kyu Oh 2020	Cohorte	Population générale	770 880	≥ 18 ans	X	BDD de remboursement	2 909
Støer 2021	Cas-témoins nichée	Population générale	33 847	18 - 85 ans / Âge médian = 69 ans	X	Registre des cancers	3 077

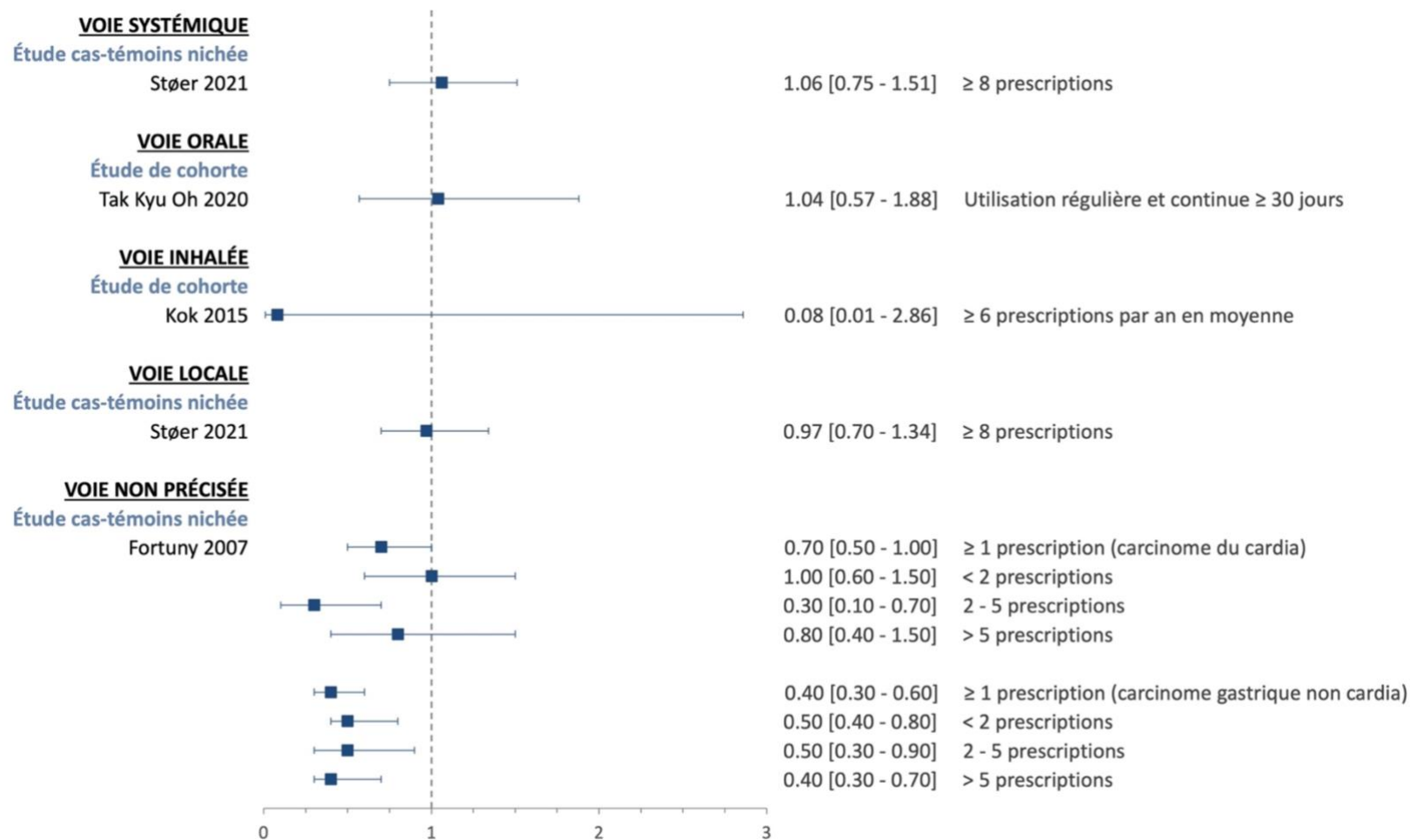
Tableau 28 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de l'estomac)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Fortuny 2007	Dispensation	Nombre de prescriptions (<2, 2-5, >5)	Nombre de prescriptions	X	X	445 855
Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclométasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117
Tak Kyu Oh 2020	Dispensation	Utilisation à long terme = prescription de façon régulière et continue pendant au moins 30 jours	X	Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone	Orale	1 602
Støer 2021	Dispensation	Utilisation à long terme = au moins 8 prescriptions	X	X	Systémique Locale	X

Tableau 29 - Données sur les biais potentiels (cancer de l'estomac)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Fortuny 2007	X	Prévalente	1 an / 5 ans	Âge, Sexe, Système de santé, Années d'inscription dans le système de santé, Origines, Autres médicaments
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson, Rhinite allergique, Dermate atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète, Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Tak Kyu Oh 2020	2011 - 2015	Prévalente	X	Âge, Sexe, Niveau de revenu, Lieu de résidence, Hypertension, BPCO, Asthme, Maladie allergique, Maladie auto-immune, Nombre total de jours de visite à l'hôpital et en consultation externe
Støer 2021	2004 - 2014	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Date de diagnostic du cancer, Comté de résidence, Indice de comorbidité, Autres médicaments

Figure 18 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de l'estomac



9. Cancer du foie

Nous avons identifié 3 études qui évaluaient le risque de cancer du foie suite à l'utilisation de glucocorticoïdes, dont 2 études de cohorte (74,76) et une étude cas-témoins nichée (120). Une étude a sélectionné des patients asthmatiques uniquement (74) tandis que les 2 autres études portaient sur la population générale, tout en stratifiant les analyses en fonction de pathologies (76,120) (**Tableau 30**).

Toutes les études ont utilisé des données de dispensation pour définir l'utilisation de glucocorticoïdes. Une étude a déterminé l'utilisation à partir du nombre de prescriptions (74), une autre a considéré la durée d'utilisation (120) tandis que la dernière étude a pris en compte une utilisation de plus de 30 jours (76) (**Tableau 31**).

L'une des études de cohorte avait une durée de suivi moyenne de 4 ans et a étudié l'utilisation incidente de glucocorticoïdes (74). Aucune étude n'a considéré le biais de causalité inverse. De plus, toutes les études ont ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74,76,120) et une étude a ajusté sur des données de suivi médical (76) (**Tableau 32**).

Les résultats des études sur le cancer du foie sont présentés dans la **Figure 19**. Les 2 études évaluant les glucocorticoïdes par voie orale ont eu des associations significatives en faveur d'une augmentation du risque de cancer du foie (76,120). Au contraire, pour la voie inhalée, il y aurait plutôt une diminution du risque mais l'association n'est pas significative (74).

Tableau 30 - Données sur les études (cancer du foie)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans Âge moyen = 53 ans	BDD de remboursement	152
Lai 2018	Cas-témoins nichée	Population générale ¹	84 836	20 - 84 ans Âge moyen = 62 ans	BDD de remboursement	11 348
Tak Kyu Oh 2020	Cohorte	Population générale ²	770 880	≥ 18 ans	BDD de remboursement	6 320

¹ Cette étude évalue également le risque de cancer du foie associé à l'utilisation de glucocorticoïdes chez des patients atteints de maladies liées à l'alcool, maladies chroniques du foie ou diabète. / ² Cette étude évalue également le risque de cancer du foie associé à l'utilisation de glucocorticoïdes chez des patients atteints de maladies hépatiques.

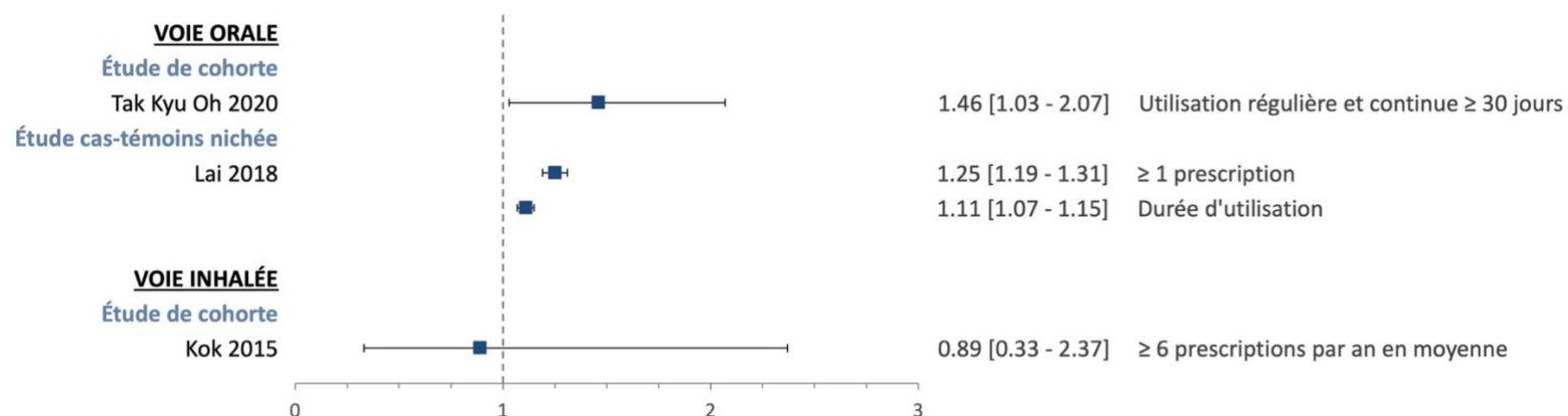
Tableau 31 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer du foie)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclométasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117
Lai 2018	Dispensation	Durée cumulée	Durée	Cortisone, Dexaméthasone, Fludrocortisone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Triamcinolone	Orale	49 146
Tak Kyu Oh 2020	Dispensation	Utilisation à long terme = prescription de façon régulière et continue pendant au moins 30 jours	X	Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone	Orale	1 602

Tableau 32 - Données sur les biais potentiels (cancer du foie)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson, Rhinite allergique, Dermatite atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète, Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Lai 2018	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Année du diagnostic du cancer, Maladie rénale chronique, BPCO, Hyperlipidémie, Hypertension artérielle
Tak Kyu Oh 2020	2011 - 2015	Prévalente	X	Âge, Sexe, Niveau de revenu, Lieu de résidence, Hypertension, BPCO, Asthme, Maladie allergique, Maladie auto-immune, Nombre total de jours de visite à l'hôpital et en consultation externe

Figure 19 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer du foie



10. Cancer de l'intestin grêle

Nous avons trouvé 2 études cas-témoins s'intéressant au cancer de l'intestin grêle dans la population générale (121,122) (**Tableau 33**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était définie comme une utilisation régulière de plus de 6 mois à partir de questionnaires (**Tableau 34**).

Aucune des 2 études n'a défini l'utilisation de glucocorticoïdes de manière incidente et le biais de causalité inverse n'a pas été pris en compte. De plus, elles n'ont pas ajusté sur des pathologies ou des données de suivi médical (**Tableau 35**).

Les résultats des 2 études sont présentés dans la **Figure 20**. Ils s'opposent avec une association positive (122) et une association négative (121), toutes deux non significatives.

Tableau 33 - Données sur les études (cancer de l'intestin grêle)

Étude	Type d'étude	Population	Nombre de participants	Âge	Type de cancer	Source des données sur le cancer	Nombre de cancers
Kaerlev 2001	Cas-témoins	Population générale	2 140	35 - 69 ans / Âge moyen = 55 ans	Adénocarcinome	Dossiers médicaux et registres	70
Kaerlev 2002	Cas-témoins	Population générale	2 154	35 - 69 ans / Âge moyen = 55 ans	Tumeur carcinoïde	Dossiers médicaux et registres	84

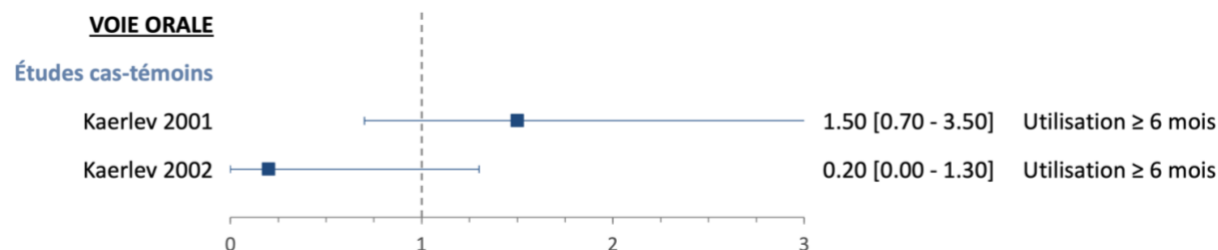
Tableau 34 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de l'intestin grêle)

Étude	Type de données	Définitions d'utilisation	Catégories d'exposition	Principes actifs	Voie d'administration	Nombre d'utilisateurs
Kaerlev 2001	Questionnaire	Utilisation régulière pendant plus de 6 mois	X	X	Orale	119
Kaerlev 2002	Questionnaire	Utilisation régulière pendant plus de 6 mois	X	X	Orale	113

Tableau 35 - Données sur les biais potentiels (cancer de l'intestin grêle)

Étude	Suivi	Utilisation incidente ou prévalente	Délai avant le diagnostic du cancer	Facteurs d'ajustement
Kaerlev 2001	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Pays, Niveau d'éducation (Facteurs liés au mode de vie, IMC, État civil, Classification régionale détaillée)
Kaerlev 2002	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Pays (Niveau d'éducation, Consommation d'alcool, IMC, Tabagisme, Classification régionale détaillée)

Figure 20 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de l'intestin grêle



11. Cancer colorectal

Parmi les 9 études évaluant le risque de cancer colorectal, il y avait 2 études de cohorte (74,76), 2 études cas-témoins (123,124) et 5 études cas-témoins nichées (101,125–128). 4 études s'intéressaient à la population générale (76,101,127,128) tandis que les autres études étaient focalisées chez des patients atteints d'asthme (74), de maladie inflammatoire de l'intestin (125,127), de rectocolite hémorragique (123,126) ou de maladie de Crohn (124) (**Tableau 36**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était identifiée grâce à des données de dispensation pour 5 études (74,76,101,127,128), des données de prescription pour 3 études (123–125) et des questionnaires pour une étude (126). La définition d'utilisation était déterminée en fonction du nombre de prescriptions pour 3 études (74,101,128) ou de la durée d'utilisation pour 3 études (76,126,128). Une étude s'est intéressée à la dose de glucocorticoïdes et à la période d'utilisation (128). Néanmoins, 4 études mentionnaient juste un intervalle de temps sans plus de détails (123–125,127) (**Tableau 37**).

La durée de suivi moyenne était de 4 ans pour une étude de cohorte (74) et une étude cas-témoins nichée (125). Une seule étude a évalué l'utilisation incidente de glucocorticoïdes (74) et le biais de causalité inverse a été pris en compte dans 2 études (101,128). De plus, 6 études ont ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74,76,123,126–128) et 2 études ont ajusté sur des données de suivi médical (76,127) (**Tableau 38**).

Les mesures de risque et intervalles de confiance des études sont présentés dans la **Figure 21**. Concernant les glucocorticoïdes par voie systémique, 2 études ont révélé une diminution du risque de cancer colorectal (123,128) (dont une association significative), tandis que la 3^{ème} montrait une augmentation non significative pour le cancer du côlon et aucune association pour le cancer du rectum (101). Pour la voie orale, les 4 études ont trouvé des résultats contradictoires avec une absence d'association (76), 2 associations négatives (124,126) et une association positive significative (125). Il est important de préciser que l'augmentation du risque de cancer colorectal observé dans ce dernier cas est probablement dû à un biais de causalité inverse étant donné que les auteurs ont regardé l'utilisation de glucocorticoïdes dans les 6 mois précédant le diagnostic du cancer. L'étude ayant évalué la voie inhalée a trouvé une augmentation du risque de cancer colorectal, non significative (74). Parmi les études qui ont évalué la voie locale, une étude a montré une diminution du risque à la limite de la significativité (123) tandis que la 2^{ème} étude n'avait pas d'association, que ce soit pour le cancer du côlon ou pour le cancer du rectum (101). L'étude ayant combiné les voies systémique et locale n'a pas trouvé d'association (128) et l'étude n'ayant pas indiqué quelle était la voie d'administration a montré une augmentation significative du risque de cancer colorectal (127).

Tableau 36 - Données sur les études (cancer colorectal)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Type de cancer</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Eaden 2000	Cas-témoins	Rectocolite hémorragique	204	Âge moyen = 58 ans	Colorectal	Dossiers médicaux	102
Van Staa 2005	Cas-témoins nichée	Maladie inflammatoire de l'intestin	700	≥ 18 ans Âge moyen = 63 ans	Colorectal	BDD médicales	100
Siegel 2006	Cas-témoins	Maladie de Crohn	54	36 - 79 ans Âge médian = 57 ans	Colorectal	BDD médicales	27
Velayos 2006	Cas-témoins nichée	Rectocolite hémorragique	376	Âge médian = 45.5 ans	Colorectal	Dossiers médicaux	188
Terdiman 2007	Cas-témoins nichée	Population générale	387 240	≥ 18 ans Âge moyen = 65 ans	Colorectal	BDD de remboursement	18 440
		Maladie inflammatoire de l'intestin	1 536	≥ 18 ans Âge moyen = 63 ans			364
Ostenfeld 2013	Cas-témoins nichée	Population générale	155 738	X	Colorectal	Registre des cancers	14 158
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans Âge moyen = 53 ans	Colorectal	BDD de remboursement	191
Tak Kyu Oh 2020	Cohorte	Population générale	770 880	≥ 18 ans	Colorectal	BDD de remboursement	4 181
Støer 2021	Cas-témoins nichée	Population générale	185 129	18 - 85 ans Âge médian = 71 ans	Côlon	Registre des cancers	16 830
			97 251	18 - 85 ans Âge médian = 68 ans	Rectum		8 841

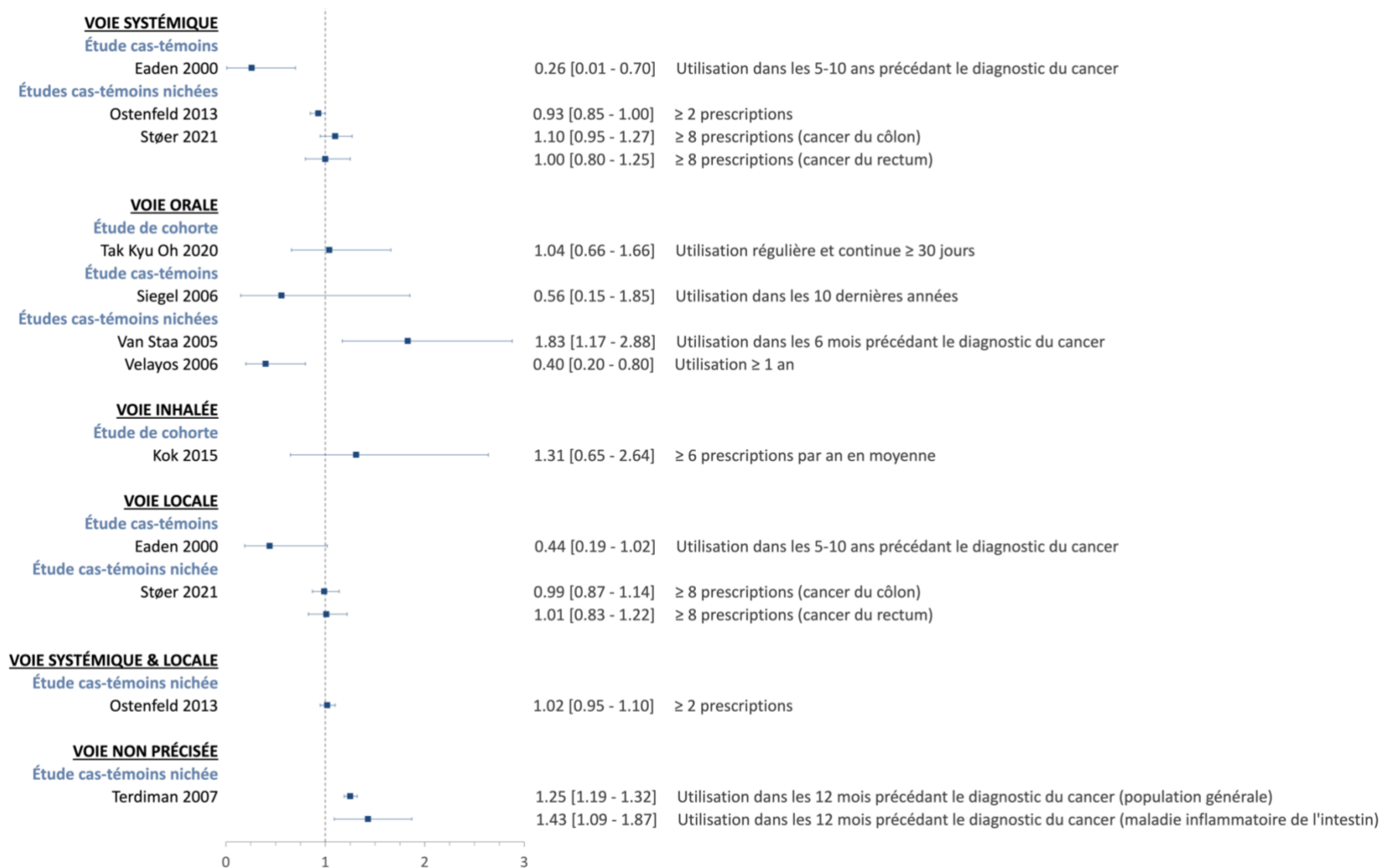
Tableau 37 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer colorectal)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Eaden 2000	Prescription	Utilisation régulière = traitement pendant les 5-10 ans avant le diagnostic du cancer	Voie d'administration	X	Systémique Locale	24 26
Van Staa 2005	Prescription	Utilisation 6 mois avant le diagnostic du cancer	X	X	Orale	157
Siegel 2006	Prescription	Utilisation dans les 10 dernières années	X	X	Orale	27
Velayos 2006	Questionnaire	Utilisation de plus d'un an	X	Prednisone	Orale	87
Terdiman 2007	Dispensation	Utilisation dans les 12 mois avant le diagnostic du cancer	X	X	X	32 298 349
Ostenfeld 2013	Dispensation	Utilisation fréquente = plus de 2 prescriptions / Période d'utilisation (récente si dernière prescription < 3 ans, ancienne si ≥ 4 ans) / Dose cumulée (faible 75-350 mg, moyenne 350-5500 mg, élevée > 5500 mg) / Durée d'utilisation (courte < 5 ans, longue ≥ 5 ans)	Période d'utilisation Dose Durée Voie d'administration	Bétaméthasone, Dexaméthasone, Méthylprednisolone, Prednisolone, Prednisone, Triamcinolone, Hydrocortisone, Cortisone, Béclo-métasone, Budésonide, Flunisolide, Fluticasone, Mométasone	Systémique Systémique Locale	9 216 13 129
Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclo-métasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117
Tak Kyu Oh 2020	Dispensation	Utilisation à long terme = prescription de façon régulière et continue pendant au moins 30 jours	X	Prednisolone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone	Orale	1 602
Stør 2021	Dispensation	Utilisation à long terme = au moins 8 prescriptions	X	X	Systémique Locale	X

Tableau 38 - Données sur les biais potentiels (cancer colorectal)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Eaden 2000	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Étendue de la maladie au moment du diagnostic de rectocolite hémorragique, Durée de la maladie
Van Staa 2005	1987 - 2001 Moyenne = 4.3 ans	Prévalente	X	Âge, Sexe, Date de diagnostic du cancer, Utilisation actuelle de 5-Aminosalicylate
Siegel 2006	X	Prévalente	X	Âge au diagnostic de la maladie de Crohn, Âge au diagnostic du cancer, Sexe
Velayos 2006	X	Prévalente	X	Age, Sexe, Rectocolite hémorragique (date de la première visite à la clinique, année du diagnostic, durée, étendue de la maladie)
Terdiman 2007	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Année du diagnostic de cancer, Coloscopie, Nombre de consultations médicales, Rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn, Hospitalisation, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Immunomodulateurs
Ostenfeld 2013	X	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Diabète, Obésité, Alcoolisme, Maladies pulmonaires, Maladies inflammatoires de l'intestin, Polyarthrite rhumatoïde, Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Aspirine à faible dose, Aspirine à forte dose, Immunosuppresseurs
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson, Rhinite allergique, Dermatite atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète, Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Tak Kyu Oh 2020	2011 - 2015	Prévalente	X	Âge, Sexe, Niveau de revenu, Lieu de résidence, Hypertension, BPCO, Asthme, Maladie allergique, Maladie auto-immune, Nombre total de jours de visite à l'hôpital et en consultation externe
Støer 2021	2004 - 2014	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Date de diagnostic du cancer, Comté de résidence, Indice de comorbidité, Autres médicaments

Figure 21 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer colorectal



12. Cancer de la vessie

3 études portant sur le cancer de la vessie ont été sélectionnées, dont une étude de cohorte chez des patients asthmatiques (74), une étude cas-témoins chez des patients n'ayant pas subi de transplantation d'organe (129) et une étude cas-témoins nichée dans la population générale (101) (**Tableau 39**).

Des données de dispensation étaient utilisées dans 2 études pour définir l'utilisation de glucocorticoïdes en fonction du nombre de prescriptions (74,101). Au contraire, la première étude a réalisé des questionnaires et déterminé l'utilisation en fonction de la durée d'utilisation (129) (**Tableau 40**).

L'étude de cohorte avait une durée de suivi moyenne de 4 ans et a étudié l'utilisation incidente de glucocorticoïdes (74). Une seule étude a considéré le biais de causalité inverse avec un délai d'un an (101). De plus, seulement une étude a ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74) (**Tableau 41**).

Les résultats de l'évaluation du risque de cancer de la vessie avec l'utilisation de glucocorticoïdes sont présentés dans la **Figure 22**. Bien que toutes les associations ne soient pas significatives et que certains intervalles de confiance soient très larges, les études ont des résultats en faveur d'une augmentation du risque dans l'ensemble.

Tableau 39 - Données sur les études (cancer de la vessie)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Dietrich 2009	Cas-témoins	Pas de transplantation d'organe	1 869	25 - 74 ans	Registre des cancers	786
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans / Âge moyen = 53 ans	BDD de remboursement	33
Støer 2021	Cas-témoins nichée	Population générale	101 749	18 - 85 ans / Âge médian = 70 ans	Registre des cancers	9 250

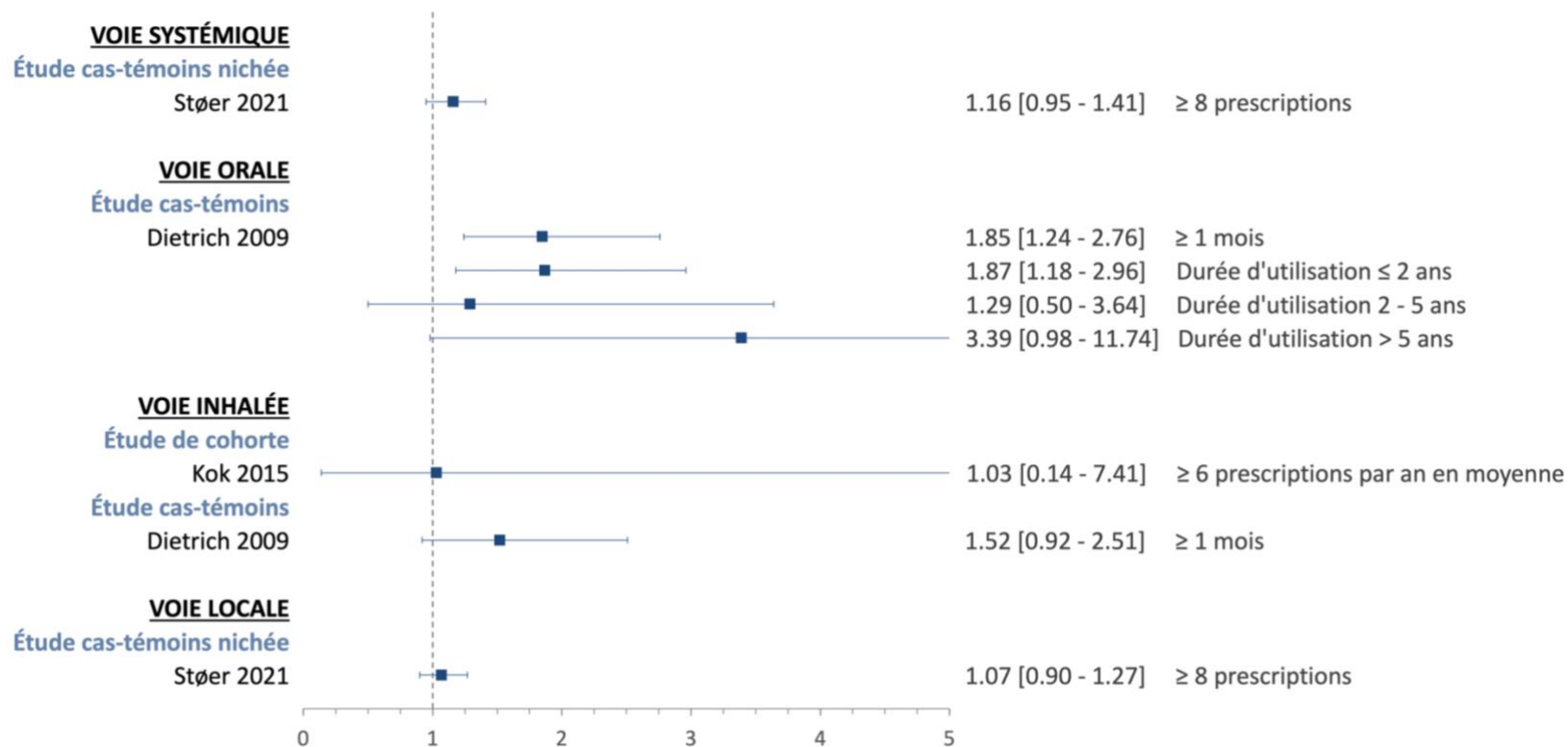
Tableau 40 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de la vessie)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Dietrich 2009	Questionnaire	Glucocorticoïdes (comprimés, injectés ou inhalés) pendant au moins 1 mois / Durée d'utilisation (≤ 2 ans, 2-5 ans, > 5 ans)	Voie d'administration		Orale / Inhalée	112
			Durée	X	Orale	92
			Indication		Inhalée	70
Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclométasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117
Støer 2021	Dispensation	Utilisation à long terme = au moins 8 prescriptions	X	X	Systémique Locale	X

Tableau 41 - Données sur les biais potentiels (cancer de la vessie)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Dietrich 2009	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Statut tabagique (Éducation)
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson, Rhinite allergique, Dermatite atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète, Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Støer 2021	2004 - 2014	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Date de diagnostic du cancer, Comté de résidence, Indice de comorbidité, Autres médicaments

Figure 22 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de la vessie



13. Cancer de la prostate

Nous avons identifié 5 études qui évaluaient le risque de cancer de la prostate, dont 2 études de cohorte (74,130) et 3 études cas-témoins nichées (101,131,132). La majorité des études s'intéressaient à la population générale (101,130–132) et 2 études ont sélectionné des patients asthmatiques (74,131) (**Tableau 42**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était identifiée grâce à des données de dispensation pour 4 études (74,101,131,132) et des questionnaires pour une étude (130). Elle était définie en fonction du nombre de prescriptions pour 2 études (74,101) tandis qu'une étude a évalué la dose de glucocorticoïdes (132) et une autre étude la DDD cumulée (131). Cependant, une étude n'a pas donné de détails sur la définition d'utilisation (130) (**Tableau 43**).

La durée de suivi moyenne allait de 4 ans à plus de 13 ans. L'utilisation incidente de glucocorticoïdes était définie pour une étude (74) et le biais de causalité inverse a été considéré dans une étude avec un délai d'un an avant le diagnostic du cancer (101). De plus, 3 études ont ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués (74,130,131) (**Tableau 44**).

Les résultats des études sur le cancer de la prostate sont présentés dans la **Figure 23** : 3 études sont en faveur d'une augmentation du risque (74,130,132) (dont 2 études avec des associations significatives), une étude a une diminution non significative du risque (131) et la dernière étude n'a pas montré d'association (101). Il est à noter que l'augmentation du risque serait présente pour la voie systémique ou inhalée, contrairement à la voie locale où il n'y a pas d'association.

Tableau 42 - Données sur les études (cancer de la prostate)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Severi 2010	Cohorte	Population générale	13 956	27 - 81 ans	Registre des cancers	998
Kok 2015	Cohorte	Asthme	19 849	≥ 20 ans / Âge moyen = 53 ans	BDD de remboursement	61
Su 2015	Cas-témoins nichée	Population générale	12 372	≥ 15 ans / Âge moyen = 55 ans	BDD de remboursement	74
		Asthme	4 124			34
Beckmann 2019	Cas-témoins nichée	Population générale	335 555	Âge moyen = 69 ans	Registre des cancers	55 937
Stør 2021	Cas-témoins nichée	Population générale	389 850	18 - 85 ans / Âge médian = 68 ans	Registre des cancers	35 441

Tableau 43 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (cancer de la prostate)

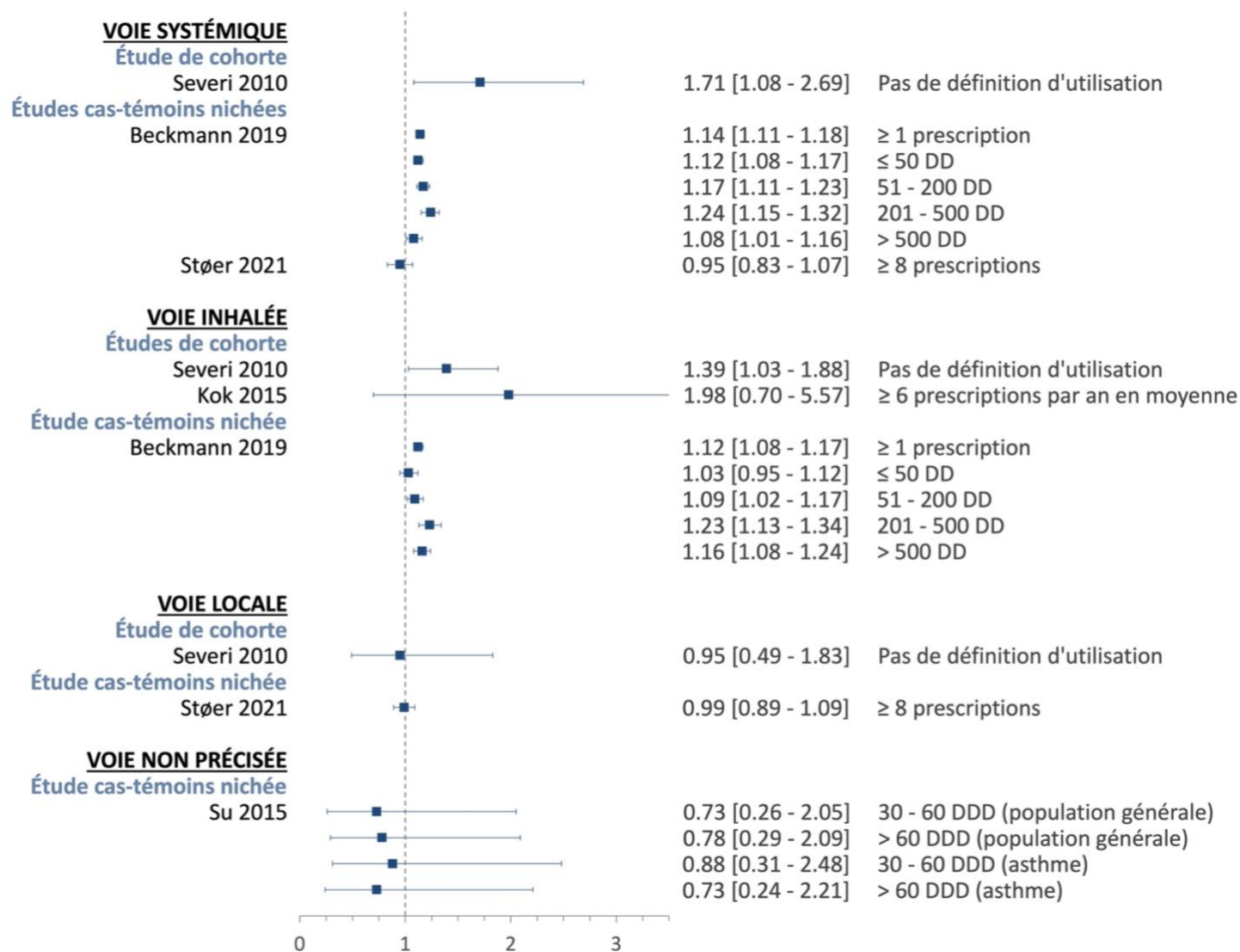
<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Severi 2010	Questionnaire	X	Voie d'administration	X	Systémique	148
					Inhalée	422
					Locale	X
Kok 2015	Dispensation	Utilisation régulière = en moyenne ≥ 6 prescriptions par an	X	Béclométasone, Budésonide, Fluticasone	Inhalée	2 117
Su 2015	Dispensation	DDD (< 30, 30-60, > 60)	DDD	X	X	1 015
						869
Beckmann 2019	Dispensation	Utilisation = au moins une prescription / Dose cumulée par jour (< 50, 51-200, 201-500, > 500 DD ¹²)	Dose Voie d'administration	(H02AB)	Systémique	41 065
				(R03BA)	Inhalée	18 454
Stør 2021	Dispensation	Utilisation à long terme = au moins 8 prescriptions	X	X	Systémique Locale	X

¹² DD (daily dose equivalents) : équivalents de dose quotidienne

Tableau 44 - Données sur les biais potentiels (cancer de la prostate)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Severi 2010	1990 - 2007 Moyenne = 13.4 ans	Prévalente	X	Pays de naissance (Asthme, Éducation, IMC, Masse grasse et maigre, Tabagisme, Consommation d'alcool, Apport énergétique total)
Kok 2015	2001 - 2008 Moyenne = 4 ans	Incidente	X	Âge, Sexe, Indice de comorbidité de Charlson, Rhinite allergique, Dermatite atopique, Rhinosinusite, BPCO, Diabète, Dépression, Reflux gastro-œsophagien, Ostéoporose, Hypertension, Insuffisance cardiaque, Dyslipidémie, Arythmie, Cardiopathie ischémique, Diagnostics liés au tabagisme, Autres médicaments contre l'asthme
Su 2015	1997 - 2008 Moyenne = 5 ans	Prévalente	X	Âge, Sexe, Zone de résidence, Assurance Hypertriglycéridémie, Hypertension, Diabète, BPCO, Durée d'hospitalisation, Mortalité
Beckmann 2019	X	Prévalente	X	Âge, Zone de résidence, Niveau d'éducation, État civil, Indice de comorbidité de Charlson
Stør 2021	2004 - 2014	Prévalente	1 an	Âge, Sexe, Date de diagnostic du cancer, Comté de résidence, Indice de comorbidité, Autres médicaments

Figure 23 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de cancer de la prostate



14. Sarcome

Nous avons identifié 2 études cas-témoins (133,134) qui s'intéressent au risque de sarcome chez des patients ayant un virus de l'herpès (**Tableau 45**).

L'utilisation de glucocorticoïdes était déterminée à partir de questionnaires. Elle était définie en fonction de la durée d'utilisation et de l'intensité dans la première étude (134) tandis que la deuxième étude n'a pas donné de détails sur la définition d'utilisation (133) (**Tableau 46**).

Aucune des 2 études n'a défini l'utilisation de glucocorticoïdes de manière incidente et le biais de causalité inverse n'a pas été pris en compte. De plus, elles n'ont pas ajusté sur des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués ou des données de suivi médical (**Tableau 47**).

Les mesures de risque et intervalles de confiance des études sont présentés dans la **Figure 24**. Les 2 études ont montré une augmentation du risque de sarcome, quelle que soit la voie d'administration des glucocorticoïdes, avec des associations significatives pour la voie orale et la voie locale. Cependant, il est important de souligner que beaucoup d'intervalles de confiance sont très larges. De plus, étant donné que pour les glucocorticoïdes par voie orale la mesure de risque est plus forte pour une durée d'utilisation inférieure à 2 ans plutôt que pour une longue durée d'utilisation (134), il n'est pas exclu qu'un biais ait influencé les résultats.

Tableau 45 - Données sur les études (sarcome)

<u>Étude</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Population</u>	<u>Nombre de participants</u>	<u>Âge</u>	<u>Type de cancer</u>	<u>Source des données sur le cancer</u>	<u>Nombre de cancers</u>
Goedert 2002 ¹	Cas-témoins	Virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi	333	Âge moyen = 73 ans	Sarcome de Kaposi	Registre des cancers	141
Anderson 2008	Cas-témoins	Virus de l'herpès associé au sarcome de Kaposi	265	31 - 92 ans Âge moyen = 74 ans	Sarcome de Kaposi	Registre des cancers	142

¹ Cette étude inclut 8% de cancers prévalents (autres que sarcome de Kaposi).

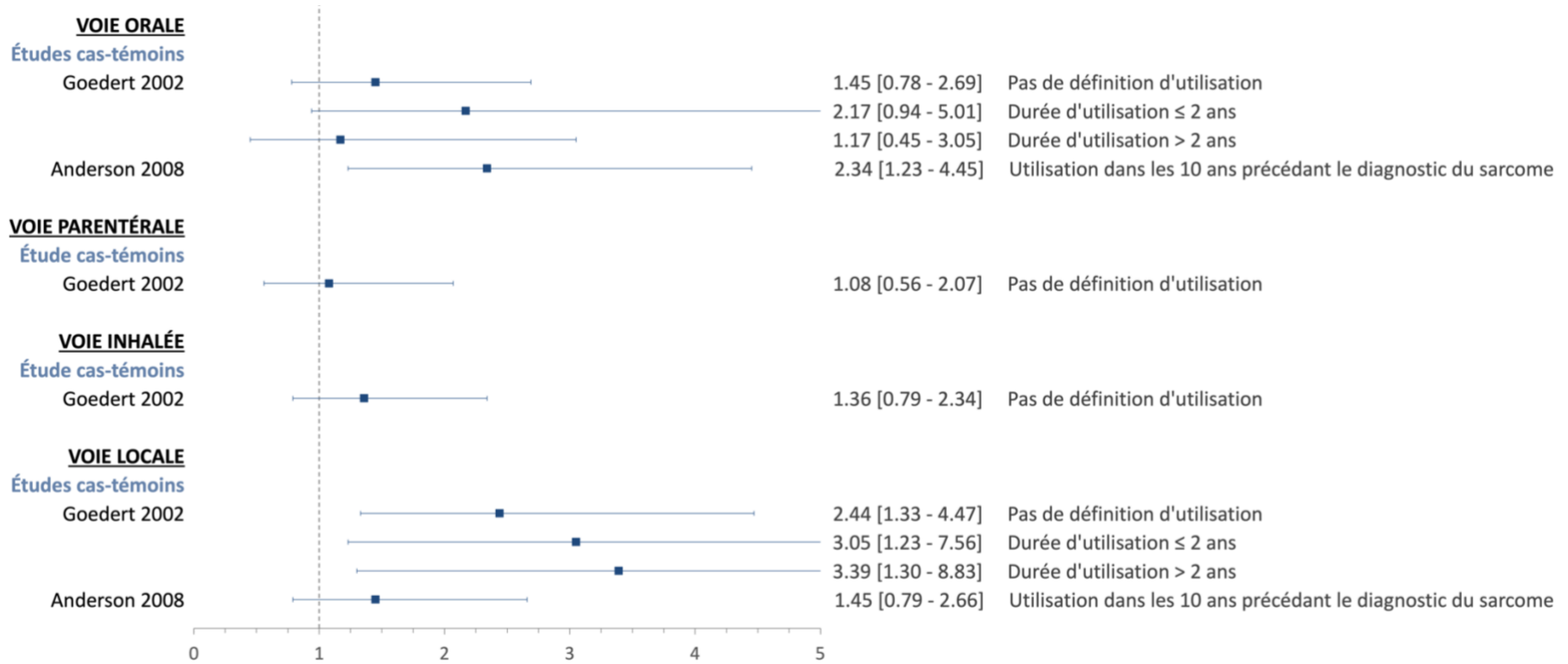
Tableau 46 - Données sur l'utilisation de glucocorticoïdes (sarcome)

<u>Étude</u>	<u>Type de données</u>	<u>Définitions d'utilisation</u>	<u>Catégories d'exposition</u>	<u>Principes actifs</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Nombre d'utilisateurs</u>
Goedert 2002	Questionnaire	Durée d'utilisation (≤ 2 ans, > 2 ans) Intensité (élevée si glucocorticoïdes utilisés par 3 voies d'administration ou oralement pendant plus de 2 ans, faible sinon)	Durée Voie d'administration Intensité	X	Orale	48
					Locale	52
					Inhalée	66
					Parentérale	43
Anderson 2008	Questionnaire	Utilisation dans les 10 ans précédant le diagnostic du sarcome	X	Cortisone	Orale	79
					Locale	89

Tableau 47 - Données sur les biais potentiels (sarcome)

<u>Étude</u>	<u>Suivi</u>	<u>Utilisation incidente ou prévalente</u>	<u>Délai avant le diagnostic du cancer</u>	<u>Facteurs d'ajustement</u>
Goedert 2002	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Communauté (Site d'étude, Nombre de frères et sœurs etc.)
Anderson 2008	X	Prévalente	X	Âge, Sexe, Éducation

Figure 24 - Associations entre les glucocorticoïdes et le risque de sarcome



15. Autres cancers

Bien que la présentation des résultats de la revue systématique se soit concentrée sur les principaux cancers étudiés, des articles ont évalué le risque de multiples cancers, dont certains non présentés ci-dessus. Le **Tableau 48** résume donc les autres cancers étudiés par étude.

Tableau 48 - Liste des autres cancers étudiés

<u>Kok 2015</u>	- Cancer oral - Cancer du nasopharynx
<u>Yadav 2015</u>	- Cancer des organes reproducteurs féminins - Cancer des organes reproducteurs masculins - Cancer lié au tabac - Cancer intestinal - Cancer extra-intestinal
<u>Pottegård 2016</u>	- Cancer de la vulve et du vagin
<u>Tak Kyu Oh 2020</u>	- Cancer du cerveau - Cancer de la tête et du cou - Cancer de la vésicule biliaire et des voies biliaires - Cancer du pancréas - Cancer urinaire - Cancer du sein et des organes génitaux
<u>Støer 2021</u>	- Cancer du système nerveux central - Cancer du pancréas - Cancer du rein - Cancer de l'ovaire - Cancer de l'endomètre

C. Discussion

1. Synthèse des principaux résultats

Nous avons identifié 62 études apportant des estimations du risque de cancer avec l'utilisation de glucocorticoïdes, dont uniquement 24 études qui avaient été spécifiquement conçues pour étudier l'effet des glucocorticoïdes sur le risque de cancer.

Les cancers les plus étudiés étaient le cancer du poumon, le cancer de la peau, le cancer du sein et le cancer colorectal. Au contraire, les cancers les moins étudiés étaient le cancer de la thyroïde, le cancer de l'intestin grêle, le sarcome et le cancer du larynx.

Les principaux types d'étude réalisés correspondaient aux études de cohorte et aux études cas-témoins nichées. L'utilisation des glucocorticoïdes était majoritairement définie grâce à des données de dispensation, tandis que les cancers étaient identifiés dans les registres des cancers ou les bases de données de remboursement.

Plusieurs études suggèrent que les glucocorticoïdes pourraient être à l'origine d'une augmentation du risque de cancer de la peau non mélanome (108–113,115), cancer de la vessie (101,129) et sarcome (133,134). Les glucocorticoïdes par voie systémique ou orale semblent associés à une augmentation du risque de cancer du poumon (76,95,99,101), mélanome (108,116), cancer du foie (76,120) et cancer de la prostate (130,132). De même, les glucocorticoïdes par voie locale pourraient induire une augmentation du risque de cancer de la peau non mélanome (110,111).

Il semble y avoir une diminution du risque ou une absence d'association pour le cancer du sein (77,101–107) et le cancer de l'estomac (74,76,101,119). Les glucocorticoïdes par voie inhalée semblent associés à une diminution du risque de cancer du poumon (78,84–88,90,91,93,97,98,100) et cancer du larynx (98).

Les études ont trouvé des résultats contradictoires pour le cancer de la thyroïde (76,117), cancer de l'œsophage (76,118,119), cancer de l'intestin grêle (121,122) et cancer colorectal (74,76,101,123–128).

2. Forces et limites

➤ Études épidémiologiques :

Malgré le fait que les associations entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque de cancer aient été rapportées dans de nombreuses études, beaucoup d'entre elles n'ont pas été conçues spécifiquement dans ce but et/ou manquent d'informations. De plus, quand bien même les informations sont disponibles, la qualité des données peut varier selon le type de données utilisées. Les informations obtenues par un questionnaire sont limitées par un biais de mémoire mais dépendent également de la qualité du questionnaire, ainsi cette méthode paraît moins fiable que des données de prescription ou dispensation, qui ont aussi leurs limites. Tout d'abord, après prescription, il est impossible de déterminer si les patients ont cherché les glucocorticoïdes à la pharmacie. Ensuite, même en cas de dispensation, les patients peuvent ne pas avoir utilisé l'intégralité des glucocorticoïdes dispensés ou ne pas les avoir administrés de manière convenable.

On compte 10 études qui évaluent l'association entre les glucocorticoïdes et le risque global de cancer. Cependant, comme le montre cette revue systématique, l'effet varie selon le type de cancer et il semble important que les futures études s'intéressent à des cancers spécifiques afin d'obtenir des résultats pertinents. Les études sélectionnées s'intéressent principalement aux cancers les plus fréquents mais il y a aussi de nombreux cancers qui ont été peu ou pas étudiés et dont la mesure du risque avec les glucocorticoïdes serait tout aussi intéressante. De plus, peu d'études évaluent le risque en fonction du sous-type de cancer et cela serait important à prendre en compte.

En considérant un intervalle de temps entre l'utilisation de glucocorticoïdes et la survenue d'un cancer ainsi qu'en faisant l'hypothèse que seule une certaine exposition en termes de dose et/ou de durée pourrait avoir un impact sur le risque de cancer, il apparaît primordial que l'utilisation de glucocorticoïdes soit évaluée en fonction des doses cumulées et/ou de la durée d'utilisation. Cela est d'autant plus nécessaire étant donné que ces médicaments peuvent être utilisés de manière ponctuelle. De plus, quelques études ont estimé l'association en fonction de la DDD cumulée mais pour des médicaments comme les glucocorticoïdes dont la posologie varie en fonction de l'indication il n'est pas forcément approprié d'appliquer une dose moyenne.

Il est difficile de faire la part des choses entre l'effet propre des glucocorticoïdes et l'effet sous-jacent des pathologies pour lesquelles les glucocorticoïdes sont indiqués. Malgré le fait que des études aient ajusté sur certaines pathologies, il existe toujours la possibilité d'un biais résiduel car elles ne prennent pas forcément en compte les caractéristiques des pathologies, notamment la sévérité. De plus, les patients sont susceptibles de prendre d'autres médicaments en parallèle, qui pourraient avoir une influence sur le risque de cancer. Pour finir, malgré l'importance d'ajuster sur le suivi médical pour limiter le biais de détection, par exemple avec le nombre de visites chez le médecin ou le dépistage, la plupart des études ne le font pas.

Pour les études de cohorte ou cas-témoins nichées avec une courte durée de suivi, il est compliqué d'apprécier les résultats d'association entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque de cancer.

Les études n'appliquant pas un délai avant le diagnostic du cancer pendant lequel l'utilisation de glucocorticoïdes n'est pas prise en compte introduisent un biais de causalité inverse, pouvant mener à une surestimation du risque de cancer.

➤ Revue systématique :

Malgré l'effort apporté pour réaliser une revue systématique de qualité, il n'est pas exclu qu'il y ait quelques études supplémentaires ayant des mesures de risque de cancer associées à l'utilisation de glucocorticoïdes et non identifiées, notamment si cela n'est pas mentionné dans le résumé de l'étude. Cependant la méthodologie a été réfléchie pour qu'elle soit la plus optimale, avec des équations de recherche les plus exhaustives possibles, une sélection indépendante des études éligibles par plusieurs examinateurs ainsi qu'une extraction des données vérifiée.

Au vu de l'hétérogénéité des définitions d'utilisation des glucocorticoïdes selon les études, la comparaison des résultats est difficile.

Pour finir, les données relatives à quelques biais en pharmacoépidémiologie ont été extraites mais d'autres biais peuvent être présents et cela mériterait un travail plus approfondi. Il est à noter qu'il reste néanmoins difficile d'évaluer objectivement et de manière exhaustive la qualité des études.

3. Poursuite du projet

Le travail présenté dans cette thèse, sur les études observationnelles, n'est qu'une partie du projet qui sera publié sous forme d'article scientifique.

Une recherche plus approfondie sur les études interventionnelles (notamment les essais contrôlés randomisés) éligibles sera effectuée.

La qualité des études sélectionnées sera évaluée en prenant en compte davantage de biais, spécifiques ou non à la pharmacoépidémiologie, par exemple le biais de mémoire, le biais de confusion, le biais d'indication, le biais de détection et le biais de temps immortel.

Pour les types de cancer ayant un nombre suffisant d'études de qualité, une méta-analyse sera réalisée afin d'estimer un effet des glucocorticoïdes sur le risque de cancer en combinant les résultats des différentes études. L'hétérogénéité sera également étudiée et des analyses en sous-groupes pourront être effectuées pour en explorer les sources. De plus, la possibilité d'un biais de publication sera évaluée par inspection visuelle d'un graphique en entonnoir et avec le test d'Egger.

La même méthodologie sera appliquée aux études sélectionnées évaluant le risque de cancers hématologiques tels que les leucémies, lymphomes et myélomes. Cela nous permettra d'avoir une vue d'ensemble de l'effet de l'utilisation des glucocorticoïdes sur le risque de différents cancers.

4. Impact en termes de santé publique

Bien que cette revue systématique donne un aperçu de la littérature existante sur le sujet, les preuves sont insuffisantes pour conclure quant à l'effet des glucocorticoïdes sur le risque de cancer. Il est donc nécessaire que des études supplémentaires de bonne qualité et minimisant les biais soient réalisées.

S'il s'avère que les glucocorticoïdes ont un effet bénéfique sur le risque de cancer, cela permettrait de rassurer les prescripteurs et les utilisateurs ainsi que d'éventuellement considérer ces médicaments dans la prévention du cancer au sein des populations à risque.

Au contraire, si les glucocorticoïdes démontrent un effet délétère, il sera important de le prendre en compte dans la balance bénéfices/risques. De plus, des recommandations pourraient également être mises en place, par exemple une surveillance particulière chez les personnes à risque de développer un cancer et utilisant des glucocorticoïdes.

Message clé

L'association entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque de cancer reste un sujet avec relativement peu d'études à l'heure actuelle. Nous avons sélectionné toute étude apportant une mesure de risque afin d'avoir un maximum d'informations possible mais parmi les études incluses dans la revue systématique, des études n'ont pas été conçues pour étudier ce risque spécifiquement, manquent d'informations ou ont des biais trop importants (suivi trop court, pas de prise en compte du biais de causalité inverse etc.). Il sera donc nécessaire de réaliser davantage d'études et de regrouper des preuves supplémentaires avant d'interpréter les résultats avec plus de certitude.

Conclusion

Compte tenu des propriétés des glucocorticoïdes (telles que l'immunosuppression, la résistance à l'insuline, le dysfonctionnement métabolique, l'effet anti-apoptotique ainsi que l'effet anti-inflammatoire), ils pourraient avoir un effet bénéfique ou délétère sur le risque de cancer.

Au total, 62 études épidémiologiques ont été identifiées. Dans l'ensemble, elles suggèrent que l'effet des glucocorticoïdes sur le risque de cancer pourrait varier selon la voie d'administration des glucocorticoïdes et la localisation du cancer. L'objectif de cette thèse était avant tout de faire un état des lieux de la littérature existante et d'observer des tendances en prenant en compte l'ensemble des résultats, significatifs ou non, pour un type de cancer. Cependant, il est important d'apprécier les résultats en considérant l'intégralité de l'étude et notamment la qualité des données, les limites et les biais. Les mesures d'association entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque de cancer sont donc à prendre avec précaution. De plus, le nombre d'études par type de cancer reste relativement faible et les preuves sont donc insuffisantes pour conclure à un quelconque effet des glucocorticoïdes.

À terme, ce projet de recherche fera l'objet d'une publication sous forme d'article scientifique dont le sujet sera une revue systématique des études épidémiologiques qui évaluent l'association entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque de cancers, solides ou hématologiques, en incluant une évaluation des biais et de la qualité des études ainsi que des méta-analyses, si possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* avr 2017;17(4):233-47.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* mars 2011;144(5):646-74.
3. Bereshchenko O, Bruscoli S, Riccardi C. Glucocorticoids, Sex Hormones, and Immunity. *Front Immunol.* 12 juin 2018;9:1332.
4. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2014;43(1):75-102.
5. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 9 janv 2021;22(2):623.
6. Magomedova L, Cummins CL. Glucocorticoids and Metabolic Control. In: Herzig S, éditeur. *Metabolic Control* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 24 oct 2022]. p. 73-93. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 233). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/164_2015_1
7. Bailly-Maitre B, de Sousa G, Zucchini N, Gugenheim J, Boulukos KE, Rahmani R. Spontaneous apoptosis in primary cultures of human and rat hepatocytes: molecular mechanisms and regulation by dexamethasone. *Cell Death Differ.* sept 2002;9(9):945-55.
8. Sorrentino G, Ruggeri N, Zannini A, Ingallina E, Bertolio R, Marotta C, et al. Glucocorticoid receptor signalling activates YAP in breast cancer. *Nat Commun.* avr 2017;8(1):14073.
9. Wen LP, Madani K, Fahrni JA, Duncan SR, Rosen GD. Dexamethasone inhibits lung epithelial cell apoptosis induced by IFN- γ and Fas. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 1 nov 1997;273(5):L921-9.
10. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer. *Diabetes Care.* 1 nov 2012;35(11):2402-11.
11. Hernandez AV, Guarnizo M, Miranda Y, Pasupuleti V, Deshpande A, Paico S, et al. Association between Insulin Resistance and Breast Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mannermaa A, éditeur. PLoS ONE.* 9 juin 2014;9(6):e99317.
12. Hernandez AV, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Perez-Lopez FR. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* déc 2015;51(18):2747-58.
13. Wang L, Zhang R, Yu L, Xiao J, Zhou X, Li X, et al. Aspirin Use and Common Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2021;11:690219.
14. Saka-Herrán C, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, López-López J. Head and neck cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* mai 2021;43(5):1664-82.
15. Tomić T, Domínguez-López S, Barrios-Rodríguez R. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of colorectal cancer in people aged 40 or older: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* févr 2019;58:52-62.
16. Verdoodt F, Friis S, Dehlendorff C, Albieri V, Kjaer SK. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Oncol.* févr 2016;140(2):352-8.
17. Liu Y, Chen JQ, Xie L, Wang J, Li T, He Y, et al. Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review

and meta-analysis. *BMC Med.* 28 mars 2014;12:55.

18. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BCY. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 3 déc 2003;95(23):1784-91.
19. de Pedro M, Baeza S, Escudero MT, Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Pollán M, et al. Effect of COX-2 inhibitors and other non-steroidal inflammatory drugs on breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* janv 2015;149(2):525-36.
20. Laugesen K, Jørgensen JOL, Petersen I, Sørensen HT. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol.* sept 2019;181(3):267-73.
21. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res.* févr 2013;65(2):294-8.
22. Tjebk van S, Hg L, L A, B B, B Z, C C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM Mon J Assoc Physicians [Internet].* févr 2000 [cité 26 oct 2022];93(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10700481/>
23. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 5 avr 2021;
24. Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/advisory-group-to-recommend-priorities-for-the-iarc-monographs-during-2020-2024/>
25. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev.* 1 févr 2011;32(1):81-151.
26. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog.* 2013;60(1):25-31; quiz 32.
27. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* févr 2016;42(1):15-31, vii.
28. Vantyghem MC, Marcelli-Tourvieille S, Defrance F, Wemeau JL. 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénases. Avancées récentes. *Ann Endocrinol.* oct 2007;68(5):349-56.
29. Dejean C, Richard D. [Mechanisms of action of glucocorticoids]. *Rev Med Interne.* mai 2013;34(5):264-8.
30. Chast F. [History of corticotherapy]. *Rev Med Interne.* mai 2013;34(5):258-63.
31. Louiset E. Perturbation du rythme circadien du cortisol. *Corresp En Métabolismes Horm Diabète Nutr.* 2009;5.
32. Sibia J. Les corticoïdes : mécanismes d action. *M ISE AU POINT.* 2003;9.
33. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol.* 4 juill 2019;10:1545.
34. MLA style: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950. *NobelPrize.org.* Nobel Prize Outreach AB 2022. Tue. 18 Oct 2022. <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/summary/>>.
35. Czock D, Keller F, Rasche FM, H?ussler U. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids: *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61-98.
36. Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie. *John Libbey Eurotext.* (Pathologie science formation).
37. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* mars 2020;16(3):133-44.
38. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, et al. Expression of glucocorticoid receptor α - and β -isoforms in human cells and tissues. *Am J Physiol-Cell*

Physiol. 1 oct 2002;283(4):C1324-31.

39. Rosenfeld MG, Glass CK. Coregulator Codes of Transcriptional Regulation by Nuclear Receptors. *J Biol Chem.* oct 2001;276(40):36865-8.
40. Bodwell JE, Webster JC, Jewell CM, Cidlowski JA, Hu JM, Munck A. Glucocorticoid receptor phosphorylation: Overview, function and cell cycle-dependence. *J Steroid Biochem Mol Biol.* avr 1998;65(1-6):91-9.
41. Rogatsky I, Ivashkiv LB. Glucocorticoid modulation of cytokine signaling. *Tissue Antigens.* juill 2006;68(1):1-12.
42. Groeneweg FL, Karst H, de Kloet ER, Joëls M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. *Mol Cell Endocrinol.* mars 2012;350(2):299-309.
43. Whiting KP, Restall CJ, Brain PF. Steroid hormone-induced effects on membrane fluidity and their potential roles in non-genomic mechanisms. *Life Sci.* 2000;15.
44. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:171-96.
45. Guilpain P, Le Jeune C. Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. *Presse Médicale.* avr 2012;41(4):378-83.
46. Schwartz K. Séminaires INSERM - Inflammation et maladies : clés de compréhension 2011-2012.
47. Bénard-Larivière A, Pariente A, Pambrun E, Bégaud B, Fardet L, Noize P. Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open.* 31 juill 2017;7(7):e015905.
48. Rochat DTS, Janssens PJP, Soccal PM. Mise au point sur le traitement de la sarcoïdose. *Rev MÉDICALE SUISSE.* 2016;5.
49. Jublanc C, Bruckert E. L'insuffisance surrénalienne chez l'adulte. *Rev Médecine Interne.* déc 2016;37(12):820-6.
50. Pernet J. Insuffisance surrénale aiguë. :11.
51. Jeune CL. Pharmacologie des glucocorticoïdes. *Mise Au Point.* 2012;8.
52. Lin KT, Wang LH. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids.* juill 2016;111:84-8.
53. Ardigo S, Genevay S, Vischer U. Quand et comment arrêter une corticothérapie au long cours chez la personne âgée ? *Rev Médicale Suisse.* 2008;7.
54. Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, et al. Pancreatic β Cells Are Important Targets for the Diabetogenic Effects of Glucocorticoids. :5.
55. Maiter D. Usage des glucocorticoïdes synthétiques : effets secondaires en pratique clinique [Internet]. 2017 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/fr/article/usage-des-glucocorticoïdes-synthétiques-effets-secondaires-en-pratique-clinique>
56. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs.* sept 2019;38(5):336-9.
57. Perrot S, Le Jeune C. Atteinte musculaire et glucocorticoïdes. *Presse Médicale.* avr 2012;41(4):422-6.
58. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev.* 1 oct 2018;39(5):519-48.
59. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res.* 1 juin 2000;15(6):993-1000.
60. Fel A, Aslangul E, Le Jeune C. Indications et complications des corticoïdes en ophtalmologie. *Presse Médicale.* avr 2012;41(4):414-21.

61. Guillot B. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. *Rev Médecine Interne*. mai 2013;34(5):310-4.
62. Symptoms & Causes of Adrenal Insufficiency & Addison's Disease | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/adrenal-insufficiency-addisons-disease/symptoms-causes>
63. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;n71.
64. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 19 avr 2000;283(15):2008-12.
65. British Library ETHOS [Internet]. The British Library; [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://ethos.bl.uk/Home.do>
66. Grey Literature Database [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://opengrey.eu/>
67. What is the most efficient de-duplication software for use in systematic reviews? | Colloquium Abstracts [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://abstracts.cochrane.org/2020-abstracts/what-most-efficient-de-duplication-software-use-systematic-reviews>
68. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 déc 2016;5(1):210.
69. Pottegård A, Friis S, Stürmer T, Hallas J, Bahmanyar S. Considerations for Pharmacoepidemiological Studies of Drug-Cancer Associations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. mai 2018;122(5):451-9.
70. Pinheiro SP, Rivera DR, Graham DJ, Freedman AN, Major JM, Penberthy L, et al. Challenges in evaluating cancer as a clinical outcome in postapproval studies of drug safety. *Ann Epidemiol*. nov 2016;26(11):735-40.
71. Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Fundamentals of the cohort and case-control study designs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2022;31(8):817-26.
72. Pottegård A, Hallas J. New use of prescription drugs prior to a cancer diagnosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. févr 2017;26(2):223-7.
73. Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The Active Comparator, New User Study Design in Pharmacoepidemiology: Historical Foundations and Contemporary Application. *Curr Epidemiol Rep*. déc 2015;2(4):221-8.
74. Kok VC, Horng JT, Huang HK, Chao TM, Hong YF. Regular inhaled corticosteroids in adult-onset asthma and the risk for future cancer: a population-based cohort study with proper person-time analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11.
75. Yadav S, Singh S, Harmsen WS, Edakkanambeth Varayil J, Tremaine WJ, Loftus EV. Effect of Medications on Risk of Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. juin 2015;90(6):738-46.
76. Oh TK, Song IA. Long-Term Glucocorticoid Use and Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study in South Korea. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1 déc 2020;13(12):1017-26.
77. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Urowitz MB, Hanly JG, Gordon C, Petri MA, et al. Cancer Risk in a Large Inception Systemic Lupus Erythematosus Cohort: Effects of Demographic Characteristics, Smoking, and Medications. *Arthritis Care Res*. déc 2021;73(12):1789-95.

78. Woo A, Lee SW, Koh HY, Kim MA, Han MY, Yon DK. Incidence of cancer after asthma development: 2 independent population-based cohort studies. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2021;147(1):135-43.
79. González-Pérez A, Fernández-Vidaurre C, Rueda A, Rivero E, García Rodríguez LA. Cancer incidence in a general population of asthma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* févr 2006;15(2):131-8.
80. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosis: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2008;6.
81. Hsu CY, Lin MS, Su YJ, Cheng TT, Lin YS, Chen YC, et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosis: a nested case-control study. *Rheumatology.* 30 déc 2016;kew457.
82. Guo J, Ren Z, Li J, Li T, Liu S, Yu Z. The relationship between cancer and medication exposure in patients with systemic lupus erythematosis: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther.* déc 2020;22(1):159.
83. Huang MX, Wang CY, Guo JY, Li JH, Li XH, Zhang JA, et al. Pharmacotherapy for Behçet's Disease and the Risk of Malignancy. *Front Pharmacol.* 20 juill 2021;12:661150.
84. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled Corticosteroids and Risk of Lung Cancer among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2007;175(7):712-9.
85. Jian ZH, Huang JY, Lin FCF, Nfor ON, Jhang KM, Ku WY, et al. Post-Inhaled Corticosteroid Pulmonary Tuberculosis Increases Lung Cancer in Patients with Asthma. Loukides S, éditeur. *PLOS ONE.* 22 juill 2016;11(7):e0159683.
86. Wu MF, Jian ZH, Huang JY, Jan CF, Nfor ON, Jhang KM, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. *BMC Cancer.* déc 2016;16(1):778.
87. Liu SF, Kuo HC, Lin MC, Ho SC, Tu ML, Chen YM, et al. Inhaled corticosteroids have a protective effect against lung cancer in female patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget.* 2 mai 2017;8(18):29711-21.
88. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, Lisspers K, Stållberg B, Johansson G, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* juin 2018;Volume 13:1833-9.
89. Sørli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *Lung.* avr 2018;196(2):179-84.
90. Wang I, Liang W, Wu T, Karmaus WJJ, Hsu J. Inhaled corticosteroids may prevent lung cancer in asthma patients. *Ann Thorac Med.* 2018;13(3):7.
91. Husebø GR, Nielsen R, Hardie J, Bakke PS, Lerner L, D'Alessandro-Gabazza C, et al. Risk factors for lung cancer in COPD – results from the Bergen COPD cohort study. *Respir Med.* juin 2019;152:81-8.
92. Lin TH, Chen SI, Su YC, Lin MC, Lin HJ, Huang ST. Conventional Western Treatment Combined With Chinese Herbal Medicine Alleviates the Progressive Risk of Lung Cancer in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol.* 13 sept 2019;10:987.
93. Raymakers AJN. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. 2019;10.

94. Suissa S, Dell’Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J.* févr 2020;55(2):1901720.
95. Lim WY, Chuah KL, Eng P, Leong SS, Lim E, Lim TK, et al. Aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of lung cancer. *Lung Cancer.* août 2012;77(2):246-51.
96. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of lung cancer. *Int J Cancer.* 1 avr 2007;120(7):1565-72.
97. Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med.* janv 2009;103(1):85-90.
98. Lee CH, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Inhaled corticosteroid use and risks of lung cancer and laryngeal cancer. *Respir Med.* août 2013;107(8):1222-33.
99. Jian ZH, Huang JY, Lin FCF, Nfor ON, Jhang KM, Ku WY, et al. The use of corticosteroids in patients with COPD or asthma does not decrease lung squamous cell carcinoma. *BMC Pulm Med.* déc 2015;15(1):154.
100. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer: ICS and risk reduction of lung cancer in COPD. *Int J Cancer.* 1 nov 2018;143(9):2311-8.
101. Støer NC, Botteri E, Thoresen GH, Karlstad Ø, Weiderpass E, Friis S, et al. Drug Use and Cancer Risk: A Drug-Wide Association Study (DWAS) in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 avr 2021;30(4):682-9.
102. Sørensen HT, Mellekjær L, Skriver MV, Lash TL, Olsen JH, Baron JA. No Excess Risk of Breast Cancer among Female Users of Systemic Glucocorticoids. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 avr 2005;14(4):1022-3.
103. Mackenzie IS, MacDonald TM, Thompson A, Morant S, Wei L. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *BMJ.* 13 juill 2012;345(jul13 1):e4447-e4447.
104. Cairat M, Al Rahmoun M, Gunter MJ, Heudel PE, Severi G, Dossus L, et al. Use of systemic glucocorticoids and risk of breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *BMC Med.* déc 2021;19(1):186.
105. Davis S, Mirick DK. Medication use and the risk of breast cancer. *Eur J Epidemiol.* mai 2007;22(5):319-25.
106. García Rodríguez LA, González-Pérez A. Risk of breast cancer among users of aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Br J Cancer.* août 2004;91(3):525-9.
107. Sørensen GV, Cronin-Fenton DP, Sørensen HT, Ulrichsen SP, Pedersen L, Lash TL. Use of glucocorticoids and risk of breast cancer: a Danish population-based case-control study. *Breast Cancer Res.* févr 2012;14(1):R21.
108. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Nielsen GL, Baron JA, Olsen JH, Karagas MR. Skin Cancers and Non-Hodgkin Lymphoma Among Users of Systemic Glucocorticoids: A Population-Based Cohort Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 5 mai 2004;96(9):709-11.
109. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* août 2011;50(8):1431-9.
110. Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A, Anveden Berglind I, Dedman D, Gutierrez L, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation – JOELLE study). *Clin Epidemiol.* mars 2018;Volume 10:299-310.
111. Arana A, Pottegård A, Kuiper JG, Booth H, Reutfors J, Calingaert B, et al. Long-Term

- Risk of Skin Cancer and Lymphoma in Users of Topical Tacrolimus and Pimecrolimus: Final Results from the Extension of the Cohort Study Protopic Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation (JOELLE). *Clin Epidemiol.* déc 2021;Volume 13:1141-53.
112. Karagas M et al. Non-Melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer.* 2001;4.
 113. Patel AS, Karagas MR, Perry AE, Spencer SK, Nelson HH. Gene–Drug Interaction at the Glucocorticoid Receptor Increases Risk of Squamous Cell Skin Cancer. *J Invest Dermatol.* août 2007;127(8):1868-70.
 114. Troche JR, Ferrucci LM, Cartmel B, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Systemic glucocorticoid use and early-onset basal cell carcinoma. *Ann Epidemiol.* août 2014;24(8):625-7.
 115. Jensen A, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Friis S, Karagas MR, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of skin cancer and non-Hodgkin’s lymphoma: a population-based case–control study. *Br J Cancer.* janv 2009;100(1):200-5.
 116. Berge LAM, Andreassen BK, Stenehjem JS, Heir T, Karlstad Ø, Juzeniene A, et al. Use of Immunomodulating Drugs and Risk of Cutaneous Melanoma: A Nationwide Nested Case-Control Study. *Clin Epidemiol.* déc 2020;Volume 12:1389-401.
 117. Hallquist A, Hardell L, Degerman A, Boquist L. Thyroid cancer: reproductive factors, previous diseases, drug intake, family history and diet. A case-control study. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* nov 1994;3(6):481-8.
 118. Sørensen HT, Møller M, Olsen JH. Use of systemic corticosteroids and risk of esophageal cancer. *Epidemiol Camb Mass.* mars 2002;13(2):240-1.
 119. Fortuny J, Johnson C, Bohlke K, Chow WH, Hart G, Mujumdar U, et al. Use of anti-inflammatory drugs and lower esophageal sphincter relaxing drugs and risk of esophageal and gastric cancers. 2007;15.
 120. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Synergistic effect of oral corticosteroids use on risk of hepatocellular carcinoma in high risk populations. *Eur J Intern Med.* juin 2018;52:73-7.
 121. Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, Kolstad HA, Ahrens W. The importance of smoking and medical history for development of small bowel carcinoid tumor: a European population-based case–control study. 2002;8.
 122. Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, Kolstad HA, Ahrens W, Eriksson M, et al. Medical Risk Factors for Small-Bowel Adenocarcinoma with Focus on Crohn Disease: A European Population-based Case-Control Study. *Scand J Gastroenterol.* 1 juin 2001;36(6):641-6.
 123. Eaden, Abrams, Ekbom, Jackson, Mayberry. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study: COLORECTAL CANCER PREVENTION IN ULCERATIVE COLITIS. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2000;14(2):145-53.
 124. Siegel CA, Sands BE. Risk factors for colorectal cancer in Crohn’s colitis: A case-control study: *Inflamm Bowel Dis.* juin 2006;12(6):491-6.
 125. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HGM. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. 2005;6.
 126. Velayos FS, Loftus EV, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and Protective Factors Associated With Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Case-Control Study. *Gastroenterology.* juin 2006;130(7):1941-9.
 127. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, Ullman TA, Rubin DT. 5-Aminosalicylic Acid Therapy and the Risk of Colorectal Cancer Among Patients with Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* avr 2007;13(4):367-71.

128. Ostenfled EB, Erichsen R, Thorlacius-Ussing O, Riis AH, Sørensen HT. Use of systemic glucocorticoids and the risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2013;37(1):146-52.
129. Dietrich K, Schned A, Fortuny J, Heaney J, Marsit C, Kelsey KT, et al. Glucocorticoid therapy and risk of bladder cancer. *Br J Cancer.* oct 2009;101(8):1316-20.
130. Severi G, Baglietto L, Muller DC, English DR, Jenkins MA, Abramson MJ, et al. Asthma, Asthma Medications, and Prostate Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 sept 2010;19(9):2318-24.
131. Su YL, Chou CL, Rau KM, Lee CTC. Asthma and Risk of Prostate Cancer: A Population-Based Case-Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* sept 2015;94(36):e1371.
132. Beckmann K, Russell B, Josephs D, Garmo H, Haggstrom C, Holmberg L, et al. Chronic inflammatory diseases, anti-inflammatory medications and risk of prostate cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer.* déc 2019;19(1):612.
133. Anderson LA, Lauria C, Romano N, Brown EE, Whitby D, Graubard BI, et al. Risk Factors for Classical Kaposi Sarcoma in a Population-based Case-control Study in Sicily. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 déc 2008;17(12):3435-43.
134. Goedert JJ. Risk Factors for Classical Kaposi's Sarcoma. *CancerSpectrum Knowl Environ.* 20 nov 2002;94(22):1712-8.

ANNEXES

Annexe 1 - PRISMA 2020 checklist.....	112
Annexe 2 - PRISMA-P 2015 checklist	114
Annexe 3 - Mots clés utilisés dans Pubmed.....	116
Annexe 4 - Équations de recherche utilisées pour la recherche bibliographique.....	118

Annexe 1 - PRISMA 2020 checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Référence : Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Pour plus d'informations : <http://www.prisma-statement.org/>

Annexe 2 - PRISMA-P 2015 checklist

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review

Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

Référence : Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647
Pour plus d'informations : <http://www.prisma-statement.org/Extensions/Protocols>

Annexe 3 - Mots clés utilisés dans Pubmed

((**Concept 1** Glucocorticoïdes) AND (**Concept 2** Cancers) AND (**Concept 3** Risque) NOT (**Concept 4** Critères d'exclusion))

CONCEPT 1 : Glucocorticoïdes	
Pharmacological Action	Glucocorticoids
MeSH Major Topic	Glucocorticoids / Betamethasone / Betamethasone Valerate / Beclomethasone / Budesonide / Clobetasol / Cortisone / Dexamethasone / Desoximetasone / Diflucortolone / Desonide / Flumethasone / Fluocinolone / Acetonide / Fluocinonide / Fludrocortisone / Fluocortolone / Fluorometholone / Fluprednisolone / Flurandrenolone / Fluticasone / Hydrocortisone / Halcinonide / Methylprednisolone / Mometasone Furoate / Paramethasone / Prednisone / Prednisolone / Triamcinolone
Title/Abstract	Glucocorticoid* / Corticoid* / Glucocorticosteroid* / Corticosteroid* / Steroidal anti-inflammatory* / Steroidal antiinflammatory* / Amcinonide / Alclometasone / Betamethasone / Beclomethasone / Beclometasone / Budesonide / Clobetasol / Clcortolone / Cortisone / Ciclesonide / Clobetasone / Cortivazol / Cloprednol / Dexamethasone / Desoximetasone / Deflazacort / Diflucortolone / Diflorasone / Desonide / Difluprednate / Flumethasone / Flumetasone / Fluocinolone / Fluocinonide / Fludrocortisone / Fluocortolone / Fluclorolone / Fluorometholone / Fluocortin / Fluprednisolone / Fluprednidene / Flurandrenolone / Fluperolone / Fludroxycortide / Fluticasone / Flunisolid / Hydrocortisone / Halometasone / Halobetasol / Halcinonide / Methylprednisolone / Mometasone / Medrysone / Meprednisone / Paramethasone / Prednisone / Prednisolone / Prednicarbate / Prednylidene / Rimexolone / Triamcinolone / Tixocortol / Ulobetasol

CONCEPT 2 : Cancers	
MeSH Major Topic	Neoplasms
Title/Abstract	Neoplas* / Cancer* / Tumor* / Tumour* / Carcinoma* / Sarcoma* / Melanoma* / Cholangiocarcinoma* / Lymphoma* / Non-Hodgkin's lymphoma* / Non-Hodgkin lymphoma* / Hodgkin's lymphoma* / Hodgkin lymphoma* / Hodgkin disease* / Leukemia* / Myeloma* / Glioma* / Meningioma*
CONCEPT 3 : Risque	
MeSH	Case-Control Studies / Cohort Studies / Odds Ratio / Longitudinal Studies / Prospective Studies / Retrospective Studies / Epidemiologic Studies / Follow-Up Studies / Risk / Incidence
Title/Abstract	Case-control / Cohort* / Odds ratio* / Hazard ratio* / Relative risk* / Incidence rate ratio* / Longitudinal stud* / Prospective stud* / Retrospective stud* / Epidemiolog* / Follow-Up stud* / Risk / Inciden* / Trial*
CONCEPT 4 : Critères d'exclusion	
MeSH	("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])
Publication type	Comment[PT] / Case Reports[PT] / Editorial[PT] / Letter[PT]

Dans chaque concept, l'opérateur booléen utilisé est « OU ».

Annexe 4 - Équations de recherche utilisées pour la recherche bibliographique

Pubmed (23 425)

((Glucocorticoids [Pharmacological Action] OR Glucocorticoids[MeSH Major Topic] OR Betamethasone[MeSH Major Topic] OR Betamethasone Valerate[MeSH Major Topic] OR Beclomethasone[MeSH Major Topic] OR Budesonide[MeSH Major Topic] OR Clobetasol[MeSH Major Topic] OR Cortisone[MeSH Major Topic] OR Dexamethasone[MeSH Major Topic] OR Desoximetasone[MeSH Major Topic] OR Diflucortolone[MeSH Major Topic] OR Desonide[MeSH Major Topic] OR Flumethasone[MeSH Major Topic] OR Fluocinolone Acetonide[MeSH Major Topic] OR Fluocinonide[MeSH Major Topic] OR Fludrocortisone[MeSH Major Topic] OR Fluocortolone[MeSH Major Topic] OR Fluorometholone[MeSH Major Topic] OR Fluprednisolone[MeSH Major Topic] OR Flurandrenolone[MeSH Major Topic] OR Fluticasone[MeSH Major Topic] OR Hydrocortisone[MeSH Major Topic] OR Halcinonide[MeSH Major Topic] OR Methylprednisolone[MeSH Major Topic] OR Mometasone Furoate[MeSH Major Topic] OR Paramethasone[MeSH Major Topic] OR Prednisone[MeSH Major Topic] OR Prednisolone[MeSH Major Topic] OR Triamcinolone[MeSH Major Topic] OR Glucocorticoid*[tiab] OR Corticoid*[tiab] OR Glucocorticosteroid*[tiab] OR Corticosteroid*[tiab] OR Steroidal anti-inflammatory*[tiab] OR Steroidal antiinflammatory*[tiab] OR Amcinonide[tiab] OR Alclometasone[tiab] OR Betamethasone[tiab] OR Beclomethasone[tiab] OR Beclometasone[tiab] OR Budesonide[tiab] OR Clobetasol[tiab] OR Clcortolone[tiab] OR Cortisone[tiab] OR Ciclesonide[tiab] OR Clobetasone[tiab] OR Cortivazol[tiab] OR Cloprednol[tiab] OR Dexamethasone[tiab] OR Desoximetasone[tiab] OR Deflazacort[tiab] OR Diflucortolone[tiab] OR Diflorasone[tiab] OR Desonide[tiab] OR Difluprednate[tiab] OR Flumethasone[tiab] OR Flumetasone[tiab] OR Fluocinolone[tiab] OR Fluocinonide[tiab] OR Fludrocortisone[tiab] OR Fluocortolone[tiab] OR Fluclorolone[tiab] OR Fluorometholone[tiab] OR Fluocortin[tiab] OR Fluprednisolone[tiab] OR Fluprednidene[tiab] OR Flurandrenolone[tiab] OR Fluperolone[tiab] OR Fludroxycortide[tiab] OR Fluticasone[tiab] OR Flunisolide[tiab] OR Hydrocortisone[tiab] OR Halometasone[tiab] OR Halobetasol[tiab] OR Halcinonide[tiab] OR Methylprednisolone[tiab] OR Mometasone[tiab] OR Medrysone[tiab] OR Meprednisone[tiab] OR Paramethasone[tiab] OR Prednisone[tiab] OR Prednisolone[tiab] OR Prednicarbate[tiab] OR Prednylidene[tiab] OR Rimexolone[tiab] OR Triamcinolone[tiab] OR Tixocortol[tiab] OR Ulobetasol[tiab]))

AND (Neoplasms[MeSH Major Topic] OR Neoplas*[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Tumor*[tiab] OR Tumour*[tiab] OR Carcinoma*[tiab] OR Sarcoma*[tiab] OR Melanoma*[tiab] OR Cholangiocarcinoma*[tiab] OR Lymphoma*[tiab] OR Leukemia*[tiab] OR Myeloma*[tiab] OR Glioma*[tiab] OR Meningioma*[tiab])

AND (Case-Control Studies[MeSH] OR Cohort studies[MeSH] OR Odds Ratio[MeSH] OR Longitudinal Studies[MeSH] OR Prospective Studies[MeSH] OR Retrospective Studies[MeSH] OR Epidemiologic Studies[MeSH] OR Follow-Up Studies[MeSH] OR Risk[MeSH] OR Incidence[MeSH] OR Case-control*[tiab] OR Cohort*[tiab] OR Odds ratio*[tiab] OR Hazard ratio*[tiab] OR Relative risk*[tiab] OR Incidence rate ratio*[tiab] OR Longitudinal stud*[tiab] OR Prospective Stud*[tiab] OR Retrospective Stud*[tiab] OR Epidemiolog*[tiab] OR Follow-Up stud*[tiab] OR Risk*[tiab] OR Inciden*[tiab] OR Trial*[tiab])

NOT (("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]) OR Comment[PT] OR Case Reports[PT] OR Editorial[PT] OR Letter[PT]))

Embase (4 274)

('glucocorticoid'/exp/mj OR 'betamethasone'/exp/mj OR 'betamethasone valerate'/exp/mj OR 'beclometasone'/exp/mj OR 'budesonide'/exp/mj OR 'clobetasol'/exp/mj OR 'cortisone'/exp/mj OR 'dexamethasone'/exp/mj OR 'desoximetasone'/exp/mj OR 'diflucortolone'/exp/mj OR 'desonide'/exp/mj OR 'flumetasone'/exp/mj OR 'fluocinolone acetonide'/exp/mj OR 'fluocinonide'/exp/mj OR 'fludrocortisone'/exp/mj OR 'fluocortolone'/exp/mj OR 'fluorometholone'/exp/mj OR 'fluprednisolone'/exp/mj OR 'fludroxycortide'/exp/mj OR 'fluticasone'/exp/mj OR 'hydrocortisone'/exp/mj OR 'halcinonide'/exp/mj OR 'methylprednisolone'/exp/mj OR 'mometasone furoate'/exp/mj OR 'paramethasone'/exp/mj OR 'prednisone'/exp/mj OR 'prednisolone'/exp/mj OR 'triamcinolone'/exp/mj)

AND ('neoplasm'/exp/mj)

AND ('case control study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'odds ratio'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'risk'/exp OR 'incidence'/exp)

NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp) OR comment:it OR 'case reports':it OR editorial:it OR letter:it)

Web of science (130)

(AK = (Glucocorticoid* OR Corticoid* OR Glucocorticosteroid* OR Corticosteroid* OR Steroidal anti-inflammatory* OR Steroidal antiinflammatory* OR Amcinonide OR Alclometasone OR Betamethasone OR Beclometasone OR Beclometasone OR Budesonide OR Clobetasol OR Clcortolone OR Cortisone OR Ciclesonide OR Clobetasone OR Cortivazol OR Cloprednol OR Dexamethasone OR Desoximetasone OR Deflazacort OR Diflucortolone OR Diflorasone OR Desonide OR Difluprednate OR Flumethasone OR Flumetasone OR Fluocinolone OR Fluocinonide OR Fludrocortisone OR Fluocortolone OR Fluclorolone OR Fluorometholone OR Fluocortin OR Fluprednisolone OR Fluprednidene OR Flurandrenolone OR Fluperolone OR Fludroxycortide OR Fluticasone OR Flunisolide OR Hydrocortisone OR Halometasone OR Halobetasol OR Halcinonide OR Methylprednisolone OR Mometasone OR Medrysone OR Meprednisone OR Paramethasone OR Prednisone OR Prednisolone OR Prednicarbate OR Prednylidene OR Rimexolone OR Triamcinolone OR Tixocortol OR Ulobetasol)

AND AK = (neoplas* OR Cancer* OR Tumor* OR Tumour* OR Carcinoma* OR Sarcoma* OR Melanoma* OR Cholangiocarcinoma* OR Lymphoma* OR Leukemia* OR Myeloma* OR Glioma* OR Meningioma*)

AND AK = (Case-control* OR Cohort* OR Odds ratio* OR Hazard ratio* OR Relative risk* OR Incidence rate ratio* OR Longitudinal stud* OR Prospective stud* OR Retrospective stud* OR Epidemiolog* OR Follow-Up stud* OR Risk* OR Inciden* OR Trial*)

ID	Search		
#1	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	#23	MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees	#24	MeSH descriptor: [Mometasone Furoate] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Betamethasone Valerate] explode all trees	#25	MeSH descriptor: [Paramethasone] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees	#26	MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees	#27	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Clobetasol] explode all trees	#28	MeSH descriptor: [Triamcinolone] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Cortisone] explode all trees	#29 {OR #1-#28}	
#8	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	#30	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Desoximetasone] explode all trees	#31 #30	
#10	MeSH descriptor: [Diflucortolone] explode all trees	#32	MeSH descriptor: [Case-Control Studies] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Desonide] explode all trees	#33	MeSH descriptor: [Cohort Studies] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Flumethasone] explode all trees	#34	MeSH descriptor: [Odds Ratio] explode all trees
#13	MeSH descriptor: [Fluocinolone Acetonide] explode all trees	#35	MeSH descriptor: [Longitudinal Studies] explode all trees
#14	MeSH descriptor: [Fluocinonide] explode all trees	#36	MeSH descriptor: [Prospective Studies] explode all trees
#15	MeSH descriptor: [Fludrocortisone] explode all trees	#37	MeSH descriptor: [Retrospective Studies] explode all trees
#16	MeSH descriptor: [Fluocortolone] explode all trees	#38	MeSH descriptor: [Epidemiologic Studies] explode all trees
#17	MeSH descriptor: [Fluorometholone] explode all trees	#39	MeSH descriptor: [Follow-Up Studies] explode all trees
#18	MeSH descriptor: [Fluprednisolone] explode all trees	#40	MeSH descriptor: [Risk] explode all trees
#19	MeSH descriptor: [Flurandrenolone] explode all trees	#41	MeSH descriptor: [Incidence] explode all trees
#20	MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees	#42 {OR #32-#41}	
#21	MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees	#43	(comment OR case reports OR editorial OR letter):pt
#22	MeSH descriptor: [Halcinonide] explode all trees	#44 #43	
		#45 #29 AND #31 AND #42 NOT #44	

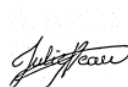
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Julie Neau

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21403561

N° Thèse : 94

Nom et Prénom : Neau Julie

Sujet : Utilisation de glucocorticoïdes et risque de cancers : une revue de la littérature
.....
.....

Tours, le : 12 / 12 / 2022

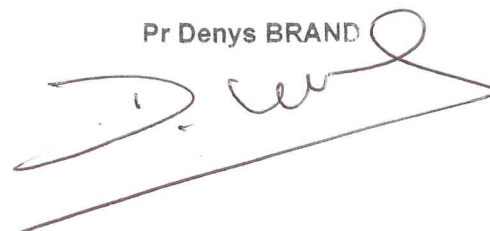
Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



TITRE DE LA THÈSE

Utilisation de glucocorticoïdes et risque de cancers : une revue de la littérature

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le cancer est une des principales causes de mortalité dans le monde, ainsi il semble primordial d'identifier les facteurs de risque, de développer des programmes de dépistage et de prévention ainsi que d'améliorer les traitements.

D'une part, l'inflammation chronique pourrait favoriser le développement de plusieurs cancers, ainsi de nombreuses études évaluent les médicaments anti-inflammatoires comme potentiels facteurs protecteurs pouvant induire une diminution du risque de cancer. Elles portent principalement sur l'aspirine et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens tandis que les études sur les glucocorticoïdes sont minoritaires.

D'autre part, l'échappement des cellules cancéreuses à la surveillance immunitaire, la résistance à l'insuline ainsi que le dysfonctionnement métabolique, favorisés par les glucocorticoïdes, pourraient entraîner un risque accru de cancer.

L'utilisation des glucocorticoïdes étant courante en pratique médicale pour traiter diverses pathologies, notamment rhumatologiques, inflammatoires, auto-immunes et pulmonaires, il est intéressant d'évaluer leur potentiel impact, bénéfique ou délétère, sur le risque de cancer.

Nous avons ainsi réalisé une revue systématique des études épidémiologiques évaluant l'association entre l'utilisation de glucocorticoïdes et le risque de cancer afin de faire un état des lieux de la littérature existante.

MOTS-CLÉS

Glucocorticoïdes - Cancer - Pharmacoépidémiologie - Revue de la littérature

JURY

Président : Karine **MAHÉO** - Professeur d'Université à la faculté de Pharmacie, Tours

Membres :

Manon **CAIRAT** - Chercheuse en épidémiologie, Paris

Marie-Sara **AGIER** - Pharmacienne en pharmacovigilance, Tours

Cassandra **SILLAS** - Pharmacienne en pharmacovigilance, Paris

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE

Le **12 décembre 2022** en visioconférence
