

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 118

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S de Psychiatrie

Par

Mustapha Berramdane

Né le 23 janvier 1978 à Oran

Présentée et soutenue publiquement le 08 novembre 2010

« Hypomanie sous corticoïdes ».

*Enquête observationnelle au sein du service de Psychiatrie de Liaison
de Nantes et analyse de la littérature.*

Président : Monsieur le Professeur Vanelle

Directrice de thèse : Madame Anne Sauvaget

Liste des Abréviations

% : Pourcent
µg : Microgramme
ACTH : Hormone adrénocorticotrophine
ADN : Acide Désoxyribonucléique
Axe HHS : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
ATCD : Antécédent
AVP : Arginine Vasopressine
CA : Corne d'Ammon
CBG : Corticosteroid Binding Globulin CIM 10: classification internationale des maladies 10
Cho : Choline
C.H.U : Centre Hospitalier Universitaire
Cp: Comprimé
Cr: Créatine
CRF: Corticotropin Releasing Factor
CTC: Corticoïde
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires
GC : Glucocorticoïde
Ge : Glucocorticoïde Endogène
GR : Récepteurs aux Glucocorticoïdes
GVH : Graft Versus Host
H : Heure
H.D.J : Hôpital De Jour
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine
IV: Intraveineux
J : Jour
Kg : Kilogramme
MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MC : Maladie de cushing
Mg : Milligramme
Ml : Millilitre
MMS : Mini Mental Test
MR : Récepteurs aux Minéralocorticoïdes
MSH : Hormone Mélanostimulante
Naa : Nacétylaspartate
NMDA: N-méthyl-D-aspartate
NPV : Neurones Parvocellulaires
P.EX : Par exemple
P.O : Per os
POMC : Proopiomélanocorticotropine
Q.I : Quotient Intellectuel
SC : Sous Cutané
SC : Syndrome de Cushing
SCL-90 : Hopkins Symptom Checklist 90
SGA : Syndrome Général d'Adaptation
SNC : Système Nerveux Central
VEMS: Volume Expiratoire Maximum Seconde
WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale
YMRS: Young Mania Rating Scale

Sommaire

Introduction	11
PARTIE I : PRESENTATION DE LA PSYCHIATRIE DE LIAISON	12
1. Généralités sur la psychiatrie de liaison	12
2. Qualités exigibles d'une équipe de psychiatrie de liaison.....	19
3. La psychiatrie de liaison à Nantes : Spécificités	26
PARTIE II : LES GLUCOCORTICOÏDES	33
1. Rappels historiques	33
2. Pharmacologie	33
3. Les différentes formes de présentations des glucocorticoïdes	35
4. Les indications des corticoïdes	37
5. Bases physiologiques et neurophysiologiques de la réponse au stress	39
6. L'axe corticotrope	42
PARTIE III : LES EFFETS SECONDAIRES PSYCHIATRIQUES LIES AUX CORTICOÏDES : REVUE DE LA LITTERATURE	49
1. Les complications neuropsychiatriques dans l'hypercorticisme endogène	49
2. Les complications psychiatriques liées à une corticothérapie	75
PARTIE IV : ENQUÊTE CLINIQUE SUR LES ETATS HYPOMANIAQUES SOUS CORTICOÏDES	85
1. Matériel et méthodes	85
2. Résultats	89
3. Discussion	107
Conclusion	118
Annexes	122
Bibliographie	134
Table des matières	149

INTRODUCTION

L'exercice de la psychiatrie a évolué avec le temps. Bien souvent en marge de la médecine, la psychiatrie a évolué dans ses concepts et souffrait parfois d'un manque de reconnaissance face à une médecine de plus en plus technique et sophistiquée. La psychiatrie de liaison a permis de réconcilier le corps (le soma) et l'esprit (la psyché). Ainsi, la psychiatrie a su se rendre plus accessible et plus ouverte avec nos collègues somaticiens permettant un soutien du patient face à la maladie et à ses aléas psychiques.

C'est dans cette médecine moderne que la notion de iatrogénie des médicaments est devenue une réalité contemporaine, parfois insuffisamment reconnue, d'autant plus lorsqu'elle touche au psychisme. L'exemple des corticoïdes reflète ce constat, c'est à dire un traitement phare de ce XXème siècle pour de nombreuses pathologies avec une documentation poussée sur ses complications somatiques mais insuffisante au niveau psychiatrique. Les difficultés que l'on peut rencontrer, chez des patients polymédicalisés, sont de savoir incriminer le traitement responsable. Ce qui en pratique, ne se révèle pas une tâche aisée et à plus forte raison lorsque des interactions médicamenteuses existent.

La connaissance de la iatrogénie de certains médicaments permet à la fois de mieux cibler le diagnostic et donc sa prise en charge.

Notre enquête réalisée à long terme de l'épisode hypomaniaque sous corticoïdes nous permettra de comparer nos résultats à ceux de la littérature et d'associer une analyse sur la qualité de la prise en charge par la psychiatrie de liaison.

Dans cet exposé, nous aborderons successivement, en quatre parties, les thèmes suivants :

- Première partie : présentation de la psychiatrie de liaison,
- Deuxième partie : les glucocorticoïdes,
- Troisième partie : la revue de la littérature sur les complications psychiatriques des corticoïdes,
- Quatrième partie : présentation de notre enquête clinique.

PARTIE I : PRESENTATION DE LA PSYCHIATRIE DE LIAISON

I. GÉNÉRALITÉS SUR LA PSYCHIATRIE DE LIAISON

1.1 Rappels historiques

L'émergence de la psychiatrie de liaison a été possible grâce à la rencontre de deux phénomènes :

- Les hôpitaux généraux continuent de recevoir et de devoir traiter des patients souffrant de troubles psychiques liés ou surajoutés à une affection physique ;
- Au début du XXe siècle, la psychiatrie étend son champ d'intérêt à d'autres domaines que l'« aliénation » (névroses, troubles dits « psychosomatiques »...) [1].

La psychiatrie à l'hôpital général apparaît d'abord aux États-Unis. La Fondation Rockefeller finance en 1934 la création de cinq unités psychiatriques dans des hôpitaux généraux. L'une d'entre elles, située à Denver, est confiée à E-G. Billings, qui introduit le terme de « psychiatrie de liaison » dans la littérature en 1939.

Durant les années 1950 et 1960, d'autres pionniers mènent une activité de psychiatrie de liaison dans d'importants hôpitaux généraux. Après un passage au Massachusetts General Hospital, Z.- J. Lipowski organise en 1959 le premier service de consultation liaison du Canada, au Royal Victoria Hospital de Montréal [1]. Il publie en 1967 et 1968 un article tripartite, qui peut être considéré comme le texte fondateur du courant de la psychiatrie de liaison [2].

Dans les pays d'Europe francophone, la psychiatrie de liaison se développe dans les années 1970 avec P.-B. Schneider à Lausanne, A. Gunn-Sechehayé à Genève, H. Grivois à Paris et J. Guyotat à Lyon.

1.2 Définitions

La psychiatrie de liaison est définie, par Zumbrunnen [1], comme « la partie de la psychiatrie qui s'occupe de troubles psychiatriques se manifestant chez les patients des autres disciplines médicales ». Elle s'exerce ainsi à l'hôpital général, hors du « territoire » habituel de la psychiatrie.

En France, cette définition est la plus couramment admise. Cette définition n'est cependant pas complète, comme le soulignait Zumbrunnen lui-même en rappelant que la psychiatrie « de liaison » vise autant les patients (et/ou leur famille) que les équipes soignantes qui en ont la charge, et que « dans la majorité des cas, il s'agit plus de difficultés psychologiques secondaires à une affection physique que de véritables troubles psychiatriques ».

La dénomination américaine « Consultation Liaison Psychiatry », intègre mieux les deux versants de cette pratique : la consultation est destinée au malade, tandis que la « liaison » s'adresse à l'équipe soignante. Le psychiatre de liaison a en effet une mission de sensibilisation des somaticiens au fait psychique : il leur transfère un savoir, mais également un savoir faire. Pour Lipowski [2], la fonction de liaison proprement dite a pour objectif la résolution des conflits, le consultant jouant le rôle d'intermédiaire et d'interprète entre le patient et un ou plusieurs membres de l'équipe soignante. Mais comme le souligne Guilibert [3], la psychiatrie de liaison n'est pas une juxtaposition de deux technicités, une vision de l'homme et une vision de l'institution. Elle constitue, au contraire, un acte global par lequel l'homme est saisi dans sa souffrance mentale, en relation avec ses difficultés physiques. Etroitement liées, la consultation et la liaison ont pour but une prise en charge globale du patient, selon le modèle « bio-psycho-social ».

A l'interface entre psychiatrie et médecine physique [1], la psychiatrie de liaison prend en compte de manière systématique les aspects psychologiques et sociaux, et les intègre aux données somatiques [1]. La psychiatrie de liaison intègre la théorie psychosomatique, qui fait du couple « psyché-soma » une unité fonctionnelle, puis articule son savoir à celui des autres, dans la perspective du service du patient. Elle vise ainsi à une psychologie médicale bien comprise [4] en prenant en compte à la fois le « vécu de la maladie par le patient et les répercussions de cette maladie sur son psychisme » (Gunn-Sechehaye, 1986), et la relation médecin-malade (Schneider 1984).

L'intervention de liaison, intégrée dans la prise en charge et non pas séparée, apporte un complément au travail de collaboration des psychiatres avec les médecins « somaticiens ».

La psychiatrie de liaison a enfin une dimension d'enseignement et de recherche, comme le soulignait déjà Lipowski [2]: « La psychiatrie de consultation peut être définie comme ce domaine de la psychiatrie clinique qui comprend toutes les activités de diagnostic thérapeutique, enseignement et recherche des psychiatres dans les services non-psychiatriques d'un hôpital général. ». On peut noter que cette définition assimile la psychiatrie de liaison à la psychiatrie à l'hôpital général, ce qui sera critiqué par la suite.

Pour de nombreux auteurs, en effet, la psychiatrie de liaison ne représente qu'un des aspects de la psychiatrie à l'hôpital général (Ferreri et Alby 1975 ; Girard 1975 ; Gayral et Escande 1980). Mais cet engagement de la psychiatrie au sein de l'hôpital général n'a pas toujours été une évidence. Il est, comme nous allons le voir, le fruit d'une longue évolution.

1.3 La psychiatrie de liaison : une nouvelle « sur spécialité » ?

La psychiatrie de liaison s'est développée au cours des dernières décennies et se trouve aujourd'hui bien acceptée, tant par les somaticiens que par les psychiatres, même si sa mise en oeuvre reste encore à être développée.

Par ailleurs, des associations et des sociétés nationales se sont formées dans ce secteur. Des groupes de travail sur ce thème ont également été créés avec, par exemple, *L'European Consultation-Liaison Workgroup*, qui existe depuis 1987, et qui est à l'origine de plusieurs travaux.

Plusieurs auteurs ont proposé, du fait de sa spécificité, que la psychiatrie de liaison soit considérée comme une sur spécialité psychiatrique à part entière. Au Royaume-Uni, le *General Medical Council* considère la psychiatrie de liaison comme une sur spécialité au sein de la psychiatrie générale [5].

La Société Suisse de Psychiatrie de Consultation-Liaison (*Swiss Society of Consultation-Liaison Psychiatry*) souhaite que la psychiatrie de liaison puisse être reconnue, en Suisse, comme une sur spécialité psychiatrique officielle [6].

Aux États-Unis, l'*American Board of Psychiatry and Neurology* recommande dès octobre 2001 que la psychiatrie de liaison, rebaptisée *psychosomatic medicine*, puisse obtenir le statut de sur spécialité psychiatrique [7]. Certains auteurs pensent que la psychiatrie de liaison devrait davantage être considérée comme une « supra spécialité », du fait qu'elle se trouve impliquée de façon significative dans le champ de plusieurs des sur spécialités psychiatriques définies aux États-Unis [8].

Actuellement, la psychiatrie de liaison est reconnue par l'*American Board of Psychiatry and Neurology* [9], sous la dénomination de médecine psychosomatique (*psychosomatic medicine*). Elle constitue la septième sur spécialité psychiatrique reconnue aux États-Unis avec l'addictologie, la pédopsychiatrie, la neurophysiologie clinique, la psychiatrie légale, la gérontopsychiatrie, et la médecine de la douleur.

La psychiatrie de liaison, du fait des contributions majeures qu'elle a apportées et qu'elle continue d'apporter à la pratique de la médecine somatique et à la formation des somaticiens, devrait se développer dans l'avenir [3,10,].

En France, la psychiatrie initie son retour vers l'hôpital général dans les années 70 : d'abord avec Grivois, en 1975 à l'Hôtel Dieu de Paris, *via* les Urgences Psychiatriques, puis avec des consultations dans les services de soins somatiques : Ferreri et Alby à Paris en 1975, Guyotat à Lyon en 1983.

Le premier service de psychiatrie de liaison naît à Paris en 1975 à l'Hôpital Broussais. A ses débuts, Consoli y assure alors seul les consultations pour l'ensemble de l'établissement. A Paris, d'autres expériences suivent rapidement : Yves Péllicier à Laennec (1976), Jean-Marc Alby et Maurice Ferreri à Saint-Antoine (1975), mais également ailleurs en Europe : Fava et Pavan en Italie, (1980).

Sur le plan théorique, la réflexion s'amorce en France en 1974 avec le 14^{ème} Congrès de la Société de Psychologie Médicale. La question d'un fonctionnement commun entre psychiatre et médecin, et celle d'une coupure épistémologique entre médecine et psychanalyse y sont abordées. Puis en 1980, le congrès intitulé « La Psychiatrie à l'Hôpital Général » de Toulouse cherche à établir un pont de « la théorisation au pragmatisme » (sur le thème de la psychiatrie à l'hôpital général). En 1980, la Société de Psychologie Médicale devient la Société de Psychologie Médicale et de Psychiatrie de liaison. Par la suite, les congrès s'intéressent de plus en plus à la psychiatrie de liaison (1979 : Lille : psychologie médicale et dermatologie ; 1985 : Abidjan : psychologie médicale et nouvelles technologies ; 1993 : Poitiers : psychologie médicale et greffes ; 1995 : Angers : psychologie médicale et techniques d'imagerie ; 1996 : Liège : la psychologie médicale à l'hôpital général ; 1999 : Martigny (Suisse) : Intervention précoce et prévention en psychologie médicale et en psychiatrie de liaison ; 2000 : Paris : le rôle de la recherche collaborative à l'hôpital général dans l'intégration de la psychiatrie de liaison et dans l'enseignement de la psychologie médicale ; 2001, Lyon : Médecins somaticiens et psychiatres : la nécessaire alliance ; 2002, Brest : Le secret : aspect psychologiques, éthiques, déontologiques et médico-légaux ; 2005, Lyon : La souffrance psychique dans les institutions : comment prévenir le suicide ?). En 2009, s'est tenu le premier congrès interrégional de l'ouest de la psychiatrie de liaison sur le thème « Autour de nos pratiques ». La même année, a eu lieu une session spécifique de psychiatrie de liaison lors de la Société Médicopsychologique à Paris. En 2010, s'est tenu le 13^{ème} congrès européen de psychiatrie de liaison de l'EACLP (Annual Meeting of the European Association for Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics).

En 1985, Consoli publie « Les liaisons dangereuses » dans Psychiatrie Française [11], texte phare dans lequel il essaie d'attirer l'attention sur les exigences éthiques et sur les risques du métier en psychiatrie de liaison.

Puis le rapport du 87ème Congrès de Neurologie et de psychiatrie de langue française (Montréal, 1989), intitulé « La psychiatrie de liaison : concepts et réalités »[3], et rédigé en 1990 par Guilibert, Granger, Tellier, Breton et Schmidt, dresse un état des lieux très complet sur la psychiatrie de liaison et tente une réflexion sur sa pratique. C'est la première utilisation « officielle » du terme « psychiatrie de liaison » en France.

En 1992, le rapport Masse met l'accent sur la priorité du développement de la psychiatrie à l'hôpital général, sur l'objectif de partenariat entre psychiatrie et spécialités médicales, et sur la nécessaire articulation entre les établissements de soins généraux et une psychiatrie ouverte, décentrée.

En France également, la littérature se développe : Revue Française de Psychiatrie et de Psychologie médicale, Revue de Médecine Psychosomatique, articles dans l'EMC concernant la psychiatrie de liaison. Le premier manuel de psychiatrie de liaison disponible en langue française, écrit par Zumbrunnen [1], est édité en 1992.

Conséquence de ce développement, de très nombreuses sociétés, quelles soient françaises ou européennes, ont vu le jour : Société de Psychologie Médicale et de Psychiatrie de Liaison de Langue Française, Société Française de Médecine Psychosomatique, Société Française de Psycho-oncologie, Société Francophone de Dermatologie Psychosomatique, Société Européenne de Dermatologie et Psychiatrie, Société francophone de Gynécologie Psychosomatique, Douleurs et Psychologie, Réanimation et Psychologie.

1.4 Les activités de psychiatrie de liaison

La psychiatrie de liaison est une discipline comportant trois grands types d'activités :

- Une activité clinique,
- Une activité pédagogique, d'enseignement,
- Une activité de recherche [12].

Les interventions de l'équipe de psychiatrie de liaison se font en direction du patient, de son entourage, mais aussi des soignants. L'équipe de liaison doit promouvoir la création d'une alliance entre le patient, son entourage, et l'équipe soignante, autour du projet de soins.

Les interventions proposées à l'hôpital général au titre de la psychiatrie de liaison sont extrêmement diversifiées, avec notamment, comme le souligne S.-M Consoli [13] :

- Des interventions à caractère diagnostique : établissement d'un diagnostic psychiatrique chez un patient souffrant d'une affection organique, contribution au diagnostic différentiel entre troubles somatiques liés à une affection organique et troubles somatoformes sans organicité sous-jacente ;
- Des interventions à caractère thérapeutique : prescription d'un traitement psychotrope, discussion d'une indication de psychothérapie, médiation entre l'équipe médicochirurgicale et les structures psychiatriques déjà engagées dans la prise en charge d'un patient ;
- Des interventions à caractère pragmatique : orientation d'un patient vers une structure de soins psychiatriques, avis sur une mesure de protection des biens ;
- Des interventions à caractère multidisciplinaire : consultations conjointes associant un psychiatre et un somaticien, préparation à une intervention chirurgicale majeure (greffe d'organe), participation au staff médical au cours duquel le cas d'un patient difficile est discuté ;
- Des actions à caractère pédagogique : animation de groupes de parole de soignants, soutien aux équipes soignantes en difficulté ou en souffrance, exposé synthétique sur un thème effectué dans un service de médecine dans une visée didactique ;
- Des interventions à caractère scientifique (publications, travaux de recherche).

Ces interventions de psychiatrie de liaison vont ainsi du rôle le plus classique dévolu au psychiatre consultant, à des rôles plus complexes impliquant une collaboration scientifique ou une mission d'enseignement et de formation des professionnels de santé [14].

Elles nécessitent donc de la part du psychiatre de liaison des qualités particulières, ainsi qu'une pleine connaissance des multiples implications et conséquences de son action.

2. QUALITÉS EXIGIBLES D'UNE ÉQUIPE DE PSYCHIATRIE DE LIAISON

En psychiatrie de liaison encore plus qu'ailleurs, la notion d'équipe est primordiale [12]. Un service de liaison devrait, selon Lipowski en 1974 [15] être pourvu de psychiatres à temps plein et de psychiatres à temps partiel, d'infirmières de liaison, de travailleurs sociaux et de psychologues. D'autres auteurs y ajoutent un secrétariat spécifique [16]. La constitution d'une équipe non entièrement médicale est essentielle. Un travail théorico-pratique spécifique de liaison, favorisant l'échange et la réflexion à partir de la clinique quotidienne, nécessite un bipôle psychiatres-psychologues, en tridisciplinarité avec des infirmiers, si possible.

Pour Bretenoux et Guilibert [16], la collaboration psychiatre-psychologue est réellement fondamentale. Les psychologues ont l'avantage de ne pas être médecins, les patients acceptent donc souvent plus facilement d'avoir un entretien avec un psychologue, alors que face à un psychiatre, « tous les stéréotypes sur les malades mentaux resurgissent ». De plus, les psychologues « n'appartiennent pas au cercle fermé des médecins », ce qui leur permet, par exemple, un abord différent des équipes médicales. Ce travail complémentaire des psychologues et des psychiatres se montre généralement très efficace.

Cette coopération réussie permettra une bonne « liaison » entre les différents intervenants à l'intérieur de l'équipe. Cela permettra alors à cette équipe, comme le souligne Consoli, d'être productive et efficace à l'extérieur, auprès des patients, de leurs familles et des soignants qui la sollicitent [17].

Il existe à l'heure actuelle en France, une grande disparité d'organisation d'un établissement à l'autre.

Ces différences tiennent en partie à des disparités de moyens alloués à la psychiatrie de liaison. L'insuffisance globale de moyens est à l'origine d'un certain nombre d'inconvénients, détaillés par Consoli dans le Livre Blanc [18]: risque de redondance et absence de coordination entre les intervenants, entrave aux possibilités d'échange, de théorisation et de productions scientifiques communes, discontinuité des présences des vacataires auprès des patients et des équipes, non stabilité des moyens ciblés sur la psychiatrie de liaison, manque de mobilité interne au sein de l'établissement et risque de sur spécialisation de chaque intervenant.

Zumbrunnen [1] rappelle, après Lipowski [2] et Gunn-Sechehayé, que le psychiatre consultant n'est accepté et intégré à l'hôpital général, que s'il réussit à faire la preuve de son utilité, que ce soit auprès des patients, des soignants ou de la société (rapport bénéfice/coût). La psychiatrie de liaison n'est pas une activité rentable si l'on considère uniquement les consultations spécialisées réalisées auprès des malades. Un « acte » de psychiatrie de liaison, souligne Consoli [17] est moins rentable qu'une consultation psychiatrique traditionnelle où l'on voit les patients toutes les demi-heures. Mais la psychiatrie de liaison ne consiste pas seulement en une activité de consultation. Selon Hales, l'activité d'enseignement proposée aux équipes soignantes lors de chaque déplacement devrait ainsi entrer en ligne de compte pour la rentabilité de l'activité (Hales, 1985).

Selon les études, entre 30 et 60% [1] des patients consultants les services médicaux et chirurgicaux, présentent des troubles psychiques. Ces troubles sont soit primaires, soit secondaires au problème somatique. Il est par ailleurs démontré que les patients souffrant de troubles psychiques recourent d'avantage aux services médicaux que la moyenne des assurés (Hoepfer et al, 1980). Pour Zumbrunnen, cela pourrait expliquer que les interventions psychothérapiques brèves puissent réduire la « consommation » médicale inappropriée de ces patients et diminuer les frais médicaux d'un montant supérieur au coût de l'intervention psychothérapique (Levitan, 1983). Les problèmes méthodologiques liés à l'évaluation de l'efficacité et du coût en psychiatrie de liaison sont discutés par Levitan (1983) et Lyons et al. (1985).

Consoli [18] déplore cependant l'insuffisance de véritables études médico-économiques portant sur l'intérêt de la psychiatrie de liaison, qui mettraient en balance les bénéfices pour les patients et les soignants et les coûts hospitaliers, voire le coût global social correspondant (surmortalité induite par exemple par les co-morbidités psychiatriques sur des pathologies somatiques associées).

2.1 Fonction du psychiatre de liaison

S.-M. Consoli a établi les « dix commandements du psychiatre de liaison » [19].

2.1.1 L'identité du psychiatre de liaison

Le psychiatre de liaison se situe dans une position intermédiaire, au carrefour de la psychiatrie et de la médecine : il se démarque de la psychiatrie générale, sous l'influence de son contact permanent avec la médecine somatique, par l'intérêt qu'il accorde systématiquement aux dimensions biologique et physique ; il se distingue des somaticiens par la prise en compte systématique des aspects psychologiques et sociaux, et par son souci de les intégrer aux données somatiques [1]. Il est important que le psychiatre de liaison garde une identité clairement psychiatrique, et ne cherche pas à dissimuler au patient la nature psychiatrique de la consultation.

2.1.2 Compétences sur le plan théorique

Il doit avoir de solides compétences en psychiatrie, avec une bonne connaissance :

- De la nosographie psychiatrique, de façon à pouvoir poser des diagnostics clairs, précis et multiaxiaux ;
- En psychopharmacologie et des médicaments (maniement, interactions, effets secondaires indésirables...) ;
- Des psychothérapies, et posséder un éclectisme théorique de façon à choisir avec discernement, parmi les nombreuses interventions possibles, celles qui semblent offrir la plus grande adéquation à un problème donné [1] ;
- De la psychiatrie médico-légale (situations de maltraitance...) ;
- Des tests psychologiques (savoir quand les demander et comment les interpréter) ;
- Des comorbidités médicopsychiatriques et des facteurs stressants inhérents au milieu hospitalier ;
- Des enjeux éthiques de certaines situations.

Il doit également savoir à quel moment transférer un patient en milieu spécialisé psychiatrique et organiser le relais de la prise en charge.

Il doit posséder une solide culture médicale de façon à pouvoir participer à une discussion avec des somaticiens, à mieux se repérer dans les intrications médicopsychiatriques des pathologies rencontrées, et à mieux appréhender les contraintes auxquelles les équipes soignantes de l'hôpital général sont soumises [12].

Il est nécessaire que le psychiatre de liaison ait une bonne connaissance du site sur lequel il intervient : connaissance du fonctionnement et de l'organisation de chaque service dans lequel il est appelé.

Le psychiatre de liaison doit également tenter d'actualiser en permanence ses connaissances, tout en gardant une grande curiosité intellectuelle vis-à-vis des avancées médicochirurgicales.

2.1.3 Compétences sur le plan pratique

Le psychiatre de liaison doit avoir de bonnes capacités relationnelles et un véritable désir de s'intégrer au sein de l'hôpital. En effet, l'hôpital général est une institution avec ses règles propres, ses motivations et ses défenses. Le psychiatre et l'équipe de liaison ont donc à relever le double défi de leur intégration d'abord, et du maintien de leur différence ensuite. Cela passe par trois stades, entre l'équipe somaticienne et l'équipe de liaison [20]:

- La coexistence technique ; la reconnaissance mutuelle ; l'alliance collaboratrice, pour une prise en charge globale et conjointe des patients.

Par ailleurs, il est important que le psychiatre de liaison possède les qualités suivantes :

- Disponibilité, célérité, efficacité, savoir-faire psychiatrique éprouvé [21], tact et diplomatie, souplesse et flexibilité, approche pragmatique, intervention dans le concret, simplicité dans la communication, utilisation d'un langage clair et compréhensible, dépourvu de jargon psychiatrique [1], Respect pour les objectifs et les préoccupations des somaticiens [17], Goût pour les interventions brèves et concrètes, savoir « transmettre sans trahir » et réaliser une « transmission bien tempérée » [8].

En effet, bien qu'il soit nécessaire de transmettre aux soignants pour qu'il y ait du lien, de l'investissement et une meilleure compréhension du patient, il faut savoir respecter la confidentialité des propos livrés par le patient lors d'un entretien :

Discrétion, avoir un rôle de médiateur entre le patient et les soignants, bonnes capacités d'adaptation, capacité à faire preuve d'inventivité dans sa pratique [17], modestie, bonne tolérance à la frustration. Le psychiatre de liaison n'étant qu'un des éléments du réseau thérapeutique du patient, il doit avoir une bonne connaissance du réseau de soins existant en dehors de l'hôpital (dispositifs de soins sectoriels, ressources libérales) pour adresser le patient en cas de besoin.

2.1.4 Compétences pédagogiques

Le psychiatre de liaison doit avoir un attrait marqué pour la pédagogie et de bonnes aptitudes dans ce domaine. En effet, comme le souligne R. Zumbrunnen, chaque consultation constitue un « mini enseignement », et « devrait être en soi une source d'enseignement pour celui qui la demande ».

Le psychiatre de liaison doit donc avoir la volonté de transmettre : transmission d'un savoir, mais surtout d'un savoir-faire, qui ne s'apprend pas dans les livres.

Ces actions à caractère pédagogique s'adressent aux internes en psychiatrie, mais aussi aux équipes soignantes et aux médecins somaticiens. Par ailleurs, le psychiatre de liaison peut être sollicité pour divers enseignements théoriques, sous la forme de cours, de séminaires ou de colloques :

- Cours aux internes en psychiatrie ;
- Participation à la formation postuniversitaire de praticiens somaticiens ;
- Cours aux étudiants hospitaliers, si le psychiatre de liaison est un universitaire, ce qui lui permet d'apporter une contribution intéressante à l'enseignement d'une médecine globale aux externes ;
- Participation aux staffs des services ;
- Cours à des soignants paramédicaux : infirmières, aides soignantes.

2.1.5 Concernant la recherche

Le psychiatre de liaison doit également avoir un intérêt pour la recherche. La réalisation de travaux impliquant la collaboration de psychiatres et de somaticiens autour de domaines d'intérêts communs constitue une expérience particulièrement stimulante et enrichissante. Les « qualités requises » du psychiatre de liaison énoncées ci-dessus, dont la liste n'est pas exhaustive, constituent, bien entendu, un idéal impossible à atteindre. Pour être réalisée dans les conditions optimales, la psychiatrie de liaison ne se conçoit pas avec un psychiatre isolé mais implique la participation d'une équipe de psychiatrie de liaison pluridisciplinaire, complémentaire et coordonnée. Le psychiatre doit donc posséder une bonne aptitude à travailler en équipe [12].

2.2 Le psychologue de liaison

Le psychologue clinicien, représente un élément essentiel de l'équipe de liaison. Il apporte, en effet, un éclairage non médical intéressant qui, associé aux stratégies de la médecine, permet d'envisager l'homme dans sa totalité.

Il est également porteur d'un savoir dans le domaine du fonctionnement psychique, qui est très complémentaire du savoir psychiatrique. Son intervention se conçoit donc en articulation avec celle du psychiatre, dans un travail de collaboration qui se veut complémentaire plutôt que symétrique.

Il intervient, en psychiatrie de liaison, à plusieurs niveaux :

- Au niveau du diagnostic de personnalité (qui met en jeu les approches psychométriques et cliniques) ;
- Au niveau psychothérapique, offrant une alternative intéressante pour le patient ;
- Au niveau de l'équipe soignante.

Psychologues et psychiatres de liaison ayant souvent des champs d'intervention qui se recouvrent, il est nécessaire, pour une bonne complémentarité, qu'il existe une coordination attentive, une répartition définie des rôles, et un respect des compétences de chacun, avec la possibilité, dans certaines situations, d'un travail en binôme.

2.3 L'infirmier psychiatrique de liaison

La présence d'infirmiers psychiatriques, au sein d'une équipe de psychiatrie de liaison, est également très enrichissante.

Ni médecins, ni psychologues, ils occupent une place à part au sein de l'équipe de psychiatrie de liaison. Ils interviennent en complémentarité des autres membres de l'équipe de psychiatrie de liaison, en apportant la connaissance de la spécificité des soins infirmiers. Leurs interventions se font à la fois en direction des patients et des équipes soignantes. L'infirmier de liaison intervient seul ou en binôme avec un psychiatre de l'équipe de liaison. Il travaille souvent en relation étroite avec le psychiatre.

Il participe à plusieurs niveaux de l'intervention :

- Participation à l'évaluation d'une situation clinique, soit seul avant d'en référer à un psychiatre, soit en binôme avec un psychiatre, le plus souvent ;
- Participation à l'orientation du patient ;
- Travail de soutien auprès du patient ;
- Échanges privilégiés avec les membres des équipes soignantes des services somatiques.

Par ailleurs, l'infirmier de liaison occupe une place particulière de par sa fonction d'infirmier :

- Il a une approche relationnelle différente de celles du psychiatre ou du psychologue ;
- Ses interventions s'inscrivent dans une temporalité différente de celle du psychiatre ;
- Il propose au patient un soutien et une écoute particulière, tout en étant « déchargé » des questions diagnostiques et thérapeutiques, et des prises de décisions directes ;
- Il entretient des relations privilégiées auprès des infirmiers des services somatiques.

3. LA PSYCHIATRIE DE LIAISON A NANTES : SPECIFICITES

3.1 Présentation du CHU de Nantes et de la Psychiatrie

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes regroupe sept établissements :

- ✓ l'Hôtel-Dieu
- ✓ l'Hôpital Laënnec
- ✓ l'Hôpital de la mère et de l'enfant
- ✓ l'Hôpital Saint-Jacques
- ✓ l'Hôpital Bellier
- ✓ l'Hôpital de la Seilleraye
- ✓ la Résidence Beauséjour

Il regroupe 3060 lits répartis de la façon suivante :

- 1065 lits de soins de courte durée (Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO)) dont 911 lits de médecine, 590 lits de chirurgie et 104 lits de gynécologie-obstétrique,
- 534 lits de psychiatrie,
- 361 lits de soins de suite et de réadaptation,
- 560 lits de soins de longue durée.

Les services MCO sont répartis sur trois sites : l'Hôtel-Dieu, l'Hôpital Laënnec et l'Hôpital de la mère et de l'enfant (HME).

Les services de psychiatrie se trouvent à l'Hôpital Saint-Jacques. Les lits de soins de suite, de réadaptation et de soins de longue durée sont quant à eux répartis sur cinq sites : l'Hôpital Saint-Jacques, l'Hôpital Bellier, l'Hôpital de la Seilleraye et la Résidence Beauséjour.

L'hôpital Saint-Jacques, pour ce qui est de la psychiatrie de secteur, regroupe les secteurs 44G01 (Pôle de Psychiatrie 1), 44G02, 44G03 (Pôle de Psychiatrie 2, 3 et SMPR), 44G04 (Pôle de psychiatrie 4), 44G05 (Pôle de Psychiatrie 5), qui correspondent à l'agglomération nantaise. La psychiatrie à Nantes comprend également 2 secteurs de psychiatrie infanto-juvénile et le pôle universitaire qui regroupe une unité d'addictologie (Professeur Vénisse), une unité de Psychiatrie de liaison (Professeur Vanelle), une unité intersectorielle de sismothérapie (Professeur Vanelle), de stimulation magnétique transcrânienne (Professeur Vanelle) et une unité de pédopsychiatrie (Professeur Amar) qui assure la liaison à l'Hôpital mère-enfant.

3.2 Histoire de la psychiatrie de liaison au CHU de Nantes

Depuis un certain nombre d'années, la psychiatrie universitaire nantaise porte un intérêt particulier et sans cesse renouvelé pour la psychiatrie de liaison. Le Professeur Besançon y a en effet consacré une part non négligeable de son activité depuis 1973, tant au niveau de la clinique que de l'enseignement.

La réforme hospitalière de 1991 a entraîné un découpage du Centre Hospitalier Régional de Nantes en pôles. Pour le pôle de psychiatrie, la psychiatrie de liaison apparaît comme un point de recherche privilégié. Puis le rapport Massé en 1992 a souligné la priorité de développer la psychiatrie à l'hôpital général. Un contrat d'objectifs et de moyens a donc été passé entre le pôle psychiatrie et les différents services de MCO.

Chacun des services de psychiatrie avait alors déjà une expérience de la psychiatrie de liaison : chaque secteur était en effet apparié à un ou plusieurs services de MCO où il assurait la liaison. L'unité Médico-Psychologique installée aux Urgences de l'Hôtel-Dieu, assurait quant à elle déjà les urgences psychiatriques.

En 1997, le Professeur Besançon est à l'initiative d'une double enquête ayant pour but l'évaluation des besoins et de l'organisation de la psychiatrie de liaison. Il interroge ainsi les services de psychiatrie répondants d'une part, et les praticiens hospitaliers des services de MCO d'autre part.

A la suite de cette évaluation, le Professeur Besançon propose la création d'emplois spécifiques à la psychiatrie de liaison, réalisant une équipe pluridisciplinaire rattachée au pôle universitaire. Le pôle universitaire, ou SHUPPM (Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie et de Psychologie Médicale) est alors un pôle sectorisé, prenant en charge le secteur 44G01. Chaque service poursuit donc son activité de liaison, le SHUPPM assurant également la coordination de l'activité de psychiatrie de liaison. En 2000, la centralisation des demandes au niveau du SHUPPM et la coordination de l'activité de liaison sont constituées institutionnellement.

En 2007, le service de psychiatrie de liaison se détache du secteur.

Le pôle de psychiatrie 1, prenant en charge le secteur 44G01, devient ainsi non universitaire. L'unité de psychiatrie de liaison du Professeur Vanelle fait depuis partie du pôle universitaire d'addictologie et de psychiatrie, dirigé par le Professeur Vénisse.

Les secteurs de l'Hôpital Saint-Jacques se sont alors détachés des services de MCO, sauf dans quelques services de MCO où la liaison continue d'être réalisée par un secteur, et ce pour des raisons historiques de bon fonctionnement antérieur.

Au CHU de Nantes, la psychiatrie de liaison a ainsi une organisation mixte. En effet, en plus d'un service indépendant de psychiatrie de liaison, interviennent à l'hôpital général :

- ✓ Les secteurs :
 - La psychiatrie 2 assure la liaison dans le service de rééducation fonctionnelle de l'Hôpital Saint-Jacques, et assure des consultations au Centre du Sommeil,
 - La psychiatrie 3 assure la liaison en psychogériatrie,
 - La psychiatrie 4, responsable de l'antenne précarité, n'intervient pas à l'hôpital général,
 - La psychiatrie 5 intervient au Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur.
- ✓ Des psychiatres et psychologues attachés : des psychologues sont attachés au service des brûlés ainsi qu'au CISIH (Centre d'information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine). Un psychiatre intervient au Centre de Lutte contre le Cancer (Centre René Gauducheau), ce centre ayant un statut indépendant par rapport au CHU.
- ✓ Le Service d'Addictologie du Professeur Vénisse intervient, avec sa propre équipe d'addictologie de liaison, soit directement à la demande des services MCO, soit après avis du service de psychiatrie de liaison
- ✓ L'Unité Universitaire de Pédopsychiatrie de liaison assure la liaison à l'Hôpital Mère – Enfant (dans les services de pédiatrie mais aussi dans les services de gynécologie et d'obstétrique).
- ✓ L'équipe des Urgences Médico-Psychologiques, rattachée au pôle Urgences assure les urgences psychiatriques 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Le fonctionnement de cette unité est assuré par une équipe permanente et complété par un système de gardes et astreintes auxquelles participent tous les psychiatres du CHR. Les patients admis pour tentative de suicide sont systématiquement examinés par les psychiatres de cette unité.

- ✓ D'autres équipes interviennent dans des champs légèrement différents : l'équipe mobile de gériatrie, l'équipe mobile de soins palliatifs, l'équipe d'infirmières d'annonce de diagnostic. Une demande adressée en psychiatrie de liaison peut être transférée sur une de ces structures lorsqu'elle semble plus adaptée. Une double prise en charge peut être également proposée le cas échéant.

3.3 Organisation actuelle du Service de Psychiatrie de liaison

3.3.1 L'équipe

L'unité de psychiatrie de liaison fait partie du Pôle Universitaire d'Addictologie et de Psychiatrie. Le Professeur Vanelle est responsable du service qui comprend cette unité et une unité intersectorielle de sismothérapie et de stimulation magnétique transcrânienne.

Au niveau médical, travaillent dans ce service le Professeur Vanelle, un praticien hospitalier un chef de clinique-assistant et deux internes. Cela correspond à 2 équivalents temps plein (ETP) plus deux internes (2 de novembre 2007 à Novembre 2008), qui partagent leur activité entre la liaison et la sismothérapie. Enfin un Docteur, attaché au service de psychiatrie de liaison, assure la liaison en cardiologie.

Au niveau infirmier, le service compte au total 2 ETP : 2 infirmières assurent la psychiatrie de liaison, et 2 infirmiers l'ECT, se remplaçant mutuellement si nécessaire. Les infirmières de liaison ont un rôle d'évaluation téléphonique, et de « liaison » proprement dite : chacune est référente d'un établissement.

Enfin, deux psychologues font également partie de l'équipe de liaison (pour un total 0.8 ETP). Il n'y a pas de secrétariat spécifique pour les demandes de psychiatrie de liaison. Ce sont les infirmières de liaison qui les reçoivent.

3.3.2 La demande

Les demandes sont adressées par téléphone, après indication médicale du service de MCO concerné. Elles sont reçues par les 2 infirmières d'évaluation du service

Une fiche d'évaluation très détaillée est ainsi complétée grâce aux renseignements que doit fournir, par téléphone, le demandeur ou son représentant. Il est recommandé au demandeur de s'assurer au maximum de l'accord du patient, tout au moins de l'informer de la venue du psychiatre, et de ne pas tenter de dissimuler la fonction de ce dernier, ce qui peut être le cas. La demande peut-être réadressée directement par l'infirmière d'évaluation, ou après une première évaluation psychiatrique, vers une autre structure (addictologie de liaison, équipe mobile de gériatrie ou de soins palliatif...). Une demande provenant d'une unité non hospitalière (consultation externe), n'entre pas dans le cadre des missions de la psychiatrie de liaison. La demande ne peut pas être faite par écrit (pas de fax de façon volontaire), ni être formulée en dehors des heures d'ouverture (8h30 à 16h du lundi au vendredi, pas de répondeur), et ce, de façon à éviter les demandes « floues » ou inappropriées.

En dehors de ces heures d'ouverture, les services de MCO peuvent s'adresser aux Urgences Médico-Psychologiques en cas d'urgence psychiatrique.

3.3.3 La réponse

La réponse est donnée le plus rapidement possible, en fonction de la disponibilité des membres de l'équipe. Le médecin peut intervenir seul, ou accompagné d'une infirmière de psychiatrie de liaison. Le psychiatre se déplace toujours dans le service, il ne donne pas, sauf cas exceptionnel, d'avis par téléphone. Il peut ainsi faire préciser la demande par l'équipe en charge du patient, et se faire une idée plus précise des problèmes pouvant être rencontrés.

L'infirmière de liaison peut être amenée à rencontrer un patient seule. Il s'agit en général de patients ayant été vus précédemment avec le psychiatre, mais il peut aussi s'agir, plus rarement, d'une première évaluation avant l'intervention du médecin.

Le choix d'une intervention psychiatrique ou psychologique est fait par l'infirmière, après l'évaluation téléphonique. Après un premier entretien, le psychiatre peut cependant orienter le patient vers une consultation psychologique, et inversement.

Après une première rencontre, le psychiatre peut décider de revoir le patient ou non. Dans ce cas, la seconde évaluation peut être faite par le psychiatre ou par l'infirmière de liaison qui l'accompagnait. Les durées moyennes de séjour font que les patients sont rarement vus plus de deux fois. Cependant, en cas d'hospitalisation prolongée (exemple : service des brûlés, neurotraumatologie), le psychiatre peut être amené à « suivre » réellement le patient au cours de son hospitalisation.

Le patient n'est revu après sa sortie d'hospitalisation que s'il est pris en charge pour son suivi par le service de MCO (Hôpital de jour d'Onco-dermatologie, d'Hématologie, de Gastrologie ; Unité de dialyse), et bien entendu, que sur indication du psychiatre de liaison. Le patient sera alors suivi autant que possible, par le psychiatre de liaison qui l'aura rencontré au cours de son hospitalisation complète.

Après l'entretien avec le patient, le psychiatre de liaison remplit une fiche conçue pour synthétiser ses observations et proposer une « démarche ». Cette démarche peut inclure une proposition de traitement, mais le psychiatre ne prescrit jamais directement les médicaments au patient. C'est le médecin somaticien qui en a la charge, dans l'objectif de maintenir un seul référent prescripteur.

3.3.4 Les différents types d'intervention du service

Le service universitaire de psychiatrie de liaison de Nantes intervient dans les trois grands domaines classiques de la psychiatrie de liaison : clinique, enseignement, recherche.

- Au niveau clinique, les activités de service regroupent :

✓ Une activité de liaison « classique » :

- Consultation des patients hospitalisés en service MCO, dans un but de soutien psychothérapeutique, d'évaluation diagnostique ou thérapeutique, d'avis de sortie, de mise en place d'un suivi...
- Travail de liaison au sens strict du terme, auprès des équipes : sensibilisation au versant psychologique de leur activité, conseils...
- Animation de groupes de parole dans les services de MCO.

✓ Une activité de suivi :

- En hôpital de jour : d'Onco-dermatologie, d'hématologie, de gastro-entérologie,
- En unité de dialyse,
- Des patients atteints de mucoviscidose,
- Des patients après greffe thoracique.
- Des patients en neurologie dans le cadre de la stimulation cérébrale profonde

✓ Une activité d'expertise

- Expertise des donneurs de rein,
- Bilan pré-greffe thoracique.

- ✓ Une participation à la prise en charge multidisciplinaire
 - Consultation de fibromyalgie, conjointe avec la rhumatologie,
 - Consultation conjointe entre neurologue et psychiatre,
 - Consultation de psychosomatique,
 - Participation à des staffs pluridisciplinaires.

A Nantes, contrairement à ce qui se fait dans d'autres villes, les urgences psychiatriques sont assurées par une unité spécifique (Urgences Médico-Psychologiques). Cette unité est rattachée au Pôle Urgence, tandis que la psychiatrie de liaison fait, elle, partie du Pôle Universitaire d'Addictologie et de Psychiatrie. Les deux unités fonctionnent cependant en coordination : ainsi les patients admis à l'hôpital général pour tentative de suicide sont systématiquement examinés par un psychiatre des urgences, puis, si la personne est hospitalisée en service de MCO, elle pourra alors être revue par un psychiatre de l'équipe de liaison. En ce qui concerne les états d'agitation ou les tentatives de suicides faites dans les services de l'hôpital général, ils sont pris en charge par la psychiatrie de liaison en semaine, et par les urgences les soirs et week-end.

La psychiatrie de liaison à Nantes est donc majoritairement assurée par la composante de « Psychiatrie de Liaison » du pôle universitaire d'addictologie et de psychiatrie. Mais les services de secteurs interviennent encore dans certains services, ceux avec lesquels ils étaient autrefois « appariés ».

- Au niveau de l'enseignement :
 - * Formation médicale continue des médecins généralistes sur la fibromyalgie,
 - * Un enseignement des équipes infirmières dans les services de neurologie et de gériatrie,
 - * Une formation des externes et des internes sur la sensibilisation aux troubles somatoformes,
 - * Diplôme Universitaire d'étude et de prise en charge des conduites suicidaires.
- Au niveau de la recherche :
 - * Sur le risque suicidaire en psychiatrie de liaison,
 - * Les troubles somatoformes chez le sujet âgé,
 - * Sur la stimulation cérébrale profonde en neurologie,
 - * Sur les greffes.

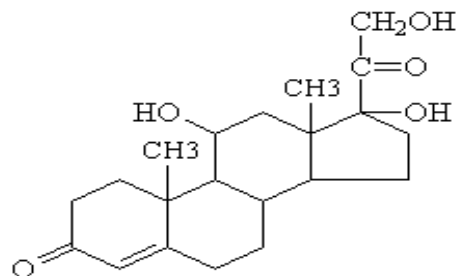
PARTIE II : LES GLUCOCORTICOÏDES

1. RAPPEL HISTORIQUE

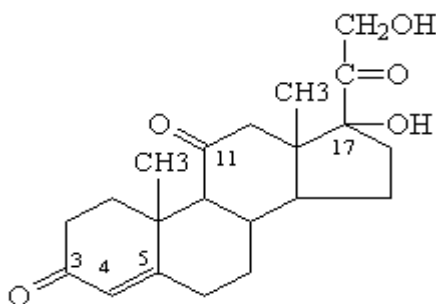
Au début du XX^{ème} siècle, Bernardo Houssay, physiologiste argentin, après avoir identifié la cortisone, décrit déjà son action au niveau de l'organisme. Il faut attendre 1936 pour qu'un chimiste, l'américain, Edward Calvin Kendall, réussisse à l'isoler. Il la nomme alors « composé E ». Une substance proche est découverte une année plus tard par un chimiste suisse, Tadeus Reichstein. Il s'agit du cortisol, plus connu sous son appellation chimique, hydrocortisone, que le chercheur appelle « substance M ». On parvient pour la première fois dans les années trente à fabriquer de la cortisone à partir du cortex surrénalien de bovins. Le produit est alors très onéreux.

Au cours de la deuxième guerre mondiale, l'Allemagne et les Etats-Unis intensifient leurs recherches dans le but de fabriquer ce qu'ils pensent être un remède miracle destiné à supprimer le seuil de fatigue chez leurs soldats et principalement chez les pilotes, mais cela ne se concrétisera pas.

2. PHARMACOLOGIE



Cortisol



Cortisone

La synthèse du « composé E », c'est-à-dire de la cortisone, est réalisée en 1944 par l'Américain, Lewis Hastings Sarett. Dès la fin de la guerre, une forme médicamenteuse efficace de cortisone est produite aux Etats-Unis. La fabrication synthétique de cette substance rend alors les traitements moins coûteux.

En 1948, le médecin américain Philip Showalter Hench administre pour la première fois de la cortisone et parvient à soigner une patiente de 29 ans souffrant d'une forme grave de polyarthrite rhumatoïde. Dès lors, de nombreux malades bénéficient de ce traitement pour soigner des formes d'arthrites rhumatismales très invalidantes et voient leur existence changer après quelques administrations seulement du médicament.

C'est le cas de l'artiste français Raoul Dufy qui ne parvenait plus du tout à peindre, même en attachant les pinceaux à ses mains, ses articulations étant complètement détériorées par la maladie. Après avoir bénéficié du traitement Outre-Atlantique, il peut se remettre à son art. Il retrouve sa mobilité déjà après deux ou trois doses du médicament miracle qui suffisent également à vaincre ses douleurs. A titre de reconnaissance, il peint un tableau qu'il intitule : « La cortisone », en l'honneur de la substance.

En 1950, les trois chercheurs Philip Hench, Edward Kendall et Tadeus Reichstein reçoivent le Prix Nobel de physiologie et médecine qui leur est décerné "*Pour l'isolation de la cortisone et pour l'introduction de son utilisation clinique*" en récompense à leurs recherches sur les hormones du cortex surrénal, qui ont conduit à l'isolement de la cortisone et pour leurs études sur la structure et les effets biologiques du cortisol. A cette époque, le milieu scientifique est particulièrement surpris par l'importance de l'activité anti-inflammatoire de l'hormone.

3. LES DIFFERENTES FORMES DE PRESENTATION DES GLUCOCORTICOÏDES

Molécule	Action glucocorticoïde	Action minéralocorticoïde	Durée d'action (demi vie, en heures)
Cortisol (Hydrocortisone)	1	1	8 P.O
Acétate de cortisone	0,8	0,8	voie orale 8, intramusculaire 18+
Prednisone	3,5-5	0,8	16-36 P.O
Prednisolone	4	0,8	16-36 P.O
Méthylprednisolone	5-7,5	0,5	18-40 I.V
Dexaméthasone	25-80	0	36-54 I.V
Bétaméthasone (stéréoisomère de la Dexaméthasone)	25-30	0	36-54 Cutanée
Triamcinolone	5	0	12-36
Béclométasone	8 bouffées 4 fois par jour correspondent à 14 mg de prednisone (voie orale)	-	-
Fludrocortisone	15	200	-
Acétate de désoxycorticostérone	0	20	-
Aldostérone	0,3	200-1000	-
<u>Cortivazol</u>	60	-	360 heures

4. LES INDICATIONS DES CORTICOÏDES

4.1 Maladies auto-immunes

- Anémie hémolytique auto-immune
- Lupus érythémateux disséminé
- Dermatomyosites et polymyosites
- Périartérite noueuse
- Maladie de Horton
- Sclérodermie
- Pemphigus et pemphigoïde bulleuse
- Polyarthrite rhumatoïde
- Polychondrite chronique atrophiante
- Sclérose en plaques
- Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn
- Hépatites auto-immunes

4.2 Allergie (souvent en association avec des traitements d'action rapide : adrénaline par exemple)

- Œdème de Quincke
- Urticaire géant
- Choc anaphylactique

4.3 Réactions inflammatoires sévères

- Hépatite alcoolique aiguë

4.4 Maladies générales

- Traitement de fond des asthmes sévères
- Sarcoïdose
- Fibrose pulmonaire
- Syndrome néphrotique
- Certaines Leucémie
- Certains cancers
- Transplantation d'organes

4.5 Soins de support et soins palliatifs

- Antalgique
- Anti-émétique
- Oréxigène
- Effet anti-tumoral direct ou au travers de l'effet anti-inflammatoire : occlusion sur carcinose péritonéale, syndrome cave supérieur, compression pelvienne, etc...

4.6 Les effets indésirables

4.6.1 Les Troubles métaboliques

- Rétention hydro sodée en relation avec l'effet minéralocorticoïde.
- Baisse du potassium dans le sang : hypokaliémie
- Effet diabétogène
- Ostéoporose
- Fonte musculaire
- Retard de cicatrisation

Les corticoïdes ont la particularité d'augmenter l'appétit : effet orexigène.

4.6.2 Les Troubles endocriniens Syndrome cushingoïde

- Atrophie surrénalienne
- Irrégularité menstruelle
- Répartition grasseuse

4.6.3 Troubles digestifs

Risque d'ulcère gastro-duodéal

4.6.4 Les Accidents infectieux

Les corticoïdes peuvent, par leur effet immunosuppresseur, aggraver une infection ou la favoriser.

4.6.5 Troubles neuropsychiques

- Euphorie. Excitation
- États maniaques et confusionnels

4.6.6 Divers

- Réactivation d'acné
- Cataracte
- Atrophie cutanée

5. BASES PHYSIOLOGIQUES ET NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA REPONSE AU STRESS

De façon physiologique, nous avons des corticoïdes endogènes (la cortisone) qui participent à des situations adaptatives face à notre environnement. Ils interviennent dans les mécanismes de stress que nous allons décrire.

Nous remarquons toute l'importance des enjeux thérapeutiques que représente l'action des corticoïdes. Les corticoïdes sont un traitement « phare » sur lequel s'appuient de nombreuses spécialités médicales. Les corticoïdes sont employés aussi bien comme traitement aiguë que comme traitement de fond.

Dans la partie qui suit, nous allons développer l'action des glucocorticoïdes au niveau des capacités adaptatives sur le comportement. Il est intéressant de constater les similitudes entre un état de stress et un état hypomaniaque.

De façon physiologique, les glucocorticoïdes ont une action psychique et comportementale sur nos attitudes. Ils jouent une part active sur la notion de stress.

Depuis l'introduction du mot stress, plusieurs définitions ont été proposées, qui ont changé au cours du temps avec l'évolution du concept. La définition la plus complète et acceptée est celle de Hans Selye. Selon lui, « le stress est un état qui se manifeste par un ensemble de réactions de l'organisme à l'action non spécifique des agents stresseurs physiques, chimiques ou biologiques ». L'ensemble de ces réactions non spécifiques est appelé syndrome général d'adaptation (SGA) qui représente toutes les modifications non spécifiques, c'est-à-dire indépendantes du type de stresseur, qui se développent dans l'organisme et dans le temps au cours de l'exposition continue à un stresseur. Le SGA se déroule dans sa forme classique en trois phases dans le temps.

5.1 Phase d'alarme (annexe 1)

Il s'agit de la réaction d'alarme qui résulte, suite à une stimulation brutale du cortex orbitofrontal, du système limbique et de l'hypothalamus, de l'activation orthosympathique stimulant les organes impliqués dans la défense (appareil cardiovasculaire, les poumons, le foie et les muscles). L'activation orthosympathique a un retentissement particulier sur la médullosurrénale qui est une glande endocrine dont les cellules chromaffines libèrent, dans le sang, essentiellement de l'adrénaline. Ceci aboutit à des modifications neurovégétatives intenses et stéréotypées comme en témoignent l'accélération du rythme cardiaque, l'hypertension artérielle, l'hypersudation.

Cette phase dure peu, de quelques minutes à quelques heures. C'est **la réaction de stress** proprement dite, identique quel que soit l'agent stressant.

L'hyperactivation des systèmes sympathique et corticotrope a pour seul but la mobilisation énergétique pour assurer l'effort adaptatif. Elle met à disposition les réserves de glucose par glycogénolyse d'abord et par lipolyse ensuite. Une oxygénation optimale est assurée par l'accélération du rythme respiratoire et de la fréquence cardiaque responsable d'une augmentation du débit sanguin. Cette énergie est principalement orientée vers les organes qui interviennent dans l'effort adaptatif (cerveau et muscles).

Parallèlement à cette hyperactivation, les fonctions qui ne sont momentanément pas indispensables sont mises au repos. Les hormones sexuelles et thyroïdiennes sont ainsi inhibées.

5.2 Phase de résistance

Elle fait suite à la phase d'alarme si l'exposition au stressant persiste et accentue l'activité des systèmes noradrénergique et corticotrope. Elle met en jeu l'ensemble des systèmes hormonaux selon des modalités propres à chaque individu. C'est **l'état du stress**. Il correspond à une intensification de la mobilisation énergétique de l'organisme qui doit soutenir l'effort pour s'adapter à la situation nouvelle. Cette phase peut durer de quelques heures à quelques jours.

Le niveau de fonctionnement y est plus élevé : c'est « l'hétérostasie », terme employé par Hans Selye pour quantifier cet état par opposition à l'homéostasie.

Pendant cette phase, des maladies somatiques et psychosomatiques peuvent se manifester avec plus ou moins de gravité. Les affections cardio-vasculaires accompagnent le plus souvent les sujets « surengagés » dans la lutte (troubles du rythme et infarctus sont les plus fréquents).

5.3 Phase d'épuisement

Elle marque la fin de la période de résistance avec épuisement des ressources et abandon de l'effort. L'hypophyse antérieure et le cortex surrénalien perdent leurs capacités de sécrétion adaptative. Dans les situations les plus graves, le risque vital est présent. Cette phase dure de quelques semaines à quelques mois.

L'existence de ces différentes phases suggère que les effets du stress varient d'une phase à l'autre et dépendent des capacités de résistance de l'organisme, de la nature, de l'intensité et de la durée du stress.

On distingue :

Le stress aigu qui correspond à un stress le plus souvent violent et limité dans le temps. La réponse de l'organisme est, elle aussi, immédiate et intense. C'est une réponse de survie.

Le stress chronique correspondant lui à des agressions violentes ou modérées, mais répétées et rapprochées dans le temps.

Dans ces deux cas, la réponse de l'organisme se fait au niveau biologique et comportemental. Elle est responsable des perturbations métaboliques, de l'équilibre biochimique et du comportement alimentaire qui sont le reflet de l'altération de l'axe corticotrope suite à un évènement stressant.

Toute agression stressante a pour conséquence une suite de réactions physiologiques visant à établir un comportement défensif. Le maître d'œuvre de cette programmation est dévolu à l'hypothalamus. Celui-ci va déclencher des réponses neurovégétatives et neuro-hormonales.

6. L'AXE CORTICOTROPE

6.1 Description de l'axe corticotrope

6.1.1 Le système limbique

C'est la partie du système nerveux central qui se situe à la base du cerveau, il comprend la région septale, le fornix, l'hippocampe, le complexe amygdalien et les cortex insulaire et fronto-orbitaire postérieur. Il contrôle le comportement, les émotions, la motivation. Il intervient également dans la régulation de conditions internes de l'organisme tels que la température corporelle, la sensation de faim et de soif, l'équilibre osmotique. C'est une zone de perception des stimuli externes qui joue un rôle dans le déclenchement des réactions en stimulant l'hypothalamus auquel il est lié par un ensemble de neurones.

6.1.2 L'hypothalamus

C'est la partie du cerveau qui assure le lien entre le système nerveux et le système hormonal. L'hypothalamus se trouve régulé par le système limbique. Il joue un rôle primordial dans les fonctions végétatives et endocrines de l'organisme ainsi que dans les comportements émotionnels et alimentaires. Il intervient dans le maintien de l'homéostasie hormonale et dans les réponses adaptatives du système endocrinien face aux situations de stress [22,23]. Sous l'effet du stress, l'hypothalamus est stimulé au niveau du noyau para ventriculaire (PVN) dont les neurones disposent de propriétés neurosécrétoires. Certains de ces neurones sont en connexion avec l'éminence médiane de l'hypothalamus. Sous l'effet du stress, le corticotropin-releasing factor (CRF) est libéré dans l'éminence médiane. La sécrétion de CRF s'accompagne de la production d'un autre neuropeptide hypothalamique : arginine vasopressine (AVP), principal cofacteur qui a une action synergique du CRF. L'ocytocine est également sécrétée à ce niveau avec une action inhibitrice. Ces deux substances permettent une action modulatrice de la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse.

6.1.3 L'hypophyse

Glande endocrine de petite taille, pesant moins de 1 gramme, l'hypophyse est située à la base du crâne dans une loge appelée "selle turcique", en rapport anatomique direct avec le chiasma optique. Elle est attachée au cerveau (diencéphale) par la tige pituitaire. On distingue trois zones, ou lobes, dans l'hypophyse : L'antéhypophyse (adénohypophyse) située en avant, la post-hypophyse (neuro-hypophyse) située en arrière et le lobe intermédiaire. L'antéhypophyse sécrète un certain nombre d'hormones parmi elles, l'ACTH.

Le CRF stimule la sécrétion d'ACTH au niveau de l'hypophyse antérieure par le biais du système porte hypothalamo-hypophysaire. En effet, à ce niveau il active la production d'une prohormone : proopiomélanocorticotropine (POMC), qui se clive ensuite en ACTH et en hormone mélanostimulante (MSH). L'ACTH agit au niveau du cortex surrénalien en stimulant la production et la sécrétion des corticostéroïdes.

6.1.4 Glandes surrénales

Situées chacune aux pôles supérieurs des 2 reins, les surrénales sont formées de deux glandes endocrines associées anatomiquement mais embryologiquement et fonctionnellement différentes :

- la **corticosurrénale** qui sécrète les glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme), minéralocorticoïde (aldostérone).
- la **médullosurrénale** constituée de cellules nerveuses dites « chromaffines » qui ont migré à partir des cellules de la crête neurale et qui secrètent les catécholamines (adrénaline et noradrénaline).

6.2 Organisation fonctionnelle de l'axe corticotrope

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire stimule la production des hormones corticostéroïdes qui sont synthétisées en réponse à l'hormone adrénocorticotrope, celle-ci est transportée de l'hypophyse antérieure vers la glande surrénale par la circulation générale. L'ACTH est une hormone polypeptidique synthétisée par les cellules corticotropes hypophysaires à partir de la proopiomélanocortine (POMC). Elle présente un effet trophique sur le cortex surrénalien, et augmente la synthèse de glucocorticoïdes *via* des récepteurs membranaires couplés à l'adénylate-cyclase, dont le principal effet est d'accroître la disponibilité du cholestérol au niveau des mitochondries [24,25].

La synthèse et la libération d'ACTH sont elles-mêmes activées par deux neuropeptides : la corticolibérine ou Corticotropin Releasing Factor (CRF) et l'Arginine Vasopressine (AVP), qui sont libérées par les neurones parvocellulaires du NPV dans le système porte hypothalamo-hypophysaire. Le CRF active la sécrétion d'ACTH, alors que l'AVP, dont l'action est synergique au CRF [26], présente un faible pouvoir sécrétagogue sur l'ACTH. Les corticostéroïdes sont des hormones synthétisées à partir du cholestérol fourni par la circulation sanguine et également dans les cellules corticales par l'acétate au niveau du cortex surrénalien. Les glucocorticoïdes sont synthétisés par la zone fasciculée et les minéralocorticoïdes (aldostérone) par la zone glomérulée de la corticosurrénale.

Les glucocorticoïdes sont véhiculés dans la circulation sanguine sous forme liée (90-95%) à une protéine de transport : la transcortine ou Corticosteroid Binding Globulin (CBG) [27], seulement 5-10% de cortisol circulent sous forme libre et constitue la fraction biologiquement active [28]. L'aldostérone est également liée à des protéines plasmatiques comme la transcortine, l'orosomucoïde et l'albumine (50-70%)

Le cortisol plasmatique a une demi-vie de 60 à 70 minutes. On note une variation nyctémérale de la cortisolémie en relation avec l'ACTH. Les taux sont élevés le matin et bas la nuit. Tandis que la concentration plasmatique de l'aldostérone est plus faible avec demi-vie de 25 à 40 minutes. Les fractions libres de corticostéroïdes agissent par l'intermédiaire des récepteurs.

6.2.1 Les récepteurs aux corticostéroïdes

Les corticostéroïdes agissent par l'intermédiaire des récepteurs intracellulaires [29]: récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR) et récepteurs aux glucocorticoïdes (GR). Dans le cerveau, les récepteurs aux minéralocorticoïdes sont majoritairement présents au niveau de l'hippocampe, mais aussi de l'amygdale tandis que les GR sont ubiquitaires avec une forte concentration dans l'hippocampe et dans l'hypothalamus [28]. La corticostérone, principal corticostéroïde chez le rat, se lie avec une grande affinité aux MR et avec 10 fois moins d'affinité aux GR [30,31].

Compte tenu des ces affinités, les glucocorticoïdes se lient préférentiellement aux MR en situation basale (faible concentration) alors que la saturation des GR n'a lieu qu'en situation d'hypersécrétion comme après un stress, pendant la phase active du rythme circadien ou en situation pathologique d'hypercorticisme.

Bien que les MR et GR soient différenciellement distribués dans le cerveau, tous deux sont coexprimés dans l'hypophyse et l'hypothalamus où ils agissent dans la régulation de l'activité de l'axe corticotrope [32, 33, 34]. D'autres fonctions physiologiques comme les états comportementaux sont influencées par les MR et GR dans le cerveau [35]. Les corticostéroïdes modulent les processus périphériques, tel que le métabolisme du glucose à travers les GR [36], ou l'équilibre minéral et hydrique *via* les MR [37].

Les récepteurs aux corticostéroïdes présentent 3 grands domaines sur le plan structural :

- un **domaine N-terminal** intervenant essentiellement dans la régulation de la transcription des gènes cibles et site d'action des protéines régulatrices comme le protéine kinase A par exemple [38, 39] ;
- un **domaine de liaison** à l'ADN constitué de deux doigts à zinc, et présentant un site de dimérisation [40,41];
- un **domaine C-terminal** liant le ligand et interagissant avec des protéines chaperonnes et les microfilaments intercellulaires [42,43] et présentant un signal de localisation nucléaire.

Les récepteurs sont des protéines à demi-vie courte et turn-over rapide (demi-vie de 20 à 30 minutes) en l'absence de ligand, et cette demi-vie est diminuée de moitié en présence de ligand [44].

Leurs concentrations cellulaires sont régulées par des ligands par auto ou hétéro régulation [45,34], par le stade du cycle cellulaire [46] et par le rythme circadien [47,48].

6.2.2 Rythme circadien

L'activité de l'axe corticotrope varie au cours du nycthémère. Le taux de sécrétion présente des origines endogènes et dépend de l'innervation splanchnique de la glande surrénale [49], mais aussi de l'éclairement et de la prise alimentaire [50].

Le CRF et l'AVP sont sécrétés de façon pulsatile dans le système porte hypophysaire [51] et les pics de sécrétion de CRF et d'AVP sont atteints au début de la phase active du cycle circadien, ce qui entraîne par la suite une augmentation de sécrétion d'ACTH et de corticostérone (ou cortisol).

6.2.3 Activation de l'axe corticotrope

La première étape de la cascade qui engendre les réponses biologiques au stress, avant que les centres contrôlant les réponses périphériques du stress ne soient activés, est l'interprétation subjective du stimulus. Cette fonction est dédiée aux structures limbiques du cerveau tel que l'amygdale et l'hippocampe. Ainsi les variations du milieu extérieur sont triées et ressenties essentiellement par le système limbique qui envoie ces informations à l'hypothalamus par l'intermédiaire de nombreuses efférences nerveuses [52].

Lors d'un stress, l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique ainsi que des stimulations noradrénergiques provenant du locus coeruleus et du noyau du tractus solitaire. En réponse à ces stimulations, l'hypothalamus libère dans le système porte hypothalamo-hypophysaire le CRF qui active l'adénohypophyse. La production d'ACTH qui en résulte, induit alors la synthèse de glucocorticoïdes par les glandes surrénales.

Selon la nature, l'intensité et la durée du stress, d'autres facteurs comme l'angiotensine II ou les cytokines peuvent potentialiser l'activité et la réaction de l'axe corticotrope [59, 51, 32].

Les variations du milieu intérieur (perturbation de l'homéostasie) activent également l'axe corticotrope. Une hypoglycémie modérée induit par exemple la libération de CRF et d'AVP. La concentration plasmatique retrouvée le matin et le soir chez l'homme sont de 7-25 AVP $\mu\text{g/ml}$ 2-9 $\mu\text{g/ml}$, chez le rat de 0,1-5 $\mu\text{g/ml}$ 10-15 $\mu\text{g/ml}$ alors qu'une hypoglycémie sévère met en jeu le système magnocellulaire de l'hypothalamus et la libération d'ACTH qui en résulte induit une hypercortisolémie.

Les glucocorticoïdes agissent sur de nombreux organes mais aussi sur des structures cérébrales afin de réguler leur propre sécrétion : c'est le rétrocontrôle négatif.

6.2.4 Le rétrocontrôle négatif

A partir d'un certain seuil, les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur les structures cérébrales et limitent ainsi la durée d'exposition de l'organisme à ces stéroïdes, afin d'en minimiser les effets délétères (effets cataboliques, et immunodépresseurs). Keller-Wood et Dallman [54] ont montré que l'activité et la réactivité de l'axe corticotrope dépendent des deux types de récepteurs (MR et GR). Il est classiquement bien établi que les GR contrôlent la sécrétion des corticostéroïdes en réponse à une stimulation [55] alors que les MR déterminent l'activité basale de l'axe corticotrope [56,57].

L'activité de l'axe corticotrope varie au cours du rythme circadien, ainsi, l'intensité du rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes est accrue au moment de la phase active du cycle nyctéméral [58]. L'intensité de rétrocontrôle sur les structures cérébrales tel que l'hippocampe est plus élevée en situation de stress aigu qu'en situation de stress chronique [59, 60,61].

Trois structures se distinguent nettement comme étant les acteurs clé du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'axe corticotrope : **l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales.**

Des structures extra hypothalamiques (l'hippocampe) interviennent aussi dans le rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes. Les récepteurs aux corticostéroïdes, par leur affinité, jouent un rôle régulateur clé aussi bien sur le contrôle basal de l'activité de l'axe corticotrope (MR) que sur la modulation de l'intensité et de la durée de la réponse au stress (MR et GR).

Au niveau même des glandes surrénales, les glucocorticoïdes régulent directement la stéroïdogenèse [62] en inhibant l'expression des enzymes impliquées.

La sensibilité des surrénales à l'ACTH est un facteur de régulation essentiel des concentrations plasmatiques de glucocorticoïdes tant en situation basale qu'après un stress.

Cette sensibilité surrénalienne présente des variabilités interindividuelles et génétiques chez l'homme [63] et chez l'animal [64,65].

De nombreux facteurs et conditions peuvent déterminer la sensibilité tissulaire aux corticostéroïdes : il s'agit de la disponibilité extracellulaire et intracellulaire des hormones, des niveaux d'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes et des affinités de liaison.

En effet une augmentation du rétrocontrôle négatif par les glucocorticoïdes induit une hypocortisolémie sur les 24 heures. Cette hypersensibilité centrale aux corticostéroïdes caractérise certaines maladies comme le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) [66], et le syndrome de fatigue chronique [51].

Il existe aussi une résistance aux glucocorticoïdes qui ne peut être, selon Cole et coll. [67], que partielle puisque l'inactivation complète de GR n'est pas viable. Les individus présentant une résistance aux glucocorticoïdes montrent une mutation [68], une délétion [69] ou une anomalie de l'expression [70] du gène GR.

La sécrétion de corticostéroïdes résulte de la mise en jeu de différents facteurs neuroendocriniens, dont l'action est non seulement régulée par des facteurs environnementaux (rythme circadien, stress) et génétiques, mais aussi se régulant entre eux. C'est ainsi que le moindre déséquilibre d'un système aussi complexe, et intervenant dans de nombreuses fonctions vitales, engendre un basculement de l'organisme vers un état pathologique.

PARTIE III : LES EFFETS SECONDAIRES PSYCHIATRIQUES LIES AUX CORTICOÏDES : REVUE DE LA LITTERATURE

La base de données PubMed et Science Direct ont été consultées en utilisant les mots clés suivants seuls ou en combinaison: *hypomanie, effets secondaires, psychiatrique, corticoïdes, corticostéroïdes, glucocorticoïdes, le cortisol, psychotiques, troubles affectifs, trouble bipolaire, cognitif, cognition, effets indésirables, mood disorder, corticoid effects, Hypomania, steroid pschosis, Cushing Syndrome.*

Les bibliographies des articles identifiées ont permis d'effectuer une recherche pour d'autres références.

Dans cette revue de la littérature, deux modèles d'études nous permettent d'analyser les troubles psychiatriques des corticoïdes. Le premier modèle est celui de l'hypercorticisme endogène. De nombreux articles ont ciblé les troubles psychiatriques chez les patients atteints du syndrome de cushing. Notre deuxième modèle sera l'hypercorticisme exogène dans le cadre d'une corticothérapie.

1. COMPLICATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES DANS L'HYPERCORTICISME ENDOGENE

1.1 Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing (SC) est un modèle idéal pour étudier la relation entre les Glucocorticoïdes (GC) et le cerveau. Effectivement, les signes et symptômes du SC sont le résultat d'un excès inapproprié de GC et durable, parfois sur une période de plusieurs années. L'étude de ce syndrome peut donc permettre de mesurer les impacts chroniques de cette hypersécrétion sur le fonctionnement du SNC (Système Nerveux Centrale) et d'éclairer le rôle des GC dans la cognition.

1.1.1 Étiologies

Le SC, décrit pour la première fois à Boston en 1932 par le neurochirurgien Harvey Cushing, faisait état d'un adénome hypophysaire basophile, d'une hypercorticolémie et des manifestations cliniques qui y sont associées (Cushing, 1932). Aujourd'hui, nous savons que le SC relève de multiples étiologies endogènes et exogènes.

Les principales étiologies endogènes du SC sont regroupées en deux grandes catégories: (a) les SC ACTH-dépendants et (b) les SC ACTH-indépendants dont la cause primaire est d'origine surrénalienne.

Dans le SC ACTH-dépendant, la production excessive de GC est due à une stimulation exagérée du cortex surrénalien par l'ACTH entraînant une hyperplasie bilatérale des surrénales. La forme la plus fréquente des SC ACTH-dépendants, (70% des cas de SC et connue sous le nom de maladie de Cushing (MC)) est d'origine hypophysaire. Dans 90% des cas, elle résulte d'un microadénome corticotrope hypophysaire, à l'origine de la sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Le mécanisme de survenue de ce microadénome n'est pas complètement élucidé, mais il s'agit plus vraisemblablement d'un adénome hypophysaire primitif que d'une stimulation anormale par le CRF hypothalamique. Les cellules corticotropes adénomateuses ont une résistance au rétrocontrôle négatif par les GC dont la quantité nécessaire pour freiner la sécrétion d'ACTH est supérieure à la normale. Un hypercortisolisme permanent s'installe donc. Un SC ACTH-dépendant peut également être le résultat d'une sécrétion ectopique d' ACTH, en dehors de l'hypophyse, par certaines tumeurs. Il s'agit le plus souvent de tumeurs retrouvées dans le poumon, le pancréas ou les bronches. On parle alors d'un SC paranéoplasique qui représente environ 12% des SC spontanés. Finalement, une sécrétion ectopique de CRF peut aussi stimuler la production hypophysaire d'ACTH.

Dans les cas de SC ACTH-indépendants, il s'agit habituellement d'une lésion unilatérale des glandes surrénales (bien qu'exceptionnellement des lésions bilatérales puissent conduire à l'hyperactivité des deux surrénales).

Plus spécifiquement, le cortex des glandes surrénales sécrète du cortisol de façon autonome et freine l'ACTH endogène puisque l'hypophyse enregistre cette augmentation de cortisol et répond par une rétroaction négative. Les adénomes surrénaux représentent environ 18% des causes de Cushing tout comme les cancers surrénaux malins qu'on retrouve par contre plus fréquemment chez l'enfant et le vieillard. De plus, les cancers surrénaux sont souvent associés à une sécrétion anormale d'androgènes ainsi que des précurseurs de la stéroïdogenèse.

Contrairement à une utilisation de courte durée, l'administration prolongée de fortes doses de GC pose de sérieux problèmes et peut aussi entraîner un Syndrome de Cushing. On parle alors de SC exogène ou iatrogène. Une thérapie aux GC est envisagée afin de supprimer des réactions inflammatoires indésirables par exemple lors d'arthrite rhumatoïde ou de maladie pulmonaire, minimiser la réponse immunitaire à une variété d'antigènes (par ex., lors d'une transplantation d'organes) ou dans le traitement de certaines affections cutanées ainsi que lors d'un remplacement hormonal trop élevé dans la maladie d'Addison (hyposécrétion de GC), ou encore après une surrénalectomie. Souvent, l'administration de fortes doses de GC - principalement sous la forme orale - peut contribuer à reproduire toutes les caractéristiques pathologiques du Syndrome de Cushing.

1.1.2 Diagnostic

Le SC est une entité clinique dont le diagnostic n'est pas toujours aisé. En effet, les symptômes évocateurs de ce trouble ne sont pas pathognomoniques et peuvent relever de plusieurs autres maladies. De plus, il n'existe pas de patron de symptômes unique à l'ensemble des patients. En dehors du SC iatrogénique, le SC est une maladie rare dont l'incidence est de l'ordre de 5 à 10 nouveaux cas par million d'habitants par an. Environ 70% des adultes chez qui le SC est diagnostiqué souffrent de la MC. Cette maladie atteint majoritairement les femmes (femmes:hommes = 8:1) en âge de procréer (entre 20 et 40 ans) mais cette prédominance féminine disparaît pour les autres causes du SC (Carpenter, 1988).

Essentiellement, quatre signes sont caractéristiques du SC. Premièrement, les patients qui souffrent d'un SC subissent une modification progressive de leur apparence avec une obésité facio-tronculaire - l'obésité est localisée à la partie haute du corps, au niveau du tronc et en particulier du visage qui devient arrondi, bouffi, et rouge -, une importante amyotrophie ainsi que des modifications cutanées telles que des vergetures, surtout au niveau abdominal, une hyperpilosité au niveau du visage et des bras associée à de l'acné.

Contrastant avec l'obésité localisée, on observe une fonte musculaire au niveau des jambes et des bras provoquant une diminution de la force musculaire et de la fatigue. Ces changements constituent la silhouette typiquement « cushingoïde ».

Comme deuxième signe, le SC se caractérise par une hypertension artérielle stable et constante, aussi bien systolique que diastolique. Troisièmement, un diabète fait son apparition accompagnée d'une augmentation de l'appétit.

Finalement, le quatrième signe est une ostéoporose s'exprimant par des fractures spontanées et des douleurs. On peut encore observer quelques autres signes, non constants, comme une aménorrhée précoce, associée à des troubles de la libido ainsi que des signes psychiques qui sont présents dans la moitié des cas, avec principalement des troubles dépressifs ainsi que des troubles du sommeil. Ces deux derniers troubles peuvent entraîner une sensation d'épuisement.

1.2 Hypercorticisme et système nerveux central

L'augmentation de la sécrétion de GC est essentielle à une réponse optimale de l'organisme quand une personne subit un événement stressant. Elle stimule la synthèse du glucose et augmente la mobilisation des acides gras et des protéines pour répondre à la demande métabolique plus élevée engendrée par le stress. De plus, cette augmentation inhibe les processus qui ne sont pas vitaux, comme la digestion et la reproduction, et met en oeuvre des systèmes d'action qui permettent à l'individu de faire face au stress de manière adaptée. Toutefois, si l'augmentation des taux de GC joue un rôle certain dans l'adaptation aux événements stressants, elle peut également, si ces hormones sont relâchées à long terme et sans interruption, engendrer des effets délétères pour l'organisme, y compris le fonctionnement du Système Nerveux.

Un dysfonctionnement de l'axe HHS entraînant un état d'hypercorticisme chronique peut donc reproduire et amplifier ces conséquences néfastes.

Au niveau du cerveau, les effets les plus délétères d'une exposition élevée ou chronique aux GC sont l'atrophie du champ dendritique hippocampique ainsi que la réduction de la taille de l'hippocampe. Des changements métaboliques comme des modifications du métabolisme énergétique ou une augmentation des acides aminés excitateurs dans l'espace extracellulaire précèdent ces dommages structuraux.

L'étude de l'hypersécrétion chronique de GC que l'on retrouve dans le syndrome de Cushing nous permet d'analyser ces effets dus à l'hypercorticisme. Certaines recherches ont porté sur l'anatomie ainsi que l'activité métabolique du cerveau, tandis que d'autres ont entrepris d'étudier les effets de l'hypercorticisme sur le fonctionnement cognitif. Ces trois aspects sont présentés ici.

1.2.1 Effets de l'hypercorticisme sur l'activité métabolique du cerveau

Les GC sont connus pour leur capacité à agir sur le métabolisme cellulaire. Jusqu'à maintenant, une attention particulière a été consacrée aux effets des GC sur les neurones de l'hippocampe. Par contre, un nombre croissant de travaux rapporte des effets des GC ailleurs dans le cerveau, y compris dans plusieurs régions du néocortex. Il est maintenant bien connu que la liaison des GC sur leurs récepteurs modifie l'expression de certains gènes (Hennan, 1993) [71]. À titre d'exemple, l'hypercorticisme chronique qui résulte d'un stress augmente la production de l'ARNm du CRF entraînant une stimulation de l'activité de l'axe HHS (Dieterich, Lelmert, & de Souza, 1997) [72]. Les GC influent aussi sur les niveaux de noradrénaline. En fait, on constate chez certains patients dépressifs avec un taux sanguin élevé de cortisol, des hausses dans la production des systèmes CRFergique et noradrénergique (Dinan, 1996) [73]. Les GC interagissent également avec d'autres neurotransmetteurs comme la sérotonine (Luine, Spencer, & McEwen, 1993) [74] et l'acétylcholine (Reinheimer et al. 1998) [75]. On peut alors concevoir que les états physiologiques caractérisés par un dérèglement des taux de GC s'accompagnent de changements dans plusieurs systèmes de neurotransmissions au sein du SNC, et donc, d'une perturbation probable des fonctions cognitives et affectives qui y sont associées.

Par exemple, Sonino & Fava (1996) [76] suggèrent que des changements dans la neurotransmission sérotoninergique renforcent l'activation de l'axe HHS et participent activement à la présence de symptômes dépressifs chez les patients atteints du SC.

Des modifications dans la concentration de neurotransmetteurs sont aussi observées dans l'amygdale. L'amygdale, qui fait partie du système limbique, est une région cérébrale connue pour son implication dans l'analyse du caractère émotif d'une stimulation (LeDoux, 1996) [77]. Plusieurs études ont en effet montré le rôle primordial que joue l'amygdale dans l'identification et la mémorisation d'événements traumatisants, chez l'animal comme chez l'humain. De plus, on retrouve logés au sein des noyaux amygdaliens, des récepteurs aux GC de type II qui répondent à des changements de concentrations de cortisol.

Plus spécifiquement, des concentrations élevées en cortisol favorisent l'expression de gène du CRH dans l'amygdale, ce qui a pour conséquence d'augmenter la perception des stimuli anxiogènes ainsi que l'émission de comportements de peur. De plus, plusieurs auteurs suggèrent que l'augmentation du CRH dans l'amygdale favorise l'activation des cellules noradrénergiques dans le locus coeruleus. (Lehnert, Schulz, & Dieterich, 1998;) [78]. La stimulation de l'activité cérébrale produite par la combinaison des niveaux élevés de cortisol et de noradrénaline permettrait ainsi d'augmenter la mémorisation d'événements à forte teneur émotive. Tout récemment, van Stegeren, Wolf, Everaerd et Rombouts (2008) [79] ont montré que des niveaux endogènes élevés de cortisol au moment de l'encodage de figures avec un contenu émotionnel s'accompagne d'une activation des neurones noradrénergiques amygdaliens chez l'humain.

En plus des changements de la neurotransmission, le cortisol perturbe le transport de glucose aux neurones et aux cellules gliales. Ces effets seraient le résultat d'une internalisation des transporteurs du glucose et/ou d'une diminution du niveau de production d'ARNm. Plus récemment, De Leon et al. (1997) [80] ainsi que *Endo, Nishimura, Kobayashi* et Kimura (1997) [81] ont montré qu'un traitement aux GC provoque une suppression *in vivo* du métabolisme régional cérébral du glucose dans l'hippocampe chez des personnes âgées saines.

De plus, chez des patients souffrant de dépression majeure et qui ne répondent pas au test de suppression à la dexaméthasone, test qui met en évidence une surproduction de GC, on observe une diminution significative du métabolisme du glucose dans les aires médianes du cortex préfrontal. Des changements dans le métabolisme cérébral du glucose ont aussi été rapportés chez des patients atteints de la Maladie de Cushing.

Plus spécifiquement, Brunetti et al. (1998) [82] ont comparé, chez 13 patients atteints de la Maladie de Cushing, le taux métabolique cérébral du glucose dans le cortex cérébral (les lobes frontaux, pariétaux, temporaux et occipitaux), le striatum (le noyau caudé et le putamen), le thalamus et le cervelet.

Comparativement à un groupe contrôle, les patients avec une Maladie de Cushing ont une diminution du taux métabolique cérébral du glucose dans l'ensemble des régions du cerveau à l'exception du striatum (Brunetti et al. 1998) [82].

L'inhibition de l'utilisation du glucose par les cellules neuronales, conséquence d'une élévation des taux de GC, semble être l'un des principaux mécanismes par lequel les GC exercent leur effet nocif.

Une exposition à des niveaux élevés de GC peut aussi provoquer la relâche ou amplifier les effets nocifs d'acides aminés excitateurs comme le glutamate et l'aspartate.

En fait, les GC parviennent à inhiber la capture du glutamate par les astrocytes entraînant une accumulation extracellulaire neurotoxique et une altération du flot sanguin des régions hippocampiques et des aires médianes du cortex préfrontal. L'utilisation d'un antagoniste des récepteurs NMDA bloque les effets délétères des GC sur l'hippocampe, ce qui permet de suggérer que la chaîne de changements intracellulaires induits par la liaison du glutamate à son récepteur (augmentation intracellulaire du calcium, production de radicaux libres, etc.) est en partie responsable des dommages cérébraux causés par le GC (Lee, Ogilvie, & Sapolsky, 2002) [83].

La spectrométrie par résonance magnétique (SRM) présente un intérêt considérable dans l'investigation du fonctionnement de certaines régions cérébrales dans les cas d'hypercorticisme.

Les métabolites principaux détectés sont le N-acétylaspartate (Naa) considéré comme un marqueur de l'intégrité neuronale, la choline (Cho) représentant un indice de l'intégrité membranaire, la créatinephosphocréatine (Cr) qui joue un rôle important dans le métabolisme de l'énergie, le glutamate, un neurotransmetteur stimulant ainsi que le myo-inositol qui est impliqué dans les mécanismes post-réceptoriels. Ces métabolites ont été étudiés en regard d'un état d'hypercorticisme.

Par exemple, Michaelis, Ohl, Fuchs, & Fram (1999) [84] ont utilisé la SRM pour suivre les effets d'une administration orale de cortisol sur ces métabolites cérébraux. Ces auteurs rapportent une diminution du rapport Cho/Cr, tandis que le rapport Naa/Cr restait inchangé. Ces métabolites ont aussi été mesurés dans des conditions pathologiques caractérisées par une hypersécrétion de Ge. À titre d'exemple, les niveaux hippocampiques de Naa et les concentrations salivaires de cortisol ont été positivement corrélés chez des sujets qui présentent un syndrome de stress post-traumatique.

Plus récemment, Brown et al. (2004) [85] ont, quant à eux, montré une diminution des taux de Naa chez des patients déprimés traités au Ge. Des associations différentes entre les niveaux de Naa mesurés par spectroscopie et la sécrétion de cortisol ont donc été mises en lumière. Peu d'études ont été publiées sur les variations des signaux métaboliques dans le Sc. un examen en spectroscopie sur 13 patients atteints d'un SC endogène avant traitement et 40 sujets contrôles sains a pu être réalisé. Les résultats montrent une diminution significative du rapport Cho/Cr au niveau du lobe frontal et du thalamus chez les patients avant traitement par rapport aux sujets sains. Par contre, les signaux de Naa et de Cr ne varient pas de façon significative. Le fait que seul le rapport Cho/Cr est affecté significativement dans le SC suggère que l'altération se traduit par des dommages au niveau de la membrane cellulaire sans être associée à une mort cellulaire. Dans le cas du SC exogène, une baisse de Cho dans l'aire thalamique est observée dans le thalamus après plusieurs années de traitement aux GC (Khiat, Yared, Bard, Lacroix, & Boulanger, 2001) [86].

1.2.2 Effets de l'hypercorticisme sur la structure cérébrale

L'ensemble des effets métaboliques de l'hypersecrétion de GC mentionné ci-dessus peut entraîner des changements structuraux au niveau de plusieurs aires cérébrales. Par exemple, chez le rat, plusieurs auteurs ont observé des atrophies cérébrales et des lésions cellulaires dans des cas d'hypercorticisme.

Ces effets ont été observés à la fois chez les primates tout comme chez les humains. Jusqu'à récemment, l'hippocampe était vu comme le site crucial de l'effet des GC sur le SNC et l'activité neuronale, car cette structure possède la plus haute densité en récepteurs de GC dans le cerveau. Un nombre considérable d'études animales (chez le rat et le singe) suggèrent que les GC agissent à la fois sur les récepteurs MR et GR de l'hippocampe pour moduler l'activité de l'axe HHS (Jacobson & Sapolsky, 1991, pour une recension) [87].

De plus, des taux optimaux de GC sont essentiels pour maintenir la fonction et la survie des cellules hippocampiques. Une exposition à des niveaux élevés de GC diminuerait la sensibilité de la rétroaction de l'axe HHS, et entraînerait une augmentation des concentrations de GC plasmatiques ainsi que, potentiellement, des dommages hippocampiques. Dans cette perspective, Bodnoff et ses collaborateurs (1995) [88] ont montré qu'un hypercorticisme prolongé pouvait diminuer la plasticité synaptique dans l'hippocampe du rat. Cette altération de la plasticité synaptique pourrait conduire à une perte neuronale lorsqu'un seuil de dysfonctionnement est atteint.

De plus, l'exposition à des niveaux élevés de GC réduit l'arborisation dendritique des cellules pyramidales des régions CA1 et CA3 de l'hippocampe (Watanabe et al. 1992) [89].

À titre d'exemple, une dégénérescence hippocampique, affectant surtout les cellules pyramidales CA3, a pu être démontrée chez de jeunes rats injectés quotidiennement pendant 21 jours avec des concentrations élevées de corticostérone. Si les injections de corticostérone se poursuivent sur une période de 12 semaines, les rats subissent une déplétion permanente des récepteurs aux GC, résultant de la destruction des neurones pyramidaux. Chez des rats vieillissants, on peut aussi observer une réduction de la quantité de cellules pyramidales attribuable à l'augmentation des taux de GC.

Bref, on accepte généralement que l'exposition à des niveaux élevés de GC provoque des dommages cérébraux, particulièrement dans les régions CA1 et CA3 de la formation hippocampique. Par contre, les mécanismes cellulaires responsables de ces dommages sont peu connus.

Certains auteurs suggèrent que ces atteintes morphologiques sont la conséquence d'une diminution du métabolisme neuronal puisque les GC bloquent la capture et l'utilisation du glucose. Tel que mentionné plus tôt, un hypométabolisme cérébral a d'ailleurs été démontré chez des rats ainsi que chez des humains exposés à des concentrations élevées de GC (Freo, Holloway, & Greig, 1992) [90]. De plus, la relâche et la liaison du glutamate sur ces récepteurs NMDA pré et post-synaptiques pourraient également contribuer aux effets délétères des GC sur la morphologie cérébrale.

En terminant, Zhao (2007) [91] a récemment exposé des rats à un stress de «prédation» afin d'en évaluer les impacts neuropathologiques. À l'aide de la microscopie électronique, il a montré que la perte neuronale des zones CA1 et CA3 de l'hippocampe est attribuable à une augmentation du processus apoptotique.

De plus, Zhao (2007) [91] obtient une corrélation positive entre les concentrations sanguines de GC et le nombre de cellules apoptotiques.

Chez les humains, on retrouve également des associations entre l'hypercorticisme et l'atrophie hippocampique. Ce lien a d'abord été étudié chez des patients qui reçoivent un traitement aux GC. À l'aide de la tomodensitométrie, Bentson et al. (1978) [92] ont montré, chez des patients âgés de 40 ans et moins, et traités chroniquement aux stéroïdes pour des troubles auto-immunitaires, une corrélation positive entre le degré d'atrophie cérébrale et le dosage des GC. Ces résultats sont en accord avec ceux de Chapman et al. (2006) [93] qui, récemment, a montré une diminution du volume cérébral chez des sujets souffrants de la sclérose en plaques à la suite d'un traitement au méthylprednisolone (un GC synthétique). Brown et al. (2004) [85], quant à eux, ont observé une réduction du volume de l'hippocampe chez des personnes asthmatiques et traités aux GC comparativement à un groupe de sujets contrôles.

De plus, l'administration d'une thérapie aux GC pendant une période aussi courte que 6 mois peut s'accompagner de changements détectables au niveau du cerveau et de l'hippocampe (Chapman et al. 2006) [93]. Une élévation endogène de GC - par exemple lors du vieillissement, d'un stress ou d'un trouble dépressif - provoque aussi une altération de la structure cérébrale.

En 1998, Lupien et al. [94] ont rapporté, dans une étude menée auprès de sujets sains âgés, une forte corrélation positive entre une élévation prolongée des taux de GC et l'atrophie hippocampique. Chez des patients souffrant de dépression majeure ainsi que d'un syndrome de stress post-traumatique, on peut aussi observer une association entre une augmentation de l'activité de l'axe HHS et l'atrophie cérébrale. Malgré l'abondance des travaux appuyant l'existence d'une corrélation positive entre des taux chroniquement élevés de GC et une atrophie au niveau de l'hippocampe; on ne doit pas passer sous silence le fait que la littérature contient aussi des données contradictoires. Par exemple, Lucassen, Vollman-Honsdorf et Gleisberg (1997) [95] ont mesuré les impacts d'un stress psychologique de 28 jours chez de petits mammifères (musaraignes). Leurs résultats ne révèlent aucune perte cellulaire dans l'hippocampe.

De plus, Leverenz et al. (1999) [96] nuancent aussi cette association en démontrant que l'administration chronique de cortisol, à des primates âgés, en l'absence d'un stress concomitant, ne provoquait aucun changement au plan de la densité neuronale de l'hippocampe.

Au-delà des conséquences de l'hypercorticisme sur la structure de l'hippocampe, des travaux récents, et de plus en plus nombreux, confirment des effets délétères des GC sur des structures cérébrales extra hippocampiques. Chez le rat, il a été montré que l'hypersécrétion de GC entraîne une diminution du nombre de cellules cholinergiques dans le septum médian et dans le néocortex. (Tizaby, Aguilera, & Gilad, 1989) [97]. Ces résultats sont les premiers à suggérer une influence des GC sur des structures du système limbique autres que la formation hippocampique telles que les régions fronto-limbiques.

Plus récemment, Wellman (2001) [98] a rapporté une importante réorganisation de dendrites apicales des neurones pyramidaux dans les aires médianes du cortex préfrontal suite à une administration chronique de GC chez le rat. Finalement, Cerqueira et al. (2005)[99] ont montré, à l'aide de la résonance magnétique, une réduction significative du volume du gyrus cingulaire antérieur gauche chez des rats adrénalectomisés et recevant des doses élevées de dexaméthasone. À l'avenir les travaux sur les effets des GC sur la structure cérébrale nécessiteront de combiner à la fois l'évaluation de l'atrophie des régions hippocampiques et préfrontales.

L'atrophie cérébrale semble aussi être, d'après plusieurs travaux, l'une des caractéristiques du SC.

Tout d'abord, en 1952, Trethowan et Cobb [100] ont montré une diminution du poids du cerveau et un élargissement des ventricules cérébraux chez des patients souffrants du Sc.

D'autres études confirment ces résultats. Entre autres, Simmons, Do, Lipper et Laws (2000) [101] rapportent une atrophie cérébrale significative chez 63 patients atteints du SC comparés à des sujets sains appariés selon l'âge et le sexe. Starkman et al. (1992) [102], quant à eux, montrent une réduction du volume de la formation hippocampique chez 27% de leurs patients atteints du SC ainsi qu'une corrélation négative entre les taux plasmatiques de cortisol et le volume de la formation hippocampique.

C'est la première étude où l'on rapporte une atrophie cérébrale localisée associée au Sc. Contrairement aux travaux de Starkman et al. (1992) [102], ces résultats montrent une atrophie cérébrale diffuse, en accord avec une large distribution des récepteurs aux Gc.

En résumé, l'hypercorticisme chronique affecte en premier les fonctions métaboliques du cerveau, le transport de glucose aux neurones et aux cellules gliales dans l'ensemble du cortex cérébral et la transmission nerveuse, puis affecte la boucle de rétroaction et le fragile équilibre de l'axe HHS. Un hypercorticisme prolongé entrave la plasticité synaptique, l'arborisation dendritique, et le bourgeonnement axodendritique compensatoire, ce qui finit par conduire à une perte neuronale et à une atrophie des aires cérébrales touchées. Ces manifestations ne sont pas sans conséquence sur le fonctionnement cognitif.

1.2.3 Effets de l'hypercorticisme sur le fonctionnement cognitif

Des déficits dans les performances cognitives s'accompagnent d'une sécrétion inappropriée de GC. Dans un premier temps, cette section présente une revue des travaux qui se sont penchés sur les effets d'une administration exogène de GC chez des sujets sains. Deuxièmement, les études entreprises auprès de patients souffrants d'un état d'hypercorticisme endogène (causé par un trouble dépressif, par l'exposition à un stress prolongé, par le vieillissement et par le SC) sont présentées. Pour terminer, la démonstration d'une relation en forme de U-inversé entre les niveaux de GC et les performances cognitives sera rapidement décrite.

1.2.3.1 L'hypercorticisme et l'attention

En ce qui concerne la vigilance et l'attention, des niveaux modérément élevés de cortisol ne semblent avoir aucun impact négatif sur l'attention soutenue ou l'attention sélective. En fait, des niveaux modérés de cortisol apparaissent optimaux afin de fournir à l'organisme l'énergie et l'éveil nécessaires à la mobilisation des ressources attentionnelles en vue d'une organisation efficace du comportement et d'une augmentation des chances de survie. Par contre, les états d'hypercortisolémie prolongés entraînent des effets négatifs sur la vigilance et l'attention.

En 1970, Kopell, Wittner, Lunde, Warwick et Edwards [103] furent les premiers à étudier les impacts d'une administration de GC sur l'attention sélective chez des personnes saines.

En utilisant la technique des potentiels évoqués, ils ont montré que suite à des stimuli visuels pertinents, l'amplitude des potentiels évoqués est significativement diminuée. Kopell et al. (1970) [103] ont conclu que les GC avaient diminué la capacité des participants à détecter les stimuli pertinents et que ces résultats reflétaient un état d'hypovigilance.

Par contre, l'année suivante, ces mêmes auteurs ont publié une étude dont les résultats étaient une augmentation de l'amplitude des potentiels évoqués à la suite d'une stimulation auditive. Plus tard, Fehm-Wolfsdorf, & Nagel (1996) [104] ont corroboré les résultats de l'étude initiale de Born et ses collaborateurs.

À l'aide d'une évaluation audiolgique des potentiels évoqués du tronc cérébral, ils ont montré qu'une administration d'hydrocortisone à des volontaires sains altère les seuils de détection auditive nécessaires à l'exclusion des distracteurs. Ces données contradictoires ont amené les chercheurs à proposer une relation en forme de V-inversé entre les niveaux de GC et l'attention.

1.2.3.2 L'hypercorticisme, l'hippocampe et la mémoire

En raison de la grande quantité de récepteurs de GC qui se trouvent dans la formation hippocampique et du fait que l'hippocampe, notamment les régions CA1 et CA3, est un substrat neuroanatomique central de la mémoire épisodique, visuospatiale et de l'apprentissage, plusieurs équipes se sont penchées sur les processus mnésiques qui dépendent de l'intégrité de ces régions.

Essentiellement, la majorité des travaux menés chez l'humain -jeunes et âgés -montrent que des concentrations élevées (résultant d'une élévation aiguë et/ou d'une administration chronique) de GC s'accompagnent de déficits de la mémoire verbale et déclarative tout en épargnant la mémoire procédurale mesurée à l'aide de tâches d'amorçage.

À titre d'exemple, Kirschbaum, Wolf, May, Wippich et Hellhammer (1996) [105] ont montré une diminution significative des performances à une tâche de mémoire déclarative (rappel d'une liste de 26 mots) chez 40 sujets sains 60 minutes après l'ingestion orale de 10 mg d'hydrocortisone ou d'un placebo. La dexaméthasone et la prednisone, deux stéroïdes synthétiques, affectent aussi les fonctions mnésiques chez le sujet sain.

Plus spécifiquement, Wolkowitz et al. (1990) [106] ont étudié l'effet de ces deux stéroïdes sur la mémoire verbale. Ils ont montré que l'administration de dexaméthasone ou de prednisone à des sujets sains augmentait le nombre d'erreurs de commission (fausse reconnaissance de nouveaux items) - autant en rappel libre qu'en reconnaissance - et que ces déficits disparaissaient quand le traitement cessait.

Comme il n'y avait que des erreurs de commission (et pas d'omission ou d'oubli) de la part des sujets, les auteurs en ont conclu à un déficit de discrimination entre l'information pertinente et les distracteurs.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Kopell et al. (1970) [103] qui avaient montré, tel que mentionné plus tôt, que l'administration de cortisol diminue les réponses des potentiels évoqués aux stimuli pertinents, mais pas aux stimuli superflus -c'est-à-dire une diminution du rapport signal/bruit. Newcomber et al. (1994) [107], quant à eux, ont étudié les effets d'un traitement à des petites doses de dexaméthasone pendant 4 jours (0,5 mg pour la première et 1 mg par jour pendant 3 jours), sur la mémoire verbale, l'attention et les fonctions visuo-perceptuelle chez des sujets sains. Ces auteurs n'ont relevé qu'un déficit de la mémoire verbale déclarative, évaluée à l'aide des histoires logiques de Weschler (1981) [108].

Ils n'ont pas noté plus d'erreurs de commission dans le groupe soumis au traitement de GC que dans le groupe contrôle.

Plus tard, Newcomber et al. (1999) [109] ont confirmé qu'un traitement à haute dose de cortisol sur une période de 4 jours chez des sujets sains entraîne des troubles réversibles de la mémoire verbale, sans effet sur la mémoire non verbale, l'attention soutenue ou sélective ou encore sur les fonctions exécutives.

En résumé, l'ensemble de ces données suggère une implication spécifique des structures hippocampiques dans les troubles cognitifs qui accompagnent une administration de GC et non la conséquence non spécifique qui résulterait de l'action des stéroïdes sur la vigilance et l'attention. Newcomber et al. (1999) [109] ont de plus émis l'hypothèse que les effets délétères des GC sur la mémoire résultent d'une perturbation dans le transport du glucose aux neurones.

Cette idée est appuyée par De Leon et al (1997) [110] qui ont montré que chez des sujets sains, une dose pharmacologique de cortisol entraîne une diminution spécifique de l'utilisation du glucose par les cellules hippocampiques.

En terminant, il est intéressant de se rappeler que la dexaméthasone peut être présentée comme un « anti-GC », du moins au niveau du cerveau. Effectivement, la dexaméthasone ne traverse pas facilement la barrière hématoencéphalique et son effet se produit principalement au niveau de la glande hypophysaire. À ce site, elle peut supprimer le fonctionnement de l'axe HHS et, ultimement, réduire les niveaux endogènes de cortisol.

La mémoire à long terme se compose de trois processus distincts : l'encodage ou l'acquisition de l'information, l'emmagasiner qui met en jeu un processus de consolidation en vue d'un maintien en mémoire et la récupération c'est-à-dire le processus de recherche et de rappel d'une information.

Il est généralement admis que les effets délétères des GC sur les performances mnésiques s'observent à la phase de récupération de l'information. Par exemple, de Quervain, Roozendaal, Nitsh, McGaugh, & Bock (2000) [111] ont demandé à des sujets sains d'apprendre une liste de 60 mots. La phase d'acquisition était suivie d'un rappel libre immédiat et différé (24 heures plus tard). De plus, ils ont administré une dose de 25 mg de cortisone soit une heure avant l'encodage de la liste de mots, immédiatement après l'acquisition ou une heure avant la phase de récupération de l'information.

Leurs résultats montrent une altération significative de la mémoire déclarative uniquement lorsque le stéroïde est administré une heure avant la phase de récupération, ce qui suggère un effet spécifique des GC sur la récupération à long terme d'information précédemment apprise. Ces résultats laissent sous-entendre que les processus de rappel de la mémoire verbale explicite seraient tout particulièrement vulnérables à des taux élevés de Ge. Selon la théorie des traces multiples proposée par l'équipe de Nadel et Moscovitch (Nadel & Moscovitch, 1997) [112], l'hippocampe est toujours sollicité pour le rappel des souvenirs épisodiques.

Il est donc possible de suggérer que la récupération de ces souvenirs est vulnérable à une atteinte de l'hippocampe liée à une exposition prolongée aux GC. Des travaux de plus en plus nombreux suggèrent que les GC agissent également en tant que modulateur de la mémoire émotionnelle en se liant à leurs récepteurs localisés dans l'amygdale -particulièrement dans les noyaux médian et central impliqués dans le décodage et contrôle de l'expression des émotions.

L'interaction entre les GC et l'amygdale a d'ailleurs été récemment démontrée chez l'humain ainsi que les effets stimulants d'une administration de 20 mg d'hydrocortisone sur la consolidation en mémoire d'images à forte valence émotionnelle (positive et négative) par rapport à des images à contenu neutre. Roozendaal (2002) [113] propose même que les GC poussent les mécanismes mnésiques vers une optimisation de la consolidation du matériel à contenu émotionnel, laquelle se ferait au détriment des processus de rappel.

Bref, l'ensemble de ces résultats suggère que l'augmentation des taux de GC à la suite d'un stress peut provoquer des effets différents sur la mémorisation d'items ayant une forte valence émotionnelle par rapport aux items banaux non liés stress. En fait, des niveaux élevés de GC favoriseraient la mémorisation des stimuli ayant induit l'émotion (et l'élévation des niveaux de GC) tout en réduisant celle des éléments non liés à la source de stress. Par contre, Abercrombie et ses collaborateurs (2003) [114] ont, quant à eux, obtenu des résultats qui suggèrent que les GC augmentent la mémorisation des stimuli émotionnels, de même que les stimuli neutres.

Finalement, plus un événement revêt de l'importance, plus les ressources attentionnelles seront mobilisées en vue d'optimiser son emmagasinage et sa consolidation afin de solidement le mémoriser. Dans cette optique, des travaux récents révèlent que les GC favoriseraient la mémorisation des stimuli ayant induit l'émotion en augmentant l'attention portée à ceux-ci par l'entremise d'une activation noradrénergique impliquant l'amygdale et le locus coeruleus.

En fait, l'augmentation de la concentration sanguine des catécholamines, en agissant sur l'hippocampe, optimiserait l'encodage de l'évènement ayant induit l'émotion, tandis que les effets négatifs des GC sur l'hippocampe nuiraient à sa fonction de récupération des souvenirs. Les informations de la section précédente s'inscrivent au coeur du débat actuel selon lequel les GC auraient des effets modulateurs, et non pas exclusivement négatifs, sur la mémoire humaine. En fait, de bas niveaux de GC, tout comme des niveaux élevés, entraînent des performances inférieures à des tâches de mémoire déclarative comparativement à des concentrations modérément élevées.

Lupien et al. (2002) [115] ont élégamment démontré ces effets en appliquant, chez de jeunes sujets sains, un protocole de remplacement hormonal. Ils ont d'abord administré un inhibiteur de la synthèse de cortisol (de la métyrapone), suivi d'une injection de 35 mg d'hydrocortisone afin de ramener les taux de cortisol des sujets à leur niveau de base.

Les résultats montrent que le traitement à la métyrapone diminue significativement le rappel différé, comparativement au placebo, tandis qu'une administration d'hydrocortisone annule les effets de la métyrapone et ramène les capacités mnésiques à leur niveau optimal de fonctionnement. Ces résultats suggèrent que les effets des GC sur la mémoire humaine suivent une courbe en forme de U-inversé et que des concentrations optimales sont nécessaires au fonctionnement adéquat de la mémoire. Ces données sont en accord avec les effets optimaux d'une concentration modérée de GC sur la potentialisation à long terme au sein de l'hippocampe.

En résumé, les études nous montrent que des variations aiguës ou à court terme des niveaux de GC exercent une influence biphasique sur les capacités d'apprentissage et de mémoire dépendante de l'intégrité de l'hippocampe. Chez le rat, plusieurs travaux ont attribué un rôle majeur au ratio d'occupation des récepteurs aux GC (*MRJGR*) à cette réponse biphasique. Selon cette hypothèse, le fonctionnement cognitif est amélioré lorsque la majeure partie des récepteurs MR et seulement une faible proportion des récepteurs GR sont occupées (au-dessus de la courbe). Par contre, quand les taux circulants de GC sont bas ou élevés (aux extrémités de la courbe), le ratio d'occupation des récepteurs *MRIGR* est faible et les performances cognitives seront altérées

1.2.3.3 L'hypercorticisme, le lobe frontal et la mémoire de travail

La mémoire de travail est un système actif de maintien et de traitement de l'information. De nombreux travaux montrent qu'une lésion de l'aire dorsolatérale du cortex préfrontal provoque, chez l'humain, une atteinte de la mémoire de travail. Des données neuropsychologiques appuient ces travaux.

Par exemple, on peut observer chez des patients qui ont une lésion de l'aire dorsolatérale du cortex préfrontal une forte sensibilité à l'interférence cognitive qui peut se mesurer par des performances faibles à des tâches, telles que le Wisconsin Card Sorting Test, qui nécessitent l'inhibition d'une réponse saillante et le maintien en mémoire de travail de la réponse adéquate.

Des travaux récents associent maintenant des troubles de la mémoire de travail à une exposition aiguë aux GC. En fait, la mémoire de travail semble être plus sensible que la mémoire déclarative aux impacts d'une administration aiguë et à court terme de GC. À titre d'exemple, Young, Sahakian, Robbins et Cowen (1999) [116] ont administré, pendant 10 jours (2x/jour), à des jeunes hommes volontaires des capsules de 20 mg d'hydrocortisone ou un placebo. Leurs résultats ont montré que l'ingestion de cortisol s'accompagne d'une diminution des performances à des tâches cognitives sensibles à une atteinte des lobes préfrontaux (e.g. l'utilisation de stratégies appropriées à une tâche de mémoire de travail spatiale).

Des résultats similaires ont été obtenus par Lupien et al. (1999) [117]. Dans cette étude, 40 jeunes volontaires ont reçu, pendant 100 minutes, une injection d'hydrocortisone (40 f-lg/kg/hr, 300 f-lg/kg/hr, 600 f-lg/kg/hr) ou un placebo. Pendant l'injection, les participants ont complété des épreuves de mémoire de travail (l'épreuve de Sternberg une technique de surapprentissage de plusieurs séries de chiffres présentées visuellement), de mémoire déclarative (le rappel de 12 paires de mots associés) et de vigilance (le CPT).

Leurs résultats ont montré que pendant la période d'injection, la performance à la tâche de mémoire de travail est significativement réduite, tandis que celles qui mesurent la mémoire déclarative ainsi que la vigilance demeurent intactes. De plus, l'analyse des données appuie un effet dose-réponse des GC sur la mémoire de travail.

Ainsi, les résultats de ces trois études suggèrent que chez les jeunes adultes, la mémoire de travail est plus sensible que la mémoire déclarative aux effets délétères d'une administration aiguë d'hydrocortisone, ce qui soutient l'idée que les GC ont un impact significatif sur le fonctionnement des lobes frontaux.

Plus spécifiquement, à la suite d'une administration de cortisol, leurs participants ont présenté une diminution de performance à une tâche de mémoire déclarative, tandis que celle à une tâche de mémoire de travail est demeurée inchangée. La variabilité au sein de l'ensemble de ces résultats, qui sont parfois même contradictoires, peut découler de différences méthodologiques telles que la nature (verbale ou visuelle) et la complexité des tâches mnésiques utilisées, les doses de GC administrées ainsi que la durée d'exposition aux stéroïdes.

1.2.3.4 L'hypercorticisme d'origine endogène et la cognition

Dans la section précédente, les effets d'une administration de GC sur les processus cognitifs d'individus sains ont été décrits. Maintenant, l'attention se portera sur les impacts au sein du fonctionnement cognitif d'une augmentation des niveaux endogènes de GC dans des conditions telles que l'exposition à un stress, le vieillissement et les états dépressifs.

a) Le stress, les GC et la cognition

Les GC sont relâchés lors d'une situation stressante. En fait, le stress en agissant sur le système hypothalamo-hypophysaire, est un déclencheur naturel de la libération des GC dans le sang.

Le stress est donc fréquemment utilisé comme modèle expérimental de l'effet de l'hypercorticisme sur la cognition. Afin d'évaluer en laboratoire les effets d'un stress psychologique modéré sur la relâche de GC et le fonctionnement cognitif chez l'humain, Kirschbaum, Pirke, & Hellhammer (1993) [118] ont développé l'épreuve du *Trier Social Stress Test* (TSST). Les sujets soumis au TSST doivent discourir à propos d'un sujet neutre et résoudre des problèmes d'arithmétiques en public.

De nombreuses études qui ont utilisé le TSST ont montré que cette procédure expérimentale entraîne des changements significatifs des paramètres cardiovasculaires, de plusieurs axes endocriniens, y compris l'axe HHS, ainsi que des perceptions subjectives du niveau de stress.

Généralement, lorsque les participants sont soumis au TSST avant l'apprentissage ou avant le rappel d'une liste de mots, des niveaux élevés de cortisol sont associés à des performances réduites lors du rappel d'items à valence émotionnelle neutre.

Il a été suggéré que les GC relâchés par l'organisme soumis à une situation stressante telle que le TSST seraient l'un des éléments responsables des effets délétères du stress sur la mémoire. Par contre, d'autres études n'ont montré aucun effet du TSST sur le rappel d'information neutre et suggèrent qu'un stress aigu n'entraîne aucun effet mesurable sur le fonctionnement mnésique chez une personne. L'heure de la journée (le matin ou à la fin de l'après-midi) ainsi que les niveaux circulants de cortisol au moment où l'événement stressant survient pourraient être des facteurs importants dans la compréhension des effets d'une élévation des GC sur les performances mnésiques de matériel neutre à la suite d'un stress.

En effet, puisque la relation entre les niveaux de GC et la mémoire suit une courbe en forme de U inversé, il est proposé que la venue d'un événement stressant -et l'augmentation des taux de GC qui en découle -altère les performances mnésiques le matin, alors que les taux de cortisol sont élevés en raison des variations circadiennes de sa sécrétion, tandis qu'en fin d'après-midi, un même stress serait sans conséquence sur les performances mnésiques. En résumé, des taux de GC physiologiquement bas faciliteraient le rappel d'information, alors que des taux élevés nuiraient à la mémoire.

b) La dépression, les GC et la cognition

Des personnes souffrant de certaines maladies psychiatriques, comme la dépression et l'anxiété, peuvent également avoir des concentrations de base élevées de GC. On sait qu'un pourcentage élevé de patients déprimés a un fonctionnement perturbé de l'axe HHS qui s'exprime par une élévation des niveaux de base de cortisol sanguin ainsi que par une réponse anormale du cortisol plasmatique au test de suppression à la dexaméthasone (Thase et al. 1996) [119].

De plus, on reconnaît que les patients déprimés dont le fonctionnement de l'axe HHS est perturbé montrent des déficits particulièrement sévères de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives.

En fait, les résultats des évaluations neuropsychologiques des patients déprimés suggèrent un profil de troubles cognitifs très comparable à celui observé lors d'une atteinte de type frontal. Rubinow, Post, Savard et Gold (1984) [120] ont montré qu'il existait une corrélation positive entre les concentrations moyennes de cortisol libre urinaire et le nombre d'erreurs à une tâche de catégorisation chez des patients déprimés. Wolkowitz et al. (1990) [121], quant à eux, ont montré que des patients déprimés avec une réponse anormale de suppression du cortisol à la dexaméthasone, commettaient un plus grand nombre de fausses reconnaissances à une tâche de mémoire verbale comparativement à des sujets contrôles.

Plus récemment, il a été mis en évidence, chez des patients souffrant de dépression majeure une corrélation négative entre les scores à des tâches d'apprentissage et de mémoire et les concentrations plasmatiques moyennes de cortisol. Aujourd'hui, la question de savoir si les troubles cognitifs qui accompagnent la dépression résultent d'un mécanisme cognitif général, tel que l'attention n'est toujours pas résolue. Néanmoins, les difficultés cognitives semblent plus sévères lorsque la tâche à accomplir nécessite un effort cognitif soutenu de la part du patient.

Bien que le facteur neurobiologique probablement «responsable» des troubles cognitifs associés à la dépression soit une hyperactivité de l'axe HHS, cette question est encore débattue et certains auteurs suggèrent plutôt comme principale cause une atrophie de l'hippocampe.

Afin d'appuyer leur position, ils évoquent le fait que fréquemment, les troubles cognitifs persistent à la suite d'un retour à la normale du fonctionnement de l'axe HHS et de la rémission de la dépression.

De plus, ils proposent que des dommages permanents causés aux cellules hippocampiques, à la suite d'une exposition prolongée aux GC pendant la dépression, expliquent la persistance des déficits cognitifs chez des patients dont les symptômes affectifs sont résolus.

Des niveaux élevés de GC dans la dépression peuvent aussi endommager le fonctionnement de l'amygdale et du cortex préfrontal. En fait, ces auteurs suggèrent que l'entrave causée aux connexions bilatérales entre la formation amygdalo-hippocampique et les circuits fronto-sous-corticaux, par des taux élevés de cortisol, contribue aux difficultés affectives, cognitives et comportementales des patients déprimés.

1.2.3.5 Les manifestations cognitives du SC

Dans la section précédente, les impacts sur le fonctionnement cognitif d'une augmentation des niveaux endogènes de GC dans des conditions telles que suggèrent que le fonctionnement cognitif des patients déprimés est caractérisé par une diminution de la vitesse de traitement de l'information. L'exposition à un stress, le vieillissement et les états dépressifs ont été décrits. Dans cette section, les troubles cognitifs rencontrés dans le SC seront revus.

Des composantes cognitives font partie intégrante du SC où plus du tiers des malades atteints présentent des dérèglements graves ou modérés. Les déficits graves les plus souvent observés touchent les fonctions mnésiques, psychomotrices et visuospatiales.

Il a été évalué à l'aide d'une batterie neuropsychologique (*Michigan Neuropsychological Test Battery*) une série de 35 patients avec le SC (30 d'eux avec la MC). Leurs résultats indiquent que les déficits sont généralement plus fréquents et plus graves dans le domaine des habiletés visuospatiales comme la mémoire visuelle et les habiletés visuospatiales et visuo-constructives.

Selon Smith (1979) [122], les sujets avec un SC présentent un profil cognitif similaire à celui retrouvé chez certains patients qui ont une encéphalopathie (p. ex., une infection cérébrale ou une atteinte anoxique), à savoir une atteinte bilatérale diffuse avec une meilleure préservation des fonctions du langage et du raisonnement verbal.

D'autres travaux sur les aspects cognitifs associés au SC révèlent aussi que des déficits de la mémoire, de l'attention et de la perception visuelle sont associés à un dérèglement hormonal. Starkman et ses collaborateurs (1986) [123] ont questionné 23 patients avec le SC et leurs résultats révèlent que 66% de leur échantillon rapporte des difficultés de concentration et que 83% rapporte des troubles de la mémoire.

De plus, la sévérité des troubles cognitifs était positivement corrélée avec les niveaux endogènes de cortisol et d'ACTH.

Plus tard, en utilisant des sous-tests tirés de l'échelle de mémoire de Wechsler, Starkman et al. (1992) [102] ont montré un déficit des fonctions mnésiques verbales et visuelles, tant à l'encodage initial qu'au rappel différé chez la majorité de leurs patients avec un SC - résultats qui ont été confirmés par la suite.

En effet, Mauri et al. (1993) [124], dans une étude auprès de patients atteints de la MC, ont aussi mis en évidence certains déficits cognitifs. Dans leur étude, les patients avaient des performances significativement plus faibles aux tests des histoires logiques et aux dessins de l'échelle de mémoire de Weschler (WMS), tant en rappel immédiat que différé, à l'épreuve d'empan inverse, et à l'épreuve de substitution de symboles. Il n'y avait cependant aucune distinction par rapport à la norme quant aux résultats des autres épreuves (apprentissage de listes de mots, blocs de Corsi, matrices progressives de Raven en couleur, sous-test de similarités du WAIS, épreuves d'arabisation, parcours A et B, épreuve de fluence verbale ou tâche visuo-perceptuelle de complétion d'images). Mauri et collègues (1993) [124] en avaient conclu à un déficit la mémoire verbale, mais également au plan de la mémoire visuo-spatiale et des fonctions de l'attention.

Martignoni et al. (1992) [125], quant à eux, ont évalué 24 patients avec le SC et ont montré des déficits significatifs dans le rappel d'histoires logiques, à la fois immédiat et différé, dans la reproduction visuelle ainsi que dans la mémoire de travail verbale (mesurée avec une épreuve d'empan) et visuelle (mesurée avec une épreuve de substitution de symboles). Par contre, Dom et Cerrone (2000) [126] n'ont trouvé aucune différence significative entre les performances des patients SC et celles de sujets contrôles à l'ensemble des sous-tests du WAIS-R ainsi qu'aux trois échelles de quotient intellectuel (QI).

Plus récemment, la contribution de notre équipe à cette problématique des déficits cognitifs associés aux états d'hypercorticisme a été de montrer, chez des sujets atteints de SC avant correction de l'hypercorticisme, que les fonctions les plus affectées, en comparaison à des participants sains, appariés un à un sur des variables socio-démographiques, étaient celles qui se rapportent au traitement de l'information visuospatiale (mémoire visuelle, jugement d'orientation, représentation). De plus, nous avons aussi montré qu'il existait des déficits d'attention et de langage. Par exemple, dans une tâche d'attention sélective, les patients avec SC commettent plus d'erreurs que les sujets contrôles.

Les performances à une épreuve de fluidité verbale sont aussi significativement réduites chez ces patients.

En somme, ces résultats suggèrent une symptomatologie frontale et confirment l'impact des GC sur des structures cérébrales extra hippocampiques.

1.3 Réversibilité des effets de l'hypercorticisme dans le SC

Contrairement à la plupart des manifestations physiques du SC qui disparaissent lorsque l'excès de sécrétion de cortisol est aboli, jusqu'à maintenant, la question de la réversibilité des effets délétères des GC sur le volume cérébral, le métabolisme du cerveau ainsi que le fonctionnement cognitif après la correction de l'hypercorticisme demeure sans réponse claire.

Cette question est néanmoins capitale compte tenu du fait que l'hypercorticisme corrigé peut toujours s'accompagner de difficultés de nature fonctionnelle/psychosociale ainsi qu'une diminution du sentiment de bien-être. En fait, Heald et al. (2004) [127] ont révélé que les patients atteints du SC rapportent une altération significative de leur bien-être psychologique et de leur fonctionnement psychosociales plusieurs années après la correction de l'hypercorticisme.

De plus, les patients SC seraient plus atteints comparativement à des patients ayant été opérés afin d'exciser un autre type de tumeur hypophysaire. Très récemment, Lindsay, Nansei, Baid, Gumowski et Nieman (2006) [128] a montré que le SC est associé à une altération de la qualité de vie relative à la santé, mesurée à l'aide du questionnaire HRQL (Health-related quality of life), et que cette altération ne se résorbe que partiellement après la correction de l'hypercorticisme. Selon ces auteurs, déterminer les facteurs modifiables qui entravent la réversibilité totale de la détérioration de la qualité de vie relative à la santé pourrait aider à réduire le fardeau physique et psychosocial du Sc.

Parallèlement à ces travaux, il a été rapporté un rétablissement physique chez 95,6% de leurs patients atteints du SC quelques années après un traitement chirurgical efficace ainsi qu'une restauration des capacités fonctionnelles chez 93,3% de leur échantillon. Par contre, 26,7% des patients ne rapporte aucune amélioration de leur condition psychologique.

Récemment, Khiat, Bard, Lacroix et Boulanger (2000) [129] se sont intéressés à la réversibilité des changements métaboliques mesurés par IRM dans les zones thalamique et frontale chez 10 patients atteints du SC dont les taux de GC étaient corrigés depuis au moins 6 mois. Tel que mentionné plus tôt, le signal de Cho est diminué chez les patients SC avant traitement par rapport aux sujets sains.

Après un traitement de l'hypercorticisme, le signal de Cho est significativement restauré dans les régions thalamique et frontale. Ces résultats sont interprétés par une levée de l'inhibition de la phospholipase A2 -qui dégrade la phosphatidylcholine -causée par le cortisol.

En 1977, Heinz et al. [130] avaient déjà mis en évidence, au scanner, une atrophie du cortex cérébral et du cervelet chez un garçon de 9 ans avec le SC; réversible à la suite d'une normalisation des concentrations de Ge. Plus tard, Starkman et al. (1999) [131] se sont aussi intéressés à la réversibilité de l'atrophie cérébrale suite à la correction des niveaux de GC chez des patients atteints du Se. Leurs résultats montrent une augmentation de 10% du volume de la formation hippocampique après un traitement chirurgical de la condition d'hypercorticisme.

Cette augmentation est significativement corrélée avec la diminution des niveaux de cortisol urinaire. De plus, bien qu'ils ne relèvent pas de changement significatif pour les mesures des noyaux caudés, ils observent une tendance vers une augmentation du volume de ces structures sous-corticales. En 2002, Bourdeau et al. [132] ont évalué 22 patients SC environ 40 mois après l'obtention d'un état d'eucorticisme. Ils notent un retour vers la normale des indices d'atrophie intéressant le diamètre du troisième ventricule ainsi que des noyaux caudés.

Très récemment, Hook et al. (2007) [133] ont obtenu des mesures des volumes de la formation hippocampique ainsi que de la tête des noyaux caudés pendant la phase active de la MG et un an après la correction chirurgicale des niveaux de cortisol. Leurs résultats ont montré une augmentation significative du volume de la formation hippocampique à la suite du traitement, tandis que le volume des noyaux caudés est demeuré inchangé.

En ce qui concerne la réversibilité des troubles affectifs et cognitifs dans le SC, quelques études s'y sont intéressées suite au retour à la normale des niveaux de Ge. Sur le plan affectif, Starkman et al. (1986) [123] rapportent que suite à la connexion des niveaux de cortisol, les symptômes de dépression disparaissent chez les patients atteints du SC. Ces résultats ont été confirmés par Dom et al. (1997) [134] qui ont suivi une cohorte de 29 patients jusqu'à un an après le traitement ainsi que par Forget et al. (2002) [135] qui rapporte chez leurs patients SC une amélioration significative des scores de l'index de dépression de Beck 12 mois après le retour à la normale des niveaux de cortisol.

Par contre, Hook et al. (2007) [133] ne note aucun changement significatif des scores à l'échelle de dépression du SCL-90 chez leurs patients avec la MC une année et demi après le traitement chirurgical. Au plan du fonctionnement intellectuel, Varney, Alexander et MacIndoe (1984) [136] notent une résorption des symptômes de démence suite à l'arrêt d'un traitement aux stéroïdes (prednisone et cortisone) chez des patients âgés. Toujours au plan cognitif, Mauri et al. (1993) [124] ont montré une amélioration significative des performances aux épreuves de mémoire verbale, d'empan direct et de substitution de symboles chez 8 patients atteints du SC six mois après un retour à la normale des taux de cortisol.

Dans cette étude, il n'y a cependant pas eu de changements de performance à la majorité des épreuves administrées.

Martignoni et al. (1992) [125] ont aussi rapporté chez sept de leurs vingt-quatre patients atteints du SC une amélioration de la mémoire verbale après un traitement chirurgical. Par contre, l'amélioration a été notée dans seulement deux des onze tâches cognitives.

Plus récemment, Hook et al. (2007) [133] ont montré des améliorations significatives à une tâche de mémoire verbale ainsi qu'à une épreuve de fluidité verbale un an après la connexion chirurgicale des concentrations de cortisol chez des patients avec la Me. Cependant, aucun changement n'est survenu à une tâche d'attention. De plus, l'amélioration du rappel en mémoire verbale était associée à une diminution des niveaux de Ge.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats suggère que certains des effets délétères de l'hypercorticolémie prolongée, sur le fonctionnement cognitif, sont potentiellement réversibles un an après le traitement du SC.

En revanche, trois études n'ont montré aucune amélioration dans le fonctionnement cognitif de patients atteints du SC suite à la correction des niveaux de GC. Premièrement, Dom et Cerrone (2000) [126] ont comparé les performances cognitives au WAIS-R de 33 patients avec le SC avant et 12 mois après un traitement de l'hypercorticisme.

L'ensemble des résultats ne révèle aucune amélioration statistiquement significative du fonctionnement cognitif post-traitement. À l'aide d'une large batterie couvrant l'ensemble des fonctions cognitives, Forget et al. (2002) [135] ont évalué 13 patients atteints du SC, un an après le retour à la normale des niveaux de cortisol.

La réévaluation neuropsychologique démontre qu'à l'exception d'une épreuve d'organisation visuelle, l'ensemble des performances cognitives demeure inchangé. Plus récemment, Merke et al. (2005) [137] ont procédé, chez onze enfants atteints du SC (âgés entre 8 et 16 ans), à une évaluation neuropsychologique pendant la phase active et un an après la correction de l'hypercorticisme.

Avant le traitement, ces enfants obtiennent un quotient intellectuel comparable à celui d'un groupe contrôle. Par contre, un an après la correction de l'hypercorticisme, les résultats révèlent une réduction significative de leur quotient intellectuel global ainsi qu'une diminution de leur rendement académique. En somme, l'ensemble de ces données suggère que la correction de l'hypercorticisme n'est pas nécessairement corrélée avec l'amélioration à court terme des fonctions cognitives.

2. COMPLICATIONS PSYCHIATRIQUES LIEES A UNE CORTICOTHERAPIE

Cette seconde partie de la bibliographie concerne les articles publiés sur les effets psychiatriques liés à une corticothérapie. La différence qui peut être notée entre l'hypercorticisme endogène et exogène, est que l'on observe plus d'état hypomane lors d'une corticothérapie que dans le syndrome de Cushing.

2.1 Épidémiologie

Dès le milieu du XXème siècle, en 1952, Rome et Braceland [138] avait remarqué des troubles psychiatriques suite à des corticoïdes. Ils suggéraient que ses réactions étaient la conséquence d'un stress régulier ayant favorisé la décompensation. Depuis, plusieurs publications s'y sont intéressées afin de constater que les effets secondaires psychiatriques au cours de la corticothérapie sont fréquents. Deux grandes méta-analyses (Lewis et Smith [139], Naber et al [140]) ont constaté que des réactions graves sont survenus dans près de 6% des patients, et des réactions d'intensité légère à modérée, se sont produits chez environ 28%.

Les troubles en général retrouvés sont la confusion, les troubles de l'humeur, des atteintes cognitives, les troubles du sommeil à type d'insomnie et des troubles du comportement à type d'agitation, ainsi que des délires francs voire même de véritables psychoses définissant les psychoses stéroïdiennes [139].

Les effets indésirables les plus courants lors d'une thérapie de courte durée de corticoïdes sont l'euphorie et l'hypomanie. Inversement, un traitement de longue durée a tendance à induire des symptômes dépressifs.

Le dosage est directement corrélé à l'incidence des effets indésirables mais n'est pas lié au temps, à la gravité ou à la durée de ces effets.

Ni la présence ou l'absence de réactions antérieures n'est prédictif des effets secondaires lors d'une corticothérapie.

La majorité des troubles psychiatriques cortico-induits sont fréquemment présents au début du traitement et généralement résolutive suite à une réduction de la posologie ou à l'arrêt des corticoïdes.

Les effets neuropsychiatriques secondaires aux corticostéroïdes sont complexes, imprévisibles et souvent graves.

On décrit ainsi deux types de gravités dans les effets secondaires psychiatriques que nous allons énumérés ci-dessous.

2.2 Les réactions légères à modérées

Nous caractérisons des réactions légères à modérées celles représentant les changements d'humeur ou de comportement qui n'atteignent pas le niveau d'un trouble psychiatrique caractérisé. Leurs fréquences de survenue sont extrêmement élevées, elles sont évaluées de 28 à 75% [141, 142,143]. Pour certains auteurs, leur survenue serait même souhaitable [141, 144], en tant que reflet d'une imprégnation correcte de l'organisme par les glucocorticoïdes. Ils réalisent un état de subexcitation, un état euphorique, avec une logorrhée, une disparition de la sensation de fatigue, un sentiment subjectif de facilitation intellectuelle et une insomnie modérée bien tolérée [141, 142, 143, 144, 145, 146, 147]. Les examens psychométriques, lorsqu'ils sont pratiqués, objectivent une légère baisse de l'efficacité intellectuelle contrastant avec le vécu subjectif des patients. Elles incluent également l'agitation, l'anxiété, l'irritabilité, la léthargie et une labilité thymique.

Certains auteurs ont tenté de définir une phase prodromique ou les symptômes d'alarme. Leur observation doit faire craindre la survenue de complications graves. Ainsi, Trois types de signes sont observés [141, 144] :

- l'apparition de manifestations anxieuses et/ou dépressives (avec risque suicidaires) ;
- l'aggravation des signes d'imprégnation, annonçant une décompensation sur un mode maniaque : l'insomnie s'accroissant, une excitation et une euphorie prenant un aspect franchement pathologique ;
- l'apparition de discrets symptômes confusionnels.

2.3 Réactions sévères

Suivant l'exemple de Smyllie et Connolly [148] qui en 1968 ont défini une réaction sévère comme «suffisamment graves pour nécessiter des conseils et un traitement psychiatrique», nous définissons une réaction sévère comme une constellation de symptômes majeurs compatible avec un trouble affectif, un trouble psychotique ou une confusion. Les accidents sévères sont beaucoup plus rares à ceux des réactions légères. Leur fréquence varie de 0.8 à 10% [141, 142, 143, 144] des patients. Les cas les plus fréquemment rapportés sont des troubles psychiatriques cortico-induits d'ordre affectif, comprenant l'état maniaque (22%), la dépression (32%) et les états mixtes (15%), avec l'expression d'idées suicidaires avec de véritable risque de passage à l'acte [139].

Bien que les troubles de l'humeur surviennent dans la grande majorité des cas, il peut apparaître une psychose franche (11%) définie par une psychose stéroïdienne [139, 140, 149, 150,]. Les aspects cliniques sont difficilement systématisables, les psychoses cortisoniques se caractérisant par leur polymorphisme, leur caractère fluctuant et leur grande variabilité inter et intra individuelle. La psychose stéroïdienne s'exprime par des états oniroïdes avec des hallucinations, des états de dépersonnalisation, de mégalomanie et des délires de jalousie.

La question du risque suicidaire est loin d'être négligeable. Il est important d'y être vigilant et d'interroger les patients sur la question du risque suicidaire [151]. Parmi les patients atteints de trouble affectif cortico-induit, on note 33% avec des idées suicidaires. Lewis et Smith [139] ont constaté que 2 des 79 patients étudiés avaient des perturbations sévères de l'humeur allant jusqu'à des idées suicidaires.

Bräunig et al [152] ont retrouvé parmi 150 patients présentant un trouble affectif cortico-induit, 26 patients ayant des tendances suicidaires, dont 15 avec des idéations suicidaires, 8 avec tentative de suicide, et 3 qui sont décédés de suicide.

2.4 Déficits cognitifs

Les déficits cognitifs, notamment déclaratifs ou des déficits de mémoire verbale, ont été bien documentés aussi bien à court terme qu'à long terme de la corticothérapie.

Des déficits au cours du traitement à court terme sont compatibles avec un dysfonctionnement de l'hippocampe et se produisent avec une atrophie réversible des carences neuronales de l'hippocampe [153, 154]. Le déficit de la mémoire déclarative apparaît après seulement 4 à 5 jours de thérapie par dexaméthasone ou de prednisone [107]. Ces troubles semblent être doses dépendantes et réversibles à l'arrêt du corticostéroïde.

Des troubles cognitifs plus sévères à type de démence intitulée démence stéroïdienne ont été également décrits [155, 156]. Dans une étude sur les psychoses stéroïdiennes, Hall et al [157] ont notifié une distractibilité dans 79% des cas et des troubles de la mémoire intermittents dans 71%. Des troubles de la mémoire persistants ont été suggérés dans 7% des démences cortico-induites.

Peu d'études de fond ont porté sur les réponses des enfants aux corticoïdes. Dans la série de cas d'enfants atteints de maladies telles que l'asthme et de syndrome néphrotique, jusqu'à 50% de ceux recevant des glucocorticoïdes par voie orale ont eu des effets indésirables au niveau comportemental et thymique [158]. Tout comme les adultes, les enfants recevant une corticothérapie ont affiché des niveaux élevés de dépression et d'anxiété [159], ainsi que les augmentations de l'insomnie, de pleurs, d'irritabilité, d'une asthénie, une agressivité et de trouble de l'attention [160]. Dans une étude récente, 16 cas d'enfants ont présenté une psychose sous corticoïdes [161].

Chez certains patients, il peut avoir une répétition des troubles psychiatriques. Un groupe restreint de patients ont eu des réactions récurrentes psychiatriques aux corticostéroïdes. C'est le cas de l'étude menée par Wada et al. [162] qui ont décrit 9 patients présentant des symptômes récurrents. Ils ont constaté que les patients avec les troubles de l'humeur corticoinduits répétés avaient une prévalence élevée de caractéristiques thymiques, avec 6 des 9 patients qui développent des troubles affectifs tel que les dépressions graves, les états maniaques ou mixtes.

2.5 Les Facteurs de risques

La dose de corticoïdes est le facteur de risque le plus important pour le développement de symptômes psychiatriques. Le Boston Collaborative Drug Surveillance Program [163] a suivi 676 patients hospitalisés consécutivement ayant reçu un traitement de prednisone et ils ont enregistré à 1,3% (6 / 463) l'incidence des troubles psychiatriques chez les patients recevant 40 mg / j ou moins, 4,6% (8 / 175) l'incidence chez les patients ayant reçu de 41 à 80 mg / j, et 18,4% (7 / 38) chez les patients recevant plus de 80 mg / j. Fait intéressant, la dose ne permet pas de prédire l'apparition, la gravité, le type ou la durée de symptômes [164,165].

Ni les troubles psychiatriques cortico induits précédemment, ni un traitement antérieur ayant entraîné de telles perturbations prédit les futures réponses au traitement. De même, des antécédents de maladie psychiatrique ne permettent pas de prédire [166].

Aucun groupe d'âge particulier ne semble être à risque accru [150, 139]. Pour certains auteurs, les femmes semblent être un facteur de risque sensiblement plus important d'apparition de troubles psychiatriques que chez les hommes [150].

2.6 Chronologie des effets secondaires

Les troubles psychiatriques peuvent survenir à tout moment pendant une corticothérapie, dont presque immédiatement après l'initiation et même après l'arrêt du traitement. Cependant, la plupart se produisent tôt dans l'évolution thérapeutique. Dans une série d'étude prospective de 14 patients, Hall et al [157] ont constaté que 86% (12 / 14) des patients ont développé des effets indésirables psychiatriques au sein de la première semaine de traitement.

Lors d'un examen de 70 patients, Lewis et Smith [139] ont trouvé un délai moyen de survenue de 11,5 jours, avec 39% de troubles survenant durant la première semaine, 62% dans les 2 semaines, et 83% dans les 6 semaines suivant l'instauration du traitement.

2.7 Abus et dépendances aux corticoïdes

Plusieurs études décrivent un abus ou une dépendance aux corticostéroïdes suite à l'euphorie que ces médicaments peuvent induire et du sentiment de facilitation intellectuelle que comporte le syndrome d'imprégnation. Ces situations concernent les patients ayant eu généralement des prescriptions à forte dose par voie orale ou intraveineuse, mais au moins 1 cas d'abus par dexaméthasone en spray nasal a été reporté. La plupart des cas d'abus de corticoïdes ont été décrits chez des patients ayant des antécédents psychiatriques ou de dépendance à des drogues ou d'alcool.

La pharmacodépendance aux corticoïdes inclut aussi un syndrome de sevrage, qui justifie un arrêt progressif de toute corticothérapie. Des manifestations psychiatriques de sevrage sont décrites : épisode anxieux ou dépressif, état d'agitation voire des réactions psychotiques brèves [167, 168, 169].

2.8 Prise en charge

Les troubles psychiatriques qui résultent de la corticothérapie se résolvent couramment lentement après l'arrêt ou la réduction du dosage du médicament [170]. La durée des symptômes est très variable. Les patients atteints de délire récupèrent généralement en quelques jours, alors que ceux présentant un trouble affectif mettent généralement plus d'une semaine pour revenir à l'état normal [171, 172]. La disparition des signes de dépression, d'hypomanie ou d'état maniaque peut aller jusqu'à 6 semaines après l'arrêt des corticoïdes .

2.8.1 Arrêt ou diminution des corticoïdes

Le traitement initial des troubles psychiatriques cortico-induits doit commencer par la cessation de la corticothérapie ou la réduction de la posologie. Si l'arrêt n'est pas une option réalisable, la posologie doit être initialement réduite à 40 mg d'équivalent prednisone par jour, suivie d'une réduction à une dose physiologique de 7,5 mg d'équivalent prednisone par jour [173]. Bien que la réduction ou l'arrêt de la corticothérapie est le pilier du traitement pour les réactions psychiatriques cortico induits, la prudence est recommandée lorsque l'on procède à des réductions substantielles ou rapide des corticoïdes, en particulier pour les patients recevant une corticothérapie à long terme et des traitements à forte dose.

Une réduction inappropriée peut entraîner 3 types de difficultés :

- _ (1) la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec la possibilité d'une insuffisance surrénalienne secondaire,
- _ (2) la réapparition de la maladie pour laquelle le traitement a été initié,
- _ (3) d'un syndrome de sevrage du corticostéroïde caractérisée par des symptômes d'insuffisance surrénalienne mais avec une fonction normale de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Une diminution appropriée dégressive est essentielle et devrait être fondée sur la posologie totale, la durée de la thérapie, et le type de corticostéroïdes. La suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le syndrome de sevrage de corticoïdes sont caractérisés par une léthargie, une sensation de malaise, une humeur dépressive, une anorexie, des nausées, des myalgies et des arthralgies. Lorsque les corticostéroïdes sont totalement arrêtés, la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le syndrome de sevrage de corticoïdes peuvent être distingués que par des tests biochimiques. Dans ce cas, le test de stimulation au synacthène est utilisé pour évaluer l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

2.8.2 Traitement par les psychotropes

Pour les patients qui ne tolèrent pas l'arrêt des corticoïdes ou à une réduction de la dose ou qui développent un trouble affectif, une psychose, une forte agitation, ou d'autres symptômes plus urgents, un traitement psychotrope est indiqué.

Myriad rapporte des cas qui ont montré à des degrés divers des succès thérapeutiques avec les thymorégulateurs, comprenant le lithium [174, 175, 176, 177], la carbamazépine [178], et l'acide valproïque [179,180] pour les troubles de l'humeur.

La littérature donne des critiques mitigées sur l'utilisation des antidépresseurs tricycliques pour la gestion des effets indésirables psychiatriques cortico-induits. Certains rapports ont indiqué que la doxépine [174], l'imipramine [181], et l'amitriptyline [178] ont contribué à améliorer l'humeur dépressive. D'autres décrivent une exacerbation des symptômes aigus d'agitation et de l'humeur avec des antidépresseurs tricycliques et recommandent d'éviter leur utilisation. A cela, il est important de préciser que pour les états mixtes, l'indication des antidépresseurs n'est pas conseillée. Elles peuvent également potentialiser les états d'agitations dans ce type de trouble thymique.

Trois études ont décrit l'amélioration des symptômes dépressifs avec l'administration des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) chez les patients recevant une thérapie à long terme de corticostéroïdes. La fluoxétine [182] a été prescrite chez des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren et la sertaline [183] chez des patients atteints d'une hépatite chronique. La venlafaxine a également montré son efficacité dans les dépressions cortico-induites [184].

Dans une étude concernant le traitement de la psychose stéroïdienne, Davis et al [185] a constaté que les neuroleptiques, généralement à faible dose, conduisaient à la résolution rapide des symptômes chez 24 (83%) des 29 patients. Un tiers a répondu dans les 3 jours, 60% en une semaine, et 80% dans les 2 semaines.

Les antipsychotiques atypiques induisent bien moins de syndromes extrapyramidaux que les antipsychotiques typiques et sont recommandés comme traitement de première ligne. Dans une étude, Brown et al [186] a noté l'efficacité de l'olanzapine sur 11 (92%) des 12 patients non hospitalisés traités pour des symptômes maniaques ou mixtes.

La thérapie par sismothérapie, s'est révélée utile dans le traitement des psychoses dysthymiques graves résistantes à la pharmacothérapie. Dans la plupart des cas, les symptômes ont rapidement disparu après les électroconvulsothérapies [139].

2.8.3 Traitement préventif

Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'un traitement prophylactique des effets indésirables psychiatriques associés à un traitement au long cours de corticostéroïdes. Ils notent une efficacité du lithium [187], la chlorpromazine [188], de l'acide valproïque [189], la gabapentine [190], et lamotrigine [191]. Falk et al [187] ont traité 27 patients de façon empirique avec le lithium en même temps qu'une thérapie par corticoïdes dans la sclérose en plaques et la névrite rétro bulbaire. Aucun des 27 patients n'a développé un trouble thymique, tandis que 6 (14%) des 44 patients revus rétrospectivement ayant reçu un traitement identique, mais sans traitement prophylactique par le lithium ont développé un trouble thymique.

L'éducation et l'information des patients sur les effets indésirables potentiels et de préciser leurs effets, à chaque rencontre avec un patient, permet d'améliorer l'intervention précoce des réactions indésirables psychiatriques cortico-induits.

Pour illustrer ce point, Reckart et Eisendrath [192] ont recruté 8 patients atteints de maladies chroniques à une clinique de l'Université pour discuter de leur expérience sur les effets secondaires des corticoïdes. Six des 8 patients avaient développé un trouble de mémoire résiduelle et des difficultés cognitives avec des troubles de l'attention. Seulement 1 des 8 patients avaient été avertis par un médecin des éventuels effets indésirables comportementaux ou cognitifs, et 5 n'avaient pas communiqué leurs effets indésirables psychiatriques à leur médecin de peur de passer pour «fou». Il est essentiel de s'assurer lors des entretiens de suivi d'évaluer à la fois leur état thymique et cognitif. Cela peut avoir des conséquences néfastes pour le patient car elles sont susceptibles de limiter l'autonomie des patients les plus fragiles et d'entraîner une non observance thérapeutique.

En résumé, pour des troubles psychiatriques aiguës induits par des corticostéroïdes, les antipsychotiques atypiques semblent généralement les plus efficaces. Les antidépresseurs ont été efficaces dans certaines situations, mais avec un risque d'exacerber l'agitation et la psychose chez certains notamment les antidépresseurs tricycliques. Des données limitées suggèrent un rôle des antidépresseurs en traitement préventif chez les patients déprimés qui nécessitent une administration à long terme de corticostéroïdes.

2.9 Conclusion

Les troubles psychiatriques cortico-induits sont fréquents et comprennent l'hypomanie, l'état maniaque, la dépression, les psychoses et les états mixtes, des déficits cognitifs et des troubles psychiatriques mineurs (irritabilité, insomnie, anxiété, labilité de l'humeur). Chez les enfants, ces effets se manifestent essentiellement par des changements de comportement.

Les troubles psychiatriques cortico-induits ne peuvent pas être prédits. Le dosage est le plus important facteur de risque de survenue d'effets indésirables, les patients qui reçoivent moins de 40 mg / j ont un risque minime, ceux qui prennent 40 à 80 mg / j ont un risque modéré, et les patients recevant plus de 80 mg / j sont à haut risque. La plupart des patients vont développer des symptômes pendant la première semaine de traitement, et plus de 90% développeront des symptômes dans les 6 semaines. Ni le dosage, ni aucun autre facteur identifié ne prédit l'apparition, leur durée ou la sévérité du trouble psychiatrique.

La plupart des patients guérissent complètement, avec la réduction de dose ou l'arrêt du traitement par corticoïdes.

Pour ceux présentant des symptômes d'une psychose, une agressivité ou une agitation, les antipsychotiques atypiques devraient être une thérapie de première ligne, avec des améliorations attendues dans la semaine qui suit. La corticothérapie au long cours doit être maintenue à la dose minimale efficace pour les patients présentant des syndromes persistants d'ordre affectif et traités avec un ISRS pour la dépression et/ou un thymorégulateur pour les troubles thymiques. Tous les patients qui développent des troubles psychiatriques tout en prenant des corticostéroïdes doivent être évalués pour les idéations suicidaires à chaque rencontre avec le médecin.

Il est important que les cliniciens dans toutes les spécialités prennent conscience des effets potentiels psychiatriques indésirables associés aux corticostéroïdes et d'expliquer ces effets à leurs patients.

PARTIE IV : ENQUÊTE CLINIQUE SUR LES ETATS HYPOMANIAQUES SOUS CORTICOÏDES

L'objectif de cette enquête est de faire un état des lieux sur le devenir à long terme chez les patients ayant présenté un état hypomane sous corticoïdes, en partant de l'hypothèse qu'ils pouvaient être sous diagnostiqués.

Les objectifs secondaires associés de cette étude étaient :

- Une évaluation de la prise en charge par la psychiatrie de liaison,
- Et d'aborder quelques axes de réflexions pour améliorer cette prise en charge.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1 Le lieu

L'enquête s'est déroulée en hôpital de jour d'hématologie au C.H.U de Nantes et en hôpital de jour de pneumologie à l'hôpital Laënnec. Ces deux unités ont été choisies de part la place prépondérante des corticoïdes dans les choix thérapeutiques. Nous avons inclus dans l'enquête les patients diagnostiqués « hypomanie sous corticoïdes » par les psychiatres qui les avaient suivis. Le diagnostic d'hypomanie a été établi en fonction des critères de la CIM-10 choisis par le CHU de Nantes dans sa classification.

1.2 Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête observationnelle et rétrospective sur les 4 dernières années.

1.3 Population

- Critères d'inclusion :

La population étudiée était composée de patients hospitalisés à l'Hôpital de l'Hôtel Dieu et l'Hôpital Général Nord Laennec de Nantes,

- Ayant présenté un épisode hypomaniaque sous corticoïdes selon la cotation F30.0 (annexe 6) + Y42.0
- Diagnostiqué et Prise en charge par la psychiatrie de liaison.

- Critères d'exclusion :

- Les états mixtes sous corticoïdes ;
- Les états maniaques sous corticoïdes selon les critères CIM 10;
- Les états Hypomaniaques sans lien direct avec les Corticoïdes.

1.4 Eléments recueillis

* Données sociodémographiques et médicales :

Pour chaque patient, nous avons établi une fiche de recueil de données comprenant 4 parties :

- Les données administratives avec le nom, prénom, âge et le sexe des patients.
- Les éléments biographiques, comprenant les antécédents familiaux, les antécédents personnels
- L'histoire de la maladie, l'indication des corticoïdes, la durée de prescription et l'évolution des posologies.
- L'évolution globale du traitement psychotrope et la mise en place d'un suivi psychiatrique,

*Recueil des corticoïdes prescrits :

Pour chaque patient, nous avons recueilli les différents corticoïdes prescrits avec leur DCI, leur posologie, leur mode d'administration et la durée du traitement,

* Evaluation psychiatrique :

L'évaluation psychiatrique a consisté à l'utilisation de cinq échelles ciblant leur état thymique, leur profil psychiatrique sous jacent et les fonctions cognitives :

Les cinq échelles sont :

- Le Mini mental test (**MMS**) – (annexe 2)
- Young Mania Rating *Scale* (**YMRS**) – (annexe 3)
- Echelle d'hypomanie : Questionnaire de **Angst**.- (annexe 4)
- Echelle Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (**MADRS**) - (annexe 5)
- **Mini 500**

Le *mini mental state* (MMS) ou *mini mental state examination* (MMSE) ou **test de Folstein** est un test d'évaluation des fonctions cognitives et de la capacité mnésique d'une personne. Le *mini mental test* est employé à visée d'orientation diagnostique devant une suspicion de démence.

Le test consiste en une série de trente questions, de difficultés variables, réparties en six catégories :

- évaluation des capacités d'orientation dans le temps et dans l'espace ;
- des capacités d'apprentissage et de transcription des informations ;
- des capacités d'attention et de calcul ;
- des capacités de rappel des informations et de rétention mnésique ;
- des capacités de langage et d'identification ;
- de praxie constructive (c'est-à-dire la capacité d'organiser une série de mouvements dans un but précis).

Young Mania Rating Scale (YMRS)

L'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) est un instrument composé de 11 éléments visant à évaluer la sévérité de la manie.

Echelle d'hypomanie : Questionnaire de Angst.

Il s'agit d'une échelle d'autoévaluation réalisée par le patient comprenant 20 items cotés par VRAI ou FAUX. Un score égal ou supérieur à 10 équivaut à un état hypomaniaque.

La MADRS

la MADRS comprend 10 items (tristesse apparente, tristesse exprimée, tension intérieure, insomnie, perte d'appétit, difficultés de concentration, lassitude, perte de sentiments, pessimisme, idées de suicide). Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5).

Le score maximal est de 60. Le seuil de dépression est fixé à 20. C'est une échelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.

Le M.I.N.I. 500

Le M.I.N.I. (DSM-IV) est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (moyenne de 15 minutes), explorant de façon standardisée, les principaux troubles psychiatriques de l'Axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Le M.I.N.I. peut être utilisé par des cliniciens, après une courte formation.

Le M.I.N.I. 500 est divisé en modules identifiés par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostique.

_ Au début de chacun des modules (à l'exception du module « syndromes psychotiques »), une ou plusieurs question(s)/filtres correspondant aux critères principaux du trouble sont présentées dans un cadre grisé.

_ A la fin de chaque module, une ou plusieurs boîtes diagnostiques permet(tent) au clinicien d'indiquer si les critères diagnostiques sont atteints.

2. LES RESULTATS

2.1 Résultats globaux des patients initialement sélectionnés

Nous avons pu répertorier sur une période allant de 2006 à 2009 une liste de 13 patients. Pour cela, nous avons utilisé la cotation CIM-10 avec en association F30.0 pour l'hypomanie (annexe 6) + Y 42.0 pour les complications liées à la corticothérapie.

Sur les treize patients recrutés, cinq ont pu être évalués à distance de leur épisode hypomaniaque. Sur les huit autres patients, une patiente était décédée, deux ont été retiré de la liste du fait qu'il s'agissait d'un état mixte plus qu'un état hypomaniaque lié aux corticoïdes. Un patient présentait une personnalité hyperthymique, et le lien direct avec les corticoïdes ne pouvait être directement imputable, il a donc été retiré des patients retenus.

Deux ont refusé de participer à l'étude lors de notre rencontre au moment de leur hospitalisation. Les trois autres patients n'ont pas donné suite après l'envoi d'un courrier les invitant à participer à notre enquête.

Tableau 1 et 2 . Récapitulatif des caractéristiques des 13 patients initialement sélectionnés

	Sexe et Année de naissance	Pathologie	ATCD Personnel.	ATCD Familiaux	Type de CTC
1	Femme 1940	Myélome	Dépression		Cortancyl
2	Femme 1950	Lupus érythémateux disséminé	Dépressions 1 TS		Cortancyl long cours
3	Homme 1952	LAM 2 avec allogreffe			Cortancyl
4	Homme 1937	Maladie des embols de cholestérol	Trouble de l'adaptation Syndrome dépressif		Cortancyl
5	Homme 1949	Lymphome	2 épisodes dépressifs OH	2 TS	
6	Homme 1936	Lymphome cutané	2 épisodes dépressifs		
7	Homme 1972	Mucoviscidose Transplantation cardio- pulmonaire	2 épisodes dépressifs		Cortancyl
8	Homme 1982	Mucoviscidose Transplantation cardio- pulmonaire	2 épisodes dépressifs		Cortancyl
9	Homme 1962	Greffe pulmonaire	Hyperthymie	Hyperthymie	Solumédrol
10	Femme 1934	Myélome	Episodes dépressifs Hyperthymie		
11	Femme 1954	Lymphome périphérique T + allogreffe	Trouble bipolaire TS par IMV		
12	Homme 1947		anxiété		
13	Femme 1956		1TS Hyperthymie oh		CTC au lg cours

	Dosage CTC	TTT + Dosage	Suivi	Durée du TTT + PEC	Complications
1	100mg	olanzapine 10 arrêt antidépresseur			Intolérance à l'olanzapine
2		olanzapine 10			
3	40 mg	olanzapine 7,5	Psy de liaison		Refus de l'olanzapine
4	1mg/kg/j	Arrêt antidépresseur + Tercian	Psy de liaison		
5		olanzapine + alprazolam			
6		Baisse CTC olanzapine	CMP	4 mois	
7	60 mg	Baisse Cortancyl + antidépresseurs	Suivi psychologique + Psy de liaison	2 mois à 1 an	
8	40 à 80 mg	Arrêt Norset baisse CTC à 37,5	Suivi psychologique + Psy de liaison	2 mois	
9	500 mg	Valproate de sodium	Suivi psychologique + Psy de liaison	6 mois	
10		olanzapine 7,5 + Rivotril	CMP		
11		Théralithe + Abilify + TTT sédatif	Hospitalisation psy. + CMP + Psy de liaison	4 mois	
12		refus			
13		olanzapine			

2.2 Présentation des 5 patients étudiés et les résultats associés

2.2.1. Cas cliniques

- Patient 1

Homme de 48 ans, pris en charge dans le cadre d'un **déficit en alpha 1-antitrypsine** dans le service de pneumologie, traité par une greffe mono pulmonaire le 5 novembre 2005.

Antécédents somatiques :

- 2 phlébites et 1 embolie pulmonaire
- Ostéoporose cortico-induite avec 7 tassements vertébraux
- 2 rejets de greffe pulmonaire
- Une varicelle post-greffe
- Une insuffisance rénale en attente d'une greffe

Antécédents psychiatriques :

Sur le plan personnel :

- Monsieur a été suivi pendant plus de 10 ans par un psychanalyste dans le cadre d'une psychothérapie. Il a été suivi par la psychologue du service de pneumologie.
- Pas de terrain addictif (alcool, tabac, drogues)

Antécédents familiaux :

- Une fille anorexique.

Mode de vie :

- Monsieur est marié, et a 3 enfants. Il travaille comme entrepreneur.

Le patient a subi une greffe mono-pulmonaire gauche en novembre 2005. Il a été hospitalisé du 6 au 11 janvier 2006 suite à des EFR bas en rapport à un rejet de greffe. Il a été prescrit du solumédrol à une dose de 7.51mg/kg permettant une augmentation des VEMS à 37%.

De nouveau le patient est hospitalisé pour des VEMS bas au mois de février 2006 avec une prescription de prednisone à 0.96mg/kg. Le 09/02/2006, la psychiatrie de liaison est sollicitée avec pour motif initial : une anxiété.

Le médecin propose dans un premier temps un traitement anxiolytique par alprazolam 0,25mg à 4 comprimés par jour. Le patient sera sortant le 15 février avec une consultation de suivi prévu le 23 février en HDJ de pneumologie.

Le psychiatre note une tachypsychie avec une logorrhée et une accélération du cours de la pensée. Le patient était à une dose de 1mg/kg de prednisone. Le psychiatre réévalue le patient le 30 mars et note toujours cette excitation thymique et le dosage de corticoïdes n'a pas varié. La question d'un traitement thymorégulateur par valproate de sodium à la dose de 500mg fois 2/j est à l'étude face aux symptômes de bipolarité qui se posent et la persistance de cette hypomanie. Le valproate de sodium est introduit le 23 juin devant l'apparition d'un état maniaque sous prednisolone à 7.57mg/kg. Il n'a pu être mis en place rapidement car le patient présentait au niveau biologique des signes d'insuffisance hépatocellulaire. Un suivi conjoint avec la psychologue du service a été réalisé.

L'alprazolam a pu améliorer l'irritabilité mais persistaient des symptômes d'hypomanie avec des doses de cortancyl à 1mg/kg.

Le valproate de sodium a été introduit le 23/06/2006 devant la symptomatologie persistante mais rapidement arrêté au bout d'une semaine suite à une augmentation de la cytolysé hépatique.

L'amélioration thymique du patient a pu être constaté à partir du 6 juillet en hôpital de jour lorsque la prednisone fut baissé à 0.57mg/kg/j.

Depuis le patient n'a plus présenté d'hypomanie sous corticoïdes en dessous de la dose de 40mg de cortancyl. Il n'a pas pu être installé de traitement thymorégulateur à l'heure actuelle.

Durant notre évaluation, le patient dit présenter une humeur fluctuante associant des phases d'excitation alternant à des phases dépressives de quelques jours. Il précise que les diminutions de corticoïdes entraînent un syndrome de sevrage durant quelques jours avec une majoration d'une anxiété et d'une insomnie.

La question d'une hospitalisation en psychiatrie pouvait alors se poser d'autant plus que la suspicion d'un trouble bipolaire sous-jacent avec la mise en place d'un traitement par thymorégulateur (valproate de sodium) était à l'étude. Cet état hypomaniaque a eu également des répercussions au niveau social et familial avec des conflits avec sa femme et ses collègues de travail suite à une irritabilité du patient.

La prise en charge par la psychiatrie de liaison a consisté en une évaluation d'un état hypomane évoluant jusqu'à un état maniaque dont le traitement a été un traitement anxiolytique par alprazolam et une contre indication au valproate de sodium.

Tableau des différents corticoïdes prescrits avec leur durée de prescription :

Patient 1	Corticoïdes en mg/j	Solumédrol en mg/j	Poids en kg
05/06 au 09/06/2005		360	67
10/11 au 30/11/2005	55		
30/11 au 14/12/2005	55		61
15/12/05 au 05/01/06	60		
06/01 au 09/01/2006		450	61,50
11/01 au 18/01/2006	60		
19/01 au 20/01/2006	30		
20/01 au 21/01/2006		320	62
22/01 au 04/02/2006	60		62,75
05/02/ au 07/02/2006	55		66
08/02 au 16/05/2006	65		64,05
17/05 au 30/05/2006	40		
31/05 au 19/06/2006	37,5		66
20/06 au 24/06/2006		500	66
25/06 au 26/06/2006	60		
27/06 au 30/06/2006	57,5		
1/07 au 14/07/2006	55		
15/07 au 21/07/2006	50		
22/07 au 02/08/2006	40		68
03/08 au 18/08/2006	35		
19/08 au 21/08/2006	32,5		63
22/08 au 06/09/2006	30		
07/09 au 26/09/2006	27,5		
27/09 au 15/11/2006	25		63
16/11 au 24/11/2006	20		
25/11 au 02/01/2007	17,5		
03/01 au 28/06/2007	15		
29/06 au 28/01/2008	12,5		65
29/01 au 23/04/2008	9		
24/04 au 30/03/2009	8		
31/03 au 22/12/2009	6		
23/12/09	5		

Résultats des échelles

	madr	mms	Test de angst	Mini 500	ymrs
Patient 1	11	30	12	cyclothymie	15

- Patient 2

C'est un homme de 57 ans, pris en charge dans le cadre d'une leucémie aiguë myéloïde de type de M2 diagnostiquée en décembre 2008.

Antécédents médicaux :

- Traumatisme crânien suite à une agression en 2002.

Antécédents psychiatriques :

- Dépendance à l'alcool et au tabac actuellement sevré depuis 5 ans.

Mode de vie :

- Monsieur est marié, et a 6 enfants. Il est en invalidité depuis 2002 suite à une agression ayant entraîné un traumatisme crânien. Il travaillait initialement comme charpentier.

Le patient a subi une allogreffe avec une complication de type GVH aiguë nécessitant une hospitalisation en milieu stérile. Le traitement par corticothérapie a été mis en place en IV à la dose de 2mg/kg/j. Une évaluation par la psychiatrie de liaison a été demandée suite à une tension nerveuse et un repli sur soi le 19/06/09. Il a été diagnostiqué un trouble de l'adaptation sur un mode projectif sur un trouble de personnalité sous jacente majorée par la prise de corticoïdes. Le traitement mis en place a été de l'olanzapine 5mg avec une réévaluation dans les 15 jours qui suivent de l'état thymique et de l'efficacité du traitement.

Le patient a eu un suivi par la psychiatrie de liaison d'une fois par mois lors de ses consultations en H.D.J d'hématologie.

Le 26/10/2009, le patient a présenté un état hypomane sous corticoïdes alors qu'il était sous 40 mg de prednisone soit 0.52mg/kg/j. Il a reconnu qu'il avait arrêté le traitement par olanzapine justifiant l'effet trop sédatif de l'olanzapine. La psychiatrie a tenté de réintroduire l'olanzapine mais le patient refusait de le reprendre. Un traitement par clonazépam à la posologie de 10 gouttes le soir a été instauré à visée anxiolytique et hypnotique. Une information sur les effets secondaires psychiatriques a été transmise durant cet entretien. Un entretien de suivi a été programmé le 11/01/10. L'état thymique du patient s'étant amélioré suite à la baisse du traitement par corticoïdes avec un dosage à 2.5 mg de prednisone lors de la consultation, le patient ayant toujours refusé de reprendre l'olanzapine en estimant qu'il se sentait trop sédaté.

Tableau des différents corticoïdes prescrits avec leur durée de prescription :

Patient 2	Cortancyl mg	Solumedrol mg	Hemisuccinate d'hydrocortisone	Poids en kg
10/06 au 15/06/2009		150		
16/06 au 20/09/2009	100			72
21/09 au 27/09/09	80			74
28/09 au 2/10/2009	60			
3/10 au 12/10/2009	50			
13/10 au 25/10/2009	40			76
26/10 au 01/11/2009	35			
02/11 au 12/11/2009	30			
13/11 au 28/11/2009	20			
29/11 au 11/12/2009	17,5			74
12/12 au 23/12/2009	12,5			72
24/12 au 29/12/2009	7,5			
30/11 au 05/01/2010	5			
06/01 au 15/03/2010	2,5			75
16/03 au 30/03/2010			30	
31/03 au 14/04/2010			20	
15/04 au 29/04/2010			10	

Résultats des échelles

	madrs	mms	Test de angst	Mini 500	ymrs
Patient 2	9	24	4	Dépendance à l'alcool	12

- Patient 3

Il s'agit d'un homme âgé de 28 ans, pris en charge pour une mucoviscidose avec une transplantation bipulmonaire en juillet 2008.

Antécédents médicaux :

- Mucoviscidose diagnostiquée en 2003 avec colonisation à *Burkholderia thailandensis*.
- Deux pneumothorax en avril et juin 2008
- Allergie : poussières et plumes.

Antécédents psychiatriques :

- Deux épisodes dépressifs en 1998 et en 2006.
- Tabagisme sevré à l'âge de 20 ans.

Mode de vie :

- Monsieur travaillait comme pépiniériste, il est en arrêt depuis 2006.

Le patient a été suivi par la psychiatrie de liaison à partir d'août 2006 pour trouble du sommeil avec une réévaluation en décembre 2006 pour un épisode dépressif conduisant à prescrire un traitement par antidépresseur (mirtazapine 15 mg 2 comprimés /j). Il s'est poursuivi un suivi pour sa dépression avec la psychologue du service de pneumologie.

Il a de nouveau été évalué par la psychiatrie de liaison en février 2008 pour un nouvel épisode dépressif majeur dans un contexte de vécu de la maladie et d'un projet de greffe bipulmonaire. Un réajustement thérapeutique a été faite avec une augmentation de la mirtazapine 15mg à 3 comprimés/j avec un suivi bimensuel pour une surveillance thymique.

Le traitement par mirtazapine a été arrêté en post-opératoire de la greffe bipulmonaire le 22 juillet 2008.

Dans le cadre d'un protocole de greffe pulmonaire en association avec du néoral et du cellcept à visée immunosuppresseur , il a été prescrit du solumédrol à la dose de 250 mg avec un relais per os par du cortancyl à la dose de 40 mg.

Une augmentation de 40mg à 80mg de cortancyl a été réalisée le 30 août 2008 suite à des VEMS bas.

Le 03 septembre 2008, lors d'une consultation de suivi pour une évaluation thymique, le psychiatre observe une excitation psychique avec une tendance logorrhéique et une tachypsychie. L'évaluation se faisant en H.D.J, il a été prescrit un traitement par anxiolytique avec de l'alprazolam en si besoin si l'excitation psychique se majorée. Une surveillance mensuelle en H.D.J a été proposée.

La consultation du 02 octobre 2008 a permis de préciser une amélioration thymique avec une atténuation de l'hypomanie en lien avec la baisse de la prednisone de 80 à 40mg et une retour à une normothymie à 37.5 mg de prednisone.

Le traitement par alprazolam n'a pas été pris par le patient. La régression de l'hypomanie s'est écoulée sur un temps de 3 mois.

Tableau des différents corticoïdes prescrits avec leur durée de prescription :

Patient 3	Cortancyl mg/j	Solumedrol mg/j	Poids en Kg
22/07 au 23/07/2008		250	
24/07 au 30/07/2008		240	
31/07 au 28/08/2008	40		51
29/08 au 1/09/2008	80		51,4
2/09 au 13/10/2008	40		58
14/10 au 21/03/2009	37,5		
22/03 au 24/03/2009		350	64
25/03 au 05/06/2009	37,5		
06/06 au 16/06/2009	35		
17/06 au 28/07/2009	32,5		
29/07 au 15/09/2009	27,5		
16/09 au 12/11/2009	25		
13/11 au 22/12/2009	22,5		
23/12 au 16/01/2010	20		
17/01 au 20/02/2010	17,5		
21/02/10	15		

Résultats des échelles

	madrs	mms	Test de angst	Mini 500	ymrs
Patient 3	9	30	3	Episode dépressif majeur	6

- Patient 4

Il s'agit d'un homme âgé de 38 ans. Il est suivi dans le service de pneumologie dans le cadre d'une mucoviscidose avec une transplantation cardio-pulmonaire réalisée en 1994. Le patient est suivi depuis 2006 par la psychiatrie de liaison pour syndrome dépressif.

Antécédents médicaux :

- Mucoviscidose
- Transplantation cardio-pulmonaire en 1994
- Insuffisance rénale chronique

Antécédents psychiatriques :

Deux épisodes dépressifs majeurs en 2005 et 2007.

Mode de vie :

-Il est célibataire, il vit chez ses parents. Il travaille en tant qu'employé à la Mairie.

Traitement psychotrope actuel : mirtazapine 15mg : 1 comprimé le soir

Le 20/11/2008, le patient présente une excitation psychique avec une tachypsychie associée à une irritabilité, une hyperactivité motrice, avec une reprise d'activité sportive supérieure à ses capacités physiques notamment respiratoires. La posologie en prednisolone est de 0.73mg/kg. Au niveau thérapeutique, on note une augmentation de corticoïdes de 5mg à 50mg le 27/10 suite à des VEMS bas. La psychiatrie de liaison l'ayant vu le 23/10 dans le cadre d'un épisode dépressif. Ce n'est que lors d'une consultation de suivi qu'a été noté un virage hypomane alors que le patient était à 40mg.

La prise en charge par la psychiatrie de liaison a été de proposer une diminution de la prednisone et une diminution de l'antidépresseur (mirtazapine) de 2 à 1 cp/jr. Une baisse de la posologie à 30mg de prednisolone a été faite le 27/11 permettant un retour à une normothymie.

Une évaluation par l'infirmière de psychiatrie de liaison, une semaine après, a été organisée, afin de surveiller un éventuel passage à un état maniaque. Une surveillance a été réalisée par la psychologue du service permettant de se mettre en lien avec la psychiatrie de liaison si une nouvelle évaluation plus proche était nécessaire.

Le médecin psychiatre a réévalué la situation en H.D.J le 29/01/2009 permettant de conclure à un état d'euthymie.

Tableau des différents corticoïdes prescrits avec leur durée de prescription :

Patient 4	Cortancyl mg/j	Solumedrol mg/j	Poids en kg
15/02 au 18/02/1993		500	
19/02/93 au 10/01/1994	25		
11/01 au 15/01/1994		500	
16/01 au 24/01/1994		120	
25/01 au 09/03/1995	40		
10/03 au 25/04/1995	27,5		72
26/04 au 31/08/1995	15		
1/09/95 au 15/10/1996	10		
16/10/96 au 25/10/1997	7,5		
26/10 au 30/10/1997		500	
26/11/97 au 20/04/1998	17,5		
21/04 au 17/07/1998	15		
18/07/98 au 20/06/1999	12,5		
21/06/99 au 11/02/2000	10		
12/02 au 03/03/2000	6		
04/03/00 au 04/07/2001	7,5		
05/07/01 au 17/05/2003	6		
18/05/03 au 26/10/2008	5		
27/03/08 au 30/03/2008	60		59
31/03/08 au 26/10/2008	5		
27/10 au 05/11/2008	50		54
06/11 au 26/11/2008	40		55
27/11 au 11/12/2008	30		
12/12/08 au 5/01/2009	20		
06/01 au 15/02/2009	17,5		
16/02 au 29/03/2009	15		
30/03 au 10/04/2009	12,5		
11/04/09	10		

Résultats des échelles

	madrs	mms	Test de angst	Mini 500	ymrs
Patient 4	10	26	3	Trouble de l'humeur Anxiété généralisée	12

- Patient 5

Le patient 5 est âgé de 61ans. Il est pris en charge dans le service d'hématologie pour un lymphome de la zone marginale depuis 1997.

Antécédents psychiatriques :

- Deux épisodes dépressifs majeurs, en 1992 et 2003.
- Dépendance à l'alcool

Antécédents psychiatriques familiaux :

- Deux suicides par pendaison chez son frère et sa sœur.

Mode de vie :

- Monsieur est marié et à une fille âgée de 27ans. Il est retraité et travaillait comme technicien mécanicien.

Dans un premier temps, il a été observé une hyperlymphocytose et en 2003 le diagnostic de lymphome a été posé. En 2004, il a été réalisé une splénectomie. En mai 2009, le patient a subi une autogreffe et il est actuellement en attente d'une allogreffe de sa soeur. On retrouve parmi ses antécédents psychiatriques, deux épisodes dépressifs majeurs traités par antidépresseurs avec de la fluoxétine. Le patient n'a jamais eu de soin dans une structure hospitalière pour ses dépressions. Le traitement ayant été mis en place par le médecin traitant. Par contre, il a été hospitalisé dans un projet de post-cure pour sa dépendance à l'alcool.

Le patient était abstinent pendant plusieurs années et une reprise de ses alcoolisations depuis trois ans.

La psychiatrie de liaison a été contactée par l'hôpital de jour d'hématologie pour une « excitation psychique ».

Le patient a reçu le 1^{er} mai une cure de prednisolone à la dose de 2.2mg/kg/j et de méthylprednisolone à la dose de 1.1mg/kg/j pendant 4 jours inscrit dans un protocole chimiothérapie appelé CHOP comprenant entre autre du cyclophosphamide, de l'adriamycine et de la vincristine

Il a été noté durant l'entretien une tachypsychie avec une logorrhée, un contact hypersyntone, une expansivité de l'humeur, une hyperactivité motrice relatée par des envies multiples

d'activités. Le patient présente également une insomnie avec des réveils matinaux précoces. Il a tendance à la minimisation des faits.

Cette présentation hypomane a été confirmée par l'épouse de Monsieur en précisant une majoration de ses alcoolisations.

La prise en charge de la psychiatrie de liaison a consisté en la prescription d'un traitement thymorégulateur par olanzapine à la posologie de 10mg le soir. Une prise de contact par téléphone avec son médecin généraliste a permis de préciser les raisons de la prescription face à la situation clinique observée et la nécessité d'une surveillance de ce traitement voire un ajustement si besoin. Une réévaluation trois semaines après a été programmée. Il a été observé une compliance au traitement et une amélioration de l'état thymique avec une diminution de l'excitation psychique et une amélioration du sommeil. Il persistait une irritabilité justifiant une augmentation de l'olanzapine de 10 à 15mg/j. Une réévaluation un mois après a de nouveau été réalisée suite à une hospitalisation en H.D.J. concluant à un état normothymique. Le traitement par olanzapine à 15mg a été maintenu devant les antécédents dépressifs du patient ainsi que les antécédents diagnostiqués de trouble de l'humeur au niveau familial.

Tableau des différents corticoïdes prescrits avec leur durée de prescription :

Patient 5	Prednisolone mg/j pendant 4 jours	Méthylprednisolone mg/j pendant 4 jours	Cortancyl mg/j	Poids kg
17/02/06	76,4	76,4		63
16/03/06	76,4	76,4		
17/04/06	76,4	76,4		66
17/05/06	76,4	76,4		
01/03/09	152,8	76,4		68
01/04/09	152,8	76,4		67
01/05/09	152,8	76,4		
01/03/10			80	71

Résultats des échelles

	madrs	mms	Test de angst	Mini 500	ymrs
Patient 5	18	27	5	Syndrôme dépressif Dépendance oh	14

2.2.2 Résultats observés des cas cliniques:

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Sexe	M	M	M	M	M
Age de l'épisode hypomaniaque	43	57	26	37	60
Type de corticoïdes et dosage en mg/kg lors de l'hypomanie	Prednisone 0.97 mg/kg/j	Prednisone 0.5 mg/kg	Prednisone 1.55 mg/kg	Prednisone 0.92 mg/kg	Prednisolone 2.25 mg/kg + méthylprednisolone 1.12 mg/kg
Mode D'administration	Per os	Per os	Per os	Per os	Intra-veineux
Dosage en mg des corticoïdes lors de l'évaluation	5 mg de cortancyl	néant	15 mg de cortancyl	10 mg de cortancyl	80 mg de cortancyl
Période d'évaluation à distance de l'épisode hypomaniaque	51 mois	6 mois	19 mois	17 mois	12 mois

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Motif initial d'évaluation par la psychiatrie de liaison	Anxiété	Repli sur soi Et irritabilité	Syndrôme dépressif	Syndrôme dépressif	Excitation psychique, hypomanie sous corticoïdes
Durée de la PEC pour l'épisode hypomaniaque	6 mois	77 jours	78 jours	70 jours	64 jours
Traitement mis en place et durée de prescription	Valproate de sodium 500 2 fois/j	Olanzapine 10 mg	Diminution du cortancyl de 80 à 37.5 mg + alprozolam en si besoin	Diminution des corticoïdes de 50 à 40 mg	Olanzapine 10 à 15 mg + alprozolam 0.25 (3 cp/j)
Effets secondaires dus au traitement mis en place	Insuffisance hépatique sous valproate de sodium	Refus de prise de l'Olanzapine Suite à un effet sédatif	néant	néant	Sécheresse buccale + vertiges + gynécomastie (en cours d'exploration)
Suivi installé	Psychiatrie de liaison + suivi psychologique	Psychiatrie de liaison	Psychiatrie de liaison + suivi psychologique	Suivi psychiatrie de liaison + suivi psychologique	Suivi psychiatrie de liaison + médecin généraliste
Antécédents psychiatriques	Suivi psychothérapique pendant 10 anst	Dépendance à l'alcool	2 épisodes dépressifs	2 épisodes dépressifs	2 épisodes dépressifs majeurs

2.2.3 Résultats des échelles :

Notre population comprend 5 hommes avec une moyenne d'âge lors de leur hypomanie de 44 ans ½ et une évaluation à distance de cet épisode en moyenne de 21 mois.

La dose moyenne de corticoïdes dans les états hypomaniaques est de 1.52 mg/kg. La prednisone est le corticoïde le plus souvent retrouvé : 80% des cas (4/5). La voie per os est donc également la plus retrouvée : 80% des cas.

Parmi les patients, quatre sur cinq présentent un trouble de l'humeur dont un avec une cyclothymie (patient 1), 2/5 une dépendance à l'alcool (patient 2 et 5) et 1 sur les 5 un trouble anxieux généralisé (patient 4).

Quatre patients sur 5 ne présentaient pas un trouble de l'humeur lors de l'évaluation que cela soit au niveau dépressif avec une MADRS à 11,4/60, maniaque avec une YMRS à 11,4/60 et hypomaniaque avec un score de 5,4 (Inférieur à 10). Ces résultats sont à relier à leur dosage de prednisone. Pour le patient 2,3 et 4, ils avaient respectivement 30 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, 15 mg de prednisone et 10 mg de prednisone. Ces dosages sont inférieurs à 40mg qui correspond à un risque plus élevé de décompensation thymique sous corticoïdes.

Le patient 1 présentait une hypomanie avec un score à 12 au niveau de l'échelle de Angst. Ce patient avait une dose de 5mg de prednisone. On peut penser que les corticoïdes n'ont pas de lien avec son état thymique et qu'il s'agit d'un état psychique habituel de type cyclothymique. Le patient 5 présentait quant à lui un traitement thymorégulateur par olanzapine et un dosage de 80mg de cortancyl, le traitement a-t-il était préventif à une nouvelle décompensation hypomaniaque voire maniaque ?

Au niveau de la mémoire, 2 ont un MMS normal (30/30). Ils ont un dosage de corticoïdes lors de l'évaluation cognitive à 5mg pour le patient 1 et 15 mg pour le patient 2.

Les 3 autres patients ont un MMS inférieur à 30 avec des valeurs à 24/30, 26/30 et 27/30. Soit une moyenne de 27,4/30. Par manque de précédent MMS à visée comparative lors de leur état hypomaniaque, il est difficile d'évoquer un lien direct des corticoïdes dans l'éventualité d'une démence stéroïdienne.

Seul le patient 5, avec un MMS à 27, ayant des corticoïdes à 80mg lors de l'évaluation pourrait être en faveur de troubles cognitifs cortico-induits.

D'autres facteurs étiologiques sont à prendre en compte face à ces résultats de MMS inférieurs à 30, notamment :

- L'âge supérieur à 50 ans (patient 2 et 5)
- Une dépendance alcoolique révélée par la MINI 500 pour les patients 2 et 5.
- Une dépendance au tabac sevrée pour le patient 2 augmentant le risque cardiovasculaire
- Le niveau scolaire

Résultats des échelles des 5 patients

	MMS	YMRS	MADRS	Test de Angst	Mini 500
Patient 1	30	15	11	12	Trouble de l'humeur (Cyclothymie)
Patient 2	24	12	9	4	Dépendance à l'alcool
Patient 3	30	6	9	3	Trouble de l'humeur
Patient 4	26	12	10	3	Trouble de l'humeur Anxiété généralisée
Patient 5	27	12	18	5	Trouble de l'humeur Dépendance à l'alcool

3. DISCUSSION.

3.1 Comparaison de nos résultats avec la bibliographie.

3.1.1 L'âge

Notre population moyenne était âgée de 44ans ½ avec un âge allant de 26 à 60 ans.

On peut estimer qu'effectivement l'âge ne représente pas un facteur de risque en faveur d'une décompensation psychiatrique. Cela est en accord avec la bibliographie.

3.1.2 Le sexe

Nos 5 patients étant de sexe masculin, il nous est difficile de convenir à une valeur statistique suffisante pour définir le risque. Tout de même, si l'on compare nos résultats avec les 13 patients initialement sélectionnés, on retrouve une proportion de 8 hommes et de 5 femmes et donc une légère proportion supérieure en ce qui concerne les hommes. Sachant que dans la littérature, le sexe féminin représente un léger facteur de risque.

3.1.3 Le type de corticoïdes et le mode de prise du traitement

La prednisone est mise en cause dans 4 cas sur 5. 1 seul cas d'hypomanie était conséquent à la méthyprednisolone et la prednisolone. De ce fait, la prise per os est également retrouvée 4 fois sur 5 et dans un seul cas par mode intraveineux.

On peut légitimement penser que la prednisone est plus à risque que la prednisolone tout en sachant que la prednisone est plus souvent prescrite, en étant par conséquent plus à risque. La revue de la littérature précise que ni le type, ni le mode de prise des corticoïdes ne sont un facteur de risque. Il est intéressant de constater que chez les patients 2,3 et 4 ayant présenté un état hypomane sous prednisone, dans leur historique, ils ont également été exposés à d'autres moments à de fortes doses de prednisone et à la prednisolone sans entraîner de décompensation thymique. Cela montre le facteur imprévisible d'une décompensation hypomaniaque.

En ce qui concerne le patient 1, il a présenté une hypomanie sous prednisone et un état maniaque à la prednisolone.

3.1.4 Le dosage

Clairement, la posologie est un facteur de risque confirmée. Dans notre étude, les fortes doses de corticoïdes amplifient le risque de décompensation à un état hypomaniaque. La posologie moyenne retrouvée a été de 1.52mg/kg de prednisone soit pour un poids moyen de 60kg, un équivalent à un dosage de 91mg de prednisone. Aucun des patients n'a présenté une décompensation en dessous de 40 mg.

La dose la plus faible constatée pour un état hypomane a été de 0.52 mg/kg et la plus élevée à 248 mg/kg.

3.1.5 Le délai d'apparition

Le délai d'apparition des symptômes hypomaniaques se situe dans la semaine qui suit une augmentation des corticoïdes. Cependant, il est difficile de pouvoir préciser avec exactitude le délai d'apparition. En effet, on constate que des modifications de prescriptions de corticoïdes se déroulent en H.D.J avec un retour au domicile du patient ne permettant pas d'objectiver les premiers symptômes.

3.1.6 Les facteurs étio-pathogéniques

Grâce à la MINI-500, nous avons pu dégager des profils psychiatriques. Quatre de nos patients présentaient un trouble de l'humeur avant même leur décompensation hypomaniaque. Pour autant, aucun ne présente de trouble bipolaire pouvant laisser évoquer une certaine vulnérabilité. Ceci est en accord avec la littérature.

Durant cette évaluation par la MINI 500, aucun épisode hypomaniaque ou maniaque selon les critères de la CIM 10 n'a été objectivé aussi bien au niveau personnel que familial. Pour les patients 2 et 5, il est noté une dépendance à l'alcool. Pour le patient 2, cela n'a pas conduit à un abus ou une dépendance aux corticoïdes. Pour le patient 5, il est actuellement sous 80mg de corticoïdes mais il n'y a pas d'élément en faveur de cette dépendance.

3.1.7 La prise en charge de l'état hypomaniaque

3.1.7.1 Diminution des corticoïdes

La baisse de la posologie des corticoïdes à une dose inférieure à 40mg de prednisolone permet une résorption des symptômes hypomaniaques. Ce choix thérapeutique a été réalisé devant 4 situations, notamment pour le patient 1 où la mise en place d'un traitement par thymorégulateur avec le valproate de sodium a été rendu impossible du fait d'une insuffisance hépatique et d'une insuffisance rénale entraînant une contre-indication au valproate de sodium.

Pour le patient 2, il s'agit d'un refus de compliance au traitement à l'olanzapine de part un effet sédatif trop important. En dessous de 37.5 mg de cortancyl, l'épisode a pu être résolutif.

Pour les deux autres patients (patients 3 et 4), il a été privilégié une baisse des corticoïdes en association à un traitement par benzodiazépine à visée hypnotique et sédatif.

3.1.7.2 Les psychotropes

Un seul patient (le patient 5) a été mis sous neuroleptique atypique avec l'olanzapine qui a été efficace. Le traitement a été poursuivi face à ses antécédents personnels et familiaux de dépression et de tentatives de suicide. Lors de notre évaluation, le patient présentait une gynécomastie qui devait être en cours d'exploration. Cette gynécomastie pouvait s'inscrire suite à un effet secondaire de l'olanzapine.

Pour les autres patients (patients 1, 3, 4), en plus de la diminution des corticoïdes, il a été associé un traitement anxiolytique par alprazolam à visée sédatrice.

Ces résultats correspondent à la prise en charge conseillée dans la littérature avec dans un premier temps, privilégier la diminution des corticoïdes et secondairement si la baisse ou l'arrêt s'avère impossible, la prescription de neuroleptiques de préférence atypiques est indiquée dans le cadre de l'hypomanie.

3.1.8 Le délai de guérison

Il nous est difficile de pouvoir préciser le délai exact de résorption des symptômes, du fait que le suivi en psychiatrie de liaison a lieu en Hôpital de Jour avec une évaluation en moyenne d'une fois par mois. On a pu dégager tout de même une valeur moyenne de 88 jours entre le début des symptômes hypomaniaques et un retour à un état euthymique basée sur les comptes rendus de la psychiatrie de liaison au moment du suivi et des conclusions qui en étaient faites.

3.2 Limites méthodologiques

Limites statistiques :

Notre étude ne peut être considérée que comme préliminaire, l'interprétation de nos tests est à pondérer car plusieurs aspects en limitent le niveau de preuve :

- La population :
 - La taille : avec seulement 5 patients, l'échantillon ne peut être représentatif, cette faible puissance ne permet pas d'extrapoler les résultats tant les facteurs de variabilité l'emportent sur les tendances dégagées.
 - Le sexe : nos 5 patients étant uniquement de sexe masculin, cela ne permet pas de préciser le facteur de risque lié au sexe.
 - L'homogénéité face à la maladie. Notre population présente 2 patients présentant une mucoviscidose, 1 patient ayant un déficit en alpha-1 antitrypsine et 2 patients ayant une leucémie aigue myéloïdes. Les indications de corticothérapie étant pour des motifs médicaux différents.

- Le choix des échelles et des évaluations :
 - Afin de définir les troubles des fonctions cognitives notamment sur la verbalisation et la mémoire déclarative, le MMS n'explore pas suffisamment ce déficit. Le MMS étant un premier outil de dépistage.
Afin d'avoir une meilleure évaluation des fonctions cognitives, il aurait été intéressant d'avoir un MMS de comparaison au moment de leur état d'hypomanie.
 - Le test de Angst est une échelle d'autoévaluation de l'hypomanie laissant un biais individuel.
 - La Mini 500, dans ce cas présent, est un outil difficile à manier et d'autant plus lorsqu'il s'agit d'évaluer les états thymiques sur fond de maladie chronique. On a pu observer des mécanismes de défenses se rapportant au vécu de la maladie somatique et ne permettant pas suffisamment d'explorer leur état psychique en dehors de celle-ci

3.3 Analyse de l'intervention et de la prise en charge de la psychiatrie de liaison

Nous analysons l'intervention du psychiatre de liaison, avec pour objectif le diagnostic et la prise en charge des troubles mentaux survenant au cours de la maladie. Le psychiatre intervient en tant que spécialiste des pathologies mentales, l'amenant à un travail de réseau avec une équipe pluridisciplinaire.

Cette enquête nous permet de mettre en valeur les qualités exigibles de la psychiatrie de liaison, à savoir s'adapter à l'équipe soignante, s'adapter à un lieu, pouvoir préciser le diagnostic avec la notion de potentialisation de certains traitements, une information aux soignants et aux patients et une conduite à tenir comprenant une indication thérapeutique et un suivi à mettre en place.

3.3.1 Le motif initial de la prise en charge

On constate d'abord que parmi les 5 patients, 4 étaient déjà suivis par le psychiatre. L'intervention de la psychiatrie de liaison se portait initialement sur des éléments d'ordre anxio-dépressifs (anxiété, repli sur soi, tristesse...). Pour le psychiatre, ces premières évaluations ont permis de mieux observer les changements de comportement et de diagnostiquer ainsi des virages hypomanes à la suite d'un réajustement thérapeutique par corticoïdes. Seul pour le patient 5, le motif de la demande du service était justement l'observation d'un état « d'excitation ».

3.3.2 Diagnostic et informations délivrées

Dans toutes les observations, il a été précisé l'effet direct des corticoïdes sur l'hypomanie, de ce fait l'information a pu être précisée aux équipes soignantes portant ainsi une vigilance sur l'évolution de la symptomatologie. L'information a été précisée également auprès des patients et si possible à l'entourage.

N.B : Lors de l'instauration du traitement par corticoïdes, aucun patient n'était informé des effets secondaires psychiatriques des corticoïdes.

3.3.3 Les différents intervenants

Le psychiatre s'est engagé à poursuivre le suivi jusqu'à leur retour à un état euthymique. Grâce à une équipe pluridisciplinaire, il a pu s'appuyer sur les différents intervenants afin de relayer la surveillance. Le psychiatre restant disponible afin de conserver le lien avec les médecins et l'équipe soignante.

Pour les patients 1,3 et 4, le psychiatre a mis en place un suivi psychologique. La psychologue étant affiliée aux services de pneumologie.

Pour le patient 5, le médecin généraliste a été sollicité en raison surtout de la prescription d'olanzapine nécessitant une surveillance de la tolérance au traitement.

L'infirmière de psychiatrie de liaison est intervenue pour le patient 3 afin d'évaluer l'évolution.

3.3.4 Les difficultés rencontrées par la psychiatrie de liaison :

Les difficultés ont porté dans un premier temps sur le diagnostic précis. En effet, les interrogations étaient sur l'éventualité d'une déclaration d'un trouble bipolaire. Cela a été le cas pour le patient 1 qui présentait un fonctionnement hyperthymique de base avant sa décompensation sur un mode hypomaniacal. Le rapport entre son fonctionnement thymique de base et son état hypomaniacal a pu être précisé grâce à la chronologie de la prescription des corticoïdes et l'apparition d'un état hypomaniacal.

La deuxième difficulté rencontrée a été la potentialisation d'autres traitements en l'occurrence les antidépresseurs qui étaient modifiés dans un intervalle récent.

Cela a été le cas pour le patient 3 où une augmentation de son traitement antidépresseur, la mirtazapine (de 15mg à 30mg par jour), 1 mois avant l'apparition d'un état hypomane, laissant une interrogation sur un possible virage maniaque sous antidépresseur.

Les autres difficultés rencontrées ont été aussi de pouvoir discuter de la conduite à tenir lors d'une évaluation qui avait lieu en hôpital de jour somatique.

La vigilance du psychiatre se concentrait sur l'évolution de l'état hypomane vers un état maniaque franc. L'évaluation en H.D.J rend parfois difficile une évaluation juste de l'évolution thymique et ainsi interroger sur l'indication d'une hospitalisation. En ce qui concerne le patient 1, l'évolution d'une hypomanie vers un état maniaque a été observée après une forte augmentation des corticoïdes. Cet épisode s'est étalé sur une période de 5 mois ayant conduit à des répercussions familiales. La question de l'hospitalisation devant l'échec de la mise en place d'un traitement thymorégulateur aurait pu se discuter. La difficulté résidait sur les effets secondaires des neuroleptiques notamment le risque de somnolence et le syndrome métabolique. Sur des terrains fragilisés, la prescription d'antipsychotique doit se mesurer sur le bénéfice/risque.

Pour le patient 2, lors d'une consultation prévue avec le psychiatre en H.D.J, le patient était déjà parti ne permettant pas son évaluation.

3.4. PSYCHOPATHOLOGIE

Nous allons aborder la partie concernant les mécanismes de défenses mis en place dans le vécu de la maladie et des complications qui s'y accompagnent. Lors des rencontres avec les patients, nous avons été marqués par leur désir de vouloir valoriser leur adaptation à leur quotidien malgré les contraintes.

Ils nous relatèrent régulièrement leur vie professionnelle comme signe de bienfaisance face à la contrainte. Il est vrai, que la survenue de la maladie constitue un évènement ni choisi, ni désiré. Elle annonce la perspective d'une menace, parfois vitale, dont les répercussions sur le plan émotionnel sont déterminantes quant à l'adaptation de la personne elle-même à sa nouvelle condition. Les maladies chroniques supposent des traitements lourds ou une prise quotidienne d'un médicament, impliquant des changements de mode de vie.

Il existe différents types d'intégration de la maladie :

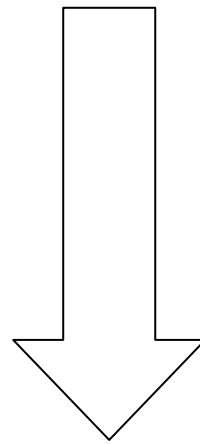
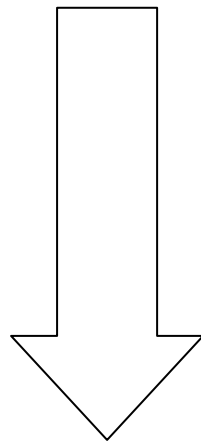
On peut essayer de figurer sous forme de schéma les deux trajectoires possibles correspondant soit à un processus d'intégration de la perte (ici de la santé due à la survenue de la maladie) soit à un processus de sa mise à distance.

ACCEPTATION OU RESIGNATION

Annonce du diagnostic

CHOC (stupeur)

Processus d'intégration



Processus de distanciation

Incrédulité passagère

angoisse

Stratégie de confrontation

stratégie d'évitement

Révolte (accusation)

déni/refus (banalisation/honte)

Adaptation coping

résignation (dépression)

L'annonce de la mauvaise nouvelle est le premier acte qui va jouer un rôle déterminant car son retentissement dépend de plusieurs conditions. Il dépend de la personnalité du sujet, de son histoire et du moment de vie qu'il est en train de traverser, il dépend de la maladie en cause et de la représentation que s'en fait le patient. Il procède aussi et particulièrement de la façon dont le diagnostic, le pronostic et le type de traitement sont communiqués.

Face à l'adversité de la maladie, certains patients peuvent décrire un caractère fort et veulent montrer un exemple de résistance active à la maladie en accordant une priorité massive à leur rôle sociale que ce soit au niveau professionnel ou l'exercice d'activités. Ils cherchent à afficher une posture de force, voire d'excellence.

Il ne s'agit pas d'un déni de la maladie qui se caractériserait par une banalisation de leur état de santé mais d'un refus manifeste ou d'une négation de la réalité. Ce surinvestissement permet de conserver une image de soi acceptable.

Cet état hypomane est souvent décrit par les patients eux-mêmes comme une phase de détachement face à leur maladie.

Cela montre également la position du soignant pouvant se montrer « soulagé » par ce bien être que peut renvoyer le patient.

Même si l'hypomanie est un état thymique qu'il ne faut pas banaliser de part le risque d'évolution vers un état maniaque ou dépressive, elle doit nous mettre dans une position de soutien et d'accompagnement et amener à faire preuve de pédagogie.

Ainsi, la réflexion sur le problème de l'observance lors de la maladie chronique et de ses effets iatrogéniques, nous conduit à questionner la relation médecin-malade. On peut distinguer quatre types de relations classiques :

- la relation ancienne, paternaliste, déterminée par le devoir de bienfaisance du médecin, infantilisant son patient,
- la relation moderne objectivante, qu'il s'agisse de l'objectivation scientifique ou mieux informative, revendiquant son indifférence : « je vous donne les informations, vous ferez ce que vous voudrez, moi cela ne changera pas ma vie ! ». Cette objectivation scientifique va de pair de nos jours avec l'objectivation marchande. Elle suscite en retour l'objectivation des soignants par les patients, traitant les médecins en simples prestataires ou « offreurs de soins »,

- à l'opposé des relations anciennes et modernes, se développe un courant « postmoderne » né de l'ethnomédecine. L'égalité se transforme en identité, savoir profane et savoir scientifique se valent, le malade devient un expert qui rencontre un autre expert car « au fond tout n'est que discours aussi vrai l'un que l'autre », « tout dépend de quel point de vue on se place »,
- la relation médecin-malade que nous souhaitons développer est celle de l'alliance thérapeutique, relation égalitaire mais asymétrique, où le patient vient chercher chez le médecin, d'une part, la compétence, d'autre part, l'aide au changement, dans un rapport adulte-adulte. Grâce à l'éducation thérapeutique, le malade peut prendre en partie la place du médecin et grâce à l'empathie, le médecin peut prendre en partie la place du malade, chacun gardant la sienne : ni trop près, ni trop loin.

L'interface entre les différents registres du soin est donc complexe et constitue le lieu de la rencontre entre somaticien et psychiatrie. C'est d'ailleurs précisément parce que ces registres sont identifiés comme clairement différents que leur rencontre devient possible, sans confusion justement.

La maladie chronique convoque cette rencontre dans la durée, et suscite une lecture clinique qui s'appuie sur une observation du patient susceptible de l'aider à cheminer peu à peu vers des représentations plus inconscientes de son corps et de sa maladie.

CONCLUSION

Nos résultats nous permettent de nous sensibiliser sur les effets psychiatriques des corticoïdes et de pouvoir dégager quelques axes de réflexions sur notre prise en charge. Elle nous permet de conclure à un rétablissement thymique complet de nos patients. La seule incertitude se porte sur le MMS inférieur à 30 pour les patients 2, 4 et 5. Il serait intéressant chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire de réaliser un MMS avant l'introduction d'une corticothérapie à haute dose afin d'évaluer à distance les répercussions cognitives au niveau de la mémoire. L'autre conclusion est celle des profils psychiatriques observés par la MINI 500 et quatre des patients présentaient un trouble de l'humeur sur un mode anxio-dépressif avant même leur décompensation hypomaniaque. Ces troubles de l'humeur se justifient de par leur vécu de la maladie qui est à la fois longue et éprouvante, et pouvant mettre en jeu leur pronostic vital. Ce sont des patients qui ont recours également à plusieurs reprises à des cures de corticothérapies, augmentant ainsi le risque de développer des effets secondaires psychiatriques cortico-induits. Aucun trouble bipolaire n'a été diagnostiqué par l'intermédiaire de la MINI 500.

Le deuxième sujet de discussion porte sur le faible nombre repéré d'hypomanie sous corticoïdes. Lorsque l'on analyse les interventions de la psychiatrie de liaison, 4 cas sur 5 présentaient un suivi initialisé pour des raisons autres qu'un 'état hypomaniaque. Et c'est au cours de ces suivis qu'il a pu être notifié cette modification thymique causée par les corticoïdes. On peut légitimement considérer que de nombreuses situations cliniques sont sous évaluées à l'égard du nombre de prescriptions réalisées.

Les raisons qui peuvent expliquer cette sous-estimation peuvent être de différents ordres :

- Premièrement, les corticoïdes de façon usuelle sont des médicaments qui donnent le coup de « speed », laissant transparaître un effet bienfaisant et euphorique. La démarcation entre le coup de « speed » qui est le signe d'une imprégnation cortisonique et un état hypomaniaque n'est pas toujours aisée à différencier.
- Deuxièmement, durant un vécu de la maladie où l'expérience morbide et dépressive se fait majoritaire, un sentiment de bien être dégagé par le patient a tendance à soulager et à rassurer le patient, son entourage et les soignants eux-mêmes.

- Enfin, la méconnaissance des effets psychiatriques des corticoïdes par les patients et l'entourage marque un manque de vigilance face à ces modifications.

Pour pallier cette sous estimation, il est important d'apporter une information face à ces risques encourus lors de corticothérapie à fortes doses, à la fois au patient et à l'entourage qui sont le plus souvent les témoins privilégiés face à ce genre de situation et permettrait ainsi de pouvoir diagnostiquer et d'anticiper une évolution plus pathologique notamment un passage d'un état hypomane à un état maniaque.

Cela nécessite également une sensibilisation accrue au niveau des soignants pour pouvoir transmettre l'information et être vigilant en interrogeant sur l'état psychique des patients. Cette vigilance sera plus portée sur des dosages de corticoïdes élevés notamment lorsque les prescriptions de corticoïdes dépassent les 40mg (soit 0.66mg/kg pour un poids moyen de 60 kg). D'autant plus, lorsque les prescriptions sont réalisées en H.D.J. car le patient se retrouvera livré à lui-même avec un risque de mauvaise compliance aux soins.

Le troisième abord de notre réflexion portera sur la question d'un traitement préventif ou non. Comme on a pu le remarquer à la fois par rapport à la bibliographie et sur notre étude, les phénomènes restent imprévisibles et parfois difficiles à anticiper. En effet, lorsque l'on retrace le parcours de soins des patients avec les corticoïdes, on observe que ceux-ci ont été exposés à des doses de corticoïdes bien plus élevées pour certains que celles ayant déclenché une hypomanie ou bien encore des prescriptions similaires n'ayant, quand à elles, pas engendré de complications hypomaniaques. Il paraît donc difficile de mettre en place un traitement psychotrope préventif systématique. Les raisons ne justifiant pas la mise en place de ce traitement sont qu'il faut mesurer le bénéfice/risque, c'est-à-dire de part des terrains fragilisés avec des maladies longues, il y a lieu de ne pas rajouter un risque iatrogène pouvant compliquer la prise en charge du patient.

De plus, un patient ayant présenté un état hypomaniaque sous corticoïdes, ne présentera pas systématiquement les mêmes complications avec le même dosage ou plus. Les mêmes causes ne produisent pas les mêmes effets.

Par contre, la poursuite d'un traitement par thymorégulateur se justifie s'il a été diagnostiqué, avec l'aide de l'hôpital de jour de psychiatrie de liaison par exemple, un trouble bipolaire. On est en droit de poursuivre le traitement thymorégulateur qui se veut à la fois curatif pour l'épisode hypomaniaque et préventif pour son trouble bipolaire.

Notre quatrième sujet de discussion porte sur la prise en charge et les moyens à mettre en place pour la psychiatrie de liaison afin d'avoir une évaluation et un suivi de qualité pour les patients. Aucun des patients n'a certes été hospitalisé, mais le questionnement de la mise en place d'un traitement psychotrope et de l'évaluation de son efficacité est parfois difficile du fait qu'elle a lieu le plus souvent en hôpital de jour dans les unités de médecine. L'opportunité d'une hospitalisation en psychiatrie se révèle parfois difficile du fait que l'on peut être confronté à un refus du patient lui-même et pouvant être vécu encore plus difficilement face à sa maladie. De plus, l'hôpital psychiatrique peut être limité dans ses moyens de prise en charge spécifiques d'une maladie somatique telle que la mucoviscidose ou des leucémies.

La solution qui pourrait être intéressante, serait celle d'un hôpital de jour de psychiatrie de liaison permettant une évaluation spécifique en lien avec les spécialités concernées. Il remplirait ainsi plusieurs missions :

- Il serait une solution intermédiaire à une hospitalisation exceptée dans des situations extrêmes. Cette approche aurait ainsi l'avantage de participer au confort du patient dans sa prise en charge psychiatrique, le confort également de la psychiatrie de liaison ayant de meilleurs moyens d'évaluation et de renforcer la complémentarité et l'articulation entre le somatique et le psychisme ,

- Il pourrait renforcer un suivi plus régulier et donc une meilleure évaluation de l'état thymique,

- Il permettrait de compléter notre évaluation clinique par des échelles psychométriques portant sur la mémoire verbale évaluée à l'aide des histoires logiques de Weschler et le rappel des 12 mots pour la mémoire déclarative,

- Selon l'évaluation, il pourrait conduire à la prescription de traitements psychotropes notamment les antipsychotiques atypiques et leurs tolérances,

- Il accentuerait le travail avec nos collègues somaticiens afin de définir un choix thérapeutique portant sur la baisse ou non des corticoïdes et la place des traitements psychotropes.

Pour autant, l'hospitalisation restera une indication privilégiée lorsqu'il y a un fort risque de décompensations maniaques avec un risque d'auto ou d'hétéro-agressivité, de fortes répercussions sociales à type de dépenses inconsidérées ou de propos délirants.

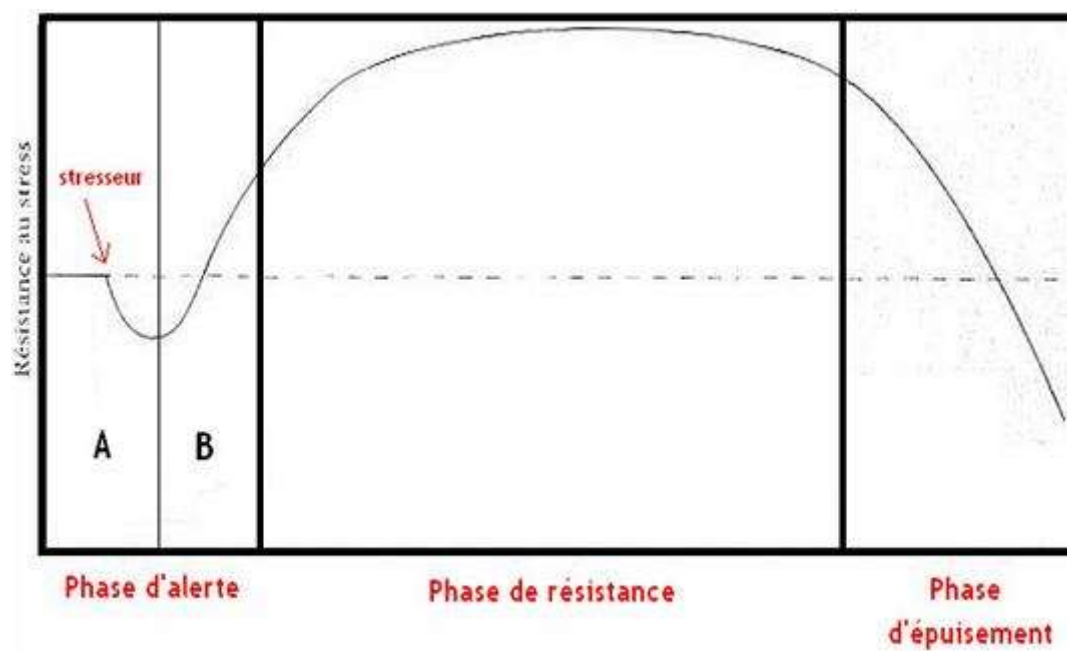
Un point sur lequel nous aimerions faire une remarque, concerne les similitudes entre les 3 phases du stress et l'évolution dynamique d'un trouble affectif. En effet, par comparaison au niveau de la cinétique, on observe une équivalence entre l'état hypomane, la phase la plus précoce dans les troubles thymiques cortico-induits et la phase d'alarme du stress. Quant à l'état maniaque, il serait l'équivalent de la phase de résistance et enfin, la dépression qui suit souvent les états maniaques, représenterait la phase d'épuisement. Ce point relevé ne reste qu'un sujet d'interrogation par manque de références bibliographiques réalisées à ce jour sur cette comparaison.

Pour terminer, rappelons juste qu'aucune contre indication absolue au niveau psychiatrique ne se justifie si l'indication des corticoïdes s'avère indispensable.

ANNEXES

Annexe 1 :

Les 3 phases du stress



A : Phase de choc
B : Phase de contre-choc

Annexe 2 :

Mini mental test (MMS)

ORIENTATION

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| 1. En quelle année sommes-nous ? | ☐ |
| 2. En quelle saison ? | ☐ |
| 3. En quel mois ? | ☐ |
| 4. Quel jour du mois ? | ☐ |
| 5. Quel jour de la semaine ? | ☐ |
| Sous total | /5 |

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- | | |
|--|--------------------------|
| 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? | ☐ |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t'il ? | ☐ |
| 8. Quel est le nom de département dans lequel est située cette ville ? | ☐ |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | ☐ |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | ☐ |
| Sous total | /5 |

APPRENTISSAGE

Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure :

- | | |
|------------------------|--------------------------|
| 11. Cigare (ou citron) | ☐ |
| 12. Fleur (ou clé) | ☐ |
| 13. Porte (ou ballon) | ☐ |
| Répétez les trois mots | |
| Sous total | /5 |

ATTENTION ET CALCUL

Voulez vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 14. $100 - 7 = 93$ | ☐ |
| 15. $93 - 7 = 86$ | ☐ |
| 16. $86 - 7 = 79$ | ☐ |
| 17. $79 - 7 = 72$ | ☐ |
| 18. $72 - 7 = 65$ | ☐ |
| Sous total | /5 |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points à l'épreuve de calcul, demander :
voulez-vous épeler le mot « MONDE » à l'envers : EDNOM.

Noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct []
(le chiffre **ne doit pas apparaître** dans le score global.)

RAPPEL

Pouvez vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous avais demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | |
|------------------------|--------------------------|
| 19. Cigare (ou citron) | ☐ |
| 20. Fleur (ou clé) | ☐ |
| 21. Porte (ou ballon) | ☐ |
| Sous total | /5 |

LANGUAGE

- | | |
|---|--------------------------|
| 22. Montrer un crayon | |
| Quel est le nom de cet objet ? | ☐ |
| 23. Montrer une montre | ☐ |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : | |
| « pas de mais, de si, ni de et » | ☐ |
| 25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : | |
| « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille | |
| de papier avec la main droite, | ☐ |
| 26. pliez-la en deux, | ☐ |
| 27. et jetez-la par terre » | ☐ |
| 28. Montrer à la personne une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : | |
| « FERMER LES YEUX » et dire au sujet : | |
| « Faites ce qui est écrit » | ☐ |
| 29. Tendre à la personne une feuille de papier et un stylo, en disant : | |
| « voulez-vous écrire une phrase, ce qui vous voulez, mais une phrase entière » | |
| ☐ | |
| 30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : « voulez-vous recopier ce dessin » | |
| ☐ | |



Le Mini-Mental State Examination (MMS)

C'est un examen clinique standardisé et rudimentaire de l'état cognitif. Il comporte 11 items. Chaque tâche réussie vaut 1 point. Le score global varie de 0 à 30. Le MMS est utilisé pour suivre l'évolution cognitive de patients pour lesquels on suspecte une démence. Il est peu sensible et peu spécifique.

Annexe 3 :

Echelle maniaque de Young (YMRS)

Traduction S. Favre, J.-M. Aubry, A. McQuillan, G. Bertschy,

Guide pour attribuer des points aux items : le but de chaque item est d'estimer la sévérité de cette anomalie chez le patient. Lorsque plusieurs descriptions sont données pour un degré particulier de sévérité, une seule description est suffisante pour pouvoir attribuer ce degré.

Les descriptions données sont des guides. On peut les ignorer si c'est nécessaire pour évaluer la sévérité, mais ceci doit plutôt être l'exception que la règle.

1. Élévation de l'humeur

0. Absente

1. Légèrement ou possiblement élevée lorsqu'on l'interroge
2. Élévation subjective nette ; optimiste, plein d'assurance ; gai ; contenu approprié
3. Élevée, au contenu inapproprié ; plaisantin
4. Euphorique ; rires inappropriés ; chante

2. Activité motrice et énergie augmentées

0. Absentes

1. Subjectivement élevées
2. Animé ; expression gestuelle plus élevée
3. Énergie excessive ; parfois hyperactif ; agité (peut être calmé)
4. Excitation motrice ; hyperactivité continuelle (ne peut être calmé)

3. Intérêt sexuel

0. Normal ; non augmenté

1. Augmentation légère ou possible
2. Clairement augmenté lorsqu'on l'interroge
3. Parle spontanément de la sexualité ; élabore sur des thèmes sexuels ; se décrit comme étant hyper sexuel
4. Agissements sexuels manifestes (envers les patients, les membres de l'équipe, ou l'évaluateur)

4. Sommeil

0. Ne rapporte pas de diminution de sommeil

1. Dort jusqu'à une heure de moins que d'habitude
2. Sommeil réduit de plus d'une heure par rapport à l'habitude
3. Rapporte un moins grand besoin de sommeil
4. Nie le besoin de sommeil

5. Irritabilité

0. Absente

1. Subjectivement augmentée
2. Irritable par moment durant l'entretien ; épisodes récents d'énervement ou de colère dans le service
3. Fréquemment irritable durant l'entretien ; brusque ; abrupt
4. Hostile, non coopératif ; évaluation impossible

6. Discours (débit et quantité)

0. Pas augmenté

1. Se sent bavard
2. Augmentation du débit ou de la quantité par moment ; prolixe par moment
3. Soutenu ; augmentation consistante du débit ou de la quantité ; difficile à interrompre

4. Sous pression ; impossible à interrompre ; discours continu

7. Langage – troubles de la pensée

0. Absent

1. Circonstanciel ; légère distractivité ; pensées rapides

2. Distractivité ; perd le fil de ses idées ; change fréquemment de sujet ; pensées accélérées

3. Fuite des idées ; réponses hors sujet ; difficile à suivre ; fait des rimes, écholalie

4. Incohérent ; communication impossible

8. Contenu

0. Normal

1. Projets discutables ; intérêts nouveaux

2. Projet(s) particulier(s) ; hyper religieux

3. Idées de grandeur ou de persécution ; idées de référence

4. Délires ; hallucinations

9. Comportement agressif et perturbateur

0. Absent, coopératif

1. Sarcastique ; parle fort par moment, sur la défensive

2. Exigeant ; fait des menaces dans le service

3. Menace l'évaluateur ; crie ; évaluation difficile

4. Agressif physiquement ; destructeur ; évaluation impossible

10. Apparence

0. Soignée et habillement adéquat

1. Légèrement négligé

2. Peu soigné ; modérément débraillé ; trop habillé

3. Débraillé ; à moitié nu ; maquillage criard

4. Complètement négligé ; orné ; accoutrement bizarre

11. Introspection

0. Présente ; admet être malade ; reconnaît le besoin de traitement

1. Éventuellement malade

2. Admet des changements de comportement, mais nie la maladie

3. Admet de possibles changements de comportement, mais nie la maladie

4. Nie tout changement de comportement

Annexe 4 :

Questionnaire d'Hypomanie de ANGST

- 1- Moins d'heures de sommeil. VRAI FAUX
- 2- Davantage d'énergie et de résistance physique. VRAI FAUX
- 3- Davantage de confiance en soi. VRAI-FAUX
- 4- Davantage de plaisir à faire plus de travail. VRAI FAUX
- 5- Davantage d'activités sociales (plus d'appels téléphoniques, plus de visites etc.). VRAI FAUX
- 6- Plus de déplacements et voyages ; davantage d'imprudences au volant. VRAI FAUX
- 7- Dépenses d'argent excessives. VRAI FAUX
- 8- Comportement déraisonnable dans les affaires. VRAI FAUX
- 9- Surcroît d'activité (y compris au travail). VRAI FAUX
- 10- Davantage de projets et d'idées créatives. VRAI FAUX
- 11- Moins de timidité, moins d'inhibition. VRAI FAUX
- 12- Plus bavard que d'habitude. VRAI FAUX
- 13- Plus d'impatience ou d'irritabilité que d'habitude. VRAI FAUX
- 14- Attention facilement distraite. VRAI FAUX
- 15- Augmentation des pulsions sexuelles. VRAI FAUX
- 16- Augmentation de la consommation de café et de cigarettes. VRAI FAUX
- 17- Augmentation de la consommation d'alcool. VRAI FAUX
- 18- Exagérément optimiste, voire euphorique. VRAI FAUX
- 19- Augmentation du rire (farces, plaisanteries, jeux de mots, calembours) VRAI FAUX
- 20- Rapidité de la pensée, idées soudaines, calembours. VRAI FAUX

Un score total de 10 est indicatif d'un possible d'épisode hypomaniaque.

Annexe 5 :

Echelle de dépression La MADRS

1) Tristesse apparente

Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

0 Pas de tristesse.

1

2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.

3

4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.

5

6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2) Tristesse exprimée

Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.

1

2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.

3

4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.

5

6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3) Tension intérieure

Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.

1

2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.

3

4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.

5

6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

4) Réduction du sommeil

Correspond à une réduction de la durée ou de la profondeur du sommeil par comparaison avec le sommeil du patient lorsqu'il n'est pas malade.

0 Dort comme d'habitude.

1

2 Légère difficulté à s'endormir ou sommeil légèrement réduit. Léger ou agité.

3

4 Sommeil réduit ou interrompu au moins deux heures.

5

6 Moins de deux ou trois heures de sommeil.

5) Réduction de l'appétit

Correspond au sentiment d'une perte de l'appétit comparé à l'appétit habituel. Coter l'absence de désir de nourriture ou le besoin de se forcer pour manger.

0 Appétit normal ou augmenté.

1

2 Appétit légèrement réduit.

3.

4 Pas d'appétit. Nourriture sans goût.

5

6 Ne mange que si on le persuade.

6) Difficultés de concentration

Correspond aux difficultés à rassembler ses pensées allant jusqu'à l'incapacité à se concentrer. Coter l'intensité, la fréquence et le degré d'incapacité.

0 Pas de difficulté de concentration.

1

2 Difficultés occasionnelles à rassembler ses pensées.

3

4 Difficultés à se concentrer et à maintenir son attention, ce qui réduit la capacité à lire ou à soutenir une conversation.

5

6 Incapacité de lire ou de converser sans grande difficulté.

7) Lassitude

Correspond à une difficulté à se mettre en train ou une lenteur à commencer et à accomplir les activités quotidiennes.

0 Guère de difficultés à se mettre en route ; pas de lenteur.

1

2 Difficultés à commencer des activités.

3

4 Difficultés à commencer des activités routinières qui sont poursuivies avec effort.

5

6 Grande lassitude. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

8) Incapacité à ressentir

Correspond à l'expérience subjective d'une réduction d'intérêt pour le monde environnant, ou les activités qui donnent normalement du plaisir. La capacité à réagir avec une émotion appropriée aux circonstances ou aux gens est réduite.

0 Intérêt normal pour le monde environnant et pour les gens.

1

2 Capacité réduite à prendre plaisir à ses intérêts habituels.

3

4 Perte d'intérêt pour le monde environnant. Perte de sentiment pour les amis et les connaissances.

5

6 Sentiment d'être paralysé émotionnellement, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir, et impossibilité complète ou même douloureuse de ressentir quelque chose pour les proches, parents et amis.

9) Pensées pessimistes

Correspond aux idées de culpabilité, d'infériorité, d'auto-accusation, de péché ou de ruine.

0 Pas de pensées pessimistes.

1

2 Idées intermittentes d'échec, d'auto-accusation et d'autodépréciation.

3

4 Auto-accusations persistantes ou idées de culpabilité ou péché précises, mais encore rationnelles. Pessimisme croissant à propos du futur.

5

6 Idées délirantes de ruine, de remords ou péché inexpiable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

10) Idées de suicide

Correspond au sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, idées de suicide et préparatifs au suicide. Les tentatives de suicide ne doivent pas, en elles-mêmes, influencer la cotation.

0 Jouit de la vie ou la prend comme elle vient.

1

2 Fatigué de la vie, idées de suicide seulement passagères.

3

4 Il vaudrait mieux être mort. Les idées de suicide sont courantes et le suicide est considéré comme une solution possible, mais sans projet ou intention précis.

5

6 Projets explicites de suicide si l'occasion se présente. Préparatifs de suicide.

Résultats :

Chaque item est coté de 0 à 6, seules les valeurs paires sont définies. Le médecin doit décider si l'évaluation doit reposer sur les points de l'échelle bien définis (0, 2, 4, 6) ou sur des points intermédiaires (1, 3, 5).

Score maximal de 60. Le seuil de dépression est fixé à 15. Echelle assez rapide et sensible à l'efficacité thérapeutique.

Annexe 6 :

Définition de l'hypomanie

Dans la CIM-10, l'hypomanie appartient au groupe des troubles de l'humeur. Le trouble de l'humeur est une perturbation fondamentale du changement des affects ou de l'humeur, dans le sens d'une dépression (avec ou sans anxiété associée) ou d'une élévation.

Le changement de l'humeur est habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité, et la plupart des autres symptômes sont soit secondaires à ces changements de l'humeur et de l'activité, soit facilement compréhensibles dans leur contexte- La plupart de ces troubles ont tendance à être récurrents et la survenue des épisodes individuels peut souvent être mise en relation avec des situations ou des événements stressants-

Définition CIM-10

F30-0 Hypomanie

Trouble caractérisé par la présence d'une élévation légère, mais persistante, de l'humeur, de l'énergie et de l'activité, associée habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique.

Il existe souvent une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du besoin de sommeil, ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social.

L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas accompagnées d'hallucinations ou d'idées délirantes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Zumbrunnen R.**, Psychiatrie de liaison. Paris : Masson « *Collection Médecine et Psychothérapie* »; 1992.
- [2] **Lipowski Z.J.**, Consultation de psychiatrie et médecine psychosomatique à l'hôpital général, *Revue de médecine psychosomatique*, 1969, (I: 31–55, II: 171–204, III: 300–334).
- [3] **Guillibert E., Granger B., Tellier G., Breton J.J.**, Psychiatrie de liaison. Le concept de réalité (Rapport d'assistance). Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. Tome III, LXXXVIIe session, Montréal, 3–9 juillet 1989. Paris : Masson; 1990.
- [4] **Collas-Guitteny M.**, Réflexion sur la place et l'organisation de la psychiatrie de liaison dans deux CHU à partir de l'utilisation d'Intermed, outil d'évaluation biopsychosocial, Thèse, 2004.
- [5] **Lloyd G.G., Mayou R.A.**, Liaison psychiatry or psychological medicine?, *The British Journal of Psychiatry*, 2003; 183: 5–7.
- [6] **Caduff F., Georgescu D.**, Swiss Society of Consultation-Liaison Psychiatry. Current status of consultation-liaison psychiatry in Switzerland, *Journal of Psychosomatic Research*, 2004, 56:562.
- [7] **Kornfeld D.S.**, Consultation-liaison psychiatry: contributions to medical practice. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159:1964–72.
- [8] **Consoli S.M.**, In: Transmettre sans trahir : une impérieuse nécessité pour la psychiatrie de liaison. *Revue Française de Psychiatrie et de Psychologie Médicale*, 2003, T.VII: 7–13.
- [9] **American Board of Psychiatry and Neurology.** Certification, www.abpn.com/certification/certificates.html.
- [10] **McIntyre J.S.**, A new subspecialty. Éditorial. *American Journal of Psychiatry*, 2002; 159: 1961–3.
- [11] **Consoli S.M.**, Les liaisons dangereuses, *Psychiatrie Française*, 1985, vol 16, n°5 : 51-58.
- [12] **A.S Chocard,, j. Malka, j. Tourbez, P. Duverger, J.B Garre, B. Gohier** Quelles sont les qualités exigibles d'une équipe de psychiatrie de liaison ? *Annales médicopsychologique* 163 (2005), 691, 696
- [13] **Consoli S.M.**, Psychiatrie de liaison. In: Senon JL, Sechter D, Richard D, editors. *Thérapeutique Psychiatrique*, 1995, Paris, Hermann.

- [14] **Consoli S.M.**, Psychiatrie à l'hôpital général, Paris, Elsevier, *EMC « Psychiatrie »*, 1998, 37-958-A-10 : 11 p.
- [15] **Lipowski Z.J.**, Consultation-liaison psychiatry: an overview, *American Journal of Psychiatry*, 1974, n°131: 623-630.
- [16] **Bretenoux I., Guillibert E.**, Quel avenir pour la psychiatrie de liaison ? *Revue française de psychiatrie et de psychologie*, Janvier 2000, n°34 : 31-34.
- [17] **Consoli S.M.**, La psychiatrie de liaison, de ses définitions à la diversité de ses pratiques : quelles perspectives ?, *Nervure*, 2000, vol 13, n°6 : 15-22.
- [18] **Consoli S.M., Lacour M.**, Place et spécificité de la psychiatrie au sein de la médecine, *Le livre blanc de la fédération française de psychiatrie*, 2002, 6 p.
- [19] **Consoli S.M.**, Psychiatrie de liaison. In: Senon JL, Sechter D, Richard D, editors. *Thérapeutique Psychiatrique*, 1995, Paris: Hermann.
- [20] **Moras L., Dalery J.**, De l'intégration du psychiatre de liaison, *Annales Psychiatriques*, 1999, 14: 81-4.
- [21] **Garré J.B.**, Psychiatrie de liaison, Introduction, *Annales Psychiatriques*, 1997, 12:5-7.
- [22] **Conte-Devoix B., Guillaume V., Grino M., Boudouresque F., Magnan E., Cataldi M. and Oliver C.**, Stress. Neuroendocrine aspects, *Encéphale*, 1993, Spec No 1:143-6.
- [23] **Tachibana T., Sato M., Oikawa D. and Furuse M.**, Involvement of CRF on the anorexic effect of GLP-1 in layer chicks, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 2006, 143:112-117.
- [24] **Stocco D.M. and Clark B.J.**, Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells, *Endocrine Reviews*, 1996, 17: 221-244.
- [25] **Galman C., Angelin B. and Rudling M.**, Prolonged stimulation of the adrenals by corticotropin suppresses hepatic low-density lipoprotein and high-density lipoprotein receptors and increases plasma cholesterol, *Endocrinology*, 2002, 143:1809-1816.
- [26] **Tsigos C. and Chrousos G.**, Stress, endocrine manifestations and diseases, *Handbook of Stress Medicine*, 1995, 61-65.
- [27] **Breuner C.W. and Orchinik M.**, Plasma binding proteins as mediators of corticosteroid action in vertebrates, *Journal of Endocrinology*, 2002, 175:99-112.
- [28] **De Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S. and Joels M.**, Brain corticosteroid receptor balance in health and disease, *Endocrine Reviews*, 1998, 19:269-301.
- [29] **Bamberger C.M., Schulte H.M. and Chrousos G.P.**, Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocrine Reviews*, 1996, 17:245-61.

- [30] **Nishi M. and Kawata M.**, [Corticosteroid receptor and stress]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2000, 20:181-8.
- [31] **Funder J.W.**, Mineralocorticoid receptors: distribution and activation, *Heart Failure Reviews*, 2005, 10:15-22.
- [32] **Wetzler S., Jean-Joseph G., Even P., Tome D. and Larue-Achagiotis C.**, Acute third ventricular administration of leptin decreases protein and fat in self-selecting rats, *Behavioural Brain Research*, 2005, 159:119-25.
- [33] **Dallman M.F., Akana S.F., Levin N., Walker C.D., Bradburry M.J., Suemaru S. and Scribner K.S.**, Corticosteroids and the control of function in the hypothalamopituitary-adrenal (HPA) axis. *Annals of The New York Academy of Science*, 1994, 746: 22-31, discussion 31-2, 64-7.
- [34] **Schmidt T.J. and Meyer A.S.**, Autoregulation of corticosteroid receptors. How, when, where, and why? *Receptor*, 1994, 4: 229-57.
- [35] **Herrero A.I., Sandi C. and Venero C.**, Individual differences in anxiety trait are related to spatial learning abilities and hippocampal expression of mineralocorticoid receptors, *Neurobiology Learn Memory*, 2006.
- [36] **Tempel D.L. and Leibowitz S.F.**, Adrenal steroid receptors: interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism, *Journal of Neuroendocrinology*, 1994, 6: 479-501.
- [37] **McEwen B.S., Lambdin L.T., Rainbow T.C. and De Nicola A.F.**, Aldosterone effects on salt appetite in adrenalectomized rats, *Neuroendocrinology*, 1986, 43: 38-43.
- [38] **Rogerson F.M., Brennan F.E. and Fuller P.J.**, Mineralocorticoid receptor binding, structure and function, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2004, 217:203-12.
- [39] **Karin M.**, New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable, *Cell*, 1998, 93:487-90.
- [40] **Han F., Ozawa H., Matsuda K., Nishi M. and Kawata M.**, Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus, *Neuroscience Research*, 2005, 51: 371-81.
- [41] **Luisi B.F., Xu W.X., Otwinoski Z., Freedman L.P., Yamamoto K.R. and Sigler P.B.**, Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA, *Nature*, 1991, 352: 497-505.
- [42] **Miyata Y. and Yahara I.**, Cytoplasmic 8 S glucocorticoid receptor binds to actin filaments through the 90-kDa heat shock protein moiety, *Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266: 8779-83.

- [43] **Jalaguier S., Mornet D., Mesnier D., Léger J.J. and Auzou G.**, Human mineralocorticoid receptor interacts with actin under mineralocorticoid ligand modulation, *FEBS Letter*, 1996, 384: 112-6.
- [44] **Dong Y., Poellinger L., Gustafsson J.A. and Okret S.**, Regulation of glucocorticoid receptor expression: evidence for transcriptional and posttranslational mechanisms, *Molecular Endocrinology*, 1988, 2:1256-64.
- [45] **Sathiyaa R. and Vijayan M.M.**, Autoregulation of glucocorticoid receptor by cortisol in rainbow trout hepatocytes, *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2003, 284: C1508-15.
- [46] **Blundell J.E. and Macdiarmid J.I.**, Passive overconsumption. Fat intake and shortterm energy balance, *Annals of The New York Academy Science*, 1997, 827: 392-407.
- [47] **Song L.N.**, Stress-induced changes in glucocorticoid receptors: molecular mechanisms and clinical implications, *Molecular Cell Endocrinology*, 1991, 80: C171-4.
- [48] **Spencer R.L., Miller A.H., Moday H., Stein M. and McEwen B.S.**, Diurnal differences in basal and acute stress levels of type I and type II adrenal steroid receptor activation in neural and immune tissues, *Endocrinology*, 1993, 133: 1941-50.
- [49] **Ehrhart-Bornstein M., Hinson J.P., Bornstein S.R., Scherbaum W.A. and Vinson G.P.**, Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998, 19: 101-43.
- [50] **Follenius M., Brandenberger G. and Hietter B.**, Diurnal cortisol peaks and their relationships to meals, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1982, 55: 757-61.
- [51] **Chrousos G.P.**, The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation, *New England Journal of Medicine*, 1995, 332:1351-62.
- [52] **Herman J.P., Ostrander M.M., Mueller N.K. and Figueiredo H.**, Limbic system mechanisms of stress regulation : hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2005, 29: 1201-13.
- [53] **Jezova D., Ochedalski T., Kiss A. and Aguilera G.**, Brain angiotensin II modulates sympathoadrenal and hypothalamic pituitary adrenocortical activation during stress, *Neuroendocrinology*, 1998, 10: 67-72.
- [54] **Keller-Wood M.E. and Dallman M.F.**, Corticosteroid inhibition of ACTH secretion, *Endocrine Reviews*, 1984, 5: 1-24.

- [55] **Boyle M.P., Kolber B.J., Vogt S.K., Wozniak D.F. and Muglia L.J.**, Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal responsiveness, *Journal of Neuroscience*, 2006, 26: 1971-8.
- [56] **Deuschle M., Weber B., Colla M., Muller M., Kniest A. and Heuser I.**, Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitaryadrenocortical system in humans, *Neuroendocrinology*, 1998, 68: 355-60.
- [57] **Young E.A., Lopez J.F., Murphy-Weinberg V., Watson S.J. and Akil H.**, The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83: 3339-45.
- [58] **Suemaru S., Darlington D.N., Akana S.F., Cascio C.S. and Dallman M.F.**, Ventromedial hypothalamic lesions inhibit corticosteroid feedback regulation of basal ACTH during the trough of the circadian rhythm, *Neuroendocrinology*, 1995, 61: 453-63.
- [59] **Herman J.P., Watson S.J. and Spencer R.L.**, Defense of adrenocorticosteroid receptor expression in rat hippocampus: effects of stress and strain, *Endocrinology*, 1999, 140: 3981-91.
- [60] **Sapolsky R.M. and Eichenbaum H.**, Thalamocortical mechanisms in odor-guided behavior. II. Effects of lesions of the mediodorsal thalamic nucleus and frontal cortex on odor preferences and sexual behavior in the hamster, *Brain, Behavior and Evolution*, 1980, 17: 276-90.
- [61] **Cooney J.M. and Dinan T.G.**, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis early-feedback responses are preserved in melancholic depression: a study of sertraline treatment, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2000, 15: 351-356.
- [62] **Carsia R.V. and Malamed S.**, Glucocorticoid control of steroidogenesis in isolated rat adrenocortical cells, *Biochimica Biophysica Acta (BBA)*, 1983, 763: 83-9.
- [63] **Altemus M. and Gold P.**, Neuroendocrinology and psychiatric illness. *Front Neuroendocrinology*, 1990, 11: 238-265.
- [64] **Kenyon C.J., Panarelli M., Holloway C.D., Dunlop D., Morton J.J., Connell J.M. and Fraser R.**, The role of glucocorticoid activity in the inheritance of hypertension: studies in the rat, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1993, 45: 7-11.
- [65] **Desautels C., Sarrieau A., Caritez JC and Mormede P.** Behavior and pituitaryadrenal function in large white and Meishan pigs, *Domestic Animal Endocrinology*, 1999, 16:193-205.

- [66] **Yehuda R., Levengood R.A., Schmeidler J., Wilson S., Guo L.S. and Gerber D.**, Increased pituitary activation following metyrapone administration in post-traumatic stress disorder, *Psychoneuroendocrinology*, 1996, 21:1-16.
- [67] **Cole T.J., Blendy J.A., Monaghan A.P., Krieglstein K., Schmid W., Aguzzi A., Fantuzzi G., Hummler E., Unsicker K. and Schutz G.**, Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation, *Genes Development*, 1995, 9: 1608-21.
- [68] **Rzazewska-Makosa B.**, [The mechanism of glucocorticoid resistance in multiple sclerosis]. Postepy Hig Med Dosw (*Online*) 2005, 59: 457-63.
- [69] **Karl M., Lamberts S.W., Detera-Wadleigh S.D., Encio I.J., Stratakis C.A., Hurley D.M., Accili D. and Chrousos G.P.**, Familial glucocorticoid resistance caused by a splice site deletion in the human glucocorticoid receptor gene, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, 76: 683-9.
- [70] **Linder M.J. and Thompson E.B.**, Abnormal glucocorticoid receptor gene and Mrna in primary cortisol resistance, *Journal of Steroid Biochemistry*, 1989, 32: 243-9.
- [71] **Heald A.H., Ghosh S., Bray S., Gibson C., Anderson S.G., Buckler H. et al.** Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease, *Clinical Endocrinology*, 2004, 61 :458-465.
- [72] **Lehnert H., & De Souza E.B.**, Corticotropin-releasing factor receptors: an overview, *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 1997, 105:65-82.
- [73] **Dinan T.G.**, Noradrenergic and serotonergic abnormalities in depression: stress-induced dysfunction, *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1996, 57: 14-18.
- [74] **Luine V.N., Spencer R.L., & McEwen B.S.** Effects of chronic corticosterone ingestion on spatial memory performance and hippocampus serotonergic function, *Brain Research*, 1993, 616: 65-70.
- [75] **Reinheimer T., Munch M., Bittinger F., Racké K., Kirkpatrick C.I., & Wessler 1.**, Glucocorticoids mediate reduction of epithelial acetylcholine content in the airways of rats and humans, *European Journal of Pharmacology*, 1998, 349: 277-284.
- [76] **Sonino N., & Fava G.A.**, Serotonin, Cushing's disease, and depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 1996, 65: 63-65.
- [77] **LeDoux J.**, *The emotional brain*. New York: Simon and Schuster Inc. (1996).
- [78] **Lelmert H., Schulz C., & Dieterich K.**, Physiological and neurochemical aspects of corticotropin-releasing factor actions in the brain: the role of the locus coeruleus, *Neurochemical Research*, 1998, 23: 1039-1052.

- [79] **Van Stegeren A.H., Wolf O.I., Everaerd W., & Rombouts S.A.**, Interaction of endogenous cortisol and noradrenaline in the human amygdale, *Progress in Brain Research*, 2008, 167: 263-268.
- [80] **De Leon M.J., Rusinek Mc. RH., De Santi S., Convit A., Tarshish C., Golomb et al.**, Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease, *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, 1997, 82: 3251-3259.
- [81] **Endo Y., Nishimura II., Kobayashi S., & Kimura F.**, Long-term glucocortoid treatments decrease local cerebral blood flow in the rat hippocampus, in association with histological damage, *Neuroscience*, 1997, 79: 745,752.
- [82] **Brunetti A., Fulham M.I., Aloj L., De Souza R, Nieman L., Oldfield E.H. et al.**, Decreased brain glucose utilization in patients with Cusing's disease, *The Journal of Nuclear Medicine*, 1998, 39: 786-790.
- [83] **Lee AL., Ogle W.O., & Sapolsky RM.**, Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus, *Bipolar Disorders*, 2002, 4: 117-128.
- [84] **Michaelis T., Ohl F., Fuchs E., & Fram I.**, Brain metabolite alterations after oral cortisol: A proton MRS studies of three shrews. International Society for Magnetic Resonance in Medecine. *Seventh Scientific Meeting and Exhibition*, 1999, Philadelphie, PA.
- [85] **Brown E.S., Wooiston D., Frol A, Bobadilla L., Khan D.A, Hanczyc M. et al.**, Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy, *Biological Psychiatry*, 2004, 55: 538-45.
- [86] **Khiat A, Yared Z., Bard C., Lacroix A, & Boulanger Y.**, Long-term brain metabolic alterations in exogenous Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy, *Brain Research*, 2001, 24: 134-140.
- [87] **Jacobson I., & Sapolsky R.**, The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrine Reviews*, 1991, 12: 118-134.
- [88] **Bodnoff S. R., Humphreys A. G., Lehrnan I c., Diamond D. M., Rose G. M., & Meaney M. I.**, Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats, *Journal of Neuroscience*, 1995, 15: 61-69.
- [89] **Watanabe Y., Gould E., & McEwen B.S.**, Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons, *Brain Research*, 1992, 341: 341-345.

- [90] **Freo U., Holloway B.W., & Greig N.H.**, Chronic treatment with metachlorophenylpiperazine (m-CPP) alters behavioural and cerebral metabolic responses to the serotonin agonists m-CPP and quipazine but not 8-hydroxy-2 (diN-propylamino) tetralin, *Psychopharmacology*, 1992, 107: 30-38.
- [91] **Zhao H.**, Predatory stress induces hippocampal cell death by apoptosis in rats, *Neuroscience Letters*, 2007, 421: 115-120.
- [92] **Bentson I., Reza M., Winter I., & Wilson G.**, Steroids and apparent cerebral atrophy on computed tomography scans, *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1978, 2:16-23.
- [93] **Chapman C., Tubridy N., Cook M.J., Mitchell P.J., MacGregor L.R., Lovelock C. et al.**, Short-term effects of methylprednisolone on cerebral volume in multiple sclerosis relapses, *Journal of Clinical Neuroscience*, 2006, 13: 636-638.
- [94] **Lupien S., De Leon M., De Santi S., Convit A., Tarshish C., Nair N.P.V. et al.**, Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, 1998, 1: 69-73.
- [95] **Lucassen P.J., Vollman-Honsdorf G.K., & Gleisberg M.**, Chronic psychosocial stress differentially affects apoptosis in hippocampal subregions and cortex of the adult tree shrew, *European Journal of Neuroscience*, 2001, 14: 161-166.
- [96] **Leverenz J.B., Wilkinson C.W., Wamble M., Corbin S., Grabber I.E., Raskind M.A. et al.**, Effect of chronic high-dose exogenous *cortisol* on hippocampal neuronal number in aged non human primates, *The Journal of Neuroscience*, 1999, 19: 2356-2361.
- [97] **Tizabi Y., Aguilera G., & Gilad G.M.**, Age-related reduction in pituitary corticotropin-releasing hormone receptors in two rat strains, *Neurobiological Aging*, 1989, 13: 227-230.
- [98] **Wellman C.L.**, Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration, *Journal of Neurobiology*, 2001, 49: 245-253.
- [99] **Cerqueira I.1., Catania C., Sotiropoulos L, Schubert M., Kalisch R., Almeida O.F. et al.**, Corticosteroid status influences the volume of the rat cingulate cortex -a magnetic resonance imaging study, *Journal of Psychiatry Research*, 2005, 39: 451-460.
- [100] **Trethowan W.H., & Cobb S.**, Neuropsychiatry aspects of Cushing's syndrome, *Archives of Neurology and Psychiatry*, 1952, 67: 283-309.
- [101] **Simmons N.E., Do H.M., Lipper M.H., & Laws E.R.**, Cerebral atrophy in Cushing's disease Surgical, *Neurology*, 2000, 53: 72-76.

- [102] **Starkman M.N., Gebarski S.S., Berent S., & Schteingart D.E.**, Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patient with Cushing's syndrome, *Biological Psychiatry*, 1992, 32: 756-65.
- [103] **Kopel1 RS., Wittner W.K., Lunde D., Warwick G., & Edwards D.**, Cortisol effects on averaged evoked potential, alpha-rhythm, time stimulation and two-flash fusion threshold. *Psychosomatic Medecine*, 1970, 32: 39-49.
- [104] **Felun-Wolfsdorf G., & Nagel D.**, Differential effects of glucocorticoids on human auditory perception, *Biological Psychology*, 1996, 42: 117-130.
- [105] **Kirschbaum C., Wolf OT., May M., Wippich W., & Hellhammer D.H.**, Stress-and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults, *Life Sciences*, 1996, 58: 1475-1483.
- [106] **Wolkowitz A.M., Reus V.I., Weingartner H., Thompson K., Breier A., Doran A. et al.**, Cognitive effects of corticosteroids, *The American Journal of Psychiatry*, 1990, 147: 1297-1303.
- [107] **Newcomber J.W., Craft S., Hershey T., Askins K., & Bradgett M.E.**, Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *Journal of Neuroscience*, 1994, 14: 2047-2053.
- [108] **Wechsler D.**, WAIS-R manual. New York: *The Psychological Corporation*. 1991.
- [109] **Newcomber J.W., Selke G., Melson A.K., Hersey T., Craft S., Richards K. et al.**, Decreased memory performance in healthy humans induced by stresslevel cortisol treatment, *Archives of General Psychiatry*, 1999, 56: 527-533.
- [110] **De Leon M.J., Rusinek Mc. RH., de Santi S., Convit A, Tarshish C., Golomb et al.**, Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normal elderly, but not in Alzheimer's disease, *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, 1997, 82: 3251-3259.
- [111] **Quervain D.1., Roozendaal B., Nitsch KM., McGaugh IL., & Hock C.**, Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neuroscience*, 2000, 3: 313-314.
- [112] **Nadel L., & Moscovitch M.**, Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex, *Current Opinion in Neurobiology*, 1997, 7: 217-227.
- [113] **Roozendaal B.**, Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval, *Neurobiology of Learning and Memory*, 2002, 78: 578-595.

- [114] **Abercrombie H.C., Kalin N.H., Thurow M.E., Rosenkranz M.A., & Davidson R.J.**, Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information. *Behavioral Neuroscience*, 2003, 117: 505-516.
- [115] **Lupien S.J., Wilkinson C.W., Brière S., Ménard C., Ying Kin N.M., & Nair N.P.**, The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 2002, 27: 401-416.
- [116] **Young A.H., Sahakian B.J., Robbins T.W., & Cowen P.J.**, The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology*, 1999, 145 : 260-267.
- [117] **Lupien S.J., Gillin c.J., & Hauger R.L.**, (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans, *Behavioral Neuroscience*, 1999, JJ3: 420-430.
- [118] **Kirschbaum C., Pirke K.-M., & Hellhammer D.H.**, The 'Trier Social Stress Test'-a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 1993, 28: 76-81.
- [119] **Thase M.E., Dubé S., Bowler K., Howland R.H., Myers I.E., Friedman E. et al.**, Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients, *The American Journal of Psychiatry*, 1996, 153: 886-891.
- [120] **Rubinow D.R., Post R.M., Savard R., & Gold P.W.**, Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression, *Archives of General Psychiatry*, 1984, 41: 279-283.
- [121] **Wolkowitz A.M., Reus V.I., Weingartner H., Thompson K., Breier A., Doran A. et al.**, Cognitive effects of corticosteroids, *The American Journal of Psychiatry*, 1990, 147: 1297-1303.
- [122] **Smith A.**, Practices and principles of clinical neuropsychology, *International Journal of Neuroscience*, 1979, 9: 233-381.
- [123] **Starkman M.N., Schteingart D.E., & Schork M.A.**, Cushing's syndrome after treatment: changes in cortisol and ACTH levels, and amelioration of the depressive syndrome, *Psychiatry Research*, 1986, 19: 177-188.
- [124] **Mauri M., Sinforiani B., Bono G., Vignati F., Berselli M.E., Attanasio R. et al.**, Memory impairment in Cushing's disease, *Acta Neurologica Scandinavica*, 1993, 87 : 52-55.
- [125] **Martignoni E., Costa A., Sinforiani E., Chiodini P., Mauri M., Bono G. et al.**, The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology*, 1992, 17: 343-354.

- [126] **Dom L.D., & Cerrone P.**, Cognitive function in patients with Cushing syndrome: a longitudinal perspective, *Clinical Nursing Research*, 2000, 9: 420-440.
- [127] **Heald A.H., Ghosh S., Bray S., Gibson C., Anderson S.G., Buckler H. et al.**, Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease, *Clinical Endocrinology*, 2004, 61: 458-465.
- [128] **Lindsay N.R, Nansel T., Baid S., Gumowski I, & Nieman L.K.**, Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91: 447-453.
- [129] **Khiat A., Bard C., Lacroix A., & Boulanger Y.**, Recovery of the brain choline level in treated Cushing's patients as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Research*, 2000, 862: 301-307.
- [130] **Heinz E.R., Martinez I, & Haenggeli A.**, Reversibility of cerebral atrophy in anorexia nervosa and Cushing's syndrome, *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1977, 1: 415-418.
- [131] **Starkman M.N., Giordani B., Gebarski S.S., Berent S., Schork M.A., & Schteingart D.E.**, Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biological Psychiatry*, 1999, 46: 1595-1602.
- [132] **Bourdeau L., Bard C., Noël B., Leclerc L., Cordeau M.P., Bélair M., et al.**, Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism, *The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 2002, 87: 1949-1954.
- [133] **Hook J.N., Giordani B., Schteingart D.E., Guire K., Giles J., Ryan K. et al.**, Patterns of cognitive change over time and relationship to age following successful treatment of Cushing's disease, *The Journal of the International Neuropsychological Society*, 2007, 13: 21-29.
- [134] **Dom L.D., Burgess E.S., Friedman T.C., Dubbert B., Gold P.W., & Chrousos G.**, The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82: 912-919.
- [135] **Forget H., Lacroix A., & Cohen H.**, Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome, *Psychoneuroendocrinology*, 2002, 27: 367-383.
- [136] **Varney N.R., Alexander B., & MacIndoe J.H.**, Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis, *The American Journal of Psychiatry*, 1984, 141, 369, 72.

- [137] **Merke D.P., Giedd IN., Keil M.F., Mehlinger S.L., Wiggs E.A, Holzer S. et al.,** Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90: 2531-2536.
- [138] **Rome H.P., Braceland F.J.,** The psychological response to ACTH, cortisone, hydrocortisone, and related steroid substances, *The American Journal of Psychiatry*, 1952.
- [139] **Lewis D.A., Smith R.E.,** Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature, *Journal of Affective Disorders*, 1983, 5: 319-332.
- [140] **Naber D., Sand P., Heigl B.,** Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment: a prospective study, *Psychoneuroendocrinology*, 1996, 21: 25-31.
- [141] **Vasquez Villareal S., Escande M., et Levet C.,** A propos des psychoses cortisoniques. *Annales médicales psychologiques*, 1974, 132 : 1-4, 523-531.
- [142] **Picard J., Vidal-Trecan G. Et Billaud L.** Endocrinologie et psychiatrie. *E.M.C.*, 1987, Paris, psychiatrie, 37640 A10, 2-26.
- [143] **Porot M., Plenat M., et Perol J.Y.,** Incidences et complications psychiatriques des thérapeutiques. *E.M.C.*, Paris, psychiatrie, 37875 A10, 5-1977.
- [144] **Arnaud-Castiglioni R., et Calvet P.,** Actualité des psychoses cortisoniques, *Annales médecine et psychologie*, 1974, 132 : 1-4, 523-531.
- [145] **Hall R.C.W., Popkin M.K., Stickney S.K. et Gardner E.R.,** Presentation of the steroid psychosis, *Journal Nervure Mental disease*, 1979, 167: 4, 229-236.
- [146] **Goudemand M., Meurice J.P. et Fontan M.,** Psychose et corticothérapie in « Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française LXXVIIIème session, Reims, 23-28 juin 1980 », Paris, 1981, 223-228, Masson Edition.
- [147] **Petterson G.C.,** Organic mental disorders induced by drugs or poisons. In Kaplan H.I., Freedman A.M and Sadock B.J, *Comprehensive textbook of Psychiatry*, III, third edition, volume 2, Balthimore/London, 1984, 1437-1451, Williams and Wilkins.
- [148] **Smyllie H.C., Connolly C.K.,** Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease: a retrospective survey of patients in the Brompton hospital, *Thorax*, 1968, 23:571-581.
- [149] **Wada K., Yamada N., Sato T., et al.,** Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures, *Psychosomatics*, 2001, 42: 461-466.

- [150] **Ling M.H., Perry P.J., Tsuang M.T.**, Side effects of corticosteroid therapy: psychiatric aspects, *Archives of General Psychiatry*. 1981, 38: 471-477.
- [151] **Ismail K., Wessely S.**, Psychiatric complications of corticosteroid therapy. *British Journal of Hospital Medicine*, 1995, 53: 495-499.
- [152] **Bräunig P., Bleistein J., Rao M.L.**, Suicidality and corticosteroid-induced psychosis [letter]. *Biology Psychiatry*, 1989, 26: 209-210.
- [153] **Wolkowitz O.M.**, Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids, *Psychoneuroendocrinology*, 1994, 19: 233-255.
- [154] **Keenan P.A., Jacobson M.W., Soleymani R.M., Mayes M.D., Stress M.E., Yaldoo D.T.**, The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease, *Neurology*, 1996, 47: 1396-1402.
- [155] **Stoudemire A., Anfinson T., Edwards J.**, Corticosteroid-induced delirium and dependency, *General Hospital Psychiatry*, 1996, 18: 196-202.
- [156] **Varney NR., Alexander B., MacIndoe JH.**, Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis, *The American Journal of Psychiatry*, 1984, 141: 369-372.
- [157] **Hall R.C., Popkin M.K., Stickney S.K., Gardner E.R.**, Presentation of the steroid psychoses, *Journal Nervure Mental Disease*, 1979, 167: 229-236.
- [158] **Estrada de la Riva G.**, Psychic and somatic changes observed in allergic children after prolonged steroid therapy, *South Medicine Journal*, 1958, 51: 865-868.
- [159] **Bender B.G., Lerner J.A., Kollasch E.**, Mood and memory changes in asthmatic children receiving corticosteroids, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1988, 27: 720-725.
- [160] **Hall A.S., Thorley G., Houtman P.N.**, The effects of corticosteroids on behavior in children with nephrotic syndrome, *Pediatric Nephrology*, 2003 Dec,18: 1220-1223. Epub 2003 Oct 24.
- [161] **Stuart F.A., Segal T.Y., Keady S.**, Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents, *Archives of Disease inChildhood*, 2005, 90: 500-506.
- [162] **Wada K., Yamada N., Suzuki H., Lee Y Kuroda S.**, Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: clinical characteristics and treatment, *Journal of Clinical Psychiatry*, 2000, 61: 261-267.
- [163] **Boston Collaborative Drug Surveillance**, Drug-induced convulsions: report Program. *Lancet*, 1972, 30: 677-679.

- [164] **Clark L.D., Bauer W., Cobb S.**, Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH, *New England Journal of Medicine*, 1952, 246: 205-216.
- [165] **Glaser G.H.**, Psychotic reactions induced by corticotrophin (ACTH) cortisone. *Psychosomatic Medicine*, 1953, 15: 280-291.
- [166] **Stiefel F.C., Breitbart W.S., Holland J.C.**, Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications, *Cancer Invest*, 1989, 7: 479-491.
- [167] **J.M. Vanelle, F. Aubin, F. Michel.** Les complications psychiatriques de la corticothérapie. *Revue du Praticien*, 1990, 17 : 556-58.
- [168] **Ortega L.D., Grande R.G.**, Cushing's syndrome due to abuse of dexaméthasone nasal spray [letter], *Lancet*, 1979, 14-96.
- [169] **Brown E.S.**, Chemical dependence involving glucocorticoids, *Annals of Clinical Psychiatry*, 1997, 9: 185-187.
- [170] **Brown E.S., Suppes T.**, Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harvard Review of Psychiatry*, 1998, 5: 239-246.
- [171] **Lagomasino I.T.**, The patient receiving steroids. In: Stern TA, Herman JB, Slavin PL, eds. *Massachusetts General Hospital Guide to Psychiatry in Primary Care*. New York, NY: McGraw-Hill; 1998, 521-528.
- [172] **Sirois F.**, Steroid psychosis: a review, *General Hospital Psychiatry*, 2003, 25: 27-33.
- [173] **Richter B., Neises G., Clar C.**, Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders: a systemic review, *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2002, 31: 751-778.
- [174] **Blazer D.G., Petrie W.M., Wilson W.P.**, Affective psychoses following renal transplant, *Disease Nervure System*, 1976, 37: 663-667.
- [175] **Siegal T.P.**, Lithium for steroid-induced psychosis [letter], *New England Journal of Medicine*, 1978, 299: 155-156.
- [176] **Terao T., Yoshimura R., Shiratuchi T., Abe K.**, Effects of lithium on steroid-induced depression, *Biology Psychiatry*, 1997, 41: 1225-1226.
- [177] **Reus V.I., Wolkowitz O.M.**, Behavioral side effects of corticosteroid therapy, *Psychiatry Annals*, 1993, 23: 703-708.
- [178] **Hall R.C., Popkin M.K., Kirkpatrick B.**, Tricyclic exacerbation of steroid psychosis, *Journal Nervure Mental Disease*, 1978, 166: 738-742.
- [179] **Kahn D., Stevenson E., Douglas C.J.**, Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes, *The American Journal of Psychiatry*, 1988, 145: 1010-1011.

- [180] **Himmelhoch S., Haller E.**, Extreme mood lability associated with systemic lupus erythematosus and stroke successfully treated with valproic acid [letter], *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1996, 16: 469-470.
- [181] **Malinow K., Dorsch C.**, Tricyclic precipitation of steroid psychosis, *Psychiatry Medecine*, 1984, 2: 351-354.
- [182] **Wyszynski A.A., Wyszynski B.**, Treatment of depression with fluoxétine in corticosteroid-dependent central nervous system Sjogren's syndrome, *Psychosomatics*, 1993, 34: 173-177.
- [183] **Beshay H., Pumariega A.J.**, Sertraline treatment of mood disorder associated with prednisone: a case report, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 1998, 8: 187-193.
- [184] **Ismail M., Lyster G.**, Treatment of psychotic depression associated with steroid therapy in Churg-Strauss syndrome, *Ireland Medicine Journal*, 2002, 95: 18-19.
- [185] **Davis J.M., Leach A., Merk B.S., J PG.**, Treatment of steroid psychoses, *Psychiatric Annals*, 1992, 22: 487-491.
- [186] **Brown E.S., Chamberlain W., Dhanani N., Paranjpe P., Carmody T.J., Sargeant M.**, An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 2004, 83: 277-281.
- [187] **Falk W.E., Mahnke M.W., Poskanzer D.C.**, Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis, *JAMA*, 1979, 241: 1011-1012.
- [188] **Bloch M., Gur E., Shalev A.**, Chlorpromazine prophylaxis of steroid-induced psychosis, *General Hospital Psychiatry*, 1994, 16: 42-44.
- [189] **Abbas A., Styra S.**, Valproate prophylaxis against steroid induced psychosis [letter], *Journal of Psychiatry*. 1994, 39: 188-189.
- [190] **Goldman L.S., Goveas J.**, Olanzapine treatment of corticosteroid-induced mood disorders, *Psychosomatics*, 2002, 43: 495-497.
- [191] **Preda A., Fazeli A., McKAY B.G., Bowers M.B. Jr, Mazure C.M.**, Lamotrigine as prophylaxis against steroid-induced mania [letter]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999, 60: 708-709.
- [192] **Reckart M.D., Eisendrath S.J.**, Exogenous corticosteroid effects on mood and cognition: case presentations, *International Journal of Psychosomatic*, 1990, 37: 57-61.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	11
PARTIE I	12
PRESENTATION DE LA PSYCHIATRIE DE LIAISON	
<u>1. GÉNÉRALITÉS SUR LA PSYCHIATRIE DE LIAISON</u>	12
1.1 Rappels historiques	12
1.2 Définitions	13
1.3 La psychiatrie de liaison : une nouvelle « spécialité »?	15
1.4 Les activités de psychiatrie de liaison	18
<u>2. QUALITÉS EXIGIBLES D'UNE ÉQUIPE DE PSYCHIATRIE DE LIAISON</u>	19
2.1 Qualités exigibles du psychiatre de liaison	21
2.1.1 L'identité du psychiatre de liaison	21
2.1.2 Compétences sur le plan théorique	21
2.1.3 Compétences sur le plan pratique	22
2.1.4 Compétences pédagogiques	23
2.1.5 Concernant la recherche	23
2.2 Le psychologue de liaison	24
2.3 L'infirmier psychiatrique de liaison	24
<u>3. LA PSYCHIATRIE DE LIAISON A NANTES : SPECIFITES</u>	26
3.1 Présentation du CHU de Nantes et de la Psychiatrie	26
3.2 Histoire de la psychiatrie de liaison au CHU de Nantes	27
3.3 Organisation actuelle du Service de Psychiatrie de liaison	29
3.3.1 L'équipe	29
3.3.2 La demande	29
3.3.3 La réponse	30
3.3.4 Les différents types d'intervention du service	31
PARTIE II.....	33
LES GLUCOCORTICOÏDES	
<u>1. RAPPEL HISTORIQUE</u>	33
<u>2. PHARMACOLOGIE</u>	33
<u>3. LES DIFFÉRENTES FORMES DE PRESENTATION DES GLUCOCORTICOÏDES</u>	35
<u>4. LES INDICATIONS DES CORTICOÏDES</u>	36
4.1 Maladies auto-immunes	36
4.2 Allergie	36
4.3 Réactions inflammatoires sévères	36
4.4 Maladies générales	36
4.5 Soins de support et soins palliatifs	37

4.6 Les effets indésirables	37
4.6.1 Les troubles métaboliques	37
4.6.2 Les troubles endocriniens : Syndrome cushingoïde	37
4.6.3 Troubles digestifs	37
4.6.4 Les accidents infectieux	37
4.6.5 Troubles neuropsychiques	37
4.6.6 Divers	38
5. BASES PHYSIOLOGIQUES ET NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA REPONSE AU STRESS	39
5.1 Phase d'alarme	39
5.2 Phase de résistance	40
5.3 Phase d'épuisement	40
6. L'AXE CORTICOTROPE	42
6.1 Description de l'axe corticotrope	42
6.1.1 Le système limbique	42
6.1.2 L'hypothalamus	43
6.1.3 L'hypophyse	43
6.1.4 Glandes surrénales	43
6.2 Organisation fonctionnelle de l'axe corticotrope	44
6.2.1 Les récepteurs aux corticostéroïdes	45
6.2.2 Rythme circadien	46
6.2.3 Activation de l'axe corticotrope	46
6.2.4 Le rétrocontrôle négatif	47
PARTIE III.....	49
LES EFFETS SECONDAIRES PSYCHIATRIQUES LIES AUX CORTICOÏDES :	
REVUE DE LA LITTERATURE	
1. COMPLICATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES DANS L'HYPERCORTICISME ENDOGENE	49
1.1 Syndrome de Cushing	49
1.1.1 Étiologies	50
1.1.2 Diagnostic	51
1.2 Hypercorticisme et système nerveux central	52
1.2.1 Effets de l'hypercorticisme sur l'activité métabolique du cerveau	53
1.2.2 Effets de l'hypercorticisme sur la structure cérébrale	56
1.2.3 Effets de l'hypercorticisme sur le fonctionnement cognitif	60
1.2.3.1 L'hypercorticisme et l'attention	60
1.2.3.2 L'hypercorticisme, l'hippocampe et la mémoire	61
1.2.3.3 L'hypercorticisme, le lobe frontal et la mémoire de travail	65
1.2.3.4 L'hypercorticisme d'origine endogène et la cognition	67
a) Le stress, les GC et la cognition	67
b) La dépression, les GC et la cognition	68
1.2.3.5 Les manifestations cognitives du SC	69
1.3 Réversibilité des effets de l'hypercorticisme dans le SC	71
2. COMPLICATIONS PSYCHIATRIQUES LIEES A UNE CORTICOTHERAPIE	75
2.1 Épidémiologie	75

2.2 Les réactions légères à modérées	76
2.3 Réactions sévères	77
2.4 Déficits cognitifs	78
2.5 Les facteurs de risques	79
2.6 Chronologies des effets secondaires	79
2.7 Abus et dépendances aux corticoïdes	80
2.8 Prise en charge	80
2.8.1 Arrêt ou diminution des corticoïdes	80
2.8.2 Traitement par les psychotropes	81
2.8.3 Traitement préventif	82
2.9 Conclusion	83

PARTIE IV.....85

ENQUÊTE CLINIQUE SUR LES ETATS HYPOMANIAQUES SOUS CORTICOÏDES

<u>1. MATERIEL ET METHODES</u>	85
1.1 Le lieu	85
1.2 Le type d'enquête	85
1.3 Population	86
1.4 Eléments recueillis	86
<u>2. LES RESULTATS</u>	89
2.1 Résultats globaux des patients initialement sélectionnés	89
2.2 Présentation des patients étudiés et les résultats associés	92
2.2.1. Cas cliniques	92
- Patient 1	92
- Patient 2	96
- Patient 3	98
- Patient 4	100
- Patient 5	102
2.2.2 Résultats observés des cas cliniques	104
2.2.3 Résultats des échelles	105
<u>3. DISCUSSION</u>	107
3.1. Comparaison de nos résultats avec la bibliographie	107
3.1.1 L'âge	107
3.1.2 Le sexe	107
3.1.3 Le type de corticoïdes et le mode de prise du traitement	108
3.1.4 Le dosage	108
3.1.5 Le délai d'apparition	108
3.1.6 Les facteurs étio-pathogéniques	109
3.1.7 La prise en charge de l'état hypomaniaque	109
3.1.7.1 Diminution des corticoïdes	109
3.1.7.2 Les psychotropes	109
3.1.8 Le délai de guérison	110
3.2 Limites méthodologiques	110
3.3 Analyse de l'intervention et de la prise en charge par la psychiatrie de liaison	111
3.3.1 Le motif initial de la prise en charge	111
3.3.2 Diagnostic et informations délivrées	112

3.3.3 Les différents intervenants	112
3.3.4 Les difficultés rencontrées par la psychiatrie de liaison	112
3.4 Psychopathologie	114
CONCLUSION	118
ANNEXES	122
Annexe 1 : les 3 phases du stress	122
Annexe 2 : MMS	123
Annexe 3 : Echelle de l'état maniaque YMRS	126
Annexe 4 : Echelle d'hypomanie de Angst	128
Annexe 5 : Echelle de dépression La MADRS	129
Annexe 6 : Classification CIM 10 de l'hypomanie	133
BIBLIOGRAPHIE	134
TABLE DES MATIERES.....	149

NOM : BERRAMDANE

PRENOM : Mustapha

TITRE DE THESE : « Hypomanie sous corticoïdes ». *Enquête observationnelle au sein du service de Psychiatrie de Liaison de Nantes et analyse de la littérature.*

RESUME

Les corticoïdes sont des traitements phares dans de nombreuses pathologies. Pour autant, les corticoïdes ont des effets secondaires psychiatriques non négligeables et pouvant rendre le soin plus difficile.

Notre thèse propose un rappel sur la régulation de la synthèse des glucocorticoïdes et leurs effets sur le système nerveux central, puis une revue de la littérature et un résumé sur les données actuelles concernant les manifestations psychiatriques survenant au cours des hypercorticismes endogènes et des traitements par corticoïdes.

Notre enquête a consisté en une évaluation à distance des épisodes hypomaniaques sous corticoïdes à partir de 5 cas suivis par la psychiatrie de liaison et de proposer une comparaison avec la littérature et quelques pistes de prise en charge thérapeutique pour les équipes pluridisciplinaires.

MOTS-CLES

Hypomanie, effets secondaires psychiatriques, corticoïdes, corticostéroïdes, glucocorticoïdes, psychose stéroïdienne, troubles affectifs, trouble bipolaire, cognition, Syndrome de Cushing, psychiatrie de liaison.