

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 119

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S. de Psychiatrie

par

Alban RICOUX

né le 10 Août 1982 à Montluçon

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2011

**REPERAGE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES INDUITS PAR LES CORTICOIDES
DANS LES MALADIES DE SYSTEME.**

Etude prospective au CHU de Nantes à partir d'une collaboration
entre la Médecine Interne et la Psychiatrie de Liaison.

Président : Monsieur le Professeur VANELLE

Directeur de thèse : Madame le Docteur GUITTENY-COLLAS

Liste des abréviations

% : Pour cent

ACTH : Hormone adrénocorticotrophine

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

Axe HHS : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

AVP : Arginine Vasopressine

CBG : Corticosteroid Binding Globulin

CIM 10 : classification internationale des maladies 10

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cp : Comprimé

CRH : Corticotropin Releasing Hormon

ECT : Electroconvulsivothérapie

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

EN : Echelle Numérique

GC : Glucocorticoïde

GHQ 28 : General Health Questionnaire 28

GR : Récepteurs aux Glucocorticoïdes

GVH : Graft Versus Host

H : Heure

HAMD : Hamilton Depression

HDJ : Hôpital De Jour

IFN- α : Interféron- α

IL : Interleukine

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine

IV : Intraveineux

J : Jour

Kg : Kilogramme

M : Mois

MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale

MC : Maladie de cushing

MCO : Médecine chirurgie obstétrique

Mg : Milligramme

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

ML : Millilitre

MMS : Mini Mental Test

MOS SF-36 : Medical Outcome Study Short Form-36

MR : Récepteurs aux Minéralocorticoïdes

MSH : Hormone Mélanostimulante

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NPV : Neurones Parvocellulaires

P.O : Per os

POMC : Proopiomélanocorticotropine

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

Q.I. : Quotient Intellectuel

SC : Syndrome de Cushing

SCL-90 : Hopkins Symptom Checklist 90

SEP : Sclérose En Plaques

SGA : Syndrome Général d'Adaptation

SNC : Système Nerveux Central

TNF : Tumor Necrosis Factor

VHC : Virus de l'Hépatite C

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

YMRS : Young Mania Rating Scale

Sommaire

Introduction.....	9
--------------------------	----------

Partie 1 : Psychiatrie et médecine somatique	11
---	-----------

1. La psychiatrie de liaison	12
1.1. Définition.....	12
1.2. Naissance et développement	13
1.3. Objectifs	15
1.4. Organisation de la psychiatrie de liaison au CHU de Nantes.....	16
1.5. Champs d'activité.....	22

2. Symptomatologie psychiatrique dans les maladies de système	23
2.1. Épidémiologie.....	23
2.2. Physiopathologie.....	25
2.3. Dérèglements de l'auto-immunité naturelle au cours des syndromes dépressifs....	26

3. Les troubles psychiatriques d'origine iatrogénique : exemple de l'interféron dans le traitement du Virus de l'Hépatite C.....	27
3.1. Epidémiologie.....	27
3.2. Symptomatologie.....	28
3.3. Mécanismes d'action	30
3.4. Evaluation.....	30
3.5. Prise en charge selon la mise au point de l'AFSSAPS en 2008.....	31

4. Hypomanie sous corticoïdes, enquête observationnelle en 2010 au CHU de Nantes.....	41
4.1. Protocole.....	41
4.2. Résultats.....	42
4.3. Discussion.....	42

Partie 2 : Corticoïdes et psychiatrie..... 44

1. Description des corticoïdes	45
1.1. Rappel historique : découverte et synthèse	45
1.2. Pharmacologie	47
1.3. Caractéristiques générales(35)	50
1.4. Indications des corticoïdes.....	51
1.5. Les effets indésirables.....	52
1.6. Modalités de prescription et surveillance	56
1.7. Mesures adjuvantes.....	59
1.8. Modalités de surveillance	60
1.9. Modalités de sevrage	60
2. L'axe corticotrope	62
2.1. Description anatomique de l'axe corticotrope	62
2.2. Description fonctionnelle de l'axe	65
2.3. Participation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans les troubles psychiatriques	73
2.4. Les perturbations de l'axe corticotrope dans l'Etat de Stress Post-Traumatique	80
3. Les troubles psychiatriques corticoinduits endogènes	83
3.1. Syndrome de Cushing	83
3.2. Hypercorticisme et système nerveux central : Physiopathologie	85
4. Les troubles psychiatriques corticoinduits exogènes : complications neuropsychiatriques de la corticothérapie	88
4.1. Epidémiologie et historique	89
4.2. Effets psychiatriques mineurs : les signes d'imprégnation.....	90
4.3. Les symptômes d'alarme, prémonitoires de graves complications	90
4.4. Accidents majeurs : 3 champs nosologiques psychiatriques.....	91
4.5. Déficits cognitifs.....	92
4.6. Dépendance et accident de sevrage.....	93
4.7. Facteurs de risque.....	93
4.8. Aspects évolutifs et pronostic d'après Lewis sur 69 patients(72)	95
5. Prise en charge	95
5.1. Modification posologique	96
5.2. Traitement curatif.....	97
5.3. Traitement préventif.....	98

Partie 3 : L'étude préliminaire	100
1. Justificatif de l'étude	101
1.1. Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à la recherche	101
1.2. Description de la méthode étudiée	102
2. Objectifs et critères de jugement	103
2.1. Objectif et critère d'évaluation principal	103
2.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires	103
3. Design de la recherche	104
3.1. Méthodologie générale de la recherche.....	104
3.2. Schéma de l'étude.....	104
4. Population étudiée.....	105
4.1. Description de la population.....	105
4.2. Critères d'inclusion	105
4.3. Critères d'exclusion.....	106
5. Déroulement de l'étude	106
5.1. Techniques d'études et d'analyses	106
5.2. Calendrier de l'étude	117
5.3. Prise en compte des troubles psychiatriques repérés durant l'entretien.....	120
5.4. Règles d'arrêt de la participation d'une personne	120
6. Recueil et traitement des données de l'étude	120

Partie 4 : Résultats.....	121
1. Recrutement	122
1.1. Les exclus	122
1.2. Les non inclus	122
1.3. Les inclus	122
2. Les caractéristiques sociodémographiques	123
3. Les données somatiques	125
4. Données psychiatriques	129
5. Résultats individuels.....	131
5.1. Patient 1	131
5.2. Patient 2	134
5.3. Patient 3	136
5.4. Patient 4	138
5.5. Patient 5	141
5.6. Patient 6	143
5.7. Patient 7	146
5.8. Patient 8	148
5.9. Patient 9	151
5.10. Patient 10	153
5.11. Patient 11	156
5.12. Patient 12	158
6. Résultats de la population étudiée	160
6.1. Résultats qualitatifs J0-J1, M1 et M3	160
6.2. Résultats quantitatifs moyens	162
6.3. Résultats quantitatifs moyens pour les 5 patients ayant terminé le protocole	162
6.4. Symptomatologie	163
6.5. Diagnostic à l'entretien clinique apparaissant en cours de protocole	164
6.6. Date d'apparition	165
6.7. Qualité de vie	166
6.8. Fonctions cognitives.....	166
7. Thérapeutique.....	167
7.1. Thérapeutique médicamenteuse.....	167
7.2. Thérapeutique non médicamenteuse	168

Partie 5 : Discussion.....	169
1. Comparaison aux données de la littérature.....	170
1.1. Effets psychiatriques mineurs : les signes d'imprégnation.....	170
1.2. Les symptômes d'alarme	170
1.3. Accidents majeurs	171
1.4. Facteurs de risque.....	173
1.5. Aspects évolutifs	176
1.6. Prise en charge.....	176
2. Corticoïdes et qualité de vie	179
2.1. Définition de la qualité de vie selon l'OMS.....	179
2.2. Qualité de vie en médecine	180
2.3. Evaluation de la qualité de vie dans notre étude	180
3. Protocole.....	181
3.1. Collaboration interdisciplinaire.....	181
3.2. Méthodologie générale de la recherche.....	181
3.3. Population étudiée.....	182
3.4. Symptomatologie clinique présentée après introduction des corticoïdes.....	182
3.5. Organisation des différentes évaluations	182
3.6. Outils d'étude.....	184
4. Limites observées de l'étude	193
4.1. Pour le protocole	193
4.2. Pour le patient.....	194
4.3. Pour l'équipe médicale de médecine interne.....	194
4.4. Pour le psychiatre évaluateur	195
5. Modifications du protocole depuis la fin de l'étude préliminaire, et à venir... ..	195
5.1. Procédure d'inclusion des patients.....	195
5.2. Protocole d'étude	196
5.3. Technique d'étude	197
6. Conséquences sur la prise en charge des patients.....	198
6.1. Protocole de prise en charge proche de l'interféron	198
6.2. Validation d'un outil structuré spécifique	199
6.3. Education thérapeutique	199
6.4. Observance du traitement.....	200

Conclusion	201
Liste des figures	207
Liste des tableaux	208
Annexes	209
Liste des annexes.....	210
Bibliographie	240
Serment médical.....	249

Introduction

Depuis 1954 et la première commercialisation de l'hydrocortisone, les glucocorticoïdes sont devenus d'irremplaçables alliés pour les médecins. Les corticoïdes oraux sont fréquemment utilisés en pratique courante en médecine générale. Selon une étude anglaise, 0,5% de la population générale recevrait une corticothérapie systémique prolongée (c'est à dire prescrite durant au moins 3 mois) et cette prévalence atteindrait 1,7% chez les femmes de plus de 55 ans(1). En extrapolant ces résultats à la population française, nous pouvons envisager que 300 000 patients soient traités au long cours en France par glucocorticoïdes. Les corticoïdes sont d'une grande efficacité dans de nombreuses pathologies inflammatoires, immunoallergiques ou néoplasiques, leur utilisation est souvent limitée par l'apparition de multiples effets secondaires. Si les prescripteurs surveillent étroitement l'apparition des effets secondaires physiques qu'ils jugent graves (diabète, hypertension artérielle, ostéoporose, infections...), l'expérience montre que les préoccupations des patients sont tournées, parmi ces effets, vers ceux qui se voient (lipodystrophie, acné...) ou qui se ressentent (modification de l'humeur, insomnie...). Ces effets secondaires sont des facteurs d'inobservance au traitement, de rupture de soins ou de dégradation de la qualité de vie. Actuellement, bien que les mécanismes d'action des glucocorticoïdes soient mieux connus, que les indications et les modalités d'emploi de ces molécules soient plus structurées, la prévention, le dépistage et la prise en charge des troubles psychiatriques induits par ces traitements ne bénéficient pas de recommandations consensuelles.

L'objectif de ce travail est d'établir un protocole de recherche visant à améliorer le repérage des troubles psychiatriques induits par les corticoïdes. La collaboration interdisciplinaire entre le service de Médecine Interne et la Psychiatrie de Liaison, permet d'améliorer la prise en charge globale du patient. Ce travail utilise un suivi prospectif d'une cohorte de patients allant recevoir une corticothérapie prolongée à une dose initiale supérieure à 0,5 mg/kg/j. Nous avons utilisé une liste prédéfinie de tests psychométriques pour les patients lors d'évaluations se déroulant avant l'initiation des glucocorticoïdes puis à 1 mois et 3 mois de l'instauration du traitement.

Partie 1 : Psychiatrie et **médecine somatique**

1. La psychiatrie de liaison

1.1. Définition

La psychiatrie de liaison est définie par Zumbrunnen(2), 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.

Zumbrunnen soulignait lui-même que cette définition est incomplète en précisant que « la psychiatrie de liaison vise autant les patients (et/ou leur famille) que les équipes soignantes qui en ont la charge » (3)), de plus, « 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(4), 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.

Guillibert(5) souligne que 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 pour 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, la psychiatrie de liaison prend en compte de manière systématique les aspects psychologiques et sociaux, et les intègre aux données somatiques. 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 disciplines, dans la perspective du service du patient. Elle est basée sur la psychologie médicale qui prend en compte le « vécu de la maladie par le patient et les répercussions de cette maladie sur son psychisme » (Gunn-Sechehay, 1986), et la relation médecin-malade (Schneider, 1984).

L'intervention de liaison, intégrée dans la prise en charge et non 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(4) : « 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 ».

1.2. Naissance et développement

L'émergence de la psychiatrie de liaison s'est nourrie de deux phénomènes ou double mouvement selon Besançon et Vénisse :

- Les hôpitaux généraux prennent en charge les patients souffrant de troubles psychiques liés ou surajoutés à une affection physique (psychologisation de la médecine du corps),
- Au début du XXème siècle, la psychiatrie étend son champ d'intérêt à d'autres domaines que l'« aliénation » tels que la névrose, les troubles psychosomatiques... (médicalisation de la psychiatrie).

La psychiatrie à l'hôpital général apparaît d'abord aux Etats-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, Lipowski organise en 1959 le premier service de consultation liaison du Canada, au Royal Victoria Hospital de Montréal. Il publie en 1967 et 1968 un article tripartite, qui peut être considéré comme le texte fondateur du courant de la psychiatrie de liaison(4).

En France, la psychiatrie initie son retour vers l'hôpital général dans les années 1970, d'abord avec H. 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, J. Guyotat à Lyon en 1983.

Le premier service de psychiatrie de liaison naît à Paris en 1975 à l'Hôpital Broussais. A ses débuts, S-M. Consoli y assure alors seul les consultations pour l'ensemble de l'établissement. Progressivement, le service se structure, pour devenir, à la fin des années 1990, le Service de Psychologie Clinique et de Psychiatrie de Liaison à l'Hôpital Européen Georges Pompidou. A Paris, d'autres expériences suivent rapidement : Y. Pélicier à Laënnec (1976), J-M. Alby et M. Ferreri à Saint-Antoine (1975), mais également ailleurs en Europe : Fava et Pavan en Italie en 1980.

En 1985, Consoli publie « les liaisons dangereuses » dans Psychiatrie Française(6), texte phare dans lequel il vise à attirer l'attention sur les exigences éthiques et sur les risques du métier en psychiatrie de liaison. En 1989, le rapport du 87^{ème} congrès de Neurologie et de Psychiatrie de langue française à Montréal, intitulé « la psychiatrie de liaison : concepts et réalités »(5), et rédigé en 1990 par Guillibert, 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 Massé met l'accent sur la priorité du développement de la psychiatrie à l'hôpital général, avec 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, est édité en 1992(2).

Conséquences de ce développement, de très nombreuses sociétés, qu'elles 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, European Association for Consultation Liaison Psychiatry and Psychosomatics (EACLPP).

1.3. Objectifs

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.

S-M. Consoli décrit des interventions extrêmement diversifiées(7):

- 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 : animations 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 à 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. 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.

1.4. Organisation de la psychiatrie de liaison au CHU de Nantes

Au CHU de Nantes, la psychiatrie de liaison est principalement assurée par l'unité de psychiatrie de liaison du Pôle Universitaire d'Addictologie et Psychiatrie.

- Les secteurs de psychiatrie participent à la mission de psychiatrie de liaison sur le CHU :
 - 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 directement à l'hôpital général,
 - La psychiatrie 5 intervient au Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur.

- L'unité de psychiatrie de liaison du Pôle Universitaire d'Addictologie et Psychiatrie s'articule avec d'autres structures psychiatriques et/ou psychologiques :
 - Des psychologues attachés : des psychologues sont attachés, par exemple, au service des brûlés, au CISIH (Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine), en hématologie et en médecine interne,
 - 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,
 - 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 CHU. Les patients admis pour tentative de suicide sont systématiquement examinés par les psychiatres de cette unité,
 - L'unité de Victimologie intervient dans certaines situations de catastrophe,
 - L'unité de Gérontopsychiatrie.
- La psychiatrie de liaison s'articule avec d'autres équipes transversales sur le CHU de Nantes : l'équipe mobile de gériatrie, l'équipe mobile de soins palliatifs et de soins de support, 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 également être proposée le cas échéant.

1.4.1. L'équipe de l'unité de psychiatrie de liaison du Pôle Universitaire d'Addictologie et Psychiatrie

L'unité de psychiatrie de liaison fait partie du Pôle Universitaire d'Addictologie et Psychiatrie. Le professeur Vanelle est responsable du service qui comprend cette unité et une unité intersectorielle de techniques psychiatriques de stimulation : électroconvulsivothérapie (ECT), stimulation magnétique transcrânienne.

Au niveau médical, travaillent dans ce service, le Professeur Vanelle, deux praticiens hospitaliers, un chef de clinique-assistant et deux internes qui partagent leur activité entre la liaison et la sismothérapie. Un psychiatre, travaillant en clinique privée est également attaché au service de psychiatrie de liaison et assure la liaison en cardiologie.

Au niveau infirmier, le service compte au total quatre Equivalents Temps Plein (ETP) : deux infirmières assurent la psychiatrie de liaison, et deux infirmiers l'ECT et la stimulation magnétique transcrânienne. Les infirmières de liaison ont un rôle de recueil et d'évaluation des demandes, et d'intervention auprès des patients et des équipes médico-chirurgicales.

Enfin, deux psychologues font également partie de l'équipe de liaison pour un total de un ETP.

1.4.2. La demande

Les demandes sont adressées par téléphone, après indication médicale du service de Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO) concerné. Elles sont reçues par les deux infirmières d'évaluation de l'unité de liaison. 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 du moins de l'informer de la venue du psychiatre, et de ne pas tenter de dissimuler la fonction de ce dernier.

Les interventions classiques de psychiatrie de liaison s'adressent à des patients hospitalisés. La demande ne peut pas être faite par écrit, ni être formulée en dehors des heures d'ouverture (8h30 à 16h du lundi au vendredi), 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.

1.4.3. 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 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, seule, un patient. Il s'agit en général de patients ayant été vus précédemment avec le psychiatre, mais il peut aussi s'agir d'une première évaluation avant l'intervention du médecin.

Le choix d'une évaluation psychiatrique ou psychologique est fait par l'infirmière, après évaluation par téléphone. Après un premier entretien, le psychiatre peut 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, 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'oncodermatologie, d'hématologie, de gastroentérologie, de médecine interne, unité de dialyse) et bien entendu, 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.

1.4.4. Les différents types d'intervention de l'unité de psychiatrie de liaison du Pôle Universitaires d'Addictologie et Psychiatrie

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

- Au niveau clinique
 - Une activité de liaison « classique » :
 - Consultation des patients hospitalisés en service de MCO, dans un but de soutien psychothérapeutique, d'évaluation diagnostique ou thérapeutique, d'avis avant 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, éducation thérapeutique.
 - Une activité de suivi :
 - En hôpital de jour : oncodermatologie, hématologie, médecine interne, 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 participation à la prise en charge multidisciplinaire
 - Consultation de fibromyalgie, conjointe avec la rhumatologie,
 - Consultation conjointe entre neurologie et psychiatrie, entre médecine interne et psychiatrie,
 - Consultation de psychosomatique,
 - Participation à des staffs pluridisciplinaires.
- Une activité d'expertise
 - Expertise des donneurs de rein,
 - Bilan pré-greffe thoracique.

Au CHU de 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 Urgences, tandis que la psychiatrie de liaison fait partie du Pôle Universitaire d'Addictologie et 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 être revue par un psychiatre de l'équipe de liaison. En ce qui concerne les états d'agitation, ils sont pris en charge par le psychiatre de liaison en semaine (sauf si l'état du patient justifie l'intervention immédiate du psychiatre des urgences), et par les urgences les soirs et week-end.

- Au niveau de l'enseignement (à titre d'exemples):
 - Formation médicale continue des médecins généralistes (suicide, fibromyalgie),
 - Enseignement des équipes infirmières dans les services de neurologie et de gériatrie,
 - 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,
 - Sur les troubles somatoformes chez le sujet âgé,
 - Sur la stimulation cérébrale profonde en neurologie,
 - Sur les greffes,
 - Sur les spécificités et l'impact des patients hospitalisés en service de MCO pour un motif psychique,
 - Sur l'hypomanie induite par les corticoïdes.

1.4.5. Développement de l'unité de psychiatrie de liaison

L'activité clinique est en perpétuelle augmentation avec une progression du nombre d'évaluation auprès des patients. Le nombre d'unités où interviennent les psychiatres de liaison augmente également.

L'activité d'enseignement se développe auprès des médecins généralistes et des étudiants.

L'activité de recherche est en partie intégrée à l'activité clinique.

Il existe un projet Plateforme Liaison-Hôpital De Jour (HDJ), fruit d'un travail conjoint avec le service d'Addictologie du même pôle, en articulation avec certains services MCO.

1.5. Champs d'activité

Grâce à l'avènement de structures à l'interface des champs psychiatriques et somatiques, les interactions organopsychiques peuvent être explorées et prises en charge de façon conjointe. Ces interactions sont désormais un champ de recherche en perpétuel développement et s'articulent autour de différents sujets de réflexion.

Dans le cadre de l'étude préliminaire que nous présentons dans ce travail de thèse, il nous semble important de présenter deux exemples de questionnement classique en psychiatrie de liaison qui auront une incidence sur la discussion de l'étude.

2. Symptomatologie psychiatrique dans les maladies de système

Les maladies auto-immunes ont permis d'explorer les interactions psycho-neuro-immunologiques. Les troubles psychiatriques, et en particulier la dépression, sont fréquents dans les maladies de système, notamment le lupus, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie, et inversement, une exacerbation de l'auto-immunité naturelle a été constatée au cours des syndromes dépressifs. Le rôle précipitant d'évènements de vie éprouvants a été incriminé dans les poussées de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, mais ce sont surtout les stress quotidiens, plus que les traumatismes majeurs qui paraissent influencer la symptomatologie.

Parmi les patients présentant une maladie de système, seul un sous-groupe pourrait être considéré comme « stress répondeur ». Des traits de personnalité communs chez des patients présentant diverses maladies auto-immunes, mais aussi certains cancers, comme la soumission, l'évitement des conflits et la répression émotionnelle sont incriminés dans des recherches de psychophysiologie.

2.1. Epidémiologie

De nombreuses publications mettent en avant la grande fréquence des manifestations psychiatriques du lupus, largement dominées par les syndromes dépressifs(8), mais aussi la fréquence importante des troubles dépressifs dans la sclérodermie(9).

Entre 40 et 80% des lupiques présentent des symptômes dépressifs(10). Généralement, ces derniers sont liés à une atteinte organique cérébrale et associés à des troubles cognitifs. Cependant, les manifestations psychiatriques apparaissant chez des patients déjà traités posent le problème du diagnostic différentiel avec l'effet iatrogène de la corticothérapie et avec une réaction psychogène à une affection sévère, douloureuse et d'évolution capricieuse. Plusieurs hypothèses ont été envisagées :

- La présence d'anticorps dirigés contre les protéines P ribosomales, dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien, serait un témoin assez fiable du mécanisme neurogène central des troubles psychiques(11),

- Le rôle des anticorps antiphospholipides et des accidents thromboemboliques cérébraux a également été évoqué(12).

Environ la moitié d'une population de patients suivis en consultation externe pour sclérodermie présente des symptômes de dépression légère. Nous pouvons ajouter presque un cinquième de dépressions moyennes à sévères.

Des manifestations psychiatriques peuvent également accompagner la polyarthrite rhumatoïde (PR), mais à un degré moindre : 15 à 17% de syndromes dépressifs dans un enquête de population(13), méthode qui évite ainsi le biais de recrutement des patients suivis en milieu hospitalier. Pour certains auteurs, ce sont en effet l'évolutivité de la PR, l'importance des manifestations douloureuses de la maladie, et l'obligation de renoncer à des activités investies et valorisantes, qui conditionnent la réaction dépressive(14), alors que pour d'autres, c'est l'intensité des affects dépressifs qui conditionne la perception douloureuse (Parker J-L. et al., 1992).

2.2. Physiopathologie

Plusieurs publications concernent l'effet du stress ou de l'humeur dépressive, chez l'homme, sur les fonctions immunitaires. En 1977, Bartrop(15) avait montré le premier qu'il existait chez des sujets endeuillés, appariés pour l'âge et le sexe avec un groupe témoin, une diminution significative de la réponse lymphocytaire T à divers mitogènes, six semaines après le décès du conjoint.

Des travaux de l'équipe de Schleifer ont permis de retrouver des anomalies du même type chez des sujets hospitalisés pour un épisode dépressif majeur, comparés à des témoins normothymiques(16). L'absence de différences significatives entre des déprimés suivis en ambulatoire et un groupe témoin a conduit ces auteurs à vérifier que l'hospitalisation ne pouvait, à elle seule, être responsable de l'anomalie constatée (comparaison à des patients hospitalisés pour une intervention sur hernie discale) (17).

L'étude méta-analytique de Herbert en 1993 (18), sur l'ensemble des travaux antérieurs à 1991 confirme qu'il existe des relations concordantes entre d'une part, dépression clinique, et d'autre part, élévation des polynucléaires neutrophiles circulants, diminution du nombre de cellules « tueuses naturelles » (naturel killer ou NK), une réduction de l'activité des cellules NK, une diminution du nombre total des lymphocytes T et B, impliqués respectivement dans l'immunité cellulaire et humorale, une augmentation du rapport entre lymphocytes T auxiliaires (ou CD 4) et lymphocytes cytotoxiques ou immunosuppresseurs (ou CD 8), enfin une diminution des réponses lymphocytaires aux mitogènes.

La littérature sur les stress des examens est également très fournie. On peut rappeler par exemple le travail de Kiecolt-Glaser(19) en 1984 chez des étudiants en médecine en période d'examen. Les auteurs avaient constaté une baisse du nombre relatif de lymphocytes (sur le nombre total de globules blancs), une diminution relative des lymphocytes T, sans modification du rapport T "helper" sur T suppresseurs (CD4/CD8), une atténuation des réponses aux mitogènes, enfin une diminution de l'activité NK. Cette dernière était d'autant plus basse que les étudiants avaient subi, avant l'investigation, des changements vitaux plus intenses ou souffraient d'un isolement social plus accusé.

2.3. Dérèglements de l'auto-immunité naturelle au cours des syndromes dépressifs

Les altérations de l'immunité au cours des syndromes dépressifs comportent également la possibilité d'apparition d'anticorps antinucléaires à des doses détectables.

Maes(20) en 1991 a comparé 24 patients présentant une dépression majeure, dont 11 avec caractéristiques mélancoliques, à 12 patients présentant une dépression mineure et 14 témoins en bonne santé. Les patients prenant un thymorégulateur, un IMAO ou des doses thérapeutiques de neuroleptiques avaient été exclus. Les résultats montrent une élévation de certains anticorps (anticardiolipines : groupe des anti-phospholipides) chez les mélancoliques et une présence plus fréquente d'anticorps anti-DNA chez les déprimés (72% de positivités versus 0% chez les témoins) ; les taux de tous ces auto-anticorps étaient intercorrélés, de même qu'ils étaient corrélés aux taux de récepteurs circulants à l'interleukine 2 (sIL-2R), témoignant d'une activation des lymphocytes T.

L'élévation parallèle des anticorps antinucléaires et antiphospholipides suggère une activation polyclonale des lymphocytes B, plutôt qu'une réactivité croisée d'une même population d'anticorps à l'égard d'une autre catégorie de constituants du soi. Une telle activation polyclonale a été également constatée dans le cadre des maladies auto-immunes. Il semblerait, par conséquent, que lors d'un syndrome dépressif, surtout lorsque ce dernier est sévère, l'auto-immunité naturelle puisse s'emballer, soit à la faveur d'hypothétiques altérations cellulaires, soit en raison d'un déséquilibre entre lymphocytes T auxiliaires et lymphocytes T suppresseurs, entraînant une rupture de l'état de tolérance à l'égard des constituants du soi et une activation polyclonale des lymphocytes B producteurs d'anticorps.

La communauté de tels mécanismes supposés avec certains modèles étiopathogéniques des maladies auto-immunes est intrigante. Encore faudrait-il intégrer dans un tel schéma le rôle modulateur joué par diverses hormones, TSH, et surtout hormones sexuelles, et corticostéroïdes.

Ces études fondatrices ont initié des champs de recherche riches et actifs. De nombreuses études sont établies, mais ne seront pas développées dans ce travail.

3. Les troubles psychiatriques d'origine iatrogénique : exemple de l'interféron dans le traitement du Virus de l'Hépatite C

Nous avons repris ce thème du fait de notre expérience clinique et des questions que nous nous sommes posées après avoir rencontré des patients qui consultaient pour un trouble affectif à la suite d'un tel traitement. C'est un thème classique de la psychiatrie de liaison de par la symptomatologie affective que les patients peuvent présenter et les conséquences sévères qu'elle peut entraîner. De plus, il est intéressant de noter que devant la fréquence observée des troubles, des recommandations ont été élaborées par l'AFSSAPS en 2008. Cette mise au point est accessible sur le site internet : www.afssaps.sante.fr.

3.1. Epidémiologie

En France métropolitaine, la prévalence des anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC) est évaluée à 0,84% de la population générale âgée de 18 à 80 ans. Elle est évaluée de 6 à 7% en milieu psychiatrique et à près de 60% chez les usagers de drogues. Le traitement de référence de l'infection chronique par le VHC consiste en une injection hebdomadaire d'interféron alfa pégylé associée à une prise journalière de ribavirine pendant 6 mois à 1 an en fonction du génotype viral. Ce traitement est associé à des effets indésirables psychiatriques constituant à l'heure actuelle l'une des préoccupations majeures de la prise en charge des patients infectés par le VHC. En effet, ils sont un obstacle à l'initiation du traitement, une cause de mauvaise observance et d'arrêt du traitement anti-hépatite C, compromettant ainsi les chances d'éradication du virus.

3.2. Symptomatologie

Des effets indésirables psychiatriques sont très fréquemment rapportés au cours du traitement anti-hépatite C et se caractérisent le plus souvent par des symptômes dépressifs, de l'anxiété, des troubles de l'humeur et du comportement (agressivité, impulsivité, irritabilité, hyperémotivité) (21). Il existe un risque de passage à l'acte (tentative de suicide et suicide). Des épisodes maniaques et des cas d'états aigus psychotiques ont également été rapportés. Le mécanisme à l'origine de ces effets indésirables n'est pas élucidé. Il est reconnu, par ailleurs, que des signes dépressifs ou des troubles de l'humeur peuvent être inhérents à l'infection par le VHC elle-même.

Il existe des signes d'apparition précoce, dose-dépendants et d'intensité variable, souvent associés au syndrome pseudo-grippal survenant en début de traitement : céphalées, asthénie, malaise, somnolence, troubles mnésiques qui régressent après les premières injections.

Les manifestations subaiguës et chroniques se manifestent à partir de la deuxième ou troisième semaine de traitement, elles sont souvent difficiles à mettre en évidence et doivent être recherchées spécifiquement à l'interrogatoire. Il existe une grande variété de symptômes : troubles thymiques, du comportement, de la personnalité, perturbations cognitives. Les plus fréquents sont la fatigue, l'anorexie, la perte de poids, la dépression, l'irritabilité, l'anxiété, les troubles du sommeil, les difficultés de concentration, la perte d'intérêt, la confusion mentale, le délire et la baisse de la libido. Des épisodes maniaques en cours de traitement ou à l'arrêt de l'interféron et des virages maniaques sous antidépresseurs ont été rapportés et posent la question de la bipolarité sous-jacente. De rares cas d'états aigus psychotiques ont été mentionnés.

Tableau 1: Troubles psychiatriques associés à une hépatite C chronique avec ou sans traitement par interféron (IFN)

Etude	Année	Traitement	Résultats
Yates Gleason(22)	1998	Non traité	Abus de substance : 36% Trouble de l'humeur : 28%
Lee et al.(23)	1997	Non traité	Dépression : 24%
Fontana et al.(24)	2002	Non traité	Dépression et trouble anxieux : 40%
Zigante et al.	1999	IFN- α	Dépression (MADRS) :12,4%
Manns et al.	2002	IFN- α	Dépression : 31% Insomnie : 40% Irritabilité : 35% Troubles de la concentration : 17%
Pariante et al.(25)	1999	IFN- α	Troubles psychiatriques : 32% Dépression : 2%
Renault et al.(26)	1987	IFN- α	Troubles psychiatriques : 17%
Bonnacorso et al.(27)	2002	IFN- α	Dépression : 40,7%
Gohier et al. (28)	2003	IFN- α	Sujets présentant des troubles psychiatriques : 33% Dépression : 23% Idées suicidaires associées à la dépression : 5% Idées suicidaires isolées : 1% Autres : 3%
Nozaki et al.(29)	1997	IFN- α	Parmi les sujets présentant un trouble psychiatrique : Dépression : 71% Etat délirant : 20% Trouble psychotique : 9%

3.3. Mécanismes d'action

Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer les troubles neuropsychiatriques associés au traitement par IFN. L'IFN a des effets neuroendocriniens : il existe une similitude entre l'IFN et l'ACTH, avec une augmentation du cortisol plasmatique et de l'activité hypothalamo-pituitaire adrénargique. Il entraîne des troubles thyroïdiens qui peuvent provoquer des troubles de l'humeur. Il agit par l'intermédiaire de cytokines (IL-1, IL-6, IL-2, TNF) qui jouent un rôle dans la dépression. Il provoque une augmentation de l'adrénaline et de la noradrénaline, ce qui, à long terme, va entraîner un déficit dopaminergique par rétrocontrôle négatif. Enfin, il provoque une diminution du taux de sérotonine par diminution du taux de tryptophane et altération du transporteur de la sérotonine.

3.4. Evaluation

Du fait de la diversité des signes rencontrés, une évaluation et une prise en charge précoce et adaptée de ces effets indésirables apparaissent donc comme un élément essentiel de la prise en charge globale du patient afin de garantir une réponse virologique optimale au traitement de l'infection par le VHC.

Une prise en charge optimale nécessite une collaboration étroite entre les différents acteurs impliqués dans le suivi du patient infecté par le VHC (hépatologue, infectiologue, psychiatre, médecin traitant, addictologue,...).

Il est souhaitable que le médecin traitant soit associé dans la prise en charge du patient. En effet, celui-ci est généralement l'interlocuteur de première ligne auprès du patient et de son entourage et peut assurer le relais avec les autres intervenants impliqués dans le suivi du malade.

3.5. Prise en charge selon la mise au point de l'AFSSAPS en 2008

La mise au point de l'AFSSAPS semble adaptée à la pratique clinique quotidienne. En effet, les éléments cliniques recherchés sont judicieux et cohérents avec les données de la littérature. Les effets indésirables psychiatriques de l'interféron représentent un bon modèle de prise en charge pluridisciplinaire. Nous reprenons donc ici les grandes lignes des recommandations émises par l'AFSSAPS(30).

3.5.1. Avant l'initiation du traitement anti hépatite C

La mise en place du traitement par interféron-alfa et ribavirine chez un patient infecté par le virus de l'hépatite C chronique n'est généralement pas une urgence.

Dans ce contexte, il est important de prendre le temps nécessaire afin d'établir un bilan de l'état psychiatrique actuel du patient et des éventuels facteurs de risque, permettant ainsi d'identifier les patients pour lesquels un avis spécialisé sera demandé avant d'initier le traitement.

Autant que possible, le médecin doit encourager la présence du conjoint ou d'un proche lors des entretiens avec le patient, une tierce personne pouvant témoigner des troubles de l'humeur ou du comportement que le patient lui-même a du mal à exprimer ou minimise volontiers. Cette personne de confiance sera sensibilisée, tout comme le patient, sur les risques de survenue de symptômes dès lors que le traitement sera initié et pourra ainsi participer à informer le médecin si nécessaire.

3.5.1.1. Recherche d'éventuels antécédents psychiatriques

En premier lieu, il est recommandé de mener un interrogatoire du patient à la recherche d'antécédents de troubles psychiatriques (en particulier dépression caractérisée, tentative de suicide, trouble bipolaire). Il est important de s'appuyer sur la connaissance de l'histoire du patient par le médecin traitant. La mise en évidence notamment :

- D'un trouble psychiatrique ayant nécessité l'hospitalisation du patient ou une consultation spécialisée,
- D'un traitement par thymorégulateur ou antipsychotique dans l'année écoulée,
- De manifestations psychiatriques lors d'un traitement antérieur par interféron alfa.

Ces éléments doivent conduire le médecin à demander l'avis d'un psychiatre avant d'initier le traitement anti-hépatite C.

En cas d'usage à risque de drogues (abus, dépendance) dans l'année écoulée, il convient de demander l'avis d'un addictologue avant de débiter le traitement.

Les injections d'interféron alfa peuvent être problématiques pour les patients usagers de drogue par voie intraveineuse (rapport à la seringue). Aussi, avant d'initier le traitement anti-hépatite C chez ces patients, il est recommandé d'évoquer ce sujet avec eux et un référent en addictologie.

Le médecin traitant est particulièrement impliqué et est le plus souvent l'interlocuteur le plus aisé à contacter. Les équipes paramédicales ont également une place particulière sur le plan de la prise en charge thérapeutique comportementale et sociale.

3.5.1.2. Evaluation de l'état psychiatrique actuel du patient

En second lieu, il conviendra de réaliser une évaluation de l'état psychiatrique actuel du patient à la recherche, notamment :

- D'un épisode dépressif caractérisé,
- D'un risque suicidaire,
- D'un trouble bipolaire (alternance de phases d'exaltation et de phases dépressives),
- D'un trouble du comportement (agressivité, impulsivité, irritabilité et hyperémotivité),
- D'un usage à risque actuel de drogues.

Cette première étape d'évaluation peut être réalisée par le médecin qui initie le traitement anti-hépatite C. A l'issue de sa consultation, celui-ci pourra juger de la nécessité d'orienter le patient vers une consultation spécialisée psychiatrique ou d'addictologie avant toute initiation du traitement anti-hépatite C.

Bien qu'il n'existe pas à ce jour d'outil standardisé et validé spécifiquement développé pour le diagnostic des troubles psychiatriques dans le contexte de l'hépatite C, l'interrogatoire structuré du MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) a été jugé comme étant un outil simple d'utilisation, pouvant aider le médecin dans sa démarche d'évaluation de l'état psychiatrique actuel du patient et le guider dans sa décision de se référer à un avis psychiatrique.

Trois modules du MINI visant à rechercher un épisode dépressif caractérisé, un épisode maniaque ou hypomaniaque et à évaluer le risque suicidaire sont ainsi proposés en tant qu'outil d'aide au dépistage de troubles psychiatriques.

Les niveaux de risque suicidaire (léger, modéré et sévère) ne sont donnés qu'à titre indicatif et ne doivent pas conduire à une sous-estimation du risque suicidaire. Aussi, un avis psychiatrique est recommandé si un risque suicidaire est identifié quel que soit le niveau du risque (y compris léger).

Le groupe à l'origine de la mise au point de 2008 considère que les patients devant être exclus, de manière définitive, d'un traitement par (peg) interféron-alfa et ribavirine pour des raisons psychiatriques sont peu nombreux. En revanche, il est indispensable de prendre les mesures appropriées pour que l'état psychiatrique du patient soit stabilisé avant la mise en route du traitement anti-hépatite C.

3.5.1.3. Prise en charge médicamenteuse des patients ayant des facteurs de risque de troubles psychiatriques avant l'instauration du traitement anti-hépatite C

Les patients dits « à risque » sont ceux pour lesquels des troubles psychiatriques actuels ou anciens ont été identifiés.

Chez ces patients, la nécessité d'un traitement par antidépresseur ou par antipsychotique avant de débiter le traitement anti-hépatite C doit être évaluée au cas par cas par le psychiatre.

Il est rappelé que tous les antidépresseurs peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients bipolaires. La prise en charge de ces patients doit donc relever d'un avis spécialisé.

3.5.1.4. Traitement préventif de la dépression chez le patient n'ayant pas de facteur de risque identifié

Les études disponibles évaluant l'utilisation préventive des antidépresseurs dans le contexte de l'hépatite C sont peu nombreuses, de méthodologie critiquable, incluant un nombre limité de patients. Elles ne permettent pas à ce jour d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'une utilisation préventive des antidépresseurs chez les patients devant recevoir un traitement anti-hépatite C.

3.5.1.5. Importance de l'information du patient et de son entourage sur les risques liés au traitement

Avant de débiter le traitement anti-hépatite C, le patient et si possible son entourage proche doivent être informés des risques liés au traitement. La présence du conjoint ou d'un proche du patient lors de la consultation initiale, et en général lors des consultations de suivi, est donc recommandée. L'information du patient et de son entourage doit porter sur :

- Les effets indésirables liés au traitement anti-hépatite C,
- Le risque de modification de l'humeur, de dépression, d'irritabilité, d'auto ou hétéro-agressivité, d'impulsivité, d'hyperémotivité, de troubles du sommeil, de fatigue, ...
- L'importance de prévenir un professionnel de santé dès que ces symptômes surviennent.

3.5.2. Pendant le traitement anti hépatite C

3.5.2.1. Suivi des patients et détection des troubles psychiatriques au cours du traitement

Devant la fréquence et la diversité des effets indésirables psychiatriques associés au traitement anti-hépatite C et en raison de leur sévérité potentielle, il convient d'observer une grande vigilance afin de détecter et prendre en charge de manière précoce et adaptée toute modification de l'état habituel du patient.

Les symptômes dépressifs et les troubles du sommeil font partie des troubles les plus fréquemment décrits. Les troubles du sommeil peuvent également faire partie des symptômes de la dépression, de troubles anxieux ainsi que d'épisodes maniaques ou hypomaniaques. Les symptômes de ces divers troubles doivent donc être systématiquement recherchés chez un patient présentant des troubles du sommeil. Une insomnie isolée peut bénéficier sur une période courte d'un traitement symptomatique mais sa persistance doit faire envisager l'existence d'autres troubles et conduire à une stratégie thérapeutique plus spécifique. De plus, anxiété, troubles de l'humeur, troubles du comportement (irritabilité, agressivité, impulsivité et hyperémotivité) ainsi que épisodes maniaques et états psychotiques ont également été signalés. Des idées suicidaires, des cas de tentative de suicide et de suicide ont également été rapportés.

Les effets indésirables d'ordre psychiatrique surviennent typiquement entre le premier et le troisième mois du traitement anti-hépatite C mais peuvent également se révéler tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement, aussi, il est recommandé de surveiller l'état psychiatrique du patient régulièrement pendant toute la durée du traitement anti-hépatite C. Des consultations rapprochées, si possible toutes les deux semaines, sont recommandées durant les premiers mois de traitement. Le médecin traitant peut être sollicité sur ce plan. Les patients déjà traités par antidépresseur, thymorégulateur, antipsychotique ou anxiolytique doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Une prise en charge pluridisciplinaire est recommandée pour ces patients.

A chaque consultation, le médecin en charge du suivi thérapeutique de l'infection à VHC doit mener un entretien avec le patient. Les modules du MINI comme indiqués en annexe de ce document (même questionnaire que pour le bilan psychiatrique à l'initiation du traitement) peuvent être utilisés en tant qu'aide au dépistage, l'objectif étant de détecter de manière précoce toute modification de l'état psychiatrique du patient (notamment présence d'épisodes dépressifs, d'épisodes (hypo)maniaques et évaluation du risque suicidaire).

Tout signe évocateur doit amener le médecin à évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. En cas d'asthénie ou de dépression, un dosage de la TSH, en dehors du dosage bi ou trimestriel, doit être effectué afin d'exclure une hypothyroïdie pouvant être secondaire au traitement par l'interféron alfa.

Il est recommandé de contacter rapidement un psychiatre en cas de :

- Verbalisation d'idées suicidaires,
- Manifestations d'agressivité envers l'entourage perturbant la vie familiale ou sociale ou troubles significatifs du comportement,
- Présence de signes (hypo)maniaques (euphorie, agitation excessive),
- Persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs,
- En cas de demande spontanée du patient,
- Et de manière générale dès qu'il existe un doute.

La poursuite du traitement anti-hépatite C doit être réévaluée conjointement par l'hépatologue et le psychiatre.

Une diminution des doses d'interféron alfa dans ce contexte n'a pas été évaluée. Il est peu probable qu'elle puisse avoir un impact sur les troubles psychiatriques et elle expose de surcroît à un risque de perte d'efficacité du traitement anti-hépatite C. Aussi, le groupe considère qu'une diminution des posologies de l'interféron alfa n'est pas recommandée.

Concernant le patient toxicomane, il est recommandé de contacter un référent en addictologie en cas de modification du comportement habituel du patient telles qu'une augmentation de la prise de drogues et/ou une déstabilisation du traitement substitutif aux opiacés voire une augmentation des besoins en anxiolytiques.

3.5.2.2. Prise en charge des troubles psychiatriques survenant au cours du traitement

3.5.2.2.1. Prise en charge non médicamenteuse

Une prise en charge psychothérapeutique ou psychologique individuelle ou par thérapie de groupe peut être proposée au patient.

De plus, une prise en charge médico-sociale est recommandée en cas de symptômes psychiatriques ayant des répercussions notables sur la vie sociale, familiale et/ou professionnelle du patient.

Pour les patients usagers à risque de drogues, la coordination médicale (ou alliance thérapeutique) doit être renforcée. Celle-ci comprend un échange d'information, une réelle coordination entre les médecins contribuant à la double prise en charge (hépatologique et addictologique) ainsi que leurs équipes et un soutien psychosocial renforcé.

3.5.2.2.2. Prise en charge médicamenteuse, critères de choix des psychotropes

- Traitement des épisodes dépressifs d'intensité légère

Les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère ne nécessitent pas de manière systématique la mise en route d'un traitement par antidépresseur. Des conseils d'hygiène de vie (comme l'arrêt de l'alcool et la pratique d'une activité physique ou d'une méthode de relaxation) et des approches de type psychothérapeutique peuvent être proposés au patient.

- Traitement des épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère

La gravité des épisodes est évaluée en fonction du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs.

- *Choix de l'antidépresseur*

En raison de leur efficacité et de leur profil de tolérance bien établis, il est préférable d'utiliser en première intention les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Les études évaluant l'intérêt de l'utilisation de ces antidépresseurs chez des sujets présentant une dépression sous interféron alfa sont cependant rares et incluent généralement un nombre limité de patients.

Aussi, les modalités de prescription, de posologie et de suivi du traitement antidépresseur doivent être identiques aux recommandations indiquées dans les autorisations de mise sur le marché des spécialités correspondantes.

- *Durée du traitement et arrêt :*

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés après l'arrêt du traitement anti-hépatite C et notamment dans les six mois qui suivent son arrêt.

Par conséquent, si le traitement par antidépresseur est bien toléré et efficace, il est recommandé de le maintenir tout au long du traitement anti-hépatite C et pendant les quatre à six mois qui suivent son arrêt. Toutefois, dans le cas d'un patient ayant des antécédents de dépression (dépression récurrente), il peut être nécessaire de prolonger le traitement par antidépresseur, ce qui nécessite un avis spécialisé. L'arrêt de l'antidépresseur doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque de syndrome de sevrage. Il est recommandé de prévenir le patient du risque potentiel de rechute et de l'informer de la nécessité de consulter rapidement en cas de réapparition des signes.

- Traitement des épisodes maniaques et hypomaniaques

En raison de l'absence de toxicité hépatique établie, les sels de lithium représentent le thymorégulateur à privilégier chez les patients infectés par le VHC. Il est rappelé, cependant, que les sels de lithium peuvent entraîner des perturbations de la fonction thyroïdienne et qu'à ce titre, un contrôle de la fonction thyroïdienne doit être pratiqué avant d'initier le traitement. En cas d'hypothyroïdie, celle-ci doit être corrigée. La potentialisation de ces effets en cas d'association à l'interféron alfa n'est pas connue. Le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association du lithium avec les ISRS et les IRSNa doit également être pris en compte.

Compte tenu du risque hépatotoxique de la carbamazépine, celle-ci ne devrait pas être utilisée chez les patients infectés par le VHC.

Les antipsychotiques tels que l'olanzapine, la rispéridone peuvent être utilisés dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. Cependant, des perturbations du bilan hépatique ont été fréquemment observées notamment en début de traitement par olanzapine. La prudence est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une perturbation du bilan hépatique avant l'instauration de ce traitement.

- Traitement des troubles du comportement isolés

La survenue de troubles du comportement tels que l'irritabilité, l'impulsivité, l'agressivité, ou l'hyperémotivité chez un patient infecté par le VHC et traité par interféron alfa doit faire rechercher la présence d'autres troubles psychiatriques associés, notamment un épisode maniaque ou hypomaniaque et/ou la consommation concomitante de drogues qui pourraient justifier de demander un avis spécialisé.

3.5.3. Après le traitement anti hépatite C

Des épisodes dépressifs avec idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides ainsi que des épisodes maniaques ou hypomaniaques ont été rapportés plusieurs mois après l'arrêt du traitement anti-hépatite C et en particulier pendant les six mois après l'arrêt. Le risque paraît cependant plus important au cours des quatre premières semaines qui suivent l'arrêt de l'interféron alfa. Il est donc recommandé de poursuivre une surveillance étroite de l'état psychiatrique du patient même après l'arrêt du traitement anti-hépatite C. En cas de traitement par antidépresseur, il est recommandé de le maintenir pendant les quatre à six mois qui suivent l'arrêt du traitement anti-hépatite C. Toutefois, dans le cas d'un patient ayant des antécédents de dépression (dépression récurrente), il peut être nécessaire de prolonger le traitement par antidépresseur, ce qui nécessite un avis spécialisé.

Le patient, son médecin traitant et son entourage doivent être informés de la possibilité de survenue ou d'aggravation de troubles psychiatriques après l'arrêt du traitement anti-hépatite C, du risque potentiel de réapparition des signes après l'arrêt du traitement par antidépresseur et de la nécessité de consulter rapidement si de tels troubles sont observés.

4. Hypomanie sous corticoïdes, enquête observationnelle en 2010 au CHU de Nantes

Dans le cadre de son travail de thèse (31)(annexe 13), M. Berramdane a effectué une enquête observationnelle et rétrospective sur les 4 dernières années dont le but est de faire un état des lieux sur le devenir à long terme chez les patients ayant présenté un état hypomane sous corticoïdes et ayant bénéficié d'une consultation de psychiatrie de liaison, en partant de l'hypothèse qu'ils pouvaient être sous diagnostiqués.

4.1. Protocole

L'enquête s'est déroulée dans les hôpitaux de jour d'hématologie et de pneumologie pour leur utilisation fréquente des corticoïdes dans les choix thérapeutiques ; Les patients inclus ont été 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.

Les éléments recueillis sont les données sociodémographiques et médicales, les modalités de la corticothérapie et les résultats de cinq échelles lors d'une évaluation psychiatrique ciblant leur état thymique, leur profil psychiatrique sous-jacent et les fonctions cognitives.

Les échelles choisies sont le Mini Mental State Examination (MMSE), le Young Mania Rating Scale (YMRS), le questionnaire d'hypomanie de Angst, l'échelle de Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) et le MINI 500.

4.2. Résultats

De 2006 à 2009, une liste de 13 patients a été répertoriée.

Sur les 13 patients recrutés, 5 ont pu être évalués à distance de leur épisode hypomaniaque.

Sur les 8 autres patients :

- 1 patiente était décédée,
- 2 ont été non inclus du fait du diagnostic (état mixte plutôt qu'état hypomaniaque induit par les corticoïdes).
- 1 patient présentait une personnalité hyperthymique et le lien direct avec les corticoïdes ne pouvait être directement imputable.
- 2 patients ont refusé de participer à l'étude.
- Les autres patients n'ont pas donné suite après la convocation à l'enquête.

La population était âgée de 44 ans $\pm$ avec un âge allant de 26 à 60 ans. L'âge n'est pas un facteur de risque, en accord avec la littérature.

Dans cette étude qui dénombre les états hypomaniaques, il y a une proportion légèrement supérieure d'hommes (8 hommes et 5 femmes) ce qui ne correspond pas aux données de la littérature. En effet, le sexe féminin serait un léger facteur de risque.

Le type de corticoïde et le mode de prise du traitement n'influent pas sur l'apparition d'un état hypomaniaque.

Le dosage moyen retrouvé a été de 1,52 mg/kg d'équivalent prednisone ce qui confirme que la posologie est le facteur de risque le plus important comme le décrit la littérature.

Grâce à la MINI 500, un trouble de l'humeur précédant la décompensation hypomaniaque a été retrouvée pour 4 des 5 patients. Pour autant, aucun ne présente de trouble bipolaire pouvant laisser évoquer une certaine vulnérabilité, ce qui est en accord avec la littérature.

4.3. Discussion

Cette étude a initié une réflexion profonde pour l'amélioration des pratiques professionnelles. De multiples questions se posent concernant les troubles psychiatriques induits par les corticoïdes.

La population de patients semblerait importante compte-tenu du contexte : les troubles psychiatriques ont été repérés par le somaticien, un psychiatre de liaison a effectué le diagnostic d'hypomanie sous corticoïdes. Le nombre de patient sous corticoïdes ayant développé un état hypomaniac est très probablement sous-estimé. Ce nombre souligne la difficulté du repérage de certains troubles psychiatriques par les somaticiens et les patients eux-mêmes.

Les limites méthodologiques sont les suivantes :

- L'échantillon est limité et donc probablement non représentatif, de sexe masculin uniquement (pour les patients évalués à distance) et les maladies traitées sont difficilement comparables,
- Les échelles d'évaluation sont utilisées à distance de l'épisode. Les fonctions cognitives notamment sur la verbalisation et la mémoire déclarative sont insuffisamment explorées par le MMSE. Le test d'Angst est un auto-questionnaire qui cherche à repérer des symptômes chez un patient qui peut présenter une anosognosie incluse dans un état hypomaniac avec un biais évident.

Certaines propositions ressortent de ce travail, dont les suivantes:

- Réflexion autour de l'éducation thérapeutique,
- Information auprès des familles...

Ce travail a été présenté en juillet 2011 sous forme de communication affichée : « Corticosteroid-induced hypomaniac episodes observed in consultation-liaison psychiatry : which are the predictive factors ? » au congrès « XIV Annual Scientific Meeting, European Association for Consultation-Liaison Psychiatry and Psychosomatics (EACLPP) » Budapest, Hongrie. Une publication est effectuée(32).

Partie 2 : Corticoïdes et **psychiatrie**

1. Description des corticoïdes

1.1. Rappel historique : découverte et synthèse

Peu de médicaments ont soulevé autant d'espoir et d'enthousiasme que les glucocorticoïdes, puis, suscité autant de réserves en raison de la découverte de leurs effets indésirables.

Le rôle physiologique fondamental des hormones cortico surrénales fut découvert au XIXème siècle.

-1855 : les observations anatomo-cliniques de Thomas Addison (Angleterre) attirent l'attention sur la pathologie des surrénales en mettant en évidence les anomalies secondaires à un déficit corticosurrénalien chez l'Homme. Il décrit ainsi les symptômes de la maladie qui porte son nom.

-1856 : Brown-Séquard observe que la surrénalectomie est létale chez l'animal en précisant que "les corticosurrénales sont essentielles à la vie". Il confirme les observations d'Addison.

-Début du XXème siècle : Bernardo Houssay, après avoir identifié la cortisone, travaille sur son activité physiologique.

-1936 : Edward Calvin Kendall (Etats-Unis) réussira à isoler la molécule de cortisone qu'il nomme « composé E ».

-1939 : Tadeus Reichstein (Suisse) découvre l'hydrocortisone ou cortisol. Il isole les dérivés hormonaux biologiquement actifs à partir de glandes animales. Il l'appellera la « substance M ».

-1943 : Harris complète une série d'études anatomiques établissant la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par le système nerveux central.

-1944 : Lewis Hastings Sarett réalisera la synthèse du « composé E », c'est-à-dire de la cortisone.

Pendant la seconde guerre mondiale : les Américains et les Allemands ont mené une course effrénée pour fabriquer ce qu'ils croyaient être une drogue qui permettrait à leurs soldats,

et particulièrement aux aviateurs, d'être insensibles à la fatigue. Cet espoir ne s'est pas réalisé, mais d'autres effets spectaculaires ont, peu après la fin de la guerre, défrayé la chronique, lorsque les chercheurs américains sont parvenus à produire une forme médicalement utile de cortisone.

-1946 : apparition des premiers glucocorticoïdes de synthèse.

-1948 : premières utilisations thérapeutiques de l'action anti inflammatoire des glucocorticoïdes. Philip Showalter Hench traite une patiente atteinte de polyarthrite rhumatoïde.

-1949 : mise à la disposition des cliniciens de la cortisone. Les applications thérapeutiques trouvées à ces composés se multiplièrent, la plus marquante d'entre elles, mise en avant par Hench et Kendall, étant incontestablement la propriété anti-inflammatoire des corticoïdes. La réduction spectaculaire du handicap fonctionnel de la polyarthrite rhumatoïde est symbolisée par la capacité du peintre Raoul Dufy à reprendre son œuvre avec un tableau dédié à « La cortisone ».

-1950 : attribution du Prix Nobel de physiologie et de médecine à deux biochimistes : Kendall et Reichstein pour leurs travaux sur les hormones corticosurrénales et à un rhumatologue, Hench, pour l'utilisation thérapeutique de la cortisone.

-1952 : la synthèse totale de la cortisone permet d'en produire massivement. Les années 1950 connurent alors l'avènement de la corticothérapie, mais également la mise en évidence des effets indésirables observés au cours de ces traitements. Il en résulta une prise de conscience sur l'importance de l'encadrement et de la surveillance des prescriptions de corticoïdes.

-1952 : Clark décrit les premiers effets indésirables psychiatriques des corticostéroïdes sur l'affect et les cognitions (humeur labile, anxiété, distractibilité, insomnie, dépression...). C'est à cette époque qu'apparait le terme de « psychose stéroïdienne ».

De nouvelles molécules plus actives et mieux tolérées virent le jour, notamment grâce aux progrès de la chimie organique et à la compréhension des relations structure-activité.

-**1968** : Mc Ewen démontre que l'aire hypophysaire n'est pas la seule cible de l'action des stéroïdes, retrouvant la présence de récepteurs aux stéroïdes en zones extra hypothalamiques du cerveau du rat, en particulier dans l'hippocampe.

Médicament phare de la pharmacopée sportive au cours des années soixante et soixante-dix, on s'aperçut des ravages que provoquait son utilisation prolongée dans un but de dopage. La cortisone fut plus ou moins abandonnée dans ce secteur d'activité.

-**1974**, une revue systématique de la littérature concluait que la corticothérapie ne reposait sur aucune évaluation rigoureuse d'efficacité et de tolérance dans maintes indications. Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés, randomisés, ont alors été conduits pour évaluer l'efficacité et la tolérance des corticoïdes administrés à fortes doses pendant de courtes périodes ou administrés à faibles doses pendant de plus longues périodes (opothérapie substitutive).

Les résultats de ces nouvelles études ont conduit à un regain d'intérêt pour la corticothérapie dans plusieurs pathologies aiguës et chroniques, et ont permis d'élargir son spectre d'activité au choc septique dépendant des catécholamines, aux œdèmes cérébraux post-traumatiques ou post-chirurgie, aux leucémies...

La recherche fondamentale a permis de préciser les mécanismes d'action moléculaires et cellulaires des corticoïdes. Les mécanismes d'induction et d'inhibition de la transcription des différents gènes par les glucocorticoïdes ont été mis en évidence(33)(34). Ainsi, la connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires de l'action des glucocorticoïdes a eu lieu bien après la découverte de leur action anti-inflammatoire ou immunosuppressive.

1.2. Pharmacologie

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante, comme l'aldostérone.

A partir du cortisol ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes (corticostéroïdes) de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindre que la molécule mère.

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégnane des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité.

Il est admis que la durée d'action du glucocorticoïde, historiquement appelée « demi-vie biologique » (tableau ci-dessous) correspond à la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.

Les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12-36 heures) sont actuellement les dérivés les plus maniables, les molécules de référence en thérapeutique étant la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. Le tableau ci-dessous fait état des équivalences anti-inflammatoires actuellement admises, mais qui restent en partie théorique.

Tableau 2: Principaux glucocorticoïdes utilisés par voie générale

	Nom de spécialité	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Cortisol (référence)	HYDROCORTISONE	1	1	20 mg	8-12
Cortisone	CORTISONE	0,8	0,8	25 mg	8-12
Prednisone	CORTANCYL	4	0,8	5mg	18-36
Prednisolone	SOLUPRED	4	0,8	5 mg	18-36
Méthylprednisolone	MEDROL SOLUMEDROL	5	0,5	4 mg	18-36
Triamcinolone	KENACORT RETARD	5	0	4 mg	36-54
Bétaméthasone	CELESTENE	25	0	0,75 mg	36-54
Dexaméthasone	DECADRON SOLUDECADRON DECTANCYL	25	0	0,75 mg	36-54
Cortivazol		60	0	0,3 mg	>60

1.3. Caractéristiques générales(35)

1.3.1. Propriétés thérapeutiques

1.3.1.1. Action anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes s'exerce sur les différentes phases de la réaction inflammatoire et se manifeste dès les faibles doses (de l'ordre de 0,1 mg/kg par jour d'équivalent prednisone). L'importance de cette propriété varie selon le dérivé, parallèlement à la durée de l'effet freinateur de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou demi-vie biologique. En l'absence d'un processus inflammatoire, les corticoïdes (contrairement aux AINS) n'ont pas d'effet antalgique.

1.3.1.2. Actions antiallergique et immunosuppressive

Ces deux propriétés requièrent habituellement des posologies plus élevées que celles nécessaires à l'activité purement anti-inflammatoire.

1.3.2. Formes pharmaceutiques

La corticothérapie générale fait essentiellement appel à la voie orale, qui assure le plus souvent une bonne biodisponibilité du médicament. Les solutions d'esters hydrosolubles et les suspensions microcristallines sont destinées à l'administration parentérale et aux injections locales. Ces dernières s'accompagnent toujours d'un passage systémique du corticoïde.

1.4. Indications des corticoïdes

On distingue deux types d'indications à la corticothérapie :

-La corticothérapie substitutive, utilisant des hormones naturelles (cortisone, hydrocortisone)

-La corticothérapie à visée anti-inflammatoire, immunosuppressive ou antiallergique, utilisant des hormones de synthèse, communément désignés sous le nom de glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans la plupart des spécialités médicales. Ainsi, quelques dizaines de milliers de personnes dans le monde utilisent l'hydrocortisone ou la fludrocortisone afin de compenser une insuffisance surrénaliennes, alors que des dizaines de millions de patients sont traités par glucocorticoïdes afin d'enrayer des affections allergiques, auto-immunes, anti-inflammatoires ou néoplasiques.

1.4.1. Traitement prolongé à dose faible, moyenne ou forte

- Hématologie : purpura, anémie hémolytique auto-immune.
- Rhumatologie : rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite rhumatoïdes résistant aux autres traitements.
- Médecine Interne : Lupus érythémateux disséminé, dermatopolymyosite, maladie de Horton, sarcoïdose avec éléments de gravité.
- Pneumologie : asthénie à dyspnée continue, sérite tuberculeuse.
- Hépatologie : hépatite chronique active séro-négative auto-immune.
- Gastroentérologie : maladie de Crohn, Rectocolite Hémorragique.
- Néphrologie : syndrome néphrotique.
- Endocrinologie : exophtalmie basedowienne.
- Neurologie : sclérose en plaque.
- Cancérologie : maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien.

1.4.2. Traitement substitutif

- Maladie d'Addison.
- Insuffisance antéhypophysaire (Sheehan).
- Insuffisance surrénalienne aiguë.

1.4.3. Traitement local par les corticoïdes

- Rhumatologie : infiltration articulaire.
- Ophtalmologie : conjonctivite allergique.
- Dermatologie : eczéma.
- Pneumologie : asthme bronchique.

1.4.4. Soins de support et soins palliatifs

- Antalgique.
- Antiémétique.
- Oréxigène.
- Effet anti-tumoral direct ou au travers de l'effet anti-inflammatoire.

1.5. Les effets indésirables

La plupart des effets indésirables des corticoïdes sont inhérents à leurs propriétés pharmacologiques (« effets secondaires »). Leur fréquence et leur gravité dépendent de la posologie quotidienne et/ou de la durée du traitement, mais aussi de la susceptibilité individuelle et du terrain physiopathologique du malade, d'où la notion de « facteurs prédisposant » pour l'une ou l'autre complication. La nature du dérivé et la voie d'administration interviennent également dans certains cas. Les effets indésirables justifient la mise en place de mesures adjudantes préventives lors de traitements prolongés.

1.5.1. Hypercorticisme iatrogène

Il associe à des degrés divers :

- Une obésité facio-tronculaire.
- Une hypokaliémie et une rétention hydrosodée (œdèmes, augmentation de la pression artérielle) pour les dérivés pourvus d'une action minéralocorticoïde. Le risque est en fait mineur quand la posologie de prednisone reste en deçà de 10 mg par jour. La prise de poids parfois constatée relève aussi d'une stimulation de l'appétit par les corticoïdes.
- Une intolérance au glucose, d'où l'éventuelle révélation ou décompensation d'un diabète.
- Une hyperlipidémie, qui à long terme contribuerait au développement de l'athérosclérose.
- Des manifestations cutanées, fréquentes lors d'un traitement prolongé même à faible dose, consistant en une atrophie cutanée, une fragilité de la peau et des capillaires (lésions purpuriques, ecchymoses) surtout marquée chez les personnes âgées, une acné, une hypertrichose, des vergetures, des folliculites, un retard à la cicatrisation des plaies.
- Une myopathie des ceintures, caractérisée par une atrophie et une faiblesse musculaires prédominant à la racine des membres inférieurs, mais n'apparaissant généralement qu'après quelques semaines ou mois d'une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour d'équivalent prednisone.
- Une déperdition osseuse, essentiellement trabéculaire, à la fois dose et durée dépendante, mais plus nette au cours des six à douze premiers mois de traitement et partiellement réversible à l'arrêt des corticoïdes. Le risque d'ostéoporose cortisonique varie en outre selon le capital osseux initial, expliquant la prédisposition des femmes âgées, ménopausées, aux fractures (vertèbres, côtes et, plus rarement, col fémoral).
- Des ostéonécroses épiphysaires, parfois bilatérales, voire multifocales, touchant avec prédilection les têtes fémorales chez l'adulte et les condyles fémoraux chez l'enfant. On les observe principalement après l'emploi de fortes posologies de corticoïdes.
- Un retard de croissance chez l'enfant.

-Une aménorrhée, une impuissance.

Finalement, la freination prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut aboutir à une insuffisance ou une atrophie surrénale, dont il convient de prévenir l'expression clinique.

1.5.2. Troubles digestifs

Les corticoïdes sont volontiers responsables de dyspepsie et ils favorisent les perforations intestinales, notamment en cas de diverticulose colique, fréquente chez le sujet âgé. Concernant la muqueuse gastroduodénale, les corticoïdes sont peu ulcérogènes en eux-mêmes, notamment à faible dose, mais ils potentialisent l'ulcérogénicité des AINS. Ainsi, un ulcère gastroduodénal ne contre-indique pas la corticothérapie systémique à condition d'associer le traitement antiulcéreux approprié.

1.5.3. Accidents infectieux

Les infections sont la conséquence d'une moindre résistance aux agents bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques, induite par les corticoïdes — manifeste à partir de 20 mg par jour d'équivalent prednisone — et, éventuellement, l'immunodépression liée à la maladie sous-jacente ou aux thérapeutiques et états morbides associés. Il peut s'agir de la reviviscence d'une infection latente, « enclose » (tuberculose, anguillulose, toxoplasmose, herpès, zona, etc.) ou d'une surinfection, quelquefois due à un germe opportuniste. La sémiologie d'appel des surinfections est souvent pauvre : il faut en évoquer l'hypothèse devant toute fièvre isolée persistante. Comme les corticoïdes entraînent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, cette perturbation biologique ne saurait constituer à elle seule un argument en faveur d'un processus septique.

1.5.4. Troubles neuropsychiques

En plus de leur effet orexigène, les corticoïdes exercent une action insomniente et excitatrice chez certains patients. Aux posologies élevées, généralement supérieures à 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, ils peuvent provoquer des troubles psychiatriques (dépression, délire, hallucinations, agitation maniaque) de survenue précoce. La description des troubles psychiatriques et des troubles psychocomportementaux vont constituer l'objet central de notre étude. Nous développerons spécifiquement cette partie par la suite. Il est intéressant de noter que la symptomatologie psychiatrique est située à la fin des effets indésirables dans le Vidal :

- Euphorie (fréquent),
- Insomnie (fréquent),
- Agitation (fréquent),
- Accès maniaque (rare),
- Confusion mentale (rare),
- Etat confuso-onirique (rare),
- Dépression à l'arrêt du traitement.

Un effet indésirable est classé par ordre de fréquence selon la convention suivante :

- fréquent : entre 1% et 10% des patients,
- rare : entre 1 pour 1000 et 1% des patients.

1.5.5. Divers

La cataracte postérieure sous capsulaire est une complication tardive, mais commune (>10 %) des corticoïdes même à faible dose. Longtemps asymptomatique, elle est dépistée par la surveillance ophtalmologique annuelle recommandée lors d'une corticothérapie prolongée, notamment chez le sujet âgé. Les glaucomes sont bien plus exceptionnels et se rencontreraient surtout sur un terrain prédisposé (diabète, myopie, antécédent familial de glaucome).

1.6. Modalités de prescription et surveillance

1.6.1. Corticothérapie par voie générale

La corticothérapie générale fait essentiellement appel à la voie orale, qui assure le plus souvent une bonne biodisponibilité du médicament. Les solutions d'esters hydrosolubles et les suspensions microcristallines sont destinées à l'administration parentérale et aux injections locales. Ces dernières s'accompagnent toujours d'un passage systémique du corticoïde.

En dehors des administrations à dose massive (bolus), les corticoïdes comportent peu de risques quand ils sont employés durant une période brève (sept à dix jours au plus), sans toutefois mettre à l'abri de complications précoces liées à leurs effets diabétogène, immunodépresseur, digestif, ou minéralocorticoïde. Des manifestations psychiatriques et une hypertonie intraoculaire sont également possibles. Une corticothérapie courte n'impose pas de sevrage progressif. Les modalités de prescription sont plus contraignantes lors d'une corticothérapie prolongée. « Il faut utiliser les corticoïdes à la plus petite dose possible pendant le moins longtemps possible. »

1.6.2. Bilan pré-thérapeutique

Il vise à évaluer le terrain physiopathologique du patient, à la recherche notamment d'affections susceptibles de se décompenser sous corticoïdes ou de facteurs prédisposant à leurs complications. Il n'existe pas à notre connaissance de recommandations consensuelles sur le suivi des patients sous corticoïdes. Un bilan pré-thérapeutique minimal a été proposé qu'il y a lieu de compléter selon les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique(35).

Tableau 3: Bilan pré-corticothérapie proposé par le collège national des enseignants en rhumatologie en 2008

Examens	Biologie
Poids Pression artérielle Recherche de foyers infectieux (ORL, stomatologie, etc.) Électrocardiogramme IDR à la tuberculine Radiographie pulmonaire Ostéodensitométrie	Hémogramme Ionogramme sanguin Glycémie à jeun Uroculture Bilan lipidique Examen parasitologique des selles (séjour récent ou patient originaire d'une région tropicale).

On admet qu'il n'existe pas d'interdit absolu à l'emploi des corticoïdes s'ils sont indispensables, ce qui suppose une certitude diagnostique. Mais dans certains cas, le recours aux corticoïdes ne se conçoit qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. Une infection patente (en particulier l'herpès, le zona oculaire, la varicelle, l'anguillulose, la tuberculose, les mycoses, la trypanosomiase, la toxoplasmose et les hépatites virales aiguës) est en principe une contre-indication au moins transitoire à la corticothérapie, le temps que l'infection soit maîtrisée par un traitement approprié. Si l'indication des corticoïdes prime, on peut aussi être amené à traiter concomitamment une poussée hypertensive, un ulcère gastroduodéal, un diabète déséquilibré, etc.

De même, la corticothérapie est compatible avec la grossesse puisqu'elle n'est pas tératogène. Par prudence, il convient de prévoir l'accueil du nouveau-né dans une unité spécialisée malgré la rareté de l'insuffisance surrénale néonatale. L'allaitement est en revanche déconseillé si la mère prend une corticothérapie à dose importante.

1.6.3. Choix du médicament

On opte généralement pour la prednisone parce qu'elle offre un bon compromis entre activité anti-inflammatoire d'une part, et importance de la dépression hypothalamo-hypophysaire et de la rétention hydrosodée d'autre part. Ce dérivé est en outre très maniable puisqu'il est disponible sous la forme de comprimés dosés à 1 mg, 5 mg et 20 mg. Enfin, il a l'avantage d'une absorption digestive plus constante et régulière que le sel de prednisolone commercialisé en France.

1.6.4. Modalités de l'administration

La posologie initiale dépend de la maladie à traiter, de sa sévérité et de la sensibilité individuelle du patient (réponse et tolérance). On peut schématiquement opposer :

-La polyarthrite rhumatoïde sans manifestations extra-articulaires, pour laquelle on recommande une faible posologie (environ 0,1 mg/kg par jour) et où l'ajustement posologique se fait au milligramme, sans généralement dépasser 10 mg par jour.

-La maladie de Horton ou les formes graves de vascularites systémiques requièrent à l'inverse des doses moyennes (0,5 mg/kg par jour) ou fortes (1 mg/kg par jour) de prednisone, qui seront maintenues jusqu'à ce que l'affection soit contrôlée.

Il est classiquement conseillé d'administrer les corticoïdes en une prise matinale unique pour limiter leur action frénatrice sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Mais dans la polyarthrite rhumatoïde, le fractionnement de la dose en deux prises (deux tiers le matin, un tiers le soir) assure une meilleure couverture du nyctémère, sans obliger à augmenter la posologie. De même, les fortes doses sont volontiers divisées en deux ou trois prises journalières, notamment à la phase initiale du traitement.

1.7. Mesures adjuvantes

Elles essaient de prévenir ou limiter les complications attendues de la corticothérapie.

Elles sont d'autant plus justifiées que la durée prévisible du traitement est supérieure à deux semaines et que la posologie de prednisone dépasse 15 mg par jour. Il convient de les mettre d'emblée en œuvre en les adaptant au terrain du patient. Elles consistent principalement en :

- Des mesures hygiéno-diététiques : restriction, voire suppression des sucres d'absorption rapide, limitation des apports sodés et supplémentation en potassium (selon le type de corticoïde et sa dose), régime enrichi en laitages et protides, activité physique régulière (si l'affection l'autorise).

- Prévention de la déperdition osseuse : fonction de l'état hormonal et squelettique initial. Elle comporte au minimum un apport calcique suffisant associé à de la vitamine D (800 UI par jour), complété par un biphosphonate chez les sujets à risque, nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à trois mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone.

- Prévention de l'athérosclérose : correction des autres facteurs de risque éventuels (dyslipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie) et arrêt du tabagisme.

Il existe des mesures plus spécifiques, liées au terrain du malade, telles que la modification du traitement d'un diabète connu. En effet, les corticoïdes majorent les besoins en insuline et peuvent rendre insulino-requérant un diabète traité jusque-là par des hypoglycémiants oraux.

1.8. Modalités de surveillance

La surveillance régulière des malades a pour but d'apprécier l'efficacité et la tolérance du traitement et de déceler précocement tout événement intercurrent ou toute complication justiciable de mesures particulières. On accordera une particulière vigilance au dépistage des infections, en rappelant que celles-ci ne doivent pas faire interrompre la corticothérapie, mais lui faire adjoindre un traitement anti-infectieux adapté. Voici une proposition de surveillance d'une corticothérapie prolongée.

Tableau 4: Surveillance lors d'une corticothérapie prolongée

Interrogatoire	Clinique	Examens complémentaires
— appétit — observance du traitement — observance du régime — troubles du sommeil — état psychique — signes digestifs — signes musculaires — signes ostéo-articulaire	— prise de pression artérielle — surveillance du poids — température — courbe de croissance (enfants++) — examen ophtalmologique avec mesure de tension oculaire — examen cutané	— ionogramme sanguin — glycémie à jeun — protidémie — cholestérolémie — triglycéridémie — numération formule sanguine — ostéodensitométrie (début et 6 mois)

1.9. Modalités de sevrage

Une fois la maladie sous contrôle, on envisage la phase de décroissance posologique, le but étant de recourir à la dose minimale utile tout en évitant le rebond de l'affection. En toute hypothèse, la diminution des doses doit être progressive.

Si la dose initiale était moyenne ou forte, la décroissance peut être relativement rapide et marquée au début, par paliers de 2,5-5 mg par jour (ou 10 % de la posologie antérieure) toutes les deux ou trois semaines environ. À partir de 10 mg par jour, le sevrage sera plus prudent (1 mg par jour par paliers mensuels), sachant qu'il est parfois impossible d'obtenir un sevrage complet.

En deçà de 0,1 mg/kg par jour ou environ 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone, il existe un risque potentiel d'insuffisance surrénalienne, la récupération fonctionnelle de l'axe corticotrope pouvant demander plusieurs mois après une corticothérapie. En effet, au-delà de 10 mg par jour d'équivalent prednisone ou en cas de traitement prolongé (au-delà de trois semaines), la freination existe et il y a un risque d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt brutal. Dans ce cas, certains proposent de tester la capacité de réponse surrénalienne par l'injection intramusculaire ou intraveineuse de 250 µg de tétracosactide immédiat (ACTH de synthèse) ou Synacthène : si une heure après l'injection la cortisolémie atteint au moins 550 nmol/l, l'axe corticotrope peut être considéré comme normal et la décroissance poursuivie. En cas d'agression (infection sévère, chirurgie), une supplémentation cortisonée peut néanmoins être nécessaire, ce dont on avertira le malade.

Ce test ne doit être réalisé qu'une semaine environ après l'arrêt total de la prednisone (dont la capacité de freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien persiste pendant plusieurs jours).

Si la réponse au tétracosactide est négative, une opothérapie substitutive par l'hydrocortisone peut être proposée, qui fera également l'objet de tentatives prudentes de sevrage ultérieurement.

L'insuffisance surrénalienne doit être distinguée du « syndrome de sevrage en corticoïdes », où la cortisolémie est normale et dont les symptômes (tristesse, anxiété, asthénie, anorexie, algies diffuses) contrastent somme toute avec les effets euphorisants et orexigènes des corticoïdes.

2. L'axe corticotrope

2.1. Description anatomique de l'axe corticotrope

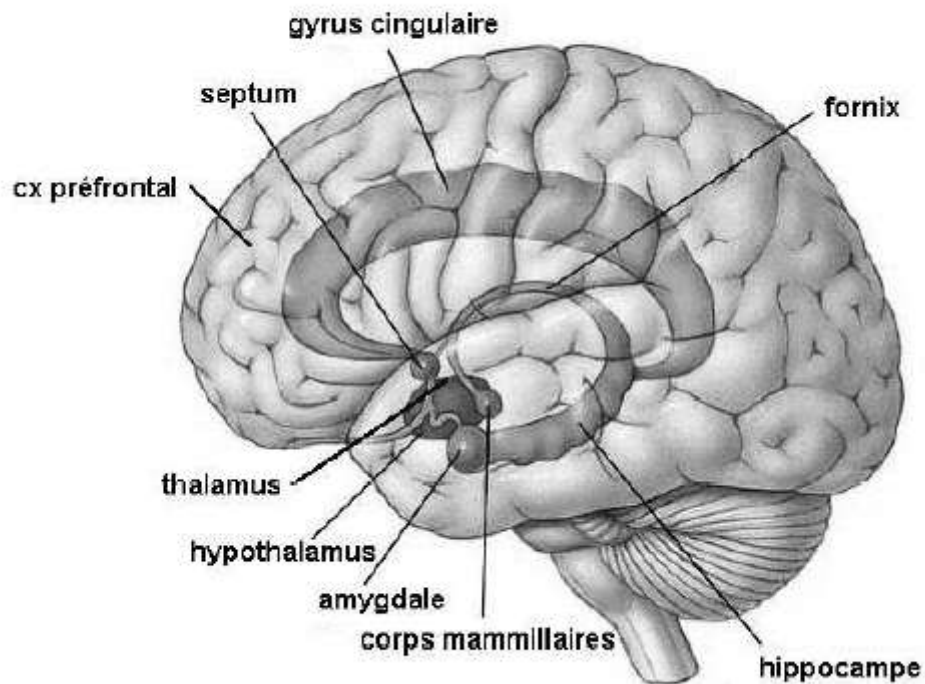
2.1.1. Le système limbique

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 comme l'agressivité, la peur, le plaisir, la motivation ainsi que la formation de la mémoire. Il intervient également dans la régulation de conditions internes de l'organisme tel 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. On considère généralement que les principales composantes du système limbique sont les structures subcorticales suivantes :

- Hippocampe : impliqué dans la formation de la mémoire à long terme
- Amygdale : impliquée dans l'agressivité et la peur
- Circonvolution cingulaire
- Fornix
- Hypothalamus

Figure 1: Le système limbique



2.1.2. 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 émotionnel et alimentaire. Il intervient dans le maintien de l'homéostasie hormonale et dans les réponses adaptatives du système endocrinien face aux situations de stress(36). Sous l'effet du stress, l'hypothalamus est stimulé au niveau du noyau paraventriculaire dont les neurones disposent de propriétés neurosécrétoires. Certains de ces neurones sont en connexion avec l'éminence médiane de l'hypothalamus.

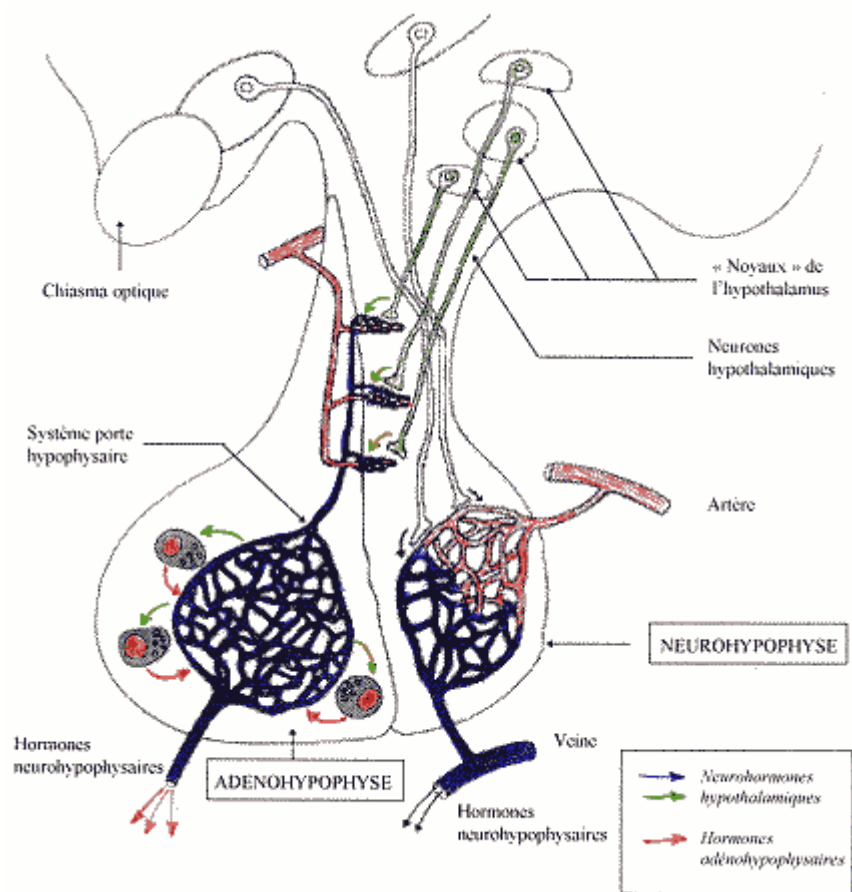
L'hypothalamus est en relation étroite avec l'hypophyse. En effet, cette dernière est sous-jacente à l'hypothalamus.

On distingue deux types de cellules nerveuses dans l'hypothalamus: les cellules nerveuses magnocellulaires et les cellules nerveuses parvocellulaires. Les neurones magnocellulaires sont en relation avec le lobe postérieur de l'hypophyse, c'est à dire, la neurohypophyse. Les neurones parvocellulaires sont en relation avec le lobe antérieur de l'hypophyse, l'adénohypophyse.

La direction que prennent les différents axones des cellules hypothalamiques va permettre de définir deux axes: l'axe hypothalamo-neurohypophysaire et l'axe hypothalamo-adénohypophysaire.

2.1.3. L'hypophyse

Figure 2: L'hypophyse



Glande endocrine de petite taille, pesant moins de un 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 posthypophyse (neurohypophyse) située en arrière,
- Le lobe intermédiaire.

2.1.4. 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 et les minéralocorticoïdes (aldostérone).
- La médullosurrénale constituée de cellules nerveuses dites « chromafines » qui ont migré à partir des cellules de la crête neurale et qui sécrètent les catécholamines (adrénaline et noradrénaline).

2.2. Description fonctionnelle de l'axe

L'hypothalamus reçoit les afférences des centres nerveux supérieurs, il sécrète trois hormones dites sécrétagogues, que sont :

- La Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) libérée dans un réseau de capillaires sanguins (le système porte-hypophysaire) par les neurones parvocellulaires situés dans sa partie périventriculaire,
- La Vasopressine: arginine vasopressine (AVP), principal cofacteur qui a une action synergique du CRH,

-Le PACAP (Pituitary Adenylate Cycle-Activating Peptide).

Le CRH stimule la sécrétion d'Adrenocorticotropin Hormone (ACTH) au niveau de l'hypophyse antérieure. L'ACTH est une hormone polypeptidique, principalement sécrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse et qui stimule la glande corticosurrénale. Elle est le produit de maturation d'une pro-hormone, la POMC (pro-opiomélanocortine).

L'ACTH passe dans la circulation sanguine et atteint la zone fasciculée de la glande surrénale provoquant la libération des hormones glucocorticoïdes, principalement le cortisol.

Dans la circulation générale, les hormones glucocorticoïdes sont liées à 89,5% à une protéine de transport (transcortine), à 6,5% à l'albumine, les 4% restant sont libres. La forme liée à l'albumine et la fraction libre passent la barrière hémato-encéphalique. Au niveau central, les glucocorticoïdes pourraient agir en s'opposant aux effets aversifs du stress. Les glucocorticoïdes ne seraient pas impliqués directement dans la réponse d'adaptation au stress, mais indirectement en bloquant l'ensemble des médiateurs induits par le stress. Au niveau périphérique, ces hormones favorisent la libération d'adrénaline, inhibent les facteurs de croissance et la plupart des processus immunitaires et inflammatoires.

L'ACTH stimule les trois zones du cortex de la glande surrénale :

-La zone glomérulée de façon aiguë, qui produit les minéralocorticoïdes: aldostérone et corticostérone.

-La zone fasciculaire, qui produit les glucocorticoïdes : cortisol et répond le plus vivement à cette stimulation.

-La zone réticulaire, qui produit les androgènes : DHEA (déhydroépiandrostérone), androstènedione, et accessoirement un peu de testostérone.

Les hormones glucocorticoïdes exercent leurs effets au niveau du système nerveux central par le biais de deux types de récepteurs intracellulaires(37) :

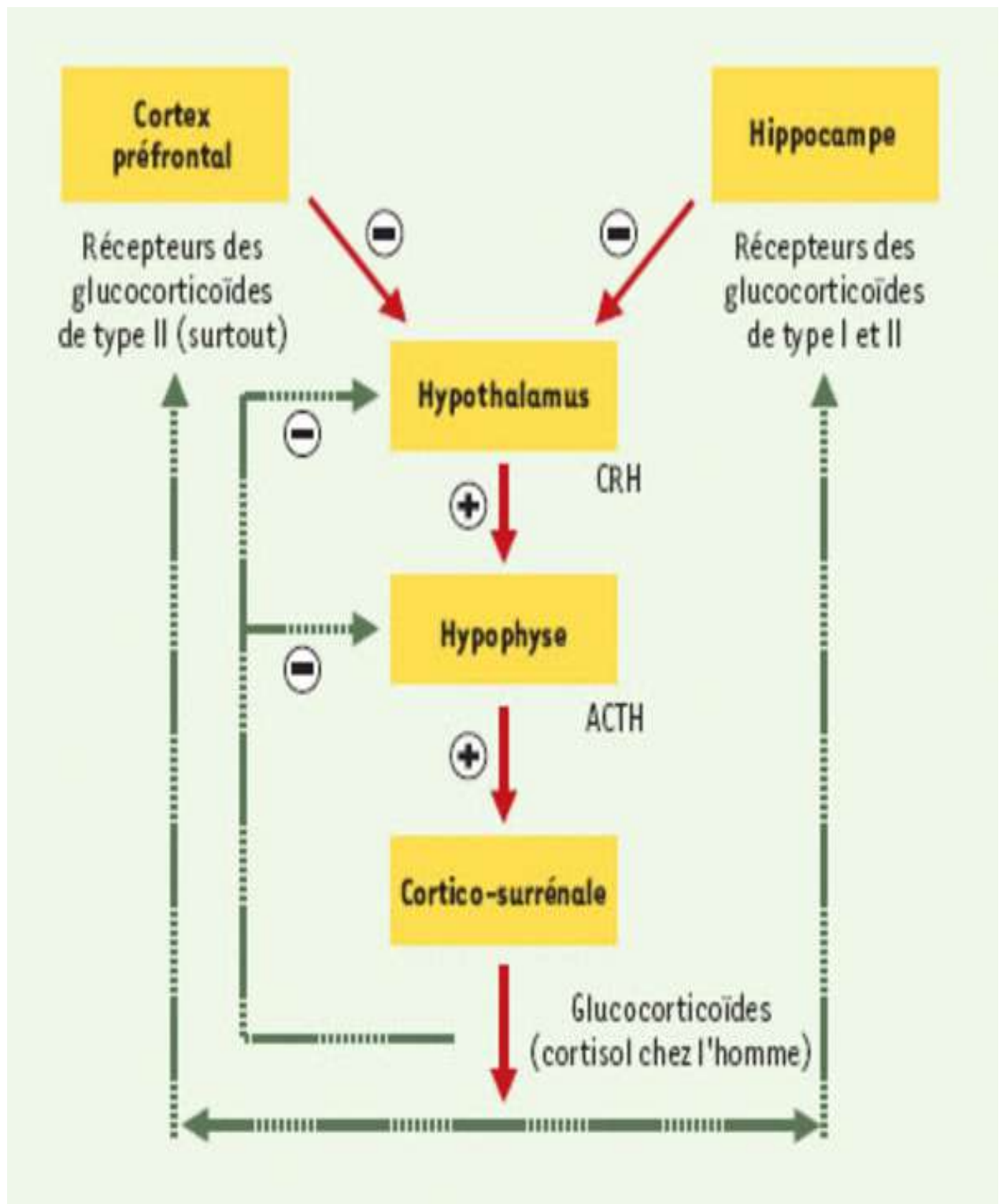
-Les récepteurs de type I, liant avec une forte affinité la corticostérone et l'aldostérone (d'où le terme de minéralo-récepteurs MR). Ils sont essentiellement présents au niveau des structures limbiques (hippocampe, septum latéral, amygdale médiane ou centrale), mais aussi au niveau du noyau olfactif, dans le cervelet, dans les neurones de la couche II du cortex, des neurones sensoriels et moteurs du mésencéphale.

-Les récepteurs de type II, liant avec une forte affinité les agonistes de synthèse comme la dexaméthasone ou la bétaméthasone (d'où le terme de glucorécepteurs GR). Ils ont une distribution plus homogène. Ils sont particulièrement localisés au niveau du système limbique (hippocampe et septum), dans les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et les neurones monoaminergiques du mésencéphale(38). On les retrouve en moindre quantité dans de nombreux noyaux du thalamus, dans les régions striatales, le noyau central de l'amygdale ainsi qu'au niveau du cortex.

Cette différence d'affinité suggère que les récepteurs de type I jouent un rôle primordial dans la régulation du niveau de base du cortisol. Quand le taux de cortisol augmente (influence des agressions ou des fluctuations circadiennes), les récepteurs de type I sont saturés et les récepteurs de type II deviennent les principaux transducteurs de l'activité des glucocorticoïdes et les médiateurs principaux du feed-back sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Lorsque l'hormone arrive au niveau du récepteur, elle se lie à celui-ci. Ce dernier change de conformation, avec dissociation des protéines de choc thermique, permettant au récepteur activé (complexe hormone-récepteur) d'exposer son signal de localisation nucléaire et de pénétrer dans le noyau. Dans le noyau, le récepteur activé expose son site de liaison à l'ADN, permettant l'ancrage du récepteur à l'ADN, ainsi que sa dimérisation avec un autre récepteur homologue. Au niveau de l'ADN, le récepteur activé reconnaît une séquence spécifique appelée GRE (Glucocorticoid Responsive Elements). Elle est constituée de courtes séquences d'ADN situées sur des régions promotrices de gènes qui vont être sélectivement induites ou réprimées par l'hormone. L'interaction entre le récepteur dimérisé et sa région spécifique permet donc à l'ARN polymérase d'induire la transcription du gène en ARN messager, traduit lui-même en protéine responsable des effets physiologiques des glucocorticoïdes ou, au contraire, en la réprimant. Lorsque l'interaction est terminée, le récepteur se dissocie de l'hormone, retourne dans le cytoplasme et l'hormone sort de la cellule.

Figure 3: Organisation fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire



2.2.1. Physiologie de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HHS)

2.2.1.1. Rythme circadien

L'hypothalamus libère la CRH de façon circadienne. Le rythme de sécrétion de L'ACTH est également circadien, avec un taux plasmatique maximal entre cinq et huit heures du matin, et minimal à minuit. Ce cycle de sécrétion est parallèle à celui du cortisol. Les sécrétions plasmatiques de cortisol sont maximales tôt le matin, diminuent dans la journée, puis augmentent de nouveau le soir. Elles varient de 20 à 30 mg/jour en moyenne.

2.2.1.2. Modulation de l'activité sécrétoire de l'axe HHS

Les afférences du système nerveux (par exemple les agressions, l'hypoglycémie, les traumatismes...), intégrées au niveau de l'hypothalamus, stimulent la sécrétion d'ACTH.

Les hormones glucocorticoïdes contrôlent leur propres sécrétion en exerçant un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse antérieure et de l'hypothalamus, inhibant alors les sécrétions d'ACTH et de CRH. L'inhibition de la synthèse et de la sécrétion d'ACTH est secondaire, d'une part à l'inhibition de la transcription de son gène, d'autre part à une diminution du nombre de récepteurs au CRH expliquant que le rétrocontrôle ait lieu avec délai.

L'administration de glucocorticoïdes synthétiques entraîne également l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, au niveau hypothalamique et hypophysaire. Ce degré d'inhibition est d'autant plus important que :

- La dose est élevée,
- La durée de traitement est longue,
- Le mode d'administration est continu dans la journée,
- Le glucocorticoïde présente des dérivés fluorés,
- La prise médicamenteuse est réalisée le soir (freination maximale le soir).

2.2.2. Activation de l'axe corticotrope par le stress

En situation de stress physique ou psychologique (infection, fièvre, douleur, fatigue, peur ou variation de température), la sécrétion de CRH est fortement augmentée, ce qui, par l'intermédiaire de l'ACTH, induit une libération de glucocorticoïdes au niveau des glandes surrénales.

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 telles 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(39).

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 hypothamo-hypophysaire le CRH 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.

2.2.3. Rétrocontrôle négatif

Inversement, il existe un rétrocontrôle négatif par les glucocorticoïdes, qui agissent principalement sur l'hypophyse en inhibant l'expression du gène de la POMC et en bloquant la libération d'ACTH dans la circulation sanguine.

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 ont montré que l'activité et la réactivité de l'axe corticotrope dépendent des deux types de récepteurs (MR et GR) (40). Il est classiquement bien établi que les GR contrôlent la sécrétion des corticostéroïdes en réponse à une stimulation(41) alors que les MR déterminent l'activité basale de l'axe corticotrope(42)(43).

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(44).

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(45)(46)(47).

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.

L'hippocampe intervient aussi dans le rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes.

Au niveau même des glandes surrénales, les glucocorticoïdes régulent directement la stéroïdogénèse (48) 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 et chez l'animal(49)(50).

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 feedback négatif par les glucocorticoïdes induit une hypocortisolémie sur les 24h. Cette hypersensibilité centrale aux corticostéroïdes caractérise certaines maladies comme le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) (51), et le syndrome de fatigue chronique.

Il existe aussi une résistance aux glucocorticoïdes qui ne peut être que partielle puisque l'inactivation complète de GR n'est pas viable. Les individus présentant une résistance aux glucocorticoïdes montrent une mutation, une délétion ou une anomalie de l'expression du gène GR.

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.

2.3. Participation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans les troubles psychiatriques

Kraepelin en 1896(52), puis Freud en 1905(53), évoquaient déjà l'hypothèse de l'implication des systèmes endocriniens dans l'étiologie et le traitement des pathologies psychiatriques. L'étude du rôle des systèmes endocriniens dans la physiopathologie des troubles psychiatriques tient une place centrale dans les travaux de recherche médicale.

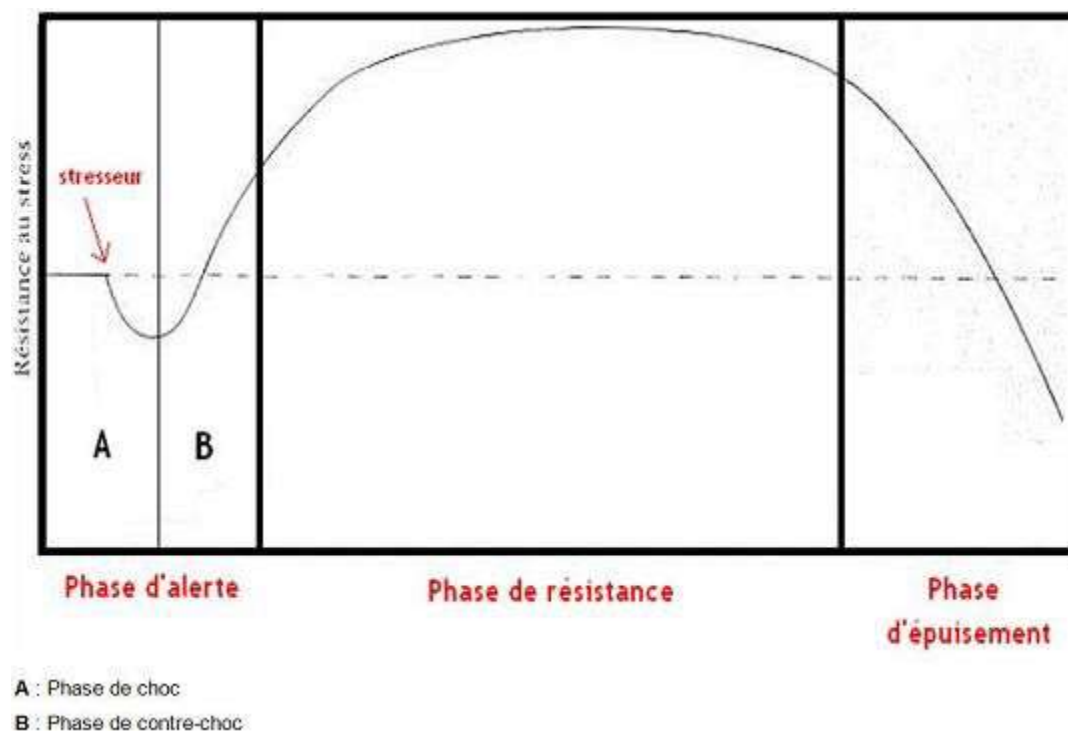
Pour illustrer les interactions de l'axe corticotrope et des troubles psychocomportementaux sur les plans cliniques et thérapeutiques, nous évoquerons les bases physiologiques de la réponse au stress, l'Episode Dépressif Majeur (EDM) et l'Etat de Stress Post-Traumatique (ESPT).

2.3.1. Bases physiologiques et neurophysiologiques de la réponse au stress

De façon physiologique, les corticoïdes endogènes (la cortisone) répondent à des stimulations issues de notre environnement et ont une action sur nos attitudes par le biais de notre psychisme et de notre comportement. Ils jouent une part active sur la notion de stress.

Selon Hans Selye, « le stress est un état qui se manifeste par un ensemble de réactions de l'organisme à l'action non spécifique pour faire face à des agents stressants 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 stressant, qui se développent dans l'organisme et dans le temps au cours de l'exposition continue à un stressant. Le SGA se déroule dans sa forme classique en trois phases dans le temps.

Figure 4: Les 3 phases du stress



2.3.1.1. Phase d'alarme

Une stimulation brutale du cortex orbitofrontal entraîne la réaction d'alarme qui résulte, du système limbique, de l'hypothalamus ainsi que 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 dont les cellules chromafines 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 muscle).

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

2.3.1.2. 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. 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).

2.3.1.3. 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. En effet 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 événement 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.

2.3.2. Les perturbations de l'axe corticotrope dans l'Episode Dépressif Majeur

Les premières observations concernant les anomalies du taux de cortisol chez les patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs ont été réalisées à la fin des années 1950 par Board. Un certain nombre de données sont maintenant parfaitement documentées prouvant une perturbation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans la dépression.

L'exploration de l'axe HHS est réalisée par des mesures du cortisol sérique et des stéroïdes urinaires. L'exploration de la suppression de l'axe se fait par le test à l'ACTH et le test au CRH, permettant d'apprécier les réserves en cortisol dans les surrénales.

Le test de freination à la dexaméthasone a été introduit par Liddle en 1960 pour l'étude et le diagnostic du syndrome de Cushing, puis simplifié et standardisé par Carroll(54). C'est un indicateur de la sensibilité de l'axe HHS au rétrocontrôle négatif du cortisol et de l'intégrité du fonctionnement des glucorécepteurs.

Une réponse anormale est marquée par l'absence de suppression du cortisol, marquée par au moins un taux plasmatique supérieur à 5 microgrammes par décilitre. L'étude de la perfusion au CRH est basée sur le fait que, dans des conditions physiologiques, la perfusion de CRH humaine ou bovine entraîne la libération d'ACTH par l'hypophyse, ce qui induit la libération de cortisol par la glande surrénale.

Chez les adultes présentant un épisode dépressif majeur, les retentissements neurobiologiques et anatomiques sont les suivants :

- Le CRH est augmenté(55)(56)

Signe de l'augmentation de l'activité de l'axe HHS. Différentes études ont montré que le taux de CRH dans le liquide céphalo-rachidien est augmenté significativement par rapport aux témoins, et qu'il est corrélé positivement à l'hyper-cortisolémie. Signalons, par contre, que la sécrétion basale d'ACTH n'est pas systématiquement majorée.

- L'augmentation du taux de cortisol dans le plasma, l'urine et le liquide céphalorachidien (taux plasmatique augmenté tout le long du nycthémère)(55)

Mise en évidence en 1973 par Sachar(57), cette donnée est maintenant admise par tous. Elle concerne une majorité des patients dépressifs. Cette hypercortisolémie s'accompagne d'une modification du biorythme de sécrétion du cortisol avec une tendance à l'avance de phase et surtout un nombre de pics sécrétoires plus élevés. Le test de freination à la dexaméthasone met en évidence un échappement de l'action frénatrice sur la sécrétion du cortisol chez 30% à 70% des patients souffrant d'épisode dépressif majeur(55)(56).

- L'hypercortisolurie des 24h

La cortisolurie des 24 heures est augmentée de façon quasi constante, mais souvent avec une importance modérée. Cette hypercortisolurie persiste en général après la guérison clinique et précède vraisemblablement la dépression.

- Hyperplasie des surrénales

L'augmentation des surrénales dans la dépression a été retrouvée chez un tiers des patients déprimés. La taille des surrénales est environ 60 % plus grande chez ces déprimés que chez les témoins. Ces résultats ont été trouvés aussi bien au scanner et à la résonance magnétique nucléaire que lors d'étude anatomo-pathologique chez les suicidés. On considère que cette augmentation de volume se fait au dépend de la corticosurrénale et non de la médullo-surrénale, celle-ci représentant moins de 10 % du volume de la surrénale. Une autre étude, conduite par Rubin en 1995(58), visant à mesurer en IRM, chez 11 déprimés chroniques, le volume de la glande surrénale a mis en évidence que non seulement ce volume augmentait de 70 %, en moyenne, mais également qu'il revenait à une taille normale au sortir de la dépression.

- L'augmentation de volume de l'hypophyse

Elle concerne également un tiers des déprimés. Krishnan, en 1991, retrouvait une augmentation significative du volume de l'hypophyse chez 19 patients présentant un épisode dépressif majeur, par rapport à un groupe témoin sans épisode dépressif majeur(59). Cette augmentation est en moyenne de 25 % de plus que chez les témoins et elle augmente avec l'âge, ce qui tend à laisser penser que la taille de l'hypophyse a quelque chose à voir avec l'accumulation des stress et des dépressions de l'existence.

- La diminution de volume de l'hippocampe(60)

Il est admis que l'hippocampe est un des sites de régulation principaux du feed-back des glucocorticoïdes. Il était logique de penser que la taille de l'hippocampe pouvait être diminuée dans certaines dépressions. Ceci a été confirmé par un travail récent qui a mis en évidence une corrélation négative entre la taille de l'hippocampe, mesurée par RMN, et le cortisol de 23 h, l'âge de début de la dépression et le nombre d'hospitalisations.

Hypothèses explicatives

Il est possible d'élaborer un schéma cohérent qui situe ces anomalies les unes par rapport aux autres et établit des liens entre le stress chronique et la dépression.

Des situations de stress, chez des sujets prédisposés, sont à l'origine d'une augmentation de la sécrétion de CRH induisant des comportements dysphoriques dont la durée dépasse celle des événements déclenchant. L'origine de cette sensibilité particulière au stress doit être évoquée dans la sensibilisation qu'induisent des événements de vie précoces néfastes, telles les carences affectives précoces avec une plus grande activation de l'axe corticotrope et de l'axe catécholaminergique. La répétition de ces épisodes (et donc de la sécrétion de CRH) aboutira progressivement à l'autonomisation du processus et des réactions comportementales, expliquant l'apparence de spontanéité que peuvent avoir les rechutes dépressives ultérieures.

Lors des états dépressifs, on pense que l'hypercortisolémie induite par le CRH désensibilise les récepteurs aux glucocorticoïdes, ce qui tend à pérenniser l'hypercortisolémie.

On aboutit à l'hypertrophie des surrénales, malgré l'absence d'augmentation systématique de sécrétion de l'ACTH, car le CRH est un puissant facteur de croissance des cellules corticotropes de l'hypophyse. L'augmentation de CRH entraînant l'hypercorticisme pourrait donc être le résultat d'un feed-back imparfait résultant d'anomalies des glucorécepteurs, comme la diminution de leur nombre ou l'altération de leur fonction. Ce point de vue est soutenu par les études post mortem de patients avec épisodes dépressifs majeurs d'intensité sévère.

2.4. Les perturbations de l'axe corticotrope dans l'Etat de Stress Post-Traumatique

- Diminution de la cortisolémie(61) et de la cortisolurie des 24 heures(62)(63),

La cortisolémie et la cortisolurie sont diminuées, le test à la dexaméthasone met en évidence une hyperfreination avec baisse du cortisol plasmatique plus importante que chez les sujets contrôles, comme si le bio-feed-back hypothalamique était renforcé et que les récepteurs aux corticoïdes de l'hypothalamus étaient hypersensibles(64).

- Augmentation du nombre et de la sensibilité des récepteurs aux corticoïdes,

Mise en évidence par le test à la dexaméthasone, elle a été retrouvée sur les lymphocytes.

- L'augmentation du CRH constitue un paradoxe

On assiste donc à une dissociation entre la stimulation hypothalamique et une hypoactivité corticotrope.

Deux explications sont possibles :

-Augmentation du CRH non hypothalamique,

-Mais surtout le CRH hypothalamique élevé n'active plus normalement l'axe corticotrope : dans l'Etat de Stress Post-Traumatique le système a trouvé son propre équilibre.

Il existe une dysharmonie du feed-back dans les différentes régions du cerveau chez les patients atteints de stress post-traumatique : le traumatisme serait ainsi capable d'aller modifier de façon sélective et définitive le fonctionnement de certaines populations de récepteurs aux corticoïdes dans le cerveau.

Ainsi, l'axe corticotrope, apparemment hypoactif, est en réalité hyperréactif. Les récepteurs aux corticoïdes sont hyperréactifs : en effet, lors du test à la métapyrone (blocage de synthèse de cortisol), l'ACTH augmente 2 à 4 fois plus que chez les témoins.

Il n'y a pas d'anomalies de fonctionnement de la surrénale ni de l'hypophyse, mais seulement une hypersensibilité des récepteurs aux corticoïdes dans l'hypophyse.

- Diminution du volume de l'hippocampe chez les sujets souffrant de PTSD(65),

Les vétérans du Vietnam souffrants de stress post-traumatique ont un volume de l'hippocampe droit diminué de 8%. Le volume de l'hippocampe (gauche) est diminué de 12 % chez des malades qui avaient des antécédents d'abus sexuels.

Hypothèses explicatives

- Le stress post-traumatique est l'empreinte indélébile d'un événement traumatique.

L'étude du fonctionnement de l'axe corticotrope montre que dans les heures, les jours et mois qui ont suivi un viol ou un accident de la route :

Au moment de l'accident :

-Ceux qui ont développé un Etat de Stress Post-Traumatique avaient les taux de cortisol les plus bas.

-Ceux qui se sont déprimés, les taux les plus hauts.

Les victimes qui avaient une hypersuppression du cortisol par la dexaméthasone deux semaines après le viol avaient tendance à être plus symptomatiques à 3 mois.

- Mais le terrain de l'Etat de Stress Post-Traumatique précéderait l'Etat de Stress Post-Traumatique lui-même

L'hypothèse n'est plus de considérer l'événement traumatique comme un facteur causal mais plutôt comme un facteur déclenchant. Parallèlement, le syndrome de stress post-traumatique perd son statut de conséquence unique de l'événement traumatique.

Des taux bas de cortisol au moment d'un événement traumatique sont ainsi corrélés à une expérience antérieure de trauma : il est vraisemblable que ce soit un traumatisme antérieur qui soit à l'origine des cortisolémies basses observées après un événement traumatique à l'âge adulte.

Un traumatisme inaugural lors d'une période critique de la maturation du système nerveux (dans la petite enfance), aurait produit une augmentation massive de cortisol, et cette augmentation massive initiale de cortisol aurait définitivement dérégulé le système, dans le sens d'un hypocortisolisme chronique, avec hypersensibilité permanente de certains groupes de récepteurs aux corticoïdes dans le cerveau.

L'Etat de Stress Post-Traumatique permet de poser la question de la transmission transgénérationnelle des traumatismes.

Il existe une beaucoup plus grande fréquence de Stress Post-Traumatique chez les personnes parentes au premier degré de survivants à un traumatisme grave : ainsi la fréquence des Etats de Stress Post-Traumatique chez les enfants de personnes qui ont survécu à l'Holocauste est trois fois plus importante que dans la population générale.

Ces descendants ont des cortisolémies significativement plus basses que la population générale (et ces cortisolémies sont encore plus basses s'ils ont un Etat de Stress Post-Traumatique). Enfin, leur rythme circadien de cortisol est identique à celui des patients atteints de Stress Post-traumatique.

Ceci mène à l'hypothèse étonnante d'un axe corticotrope dont le fonctionnement particulier aurait été transmis par un événement n'existant que dans la mémoire de leurs parents.

Hypothèses explicatives

-Certaines particularités comportementales caractériseraient éventuellement les survivants de l'Holocauste. Deux attitudes sont habituellement décrites entraînant un fonctionnement affectif de l'environnement parental capable de modeler l'axe corticotrope d'un enfant :

- "hyperarousal" (hyper éveil) : troubles du sommeil, irritabilité, colères.
- "emotional numbing" : (paralysie, froideur des émotions) restriction des affects.

-Il y aurait transmission d'un trait génétique : ceux qui ont survécu avaient depuis toujours un fonctionnement de l'axe corticotrope mieux adapté.

Ces deux hypothèses sont probablement des facteurs participatifs et un lien de causalité directe ne peut être établi.

3. Les troubles psychiatriques corticoinduits endogènes

3.1. Syndrome de Cushing

Le neurochirurgien Harvey Cushing a décrit en 1932 un adénome hypophysaire basophile avec hypercortisolémie et les manifestations cliniques que nous nommons désormais syndrome de Cushing (SC).

Le SC est un modèle idéal pour observer les signes et symptômes psychiatriques résultant d'un excès inapproprié et durable de glucocorticoïdes.

3.1.1. Etiologies : 2 catégories

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

- SC ACTH-dépendant :

La stimulation exagérée du cortex surrénalien par l'ACTH entraîne une hyperplasie bilatérale des surrénales et une production excessive de glucocorticoïdes. 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. Les cellules adenomateuses 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.

- SC ACTH-indépendants :

Lésion unilatérale ou bilatérale du cortex des glandes surrénales sécrétant du cortisol de façon autonome et freinant l'ACTH endogène puisque l'hypophyse enregistre cette augmentation de cortisol et répond par une rétroaction négative.

3.1.2. Diagnostic

En dehors du SC iatrogène, 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 (sex ratio de 8 femmes pour 1 homme) entre 20 et 40 ans. La prédominance féminine disparaît pour les autres causes de SC.

4 signes sont caractéristiques du SC :

- Obésité facio-tronculaire, amyotrophie, vergetures abdominales, hyperpilosité du visage et des bras, acné,
- Hypertension artérielle stable et constante aussi bien systolique que diastolique,
- Diabète accompagné d'une augmentation de l'appétit,
- Ostéoporose s'exprimant par des fractures spontanées et des douleurs.

D'autres signes peuvent être observés comme une aménorrhée précoce, associée à des troubles de la libido. Dans 50 % des cas, des signes psychiques sont présents avec principalement des troubles dépressifs ainsi que des troubles du sommeil.

3.2. Hypercorticisme et système nerveux central : Physiopathologie

L'augmentation des taux de GC joue un rôle certain dans l'adaptation aux événements stressants, mais si ces hormones sont relâchées de manière durable sans interruption, des effets délétères apparaissent pour l'organisme dont le système nerveux central.

Au niveau cérébral, on retrouve une 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.

3.2.1. Effets de l'hypercorticisme sur le fonctionnement cognitif

3.2.1.1. Hypercorticisme et attention

Des états d'hypercortisolémie prolongés entraînent des effets négatifs sur la vigilance et l'attention. En utilisant la technique des potentiels évoqués, des études ont retrouvé des résultats contradictoires amenant les chercheurs à proposer une relation en forme de V inversé entre les niveaux de glucocorticoïdes et l'attention.

3.2.1.2. Hypercorticisme, hippocampe et mémoire

Des concentrations élevées de glucocorticoïdes s'accompagnent de déficits de la mémoire verbale et déclarative tout en épargnant la mémoire procédurale mesurée à l'aide de tâches d'amorçage. L'ensemble des données suggère une implication spécifique des structures hippocampiques dans les troubles cognitifs qui accompagnent une administration de glucocorticoïdes et non la conséquence non spécifique qui résulterait de l'action des stéroïdes sur la vigilance et l'attention. Newcomber, en 1999(66), a de plus émis l'hypothèse que les effets délétères des glucocorticoïdes sur la mémoire résultent d'une perturbation dans le transport du glucose aux neurones.

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 glucocorticoïdes sur les performances mnésiques s'observent à la phase de récupération de l'information. Des travaux de plus en plus nombreux suggèrent que les glucocorticoïdes agissent également en tant que modulateur de la mémoire émotive en se liant à leurs récepteurs localisés dans l'amygdale qui permet de décoder et de contrôler l'expression de ses émotions.

3.2.1.3. Hypercorticisme, lobe frontal et mémoire de travail

Chez le jeune adulte, 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 glucocorticoïdes ont un impact significatif sur le fonctionnement des lobes frontaux.

3.2.1.4. Hypercorticisme d'origine endogène et cognition

Maintenant, notre attention se portera sur l'impact d'une augmentation endogène de glucocorticoïdes (stress, vieillissement, état dépressif) au sein du fonctionnement cognitif.

3.2.1.4.1. Le stress, les glucocorticoïdes et la cognition

La relation entre les niveaux de glucocorticoïdes 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 le taux de cortisol est élevé 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 glucocorticoïdes physiologiquement bas faciliteraient le rappel d'information, alors que des taux élevés nuiraient à la mémoire.

3.2.1.4.2. Dépression, les glucocorticoïdes 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 glucocorticoïdes. On sait qu'un pourcentage important 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(67).

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 frontale.

3.2.1.5. Les manifestations cognitives du syndrome de Cushing

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 visuo-spatiales.

Les performances à une épreuve de fluidité verbale sont aussi significativement réduites chez ces patients. Les études les plus récentes retrouvent une symptomatologie frontale et confirment l'impact des glucocorticoïdes sur des structures cérébrales extra hippocampiques.

4. Les troubles psychiatriques corticoinduits exogènes : complications neuropsychiatriques de la corticothérapie

Etudier les troubles psycho-comportementaux induits par les glucocorticoïdes consiste à rechercher les différents « effets indésirables » psychiatriques pouvant être « imputables » à ces médicaments.

Un effet indésirable est la réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normales utilisées chez l'homme ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

L'imputabilité est l'analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un évènement indésirable. Une méthode officielle d'imputabilité est utilisée en France, elle distingue :

- L'imputabilité extrinsèque :

Elle ne repose pas sur l'analyse du cas mais sur celle des données extérieures, comme la publication de cas similaires dans la littérature médicale ou des notifications faites à une structure de pharmacovigilance.

- L'imputabilité intrinsèque :

C'est l'analyse du degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un événement indésirable chez un patient donné, en tenant compte uniquement des caractéristiques propres de l'observation. Le score d'imputabilité intrinsèque résulte de l'analyse de deux critères : les critères chronologiques et sémiologiques.

4.1. Epidémiologie et historique

Dès le milieu du XXème siècle, en 1951, Rome et Braceland avaient observé des troubles psychiatriques suite à l'introduction de corticoïdes(68)(69). Ils suggèrent que ces réactions étaient la conséquence d'un stress régulier ayant favorisé la décompensation. Rapidement, de nombreux écrits ont été publiés(70)(71). Depuis, plusieurs chercheurs s'y sont intéressés afin de constater que les effets secondaires psychiatriques au cours d'une corticothérapie sont fréquents. Deux grandes méta-analyses (Lewis et Smith(72), Naber(73)) ont constaté que des réactions graves sont survenues chez près de 6% des patients, et des réactions d'intensité légère à modérée, se sont produites chez environ 28%. En 2007, Fardet a observé l'apparition de troubles psychiatriques avant le 3ème mois pour 42 sur 80 (52,5%) patients traités par corticothérapie prolongée(74). De plus, une indication d'hospitalisation en psychiatrie a été posée pour 5 patients.

Les troubles 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(72).

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.

4.2. Effets psychiatriques mineurs : les signes d'imprégnation

Les réactions légères à modérées n'atteignent pas le niveau d'un trouble psychiatrique caractérisé, leur fréquence est très élevée, de 28 à 75%(75). Pour certains auteurs, leur survenue serait même souhaitable en tant que reflet d'une imprégnation correcte de l'organisme par les glucocorticoïdes.

Ils réalisent un état de surexcitation avec euphorie, logorrhée, disparition de la sensation de fatigue, un sentiment subjectif de facilitation intellectuelle et une insomnie modérée.

Cet état est en général bien toléré.

Les examens psychométriques montrent une légère baisse de l'efficacité intellectuelle qui contraste avec le vécu subjectif des patients.

Chez l'enfant, la boulimie est le symptôme le plus fréquent avec les troubles du sommeil (Koupernik 1957)(76).

4.3. Les symptômes d'alarme, prémonitoires de graves complications

L'apparition de manifestations anxieuses et/ou dépressives (avec risque suicidaire souligné par Michaux et Lapresle) contraste avec l'euphorie normalement observée. Des idées d'incurabilité et des préoccupations hypocondriaques peuvent être présentes d'après Delay. L'anxiété serait le symptôme le plus alarmant (Escourolle 1960)(77) d'autant qu'elle contraste avec l'euphorie initiale.

L'aggravation des signes d'imprégnation annonce une décompensation sur un mode maniaque. L'insomnie se majore et devient pénible avec agitation anxieuse. L'excitation et l'euphorie deviennent pathologiques avec logorrhée, jeux de mot, chants.

De discrets symptômes confusionnels apparaissent. Le risque est majoré chez les patients atteints de démences dégénératives ou vasculaires non diagnostiquées.

Une irritabilité peut apparaître, symptôme de l'évolution vers un état mixte ou un état dépressif.

4.4. Accidents majeurs : 3 champs nosologiques psychiatriques

Ces réactions sévères correspondent à un regroupement symptomatique compatible avec un trouble affectif, un trouble psychotique ou une confusion. L'étude de la littérature permet de retrouver un grand polymorphisme symptomatique avec une grande variabilité inter et intra-individuelle, en effet, plusieurs tableaux peuvent se succéder chez un même malade.

En 1968, Smyllie et Connolly(24) définissent une réaction sévère comme étant suffisamment grave pour nécessiter des conseils et un traitement psychiatrique. La fréquence varie de 0,8 à 10% (moyenne 5%) des patients. Les cas les plus fréquemment rapportés sont des troubles psychiatriques d'ordre affectif comprenant l'état maniaque (22%), la dépression (32%) et les états mixtes (15%), avec l'expression d'idées suicidaires et un risque accru de passage à l'acte(72).

Parmi les patients atteints de trouble affectif cortico-induit, 33% des patients ont exprimé des idées suicidaires. Lewis et Smith ont constaté que 2 des 79 patients étudiés avaient des perturbations sévères de l'humeur allant jusqu'à des idées suicidaires(72).

Bräunig et al.(78) ont retrouvé parmi 150 patients présentant un trouble affectif cortico-induit, des patients ayant des tendances suicidaires, dont 15 avec des idéations suicidaires, 8 avec tentative de suicide, et 3 qui sont décédés par suicide.

Bien que les troubles de l'humeur surviennent dans la grande majorité des cas, il peut apparaître une psychose franche (11%) nommée psychose stéroïdienne(72)(73)(79)(80). Les aspects cliniques sont difficilement systématisables, les psychoses stéroïdiennes se caractérisent par leur polymorphisme, leur caractère fluctuant et leur grande variabilité inter et intra-individuelle. L'expression symptomatique regroupe des états oniroïdes avec des hallucinations, des états de dépersonnalisation, de mégalomanie et des délires de jalousie.

Une psychose stéroïdienne peut s'installer d'emblée avec des signes d'alarmes fugaces ou absents, la phase prodromique est de courte durée.

Delay (1954), Bertagna et Luras évoqueront un tableau de psychose puerpérale. Des liens entre psychoses stéroïdiennes et puerpérales sont retrouvés avec modification du cortisol, antécédent personnel de psychopathie et une évolution similaire(81).

Vasquez et Villareal décriront un syndrome psycho-organique avec crises comitiales sans anomalies EEG significatives(75).

Le délai d'apparition des réactions sévères est très variable. Les symptômes peuvent émerger immédiatement après l'initiation des glucocorticoïdes ainsi qu'après l'arrêt du traitement. D'après Hall, dans une étude sur 14 patients(82), 86% (12/14) de ceux-ci ont présenté des effets indésirables psychiatriques dans la première semaine. Lewis et Smith dans une étude incluant 70 patients(72) retrouvent un délai moyen de 11,5 jours, avec 39% la première semaine, 62% dans les 2 semaines, 83% dans les 6 semaines. Lewis en 1983 retrouvera un délai d'apparition des symptômes pouvant varier de 1 à 210 jours, mais le plus souvent court de l'ordre de 11 jours.

4.5. Déficits cognitifs

Les déficits cognitifs ont été documentés aussi bien à court terme qu'à long terme de la corticothérapie.

A court terme, les déficits observés sont compatibles avec un dysfonctionnement de l'hippocampe et se produisent avec une atrophie réversible et des carences neuronales de l'hippocampe. Le déficit de la mémoire déclarative apparaît après seulement 4 à 5 jours de thérapie par dexaméthasone ou de prednisone. Ces troubles semblent être dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

Des troubles cognitifs plus sévères à type de démence nommée démence stéroïdienne ont été également décrits. Dans une étude sur les psychoses stéroïdiennes, Hall a noté 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.

En 1984, Varney retrouvera 6 cas de démence stéroïdienne (âge supérieur à 50 ans pour 4 patients) avec déficit mémoriel, de la concentration et une moindre efficacité intellectuelle.

4.6. Dépendance et accident de sevrage

Une dépendance psychique est possible en raison de la sensation de bien-être et de facilitation intellectuelle (syndrome d'imprégnation). La plupart des abus sont retrouvés chez des patients avec antécédents psychiatriques ou dépendance à des toxiques.

Un syndrome de sevrage peut se manifester par une symptomatologie dépressive ou anxieuse, un état d'agitation voire une réaction psychotique brève(83)(84)(85). Il est parfois difficile de distinguer une complication de la corticothérapie et un accident de sevrage d'où la nécessité d'un examen attentif de la chronologie des symptômes.

4.7. Facteurs de risque

4.7.1. Rôle du traitement par glucocorticoïdes

La posologie est le facteur de risque le plus important pour le développement de symptômes psychiatriques avec un rôle favorisant des dosages élevés de l'ordre de 40 mg. Le dosage est directement corrélé à l'incidence des effets indésirables mais n'est pas lié à la temporalité, à la gravité ou à la durée des effets. La majorité des troubles sont présents au début du traitement et généralement résolutifs après une réduction de la posologie ou après arrêt de traitement.

Le Boston Collaborative Drug Surveillance Program (86) a suivi 676 patients hospitalisés ayant reçu un traitement de prednisone et ils ont enregistré :

-1,3% (6/463) de troubles psychiatriques quand la posologie est inférieure à 40 mg/j

-4,6%(8/175) de troubles psychiatriques quand la posologie est entre 41 et 80 mg/j

-18,4%(7/38) de troubles psychiatriques quand la posologie est supérieure à 80 mg/j

La posologie ne permet pas de prédire l'apparition, la gravité, le type ou la durée des symptômes(87)(88).

Les produits les plus incriminés sont les plus prescrits mais aucun glucocorticoïde naturel ou de synthèse n'est exclu.

La durée de traitement n'est pas un facteur de risque statistiquement significatif mais on peut difficilement comparer les différents protocoles de traitement avec en particulier les doses importantes en flash.

Toutes les voies d'administration sont incriminées y compris l'inhalation et les collyres. La voie intraveineuse serait plus dangereuse avec un rôle du pic plasmatique.

4.7.2. Rôle de la maladie traitée

Le risque serait plus élevé dans certaines affections comme les collagénoses, notamment le Lupus érythémateux disséminé mais le rôle iatrogène de la corticothérapie est difficile à apprécier car les collagénoses présentent des complications psychiatriques superposables aux psychoses stéroïdiennes

4.7.3. Rôle du sujet traité

Ni l'âge(80) (72), ni le sexe ne sont des facteurs de risques sociodémographiques reconnus. Des antécédents de complication psychiatrique cortico-induite antérieure, de trouble psychiatrique personnel ou familial ne prédispose pas à une décompensation psychiatrique sous traitement par corticoïdes(89).

En 1953, Goolker et Schein soulignaient la variété des réactions observées après traitement par des corticoïdes(90). Ils insistaient sur l'intérêt d'évaluer la réponse au stress sous l'éclairage des mécanismes de défense. Ces mécanismes étant différents pour chacun, l'apparition d'un trouble psychiatrique serait la conséquence d'un stress dépassé ou d'un trouble de l'adaptation.

Une étude de 2010 menée par Cottencin (91) ne retrouve pas de résultat significatif mais oriente vers une plus grande sensibilité des patients hyperthymiques.

4.8. Aspects évolutifs et pronostic d'après Lewis sur 69 patients(72)

L'évolution est favorable en 3 à 4 semaines dans la plupart des cas. La guérison est la règle dans 93% des cas. Une évolution chronique ou récurrente s'est manifestée chez 4% des patients. 2 patients se sont suicidés soit 3% des cas.

5. 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 (92). Cette amélioration peut être spontanée ou sous traitement psychotrope. 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 (93). La disparition des signes de dépression, d'hypomanie ou d'état maniaque peut aller jusqu'à 6 semaines après l'arrêt des corticoïdes.

5.1. Modification posologique

Le traitement initial des troubles psychiatriques cortico-induits doit commencer par la cessation de la corticothérapie ou la réduction de la posologie. Cette prise en charge est suffisante dans les formes légères.

Si l'arrêt n'est pas une option réalisable, la posologie doit être initialement réduite à 40 mg/j d'équivalent prednisone, suivie d'une réduction à une dose physiologique de 7,5 mg/j d'équivalent prednisone (94).

Bien que la réduction ou l'arrêt de la corticothérapie soit le pilier du traitement contre les réactions psychiatriques cortico-induites, la prudence est recommandée lorsque l'on procède à des réductions substantielles ou rapides des corticoïdes, en particulier pour des patients recevant une corticothérapie à long terme et des traitements à forte dose.

Une réduction inappropriée peut entraîner 3 types de difficultés :

- Une insuffisance surrénalienne secondaire due à la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire,
- La réapparition de la maladie pour laquelle le traitement a été initié,
- Un syndrome de sevrage de corticostéroïde caractérisé 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 corticostéroïde. La suppression de l'axe HHS et le syndrome de sevrage en 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 complètement arrêtés, la suppression de l'axe HHS et le syndrome de sevrage en corticoïdes peuvent être distingués par un test de stimulation au synacthène qui va évaluer l'intégrité de l'axe HHS.

5.2. Traitement curatif

5.2.1. Traitement médicamenteux

Les troubles de l'humeur ont été traités avec des succès divers par les traitements thymorégulateurs : le lithium(95)(96)(97), la carbamazépine(98) et l'acide valproïque(99) (100).

La littérature rapporte des résultats mitigés sur l'utilisation des antidépresseurs. Certaines études indiquent que la doxépine (97), l'imipramine (101) et l'amitriptyline (98) ont contribué à améliorer l'humeur dépressive. D'autres décrivent une exacerbation de symptômes tels que l'agitation avec les antidépresseurs tricycliques et recommandent d'éviter leur utilisation.

3 études ont décrit l'amélioration des symptômes dépressifs avec l'administration des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) chez des patients recevant une thérapie au long cours par des corticoïdes. La fluoxétine(102) a été prescrite chez des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren et la sertraline(103) chez des patients atteints d'une hépatite chronique. La venlafaxine a également montré son efficacité dans les dépressions cortico-induites(104).

Dans une étude concernant le traitement de la psychose stéroïdienne, Davis en 1992, 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 syndrome extrapyramidaux que les neuroleptiques conventionnels et sont recommandés comme traitement de première ligne. Dans une étude de Brown et al.(105), l'olanzapine est efficace sur 11 (92%) des 12 patients non hospitalisés traités pour des symptômes maniaques ou mixtes. La plupart des rapports de cas publiés décrivent l'utilité de l'olanzapine avec des posologies de 2,5 à 15 mg/j(106). La durée du traitement est variable, de 2 semaines à 3 mois. Une durée inférieure de traitement peut être proposée si les corticoïdes sont diminués ou arrêtés(21).

5.2.2. Traitement non médicamenteux

L'électroconvulsivothérapie peut être utilisée en première intention devant un trouble psychiatrique grave et en deuxième intention devant une résistance au traitement médicamenteux bien conduit(72).

Une hospitalisation en milieu psychiatrique est indiquée dans certains cas pour la protection du patient et de son entourage ainsi que devant des troubles du comportement importants. Une institutionnalisation chez la personne âgée peut devenir indispensable.

5.3. Traitement préventif

Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'un traitement prophylactique des effets psychiatriques indésirables cortico-induits. L'efficacité du lithium(107), de la chlorpromazine(108), de l'acide valproïque(109), de la gabapentine et de la lamotrigine(110) a été évaluée.

Falk(107) a traité 27 patients de façon empirique avec le lithium en même temps qu'une thérapie par corticoïdes dans la sclérose en plaque et la névrite rétrobulbaire. Aucun patient 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.

Falk préconise en 1979 l'utilisation de lithium chez les patients ayant fait un épisode psychiatrique lors d'un traitement antérieur par glucocorticoïdes et devant être remis sous corticoïdes.

Il existe trop peu de données sur l'utilisation des antidépresseurs à visée prophylactique chez les patients dépressifs nécessitant une administration à long terme de corticoïdes.

L'éducation et l'information des patients sur les effets indésirables potentiels permettent d'améliorer l'intervention précoce devant des réactions indésirables psychiatriques cortico-induites. Reckart et Eisendrath(111) ont recruté 8 patients avec une maladie grave pour discuter de leur expérience sur les effets secondaires des corticoïdes :

- 6 des 8 patients avaient développé un trouble de la mémoire résiduelle et des difficultés cognitives avec des troubles de l'attention,
- Seulement 1 des 8 patients était informé des éventuels effets indésirables comportementaux ou cognitifs,
- 5 des 8 patients n'avaient pas communiqué leurs effets indésirables psychiatriques à leur médecin de peur de passer pour « fou ».

Il est important de noter que malgré l'ancienneté de l'utilisation des corticoïdes et la connaissance que nous possédons des effets psychiatriques cortico-induits, il n'existe pas de recommandations officielles pour le repérage et le traitement de ce type de troubles.

Partie 3 : L'étude préliminaire

1. Justificatif de l'étude

Les travaux concernant la prévention, le dépistage et la prise en charge des effets psychiatriques induits par la corticothérapie prolongée sont rares et les recommandations consensuelles inexistantes.

Les troubles psychiatriques cortico induits sont bien souvent sous-estimés. Le repérage précoce des troubles psychiatriques peut être amélioré grâce à la recherche systématique de symptômes considérés comme très gênants par le patient. La collaboration entre le service de médecine interne et la psychiatrie de liaison permet d'envisager une étude à plus grande échelle pouvant aboutir à une recommandation sur le repérage et la prise en charge des troubles psychiatriques induits par les corticoïdes.

1.1. Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à la recherche

1.1.1. Bénéfices individuels

La personne qui se prête à la recherche peut s'attendre à un bénéfice personnel en terme d'information sur la molécule et ses effets, de prise en compte de ses difficultés liées à l'acceptation de la maladie et à ses conséquences sur son quotidien, de repérage précoce de la symptomatologie psychiatrique induite et de l'adaptation du traitement comme une réduction de la posologie ou la mise en place d'un psychotrope adapté à la symptomatologie. L'étude peut donc permettre une amélioration de la prise en charge et une facilité d'accès à un suivi psychiatrique ou psychologique.

1.1.2. Bénéfice collectif

Grâce à l'étude, les soignants impliqués sont sensibilisés à la iatrogénie des corticoïdes en particulier au niveau psychiatrique. Le travail de collaboration entre le service de médecine interne et la psychiatrie de liaison permet une prise en charge globale des patients bénéficiant de corticoïdes et une réduction possible d'hospitalisations supplémentaires ou des hospitalisations en psychiatrie par le repérage précoce des symptômes sévères. L'objectif de l'étude est d'instaurer une réflexion sur la prise en charge de ses patients et de mettre en place une étude à plus grande échelle afin de proposer une stratégie de dépistage précoce.

1.1.3. Risques individuels

- Risques et contraintes physiques
 - Possible retard de la mise en place des corticoïdes pour permettre l'évaluation à J0,
 - Les évaluations successives nécessitent un déplacement du patient pour un entretien psychiatrique d'une heure avec l'investigateur psychiatre suivi du rendez-vous avec le médecin interniste référent, à 1 mois, puis à 3 mois de la mise en place des corticoïdes. Le planning des consultations de contrôle par le somaticien est cohérent avec le projet de soins et il n'y a pas d'augmentation de la fréquence des rendez-vous.

1.2. Description de la méthode étudiée

Ce travail est une étude longitudinale prospective monocentrique.

2. Objectifs et critères de jugement

2.1. Objectif et critère d'évaluation principal

L'objectif principal est d'identifier (la faisabilité et) l'intérêt d'une étude prospective à plus grande échelle. Nous utiliserons les critères suivants :

- Collaboration interdisciplinaire,
- Organisation des différentes évaluations à J0, M1, M3,
- Utilité des échelles psychométriques pour le repérage d'une symptomatologie psychiatrique cortico-induite.

2.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Nous rechercherons à identifier les moyens d'évaluations les plus sensibles au changement :

- En comparant les moyennes des différentes échelles aux différents temps de l'étude,
- En comparant les conclusions des entretiens cliniques psychiatriques aux différents temps de l'étude,
- En comparant les résultats des différentes échelles psychométriques avec l'entretien clinique psychiatrique,
- En comparant les perceptions de la symptomatologie psychiatrique par le patient, le somaticien, le psychiatre.

3. Design de la recherche

3.1. Méthodologie générale de la recherche

Le protocole de recherche est une étude clinique longitudinale, prospective, monocentrique, avec suivi de cohorte en ouvert. L'étude ne comporte pas de groupe contrôle et n'est pas randomisée.

3.2. Schéma de l'étude

L'étude préliminaire a commencé le 1^{er} janvier 2011 et s'est terminée le 20 juillet 2011. La période d'inclusion s'est étendue du 1^{er} janvier au 17 juin 2011.

Une évaluation de l'indication à rentrer dans l'étude est effectuée par appel d'un médecin du service de médecine interne à la psychiatrie de liaison

Après vérification de l'indication, il est procédé à une évaluation des critères d'inclusion. Lorsque ceux-ci sont satisfaits, une information à propos de l'étude est dispensée au patient avant le recueil de son consentement.

Les patients sont évalués à 3 reprises :

- Evaluation à J0, c'est-à-dire avant introduction des corticoïdes, ou à J1, c'est-à-dire le jour de l'introduction des corticoïdes en hospitalisation.
- Evaluation à M1, c'est à dire à 1 mois du début de la prise des corticoïdes, en consultation ambulatoire couplée à une consultation avec le médecin interniste référent du patient.
- Evaluation à M3, c'est-à-dire à 3 mois du début de la prise des corticoïdes, en consultation ambulatoire couplée à une consultation avec le médecin interniste référent du patient.

L'évaluation psychiatrique a une durée de 45 minutes, elle est précédée du remplissage d'auto-questionnaires par le patient pendant 10 minutes.

Lors de chaque évaluation psychiatrique, une feuille d'évaluation est remise au médecin somaticien qui doit la remplir.

4. Population étudiée

4.1. Description de la population

Le recrutement se fait à partir des 3 unités d'hospitalisation de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dont le chef de service est le Professeur Hamidou. Les patients sont des adultes atteints d'une maladie de système pour laquelle une indication de corticothérapie prolongée à une dose supérieure à 0,5mg/kg est posée. Le nombre d'inclusions estimées initialement est de 3 ou 4 patients par mois.

Le choix de patients atteints de maladie de système a pour buts de limiter les biais induits par la mise en jeu du pronostic vital ainsi que d'obtenir une population homogène.

Le recrutement de patients se fait après information, dispensée par les praticiens de médecine interne qui appellent la psychiatrie de liaison lorsqu'une indication de corticothérapie prolongée est posée dans le service.

4.2. Critères d'inclusion

- Critères généraux :
 - Adulte
 - Sexe masculin ou féminin
- Pathologie :
 - Maladie de système diagnostiquée
- Traitement par corticothérapie orale prolongée supérieure à 0,5 mg/kg instaurée en hospitalisation
- Consentement éclairé du patient

Il n'existe à notre connaissance aucune définition consensuelle de ce qu'est une corticothérapie prolongée. Nous avons fait le choix arbitraire de définir une corticothérapie prolongée comme la prise orale quotidienne d'un glucocorticoïde de synthèse durant au moins 3 mois.

4.3. Critères d'exclusion

- Patient mineur, majeur sous tutelle, femme enceinte
- Impossibilité majeure de participation à l'étude, pour des raisons :
 - Somatiques
 - Linguistiques
 - Cognitives
 - De déficit sensoriel majeur (hypoacousie, troubles visuels) limitant la communication
- Refus de participation

5. Déroulement de l'étude

5.1. Techniques d'études et d'analyses

5.1.1. Auto-questionnaires :

- **Le Medical Outcome Study Short Form (MOS-SF-36)**

Mise au point par Ware, cette échelle d'auto-évaluation a pour but d'évaluer la qualité de vie liée à la santé. Cette échelle est issue de la « Medical Outcome Study 5» (Ware et Sherbourne, 1992). L'outil original était constitué de 149 items, l'échelle dérivée n'en contient plus que 36.

Le SF-36 doit sa notoriété à un projet international (International Quality of Life Assessment) qui a adapté et validé cet outil dans 15 pays différents, dont la France (Leplege, Ecosse et al. 1998). Il s'agit d'une échelle de qualité de vie générique qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale. On n'y trouve ni le bien-être matériel, ni les valeurs, ni la satisfaction globale de la vie. Le SF-36 évalue 8 dimensions de la santé : l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique et la santé psychique. Pour chaque échelle, on obtient un score variant de 0 à 100, les scores tendant vers 100 indiquant une meilleure qualité de vie. A partir de ces huit échelles, il est possible de calculer deux scores synthétiques qui ont été identifiés par analyse factorielle : un score agrégé de santé physique et un score agrégé de santé mentale.

Mode de passation, cotations, scores : Il s'agit d'un auto-questionnaire rempli par le sujet (en 8 à 15 minutes) en fonction de son ressenti par rapport à son état au cours des 4 dernières semaines.

Des données de référence ont été publiées pour la population française. Ces données peuvent servir de normes afin d'interpréter des résultats d'études de qualité de vie.

Population cible : L'échelle a été utilisée dans différents types de population : patients souffrant de maladies chroniques graves (cancer, VIH) ou d'autres maladies chroniques (asthme, diabète, arthrite, polyarthrite rhumatoïde...). Le SF-36 se prête aux enquêtes en population générale car son spectre de mesure permet de mesurer aussi des différences entre des états de santé globalement bons. Le SF-36 peut être administré à des personnes de plus de 14 ans (Leplege 2001).

Le taux de succès pour la validité discriminante est de 99,3 %, ce qui signifie que les dimensions physique et mentale présentent extrêmement peu de corrélation.

Langues : 15 langues dont l'anglais et le français. La traduction et l'adaptation culturelle en français ont été réalisées dans le cadre du projet IQOLA par Leplege et al. (1995). La procédure de traduction a suivi le schéma du projet.

Intérêts et limites : Selon certains auteurs, ce questionnaire est complexe car il comporte des instructions assez longues et spécifiques, qui peuvent causer des problèmes dans certaines populations (personnes ayant un faible niveau d'éducation par exemple). Si le SF- 36 convient bien à des personnes vivant indépendamment, il n'est pas idéal pour un usage en milieu hospitalier.

- **General Health Questionnaire (GHQ) 28**

Cette échelle mise au point par Goldberg a pour objectif de dépister des troubles psychiatriques mais également des troubles psychiques mineurs en population générale ainsi que chez des patients consultant dans des structures de soins non psychiatriques comme, par exemple, des consultations ambulatoires de médecine générale.

Le développement du GHQ a été décrit dans l'ouvrage de Goldberg (1972). Depuis cette date de nombreuses versions (GHQ-60, GHQ-30, GHQ-28 et GHQ-12) ont été mises au point. Parmi les différentes versions existantes, le GHQ-28 est à la fois une des plus performantes et des plus utilisées dans le contexte hospitalier et en population générale. Cet outil couvre quatre domaines : dépression, anxiété, dysfonctionnement social et hypochondrie.

Il s'agit d'un auto-questionnaire rempli par le sujet (en 5-10 minutes) en fonction de son état au cours des semaines passées. Chaque item comporte 4 réponses possibles et le sujet s'évalue par rapport à ce qu'il ressent.

Chaque item peut être coté de deux façons (Goodchild, 1985) :

-Selon une échelle de Likert en 4 points de 0 à 3 allant de "moins que d'habitude" à "beaucoup plus que d'habitude", pour une utilisation dimensionnelle. C'est la méthode que nous utiliserons dans cette étude.

-En réponse bimodale en notant 0 les réponses "moins que d'habitude" ou "pas plus que d'habitude" et 1 celles "un peu plus" ou "bien plus que d'habitude", dans une perspective catégorielle. L'un des avantages serait d'obtenir une gamme de notes globales se rapprochant davantage d'une distribution normale.

Quel que soit le mode de cotation, on obtient ainsi un score global du GHQ (en additionnant les notes obtenues à chaque item).

On peut utiliser le GHQ dans une perspective catégorielle (note-seuil au-dessus de laquelle on définit un cas) ou dimensionnelle (score global). L'utilisation des scores aux différents facteurs semble moins pertinente, sauf peut-être pour le GHQ-28.

Population cible : Population générale ou psychiatrique, présentant des affections somatiques et/ou organiques

L'étude de validation concourante de Mont Marin et al. (1993) réalisée auprès d'une population de 46 patients diabétiques a estimé la sensibilité à 87,5 % et la spécificité à 86,7 %. Cette étude permet de confirmer l'efficacité du GHQ pour le dépistage des troubles psychiques en population médicochirurgicale et plus particulièrement des troubles anxieux et dépressifs. On pourra aussi se référer à l'étude de Beetschart et al. (1991) qui évalue la valeur prédictive du GHQ-28.

Cette échelle a été traduite en 38 langues dont l'italien, l'espagnol, le français (traduction française : W.Bettschart et M. Bolognini. Révision : Pariente, Smith, Guelfi (1989))

Intérêts et limites : bonne acception de cette échelle grâce à sa rapidité d'administration (5 à 10 minutes), facilité d'application et compréhension aisée par des patients de milieux et de niveaux culturels les plus variés. De plus, elle permet des comparaisons avec les résultats d'autres études.

Le GHQ peut être utilisé :

- en épidémiologie pour détecter des cas morbides en adoptant, notamment, des stratégies en deux phases : GHQ chez tous les sujets, puis entretien clinique structuré chez ceux ayant des scores supérieurs à une note-seuil. Le GHQ peut également être utilisé pour étudier les facteurs de risque psychosociaux liés à des scores élevés, pour évaluer la prévalence de cas psychiatriques et pour dépister les troubles psychiques liées à des affections somatiques ou des troubles plus spécifiques (anxieux et dépressifs).

- en médecine interne pour faciliter la détection de troubles par des non psychiatres. Selon Goldberg et Williams (1988), si l'on désire utiliser des sous-échelles, il convient de choisir le GHQ-28. Si l'on désire identifier des "cas" dans une population donnée, le choix dépendra essentiellement du temps de passation dont on dispose (chez certains individus illettrés, l'enquêteur pourra être amené à poser directement les questions). Cependant, comme il s'agit d'une autoévaluation, des phénomènes de minimisation éventuelle par le sujet sont possibles.

Il n'existe pas de question sur la durée des symptômes ressentis par le sujet, le score est donc sensible à des troubles très transitoires susceptibles de guérir spontanément. De ce fait, la définition du cas est extensive (faux positifs et spécificité moyenne). Par ailleurs, ce questionnaire ne mesure que des variations d'état et ne tient pas compte des manifestations symptomatiques de trait, ni des troubles plus durables ou plus anciens. Enfin, le GHQ apprécie surtout une notion de souffrance générale envisagée sur le plan dimensionnel, plus ou moins en tant que classe morbide unique et ne permet pas d'individualiser de dépistage : il ne peut permettre de faire des diagnostics cliniques car les manifestations psychopathologiques mineures observées, tant en population générale qu'en médecine générale, ne correspondent que très imparfaitement aux catégories diagnostiques psychiatriques les plus classiques.

5.1.2. Hétéro-questionnaires

- **Le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) modules ACD**

Ce questionnaire structuré d'interview à visée diagnostique a été mis au point par Sheehan et Lecrubier.

Le MINI est un outil qui permet d'identifier les troubles suivants selon les critères du DSM-III-R et de la CIM-10 : l'épisode dépressif majeur, les épisodes maniaques, le risque suicidaire.

Le MINI a été créé dans le but de remplacer les outils diagnostiques tels que le CIDI ou le SCID, qui sont plus longs à utiliser.

Cet outil a été conçu initialement pour être utilisé comme entretien structuré administré par un clinicien. Le MINI permet de déterminer une prévalence actuelle ou ponctuelle (basée sur les quinze derniers jours) des différents troubles.

L'intégralité du MINI contient 120 questions. Le MINI, comme le CIDI ou le DIS, est un instrument modulaire, c'est-à-dire que chaque module peut être administré séparément.

Pour chaque trouble, on compte 2 à 4 questions filtres permettant le dépistage des symptômes. Des questions supplémentaires sont posées si les réponses à ces quelques questions s'avèrent positives, permettant ainsi de valider ou d'invalidier le diagnostic concerné.

Les réponses sont dichotomiques (oui/non). La passation se déroule en face-à-face surtout ou en auto-questionnaire, bien qu'il soit peu adapté à ce mode de passation

La durée de passation des items ACD varie entre 5 et 10 minutes. La population cible est la population générale.

Une étude de validation a été réalisée auprès de 330 patients américains et 40 patients français afin de comparer le MINI avec le SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R). Les résultats des 40 patients français ont également été comparés au CIDI (Composite International Diagnostic Interview). Selon les troubles étudiés, la sensibilité du MINI variait entre 45 et 96 %, la spécificité entre 86 et 100% et le coefficient de concordance (Kappa) entre 0,43 et 0,90. Les qualités métrologiques du MINI étaient particulièrement bonnes pour le diagnostic de la dépression et des troubles maniaques. Le MINI présente de meilleures qualités psychométriques lorsqu'il est administré par un clinicien qu'en auto-questionnaire.

Intérêts et limites : le MINI a été critiqué comme un instrument n'étant pas assez spécifique pour permettre d'établir des diagnostics. En particulier, il ne permet pas de diagnostiquer les antécédents de troubles. Contrairement à d'autres outils abrégés, les réponses aux items sont en oui/non et ne permettent pas d'évaluer à la fois la sévérité des symptômes ni leur retentissement fonctionnel.

Il est préférable que cet instrument soit administré par un clinicien entraîné ayant l'habitude de la pathologie psychiatrique. Le risque, en cas d'administration par des cliniciens peu expérimentés, réside dans le fait que les diagnostics peuvent être sur ou sous-évalués.

C'est un bon outil pour le dépistage, bien adapté à une utilisation en médecine générale, par contre il apparaît peu adapté pour une passation en auto-questionnaire.

- **Young Mania Rating Scale (YMRS)**

L'YMRS a été créée en 1978 par Young qui lui a laissé son nom. Cette échelle a pour objectif d'évaluer le nombre et l'importance des symptômes maniaques chez des patients présentant des troubles bipolaires.

L'YMRS est subdivisée en 11 items. Parmi ceux-ci on trouve: l'humeur élevée, l'augmentation de l'énergie et de l'activité motrice, l'activité sexuelle, le sommeil, l'irritabilité, le langage et les troubles de la pensée...

Pour chacun de ces items, 4 exemples de symptômes classés selon leur sévérité sont proposés. Ces descriptifs de symptômes ont pour objectif de guider le clinicien dans l'utilisation de cette échelle. Son remplissage nécessite entre 15 et 30 minutes

Chacun des 8 items est évalué, soit de 0 à 4 par incrément de 1 point, soit de 0 à 8 par incrément de 2 points. L'échelle a été conçue pour que le praticien puisse, entre 2 points, créer un score intermédiaire.

L'YMRS est une échelle simple à utiliser et extrêmement utile pour suivre l'évolution des symptômes maniaques.

Se limitant cependant aux symptômes positifs, elle doit idéalement être associée à une autre échelle investiguant les symptômes négatifs.

Il ne s'agit pas d'un test diagnostique car il existe de nombreux faux positifs.

- **Échelle de dépression de Hamilton**

L'échelle de dépression de Hamilton (en anglais, Hamilton Rating Scale for Depression : HRSD, aussi appelée Hamilton Depression Rating Scale : HDRS et abrégé par HAM-D) est un questionnaire à choix multiples que les cliniciens peuvent utiliser pour mesurer la sévérité de la dépression majeure d'un patient. Max Hamilton a le premier publié en 1960 l'échelle que tente de mesurer ce questionnaire, l'a révisé et évalué en 1966, en 1967, en 1969 et en 1980. Lors de sa publication, il était qualifié de gold standard, mais depuis le test et les bases conceptuelles ont été remises en question. Hamilton a également indiqué que son test ne pouvait servir d'instrument de diagnostic.

Le questionnaire mesure la sévérité des symptômes observés lors d'une dépression (par exemple, troubles de l'humeur, insomnie, anxiété et amaigrissement). En 2011, c'est l'un des plus utilisés dans le milieu médical pour évaluer la dépression.

Le clinicien choisit l'une des réponses proposées en interviewant le patient et en observant ses symptômes. Chaque question a de 3 à 5 choix de réponses en ordre croissant de sévérité. Dans le premier questionnaire publié en 1960, les 17 questions servaient à établir le score final (HRSD-17). Les questions 18 à 21 permettent de mieux juger de la dépression (variation diurne des symptômes paranoïaques).

- **Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

Le MoCA a été conçu pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères. Il évalue les fonctions suivantes : l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, les capacités visuo-constructives, les capacités d'abstraction, le calcul et l'orientation. Le temps d'exécution est de dix minutes approximativement. Le nombre de points maximum est de 30. Un score de 26 et plus est considéré normal.

- **Échelle d'Évaluation Globale du Fonctionnement (EGF)**

Cette échelle numérique (allant de 0 à 100) est utilisée en psychiatrie pour évaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel d'un individu. Il s'agit d'un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Cette échelle permet de coter l'axe V du DSM-IV.

Un score de 0 à 100 est attribué au patient en tenant compte uniquement du fonctionnement psychologique, social et professionnel actuel. Il ne faut pas inclure les altérations du fonctionnement causées par des limitations physiques ou environnementales.

Selon Luborsky et Bachrach, la fiabilité de cotation de l'EGF est associée à l'expérience de l'évaluateur, à la connaissance et l'entraînement à l'utilisation de l'échelle.

Si les résultats obtenus par les chercheurs sont satisfaisants, ceux obtenus par les cliniciens invitent à une grande prudence d'interprétation.

- **L'échelle d'effets indésirables UKU**

L'échelle UKU d'origine scandinave a été développée à partir de l'année 1986. Elle est destinée à l'enregistrement le plus exhaustif possible des effets indésirables cliniques potentiellement observés sous traitement psychotrope classés en quatre grandes catégories : effets psychiques, neurologiques, neurovégétatifs et divers.

L'échelle est constituée de 48 items cotés en 4 degrés d'intensité clairement définie et en 3 degrés d'imputabilité.

Il n'existe guère d'étude de validation à strictement parler de cette échelle, ni de validation de la traduction française elle-même. L'analyse item par item doit prendre en compte : la nature de l'effet, le traitement et la date de l'observation du trouble. L'analyse de la note totale ne semble pas avoir de sens clinique.

L'échelle UKU peut être utilisée au début puis au cours d'une thérapeutique psychotrope pour dépister l'apparition et étudier l'évolution des effets indésirables cliniques sous traitement.

Intérêts et limites : l'échelle UKU a l'inconvénient d'induire chez certains patients suggestibles des plaintes somatiques. Une autre limitation est le temps nécessaire pour faire correctement l'évaluation (30 à 40 minutes pour l'entretien et l'examen physique).

5.1.3. Echelle numérique (EN)

Dans notre étude, elles sont utilisées pour évaluer la perception de santé globale (aussi bien physique que psychique) par le somaticien et le patient lui-même.

C'est une échelle d'auto-évaluation. Elle est sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleur chronique, que celle-ci soit en rapport ou non avec un cancer.

L'EN peut être présentée sous forme écrite ou orale. Il faut utiliser la forme (écrite ou orale) la plus adaptée au patient.

Dans sa forme orale, le soignant demande au patient de quantifier son sentiment de santé global grâce à une échelle virtuelle allant de 0 ("très mauvais état de santé"), à 100 ("excellente santé").

L'échelle numérique est moins sensible et moins précise que l'EVA.

5.1.4. Entretien clinique

Cet entretien est réalisé par un psychiatre (interne ou senior) de la psychiatrie de liaison du Pôle Universitaire d'Addictologie et Psychiatrie du CHU de Nantes.

- Objectifs

En premier lieu, il s'agit d'établir une relation avec le patient. C'est une démarche active qui consiste à mettre à l'aise le patient dans un climat d'écoute empathique. Il faut identifier la douleur et exprimer la compassion. Il convient d'évaluer la conscience des troubles.

- Différentes phases de l'entretien

L'entretien débute avec une mise à l'aise du patient, une définition de l'objectif de l'entretien et ses limites.

Puis il convient de déterminer le problème avec empathie. Il faut montrer de l'intérêt pour le patient et explorer l'humeur, le discernement, la mémoire et le jugement.

Des hypothèses sont ensuite posées à partir des premières impressions avant de passer des questions ouvertes aux questions fermées.

Il faut reprendre l'évolution des troubles et l'histoire du patient, les antécédents personnels et familiaux, puis compléter les informations avec d'éventuels tests psychométriques.

Enfin, l'information est rendue au patient pour réduire l'angoisse et la peur de la maladie, déculpabiliser et obtenir une adhésion au protocole de soins.

5.1.5. Evaluation somaticien

Cette évaluation est réalisée par un médecin interniste du service de Médecine Interne du CHU de Nantes, interne ou senior durant l'hospitalisation, senior lors des consultations.

Elle comporte :

- Identification du patient et de la place de l'entretien dans le protocole (J0, M1, M3).
- Traitement par corticoïdes le jour de l'évaluation (molécule, dosage, voie d'administration).
- Evaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau somatique avec une évaluation subjective de 0 (absente) à 5 (très importante) puis une description des différents effets indésirables (désordre hydro-électrolytique, troubles endocriniens et métaboliques, troubles musculo-squelettiques, troubles digestifs, troubles cutanés, troubles oculaires).
- Evaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau neuropsychiatrique avec une évaluation subjective de 0 (absente) à 5 (très importante) puis une description de différents effets indésirables fréquents (Trouble du sommeil, excitation psychique, état cognitif).
- Impression globale du patient par le somaticien de 0 à 100 (échelle numérique).
- Date du prochain RDV.
- Identification du médecin somaticien.

5.2. Calendrier de l'étude

5.2.1. Présentation du protocole aux services, sources de recrutement

Dans un premier temps des interventions d'informations sont effectuées auprès des internes et praticiens hospitaliers du service de médecine interne. Sont abordés les éléments suivants : information sur les critères d'inclusion, déroulement du protocole, objectifs visés, organisation et coordination de l'étude.

Le projet est présenté aux équipes médicales au cours de staffs, aux équipes paramédicales au sein des unités concernées, de façon plus informelle, avant le début du recrutement et au cours de l'étude.

Le protocole de l'étude est décrit et des affiches sont positionnées dans les salles de soins des différentes unités (annexe 1).

5.2.2. Entretien d'évaluation du patient

- L'entretien débute par une présentation de l'étude au patient. Son consentement éclairé est ensuite recueilli. Il n'a pas été fait de consentement écrit, ni de lettre d'information pour le patient.
- Plusieurs types de données sont collectés (annexe 2):

-Données sociodémographiques : âge, sexe, ville d'habitation, nationalité, situation familiale, enfant(s), niveau de scolarité, catégorie socioprofessionnelle.

-Données somatiques : présence d'un médecin traitant, unité d'hospitalisation, diagnostic somatique principal, date d'entrée et de sortie d'hospitalisation, molécule administrée, dosage, voie d'administration, poids, taille, antécédent de corticothérapie.

-Données psychiatriques : antécédents psychiatriques et psychologiques, suivi psychiatrique et psychologique en cours, traitement psychotrope en cours, comorbidités addictologiques.

- Les auto-questionnaires sont donnés au patient, et un temps de 15 minutes leur est proposé pour les remplir :

-SF 36 (annexe 3)

-GHQ 28 (annexe 4)

- Vient ensuite la passation des hétéro-questionnaires :

-YMRS (annexe 5)

-MINI modules A, C, D (annexe 6)

-HAM-D (annexe 7)

-Echelle d'évaluation UKU des effets secondaires (annexe 8)

-MoCA (annexe 9)

-EGF (annexe 10)

- Les échelles sont complétées par un entretien clinique psychiatrique (annexe 12):

En fin d'entretien, il est demandé au patient de donner son appréciation subjective de son état de santé global par l'échelle numérique.

- Une fois l'entretien terminé, une feuille d'évaluation est remise au somaticien (annexe 11):

Celle-ci évalue l'imprégnation cortisonique au niveau physique et psychique et propose une date pour la prochaine évaluation.

Tableau 5: Données recueillies

	J0-J1	M1	M3
Consentement éclairé	X		
Données sociodémographiques	X		
Données somatiques	X		
Données psychiatriques	X		
SF 36	X	X	X
GHQ 28	X	X	X
MINI	X	X	X
HAMD	X	X	X
YMRS	X	X	X
EGF	X	X	X
UKU	X	X	X
MoCA	X	X	X
Entretien psychiatrique	X	X	X
Echelle numérique patient	X	X	X
Evaluation par le somaticien	X	X	X

5.3. Prise en compte des troubles psychiatriques repérés durant l'entretien

L'investigateur n'est pas seulement observateur. Il est possible de prévoir une orientation vers un psychiatre ou un psychologue faisant partie ou non de l'établissement. Il est également possible d'envisager une modification ou une introduction d'une thérapeutique médicamenteuse. Ces informations sont consignées sur la feuille standard d'évaluation du service de psychiatrie de liaison. Selon les conclusions de l'évaluation, des propositions thérapeutiques peuvent être communiquées au médecin référent.

5.4. Règles d'arrêt de la participation d'une personne

Les patients peuvent retirer leur consentement à tout moment. Différentes situations entraînent un arrêt de participation à l'étude :

- Pronostic vital engagé
- Arrêt du suivi en médecine interne

6. Recueil et traitement des données de l'étude

Un cahier d'observation papier est créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole sont consignées dans le cahier. Il comprend les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques. Les données sont copiées de façon nette et lisible. Les données erronées sont clairement barrées et les nouvelles données copiées à côté.

Partie 4 : Résultats

1. Recrutement

1.1. Les exclus

Les critères d'exclusion sont expliqués clairement aux somaticiens. La sélection initiale des patients se fait par l'intermédiaire de l'équipe médicale de médecine interne qui décide de nous interpellier afin d'évaluer l'indication d'entrée dans l'étude. Certains patients sont donc exclus sans que nous ayons connaissance de leur présence au sein de l'unité.

1.2. Les non inclus

Différentes situations amènent à la non inclusion des patients :

- Refus d'acceptation devant le psychiatre,
- Urgence de la mise sous corticoïdes et organisation impossible d'un entretien psychiatrique immédiat,
- Dégradation somatique rapide,
- Absence d'appel par la médecine interne,
- Indisponibilité d'un investigateur.

Nous avons pris connaissance de 3 patients pour lesquels les critères d'inclusion auraient été remplis. Ce chiffre paraît toutefois sous-estimé.

1.3. Les inclus

16 patients ont été inclus dans l'étude, 4 n'ont pas été pris en compte dans les résultats du fait d'une unique évaluation à J0 :

- 2 patients ont refusé de poursuivre l'étude,
- 1 patient est décédé du fait de la maladie somatique,

- 1 patient n'a fait que l'évaluation J0, le protocole se poursuit à l'heure de l'écriture de ce travail.

12 patients ont donc été pris en compte dans les résultats statistiques de cette étude

Tableau 6: Entretiens effectués pour chaque patient

	J0-J1	M1	M3
Patient 1	X	X	X
Patient 2	X	X	X
Patient 3	X	X	X
Patient 4	X	X	X
Patient 5	X	X	X
Patient 6	X	X	
Patient 7	X	X	
Patient 8	X	X	
Patient 9	X	X	
Patient 10	X	X	
Patient 11	X	X	
Patient 12	X	X	

2. Les caractéristiques sociodémographiques

- Sexe

L'effectif comporte 8 patients de sexe féminin.

- Age

Les 12 patients ont une moyenne d'âge de 59 ans (minimum à 25 ans et maximum à 75 ans).

- Situation familiale

-83% mariés,

-8,3% célibataire,

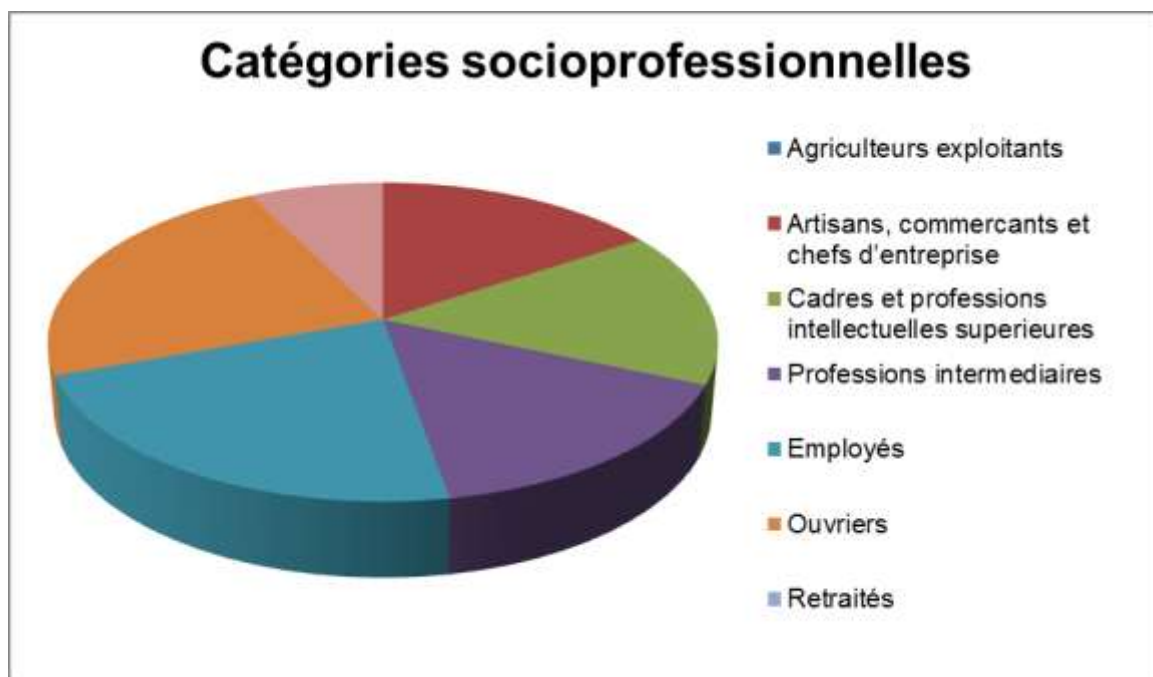
-8,3% divorcée.

- Activité professionnelle

58% de retraités.

- Catégorie socioprofessionnelle selon la Nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS) INSEE 2003

Figure 5: Catégories socioprofessionnelles selon l'INSEE



3. Les données somatiques

- Motif d'hospitalisation et diagnostic somatique

Tableau 7: Motif d'hospitalisation et diagnostic somatique

	Motif d'hospitalisation	Diagnostic somatique
Patient 1	Rhinite croûteuse	Maladie de Wegener
Patient 2	Trouble de la marche, fibrose pulmonaire, maladie de Hodgkin	Neuropathie périphérique sur vascularite à ANCA anti-MPO
Patient 3	Ischémie digitale bilatérale, diarrhée chronique	Connectivite et syndrome des anti-phospholipides
Patient 4	Pneumonie interstitielle bilatérale	Dermatomyosite, syndrome des anti-synthétases
Patient 5	Bilan d'aortite de l'aorte thoracique et abdominale	Maladie de Takayashu
Patient 6	Hypoesthésies, paresthésies bilatérales des membres inférieurs, monoparésie de jambe droite	Myélite révélant une SEP
Patient 7	Altération de l'état général, polyarthralgies inflammatoires	Pseudopolyarthrite rhizomélique
Patient 8	Altération de l'état général	Maladie de Wegener
Patient 9	Purpura des membres inférieurs	Panartérite
Patient 10	Rhumatisme inflammatoire	Déficit congénital en C4
Patient 11	Fièvre persistante	Maladie de Horton
Patient 12	Ulcère de Mooren	Maladie de Wegener

- Molécule administrée :

Tableau 8: Molécule administrée

Patient 1	Prednisone
Patient 2	Prednisone
Patient 3	Prednisone
Patient 4	Prednisone
Patient 5	Prednisone
Patient 6	Prednisone
Patient 7	Prednisone
Patient 8	Prednisone
Patient 9	Prednisone
Patient 10	Prednisone
Patient 11	Prednisolone
Patient 12	Prednisone

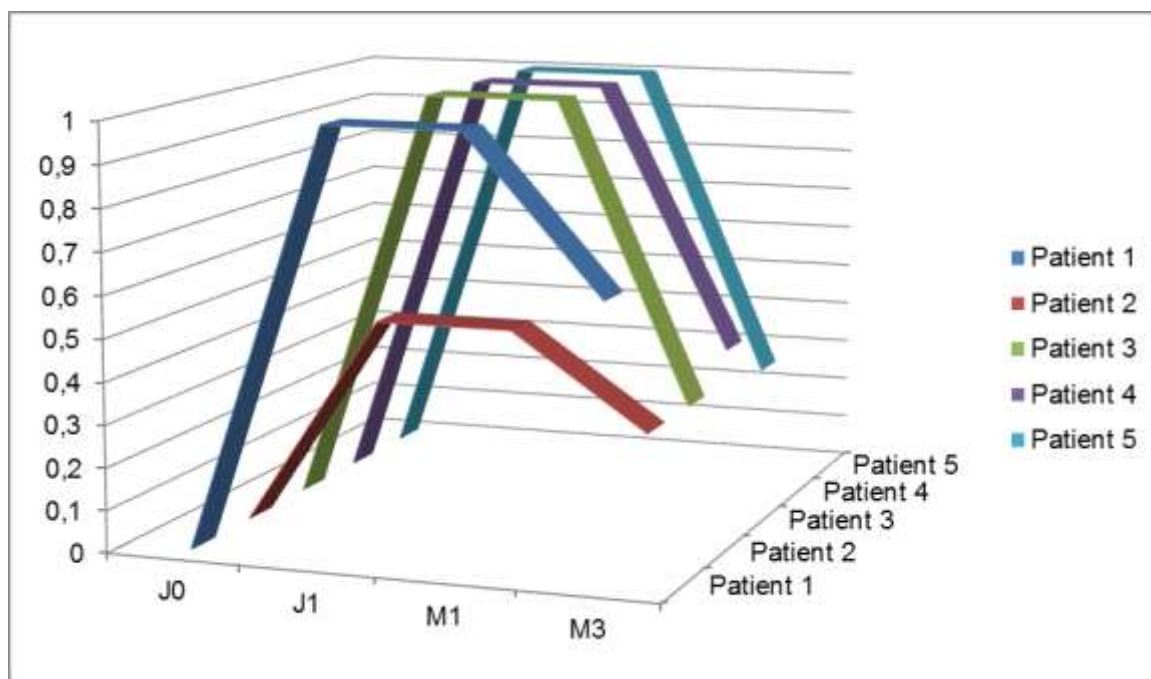
- Posologie des corticoïdes

Tableau 9: Dosage des corticoïdes (mg) / poids (kg) / jour(j)

	J0	J1	M1	M3
Patient 1	0	1	1	0,64
Patient 2	0	0,5	0,5	0,28
Patient 3	0	1	1	0,28
Patient 4	0	1	1	0,36
Patient 5	0	1	1	0,25
Patient 6	0	1	0,1	X
Patient 7	0	0,35	0,09	X
Patient 8	0	1	1	X
Patient 9	0	1	1	X
Patient 10	0	1	1	X
Patient 11	0	0,75	0,75	X
Patient 12	0,08	0,5	0,5	X

Dans le graphique suivant, la posologie est rapportée systématiquement au poids pour permettre de comparer les doses prescrites initialement et de comparer les évolutions posologiques pour les 5 patients ayant fait les 3 évaluations.

Tableau 10: Représentation 3D de l'évolution des posologies



4. Données psychiatriques

- Antécédents psychiatriques/psychologiques/addictologiques

Tableau 11: Antécédents psychiatriques

Patient 1	Tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire il y a 25 ans
Patient 2	Addiction à l'alcool non sevrée
Patient 3	Aucun
Patient 4	Exaltation sous corticoïdes il y a 20 ans
Patient 5	Aucun
Patient 6	Tabagisme sevré
Patient 7	Aucun
Patient 8	Episode dépressif majeur depuis 5 ans
Patient 9	Tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire il y a 6 ans
Patient 10	Episode dépressif majeur il y a 15 ans, tabagisme sevré
Patient 11	Episode dépressif majeur il y a 38 ans, tabagisme sevré
Patient 12	Hallucinations visuelles sous corticoïdes en 2010

- Suivi en cours par un psychiatre ou un psychologue à J0

Aucun patient n'est alors suivi par un spécialiste en santé mentale.

- Traitement en cours à J0

Tableau 12: Traitements psychotropes à J0

	Hypnotique	Anxiolytique	Antidépresseur	Antipsychotique
Patient 1	Lormetazepam		Paroxetine 30mg/j	
Patient 2	Zolpidem pendant l'hospitalisation			
Patient 3	Zolpidem pendant l'hospitalisation			
Patient 4				
Patient 5				
Patient 6				
Patient 7		Homéopathie		
Patient 8		Lorazepam 1mg/j	Citalopram 40mg/j	
Patient 9	Lormetazepam	Alprazolam		
Patient 10				
Patient 11	Zolpidem pendant l'hospitalisation	Prazepam 10 mg/j		
Patient 12	Zopiclone			

5. Résultats individuels

5.1. Patient 1

La planification des entretiens ne respecte pas de façon stricte les délais énoncés dans le protocole. L'entretien M1 a été effectué à 2 mois de l'instauration de la corticothérapie.

- Sur le plan somatique :

Le patient est une femme de 70 ans, hospitalisée pour toux sèche très asthénisante avec nodules pulmonaires non excavés au scanner thoracique. Il existe un doute sur un processus infectieux, ce pourquoi une biopsie des nodules pulmonaires est pratiquée. Cette biopsie se complique d'un pneumothorax de moyenne abondance nécessitant un drainage pleural en urgence.

La corticothérapie est débutée après réception de l'examen anatomopathologique sous couvert d'une antibiothérapie. Introduction de Prednisone 55mg/j pour un poids de 56 kg.

L'examen ORL et une biopsie musculaire permettront de valider l'hypothèse de maladie de Wegener.

Devant la bonne tolérance clinique de la corticothérapie, le patient 1 rentre à son domicile et reviendra par la suite en hôpital de jour pour la réalisation de perfusion de Cyclophosphamide.

Nouvelle hospitalisation en médecine interne pour détresse respiratoire aiguë puis transfert en réanimation médicale devant une aggravation de la symptomatologie sans étiologie clairement retrouvée. L'amélioration symptomatique permettra un retour dans le service de médecine interne puis à son domicile avant un séjour programmé à l'Hôpital de jour pour une nouvelle perfusion de Cyclophosphamide.

L'évaluation M1 se déroulera en HDJ, 2 mois après l'évaluation initiale, du fait du séjour en réanimation.

Signes d'imprégnation cortisonique de 0 (absente) à 5 (très importante) :

-Troubles endocriniens et métaboliques (Syndrome de Cushing, diabète ...):2/5

-Troubles musculo-squelettiques (atrophie, fracture pathologique, ostéoporose...):2/5

-Signes d'imprégnation cortisonique au niveau neuropsychiatrique : 4/5 avec troubles du sommeil et excitation psychique

Sur le plan thérapeutique, les cures de Cyclophosphamide sont interrompues (6 bolus au total) avec mise en route d'un traitement d'entretien par Azathioprine et décroissance de la corticothérapie.

- Sur le plan psychiatrique :

Le patient présente comme antécédent psychiatrique une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire il y a 25 ans dans le cadre d'un conflit conjugal.

A J0, le patient est traité par un antidépresseur (Paroxétine 30 mg/j) et un hypnotique.

Les évaluations J0 et M1 montrent un épisode dépressif majeur.

L'évaluation M3 mettra en évidence des signes d'hypomanie avec diminution du sommeil, sensation d'énergie décuplée, multiples activités et tension interne. Cette modification de l'humeur a entraîné des remarques de son entourage. Il décrit des mises en danger sans les critiquer, comme un changement de tuiles sur son toit. Devant la diminution de la posologie des corticoïdes, il est préconisé de prévoir une nouvelle évaluation par la suite.

L'échelle UKU révèle à M1 et M3:

-Une augmentation prononcée de l'activité onirique avec des « cauchemars épouvantables »

-Une hyposialorrhée modérée

-Une augmentation de poids modérée

-A M3 le patient décrit une réduction très sévère du sommeil

Le patient 1 bénéficiera d'un suivi psychiatrique lors de ses séjours en HDJ de médecine interne. Une évaluation psychiatrique à M5 de l'introduction des corticoïdes révélera un état mixte ce qui imposera l'arrêt progressif de l'antidépresseur et l'introduction de Cyamemazine le soir.

Tableau 13: Résultats patient 1

	J0	M1	M3
Dosage	0 mg	55 mg	35 mg
Psychotrope en cours	Lormetazepam 1/j Paroxetine 30 mg/j	Lormetazepam 1/j Paroxetine 30 mg/j	Lormetazepam 1/j Paroxetine 20 mg/j
Addiction	Non	Non	Non
MINI	EDM	EDM	Hypomanie
YMRS	0/44	3/44	10/44
HAMD	10/52	9/52	11/52
MoCA	25/30	24/30	23/30
EGF	75/100	65/100	71/100
EN patient	50/100	50/100	70/100
EN somaticien	50/100	20/100	75/100
GHQ 28	51/84	41/84	25/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	0/5	4/5
Entretien	EDM	EDM	Hypomanie

5.2. Patient 2

La planification des entretiens respecte le protocole.

- Sur le plan somatique :

Le patient est un homme de 61 ans, hospitalisé pour troubles de la marche. Antécédent de maladie de Hodgkin traitée par chimiothérapie, fibrose pulmonaire avec asbestose, exogénose non sevrée, polyradiculonévrite subaiguë améliorée de façon spectaculaire par la corticothérapie.

Le patient rapporte une asthénie intense, une anorexie modérée depuis 3 semaines, il se sent « déprimé » et pleure fréquemment.

Le tableau présenté est celui d'une polyradiculonévrite atypique. Après 3 perfusions de 120 mg de méthylprednisolone, on observe une amélioration spectaculaire de l'état clinique avec disparition des douleurs et amélioration de la marche. Le patient 2 rentre à son domicile avec une corticothérapie à 0,5 mg/kg/j soit 35 mg pour 69 kg.

Il a présenté plusieurs épisodes de pneumopathie avec fièvre à 40°C nécessitant la mise en place d'antibiotique.

A M3, l'évaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau neuropsychiatrique est de 1/5.

- Sur le plan psychiatrique

Le patient 2 présente des difficultés à s'adapter à sa maladie somatique sans rentrer dans le cadre d'un épisode dépressif majeur.

La consommation d'alcool reste stable tout au long du protocole avec en moyenne 1,5 litre de vin par jour.

L'échelle UKU révèle à M1 et M3 :

- Une asthénie nécessitant de se reposer pendant la plus grande partie de la journée,
- Une humeur légèrement plus triste que d'habitude,
- Des tremblements nets des extrémités, gênant le patient.

Tableau 14: Résultats patient 2

	J0	M1	M3
Dosage	0 mg	35 mg	20 mg
Psychotrope en cours	Zolpidem pendant l'hospitalisation		
Addiction	Ethylisme chronique	Ethylisme chronique stable	Ethylisme chronique stable
MINI	Euthymique	Euthymique	Euthymique
YMRS	0/44	0/44	0/44
HAMD	10/52	8/52	5/52
MoCA	24/30	26/30	24/30
EGF	85/100	60/100	65/100
EVA patient	35/100	40/100	30/100
EVA somaticien	75/100	70/100	80/100
GHQ 28	38/84	25/84	42/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	Lassitude	1/5
Entretien	Euthymique	Euthymique	Euthymique

5.3. Patient 3

La planification des entretiens ne respecte pas de façon stricte les délais énoncés dans le protocole. L'entretien M3 est effectué 4 mois ½ après l'introduction de la corticothérapie.

- Sur le plan somatique :

Le patient 3 est un homme de 74 ans, hospitalisé pour prise en charge d'ischémie bilatérale et tableau de diarrhée chronique entraînant une perte de 13 kg en 3 mois. Suspicion de syndrome des anti-phospholipides secondaire, sans argument à l'issue du bilan pour un phénomène paranéoplasique ni connectivite. Indication d'un traitement anticoagulant curatif, traitement par nifédipine et antiagrégant. Corticothérapie à 1 mg/kg, soit 70 mg pour 71 kg.

Son état général est par la suite très nettement amélioré, il reprend du poids. Il persiste des nécroses limitées, peu algiques.

A M3, l'évaluation de l'imprégnation cortisonique est à 2/5, avec surtout une prise de poids de 6 kg entre M1 et M3 et l'apparition d'œdèmes des chevilles.

- Sur le plan psychiatrique :

A M1, l'évaluation psychiatrique retrouve des éléments symptomatiques mixtes avec réduction du plaisir, diminution des activités, tristesse ressentie d'une part et anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, difficultés attentionnelle et dispersion des idées d'autre part. L'amélioration somatique semble nette mais le patient présente des difficultés à percevoir les bénéfices des soins physiques. Son entourage confirme et complète cette description de symptômes. Un traitement antidépresseur ISRS (escitalopram 10 mg/j) a été instauré ainsi qu'un anxiolytique de la classe des Benzodiazépines par son médecin traitant, 2 semaines après l'introduction des corticoïdes et 3 semaines avant l'évaluation M1.

L'échelle UKU révèle à M1 :

- Difficultés de concentration prononcées,
- Asthénie,

- Humeur légèrement plus déprimée que d'habitude,
- Tension interne légère,
- Tremblements nets,
- Augmentation gênante de la sudation.

A M3, l'évaluation psychiatrique ne retrouve plus d'élément des lignées maniaque et dépressive. Le patient décrit une diminution puis un arrêt de la symptomatologie psychiatrique grâce à la diminution des corticoïdes. Il est alors euthymique.

L'échelle UKU se normalise totalement à M3.

Tableau 15: Résultats patient 3

	J0	M1	M3
Dosage	0 mg	70 mg	20mg
Psychotrope en cours	Zolpidem pendant l'hospitalisation	Escitalopram 10 mg Alprazolam 0.25*2/j	Escitalopram 5mg
Addiction	Non	Non	Non
MINI	Euthymique	Etat mixte	Euthymique
YMRS	1/44	10/44	0/44
HAMD	3/52	14/52	0/52
MoCA	24/30	23/30	28/30
EGF	70/100	60/100	80/100
EVA patient	40/100	50/100	75/ 100
EVA somaticien	80/100	80/100	95/100
GHQ 28	37/84	40/84	9/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	3/5	0/5
Entretien	Euthymique	Etat mixte, anxiété	Euthymique

5.4. Patient 4

La planification des entretiens ne respecte pas de façon stricte les délais énoncés dans le protocole. Le M3 est à 4 mois de l'instauration de la corticothérapie.

- Sur le plan somatique :

Le patient 4 est un homme de 64 ans, hospitalisé pour pneumonie interstitielle sur récurrence de dermatomyosite. Comme antécédent contributif, ce patient a présenté une dermatomyosite en 1987 pour laquelle il a été traité par corticothérapie pendant 2 ans.

Après une biopsie musculaire en faveur d'une myosite, une corticothérapie est instaurée à 1 mg/kg/j soit 70 mg pour 69 kg.

L'évaluation J0 ne se fera que le lendemain de la première prise de cortisone. Devant la mauvaise tolérance psychiatrique du traitement, un traitement immunosuppresseur à visée d'épargne cortisonique est mis en place.

A M1 et M3, l'évaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau somatique est à 0/5 avec les troubles endocriniens et métaboliques à 2/5, les autres items étant à 0/5.

L'évaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau psychiatrique est à 3/5 à M1 et à 1/5 à M3.

- Sur le plan psychiatrique :

L'évaluation initiale met en évidence une symptomatologie hypomaniaque avec excitation psychique d'apparition brutale, successive à l'administration de cortisone.

Le patient décrira une symptomatologie identique lors de la précédente prise de corticoïdes en 1987 avec des troubles du sommeil majeurs, une exaltation de l'humeur pouvant atteindre une irritabilité importante.

Un traitement par olanzapine 10 mg/j est introduit immédiatement devant le risque d'aggravation de la symptomatologie vers un état maniaque.

Une réévaluation le lendemain est effectuée dans le service pour s'assurer de l'atténuation de l'excitation psychique. Après information auprès de son entourage, et devant l'amélioration de la symptomatologie physique et psychiatrique, un retour au domicile est envisagé.

A M1, la symptomatologie est largement atténuée mais il persiste une logorrhée et une certaine familiarité. Toutefois, le fonctionnement social n'est pas altéré et l'entourage ne verbalise aucune difficulté particulière.

A M3, la diminution de la posologie des corticoïdes permet d'envisager une diminution puis un arrêt du traitement antipsychotique.

L'échelle UKU révèle à J1 :

- Une hyposialorrhée,
- Une asthénie intense nécessitant un temps de repos important dans la journée.

L'échelle UKU révèle à M1 et M3 :

- Une hyposialorrhée,
- Une constipation pouvant être liée à la prise de l'antipsychotique et non à la prise de corticoïdes.

Tableau 16: Résultats patient 4

	J1	M1	M3
Dosage	70 mg	70 mg	25 mg
Psychotrope en cours		Olanzapine 10 mg/j	Olanzapine 10mg/j
Addiction	Non	Non	Non
MINI	Hypomanie <24h donc non diagnostiqué	Euthymique limite	Euthymique
YMRS	10/44	8/44	4/44
HAMD	1/52	2/52	1/52
MoCA	28/30	27/30	27/30
EGF	65/100	61/100	70/100
EVA patient	80/100	85/100	80/100
EVA somaticien	30/100	90/100	90/100
GHQ 28	31/84	18/84	21/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	3/5	3/5	1/5
Entretien	Hypomanie	Hypomanie atténué	Euthymique

5.5. Patient 5

La planification des entretiens ne respecte pas de façon stricte les délais énoncés dans le protocole avec une évaluation M3 à 6 mois de l'instauration de la corticothérapie.

- Sur le plan somatique :

Le patient 5 est une femme de 46 ans, hospitalisée pour effectuer un bilan d'aortite de l'aorte thoracique et abdominale. L'hypothèse étiologique envisagée est une maladie de Takayashu. Une corticothérapie orale à 1mg/kg/j est introduite (60mg pour 59 kg).

A M1, les douleurs ont totalement disparu. Le syndrome inflammatoire a complètement régressé. Il persiste, en revanche, une légère anémie. De plus le patient signale des brûlures rétrosternales. A 3 mois de la corticothérapie, le patient va globalement bien, mais il signale une sensation quasiment permanente d'oppression thoracique sans rythme digestif, coronarien ni mécanique. Un traitement par Alprazolam est introduit par le médecin traitant. Il n'y a pas d'argument pour une évolutivité de la vascularite. Le médecin interniste ne pense pas qu'il y ait une étiologie organique à cette gêne thoracique. La poursuite de la décroissance de la corticothérapie est envisagée.

A M3, le patient ne présente plus d'oppression thoracique, ne prend plus d'anxiolytique de la classe des Benzodiazépines. Il est totalement asymptomatique.

L'évaluation de l'imprégnation cortisonique retrouve des résultats faibles aux 3 moments de l'étude aussi bien sur le plan somatique que psychiatrique.

- Sur le plan psychiatrique :

Lors des différents entretiens, il n'y a pas de modification thymique. Le patient se plaint principalement de troubles du sommeil mixtes anciens.

A M1, des éléments anxieux sont rapportés.

L'échelle UKU révèle à M1 des crises profuses de transpiration la nuit entraînant le changement de vêtements. Cette hypersudation ne sera plus présente à M3.

A M3, le patient rapporte à posteriori une majoration des troubles du sommeil sous corticoïdes.

Tableau 17: Résultats patient 5

	J0	M1	M3
Dosage	0 mg	60 mg	15 mg
Psychotrope en cours			
Addiction	Non	Non	Non
MINI	Euthymique	Euthymique	Euthymique
YMRS	0/44	0/44	0/44
HAMD	12/52	3/52	1/52
MoCA	28/30	29/30	28/30
EGF	75/100	85/100	95/100
EVA patient	60/100	80/100	97/100
EVA somaticien	100/100	90/100	90/100
GHQ 28	33/84	21/84	12/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	0/5	0/5
Entretien	Euthymique	Euthymique	Euthymique

5.6. Patient 6

La planification des entretiens ne respecte pas de façon stricte les délais énoncés dans le protocole. L'évaluation à M1 est effectuée à 2 mois de l'instauration des corticoïdes.

- Sur le plan somatique :

Le patient 6 est une femme de 25 ans, hospitalisée pour prise en charge d'hypoesthésies, paresthésies des membres inférieurs bilatérales avec monoparésie de jambe droite d'apparition rapidement progressive révélant sur l'IRM une myélite.

Il est à noter une chirurgie récente de l'épaule droite pour luxations récurrentes en 2011. Du fait d'un érythème malaire persistant, d'une notion de photosensibilité et d'éléments d'imagerie en faveur d'une myélite inflammatoire, le patient a été hospitalisé en médecine interne pour bilan étiologique.

Une IRM encéphalique est programmée pour compléter le bilan effectué dans le service. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une myélite d'origine infectieuse. Il s'agit probablement d'une maladie inflammatoire du système nerveux central.

Une prise en charge par 3 jours de bolus de méthylprednisolone (250mg, 250mg, 500mg), est mise en place, puis un relais par corticothérapie orale à 1 mg/kg/j (70 mg pour 69 kg) avec décroissance dans l'attente des résultats du bilan auto-immun.

A M1, le patient va bien, l'état général est excellent, il n'y a pas de manifestation neurologique et il a récupéré une bonne force musculaire. En ce qui concerne le bilan étiologique, l'IRM cérébrale est tout à fait compatible avec une pathologie inflammatoire du système nerveux central. Le médecin interniste évoque donc la possibilité d'une pathologie neurologique inflammatoire évoluant poussée par poussée, notamment une sclérose en plaque. Il l'adresse alors vers une consultation dans le service de neurologie. Tout en organisant la poursuite de la décroissance de la corticothérapie.

L'évaluation de l'imprégnation cortisonique permet d'objectiver une tolérance excellente.

- Sur le plan psychiatrique :

Le patient est euthymique lors des différents entretiens.

Il décrira initialement des céphalées à la suite des bolus de méthylprednisolone puis des insomnies pénibles le mois suivant l'introduction des corticoïdes

L'échelle UKU révèle à M1 :

- Des difficultés de concentration gênantes,
- Une tension interne légère,
- Une réduction du temps de sommeil,
- Un sommeil agité avec des cauchemars réguliers,
- Des tremblements légers lors de la transition entre prednisone et hydrocortisone.

Tableau 18: Résultats patient 6

	J1	M1
Dosage	2 Bolus de méthylprednisolone de 250 mg	Hydrocortisone 30 mg/j
Psychotrope en cours	Non	Non
Addiction	Non	Non
MINI	Euthymique	Euthymique
YMRS	0/44	0/44
HAMD	1/52	3/52
MoCA	29/30	29/30
EGF	90/100	90/100
EVA patient	80/100	80/100
EVA somaticien	85/100	87/100
GHQ 28	12/84	34/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	2/5 avec trouble de l'endormissement	0/5
Entretien	Euthymique	Euthymique

5.7. Patient 7

La planification des entretiens ne respecte pas de façon stricte les délais énoncés dans le protocole. L'évaluation à M1 est effectuée à 3 mois de l'instauration de la corticothérapie.

- Sur le plan somatique :

Le patient 7 est une femme de 57 ans, hospitalisée pour un bilan d'altération de l'état général. Le patient se plaint de douleurs diffuses des 4 membres prédominant en ceinture, d'horaires inflammatoires, insomniantes, majorées le matin avec épisodes de dérouillage matinal. Il s'y associe une altération de l'état général avec perte de poids de 11 kg dans un contexte de régime volontaire.

Le tableau symptomatique est compatible avec un tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélisque, sans argument pour une chondrocalcinose, une polyarthrite rhumatoïde, une polymyosite. Il n'y a pas d'argument pour une néoplasie sous-jacente.

Une corticothérapie de 20 mg est instaurée pour un poids de 57 kg (soit 0,35 mg/kg/j).

Une amélioration clinique initiale s'est poursuivie sans rechute inflammatoire nette. Il n'y a pas d'anomalie à l'examen clinique, l'état général est bon. Il faut noter une fracture radiale du membre supérieur gauche il y a 1 semaine, avec mise en place d'un plâtre brachio-antébrachial.

L'évaluation de l'imprégnation cortisonique permet d'objectiver une bonne tolérance de la corticothérapie.

- Sur le plan psychiatrique :

Lors du J1, le patient évoquera une tristesse et une culpabilité liées à un secret de famille qu'il a découvert depuis quelques mois. Les coordonnées d'un psychologue sont données en fin d'entretien. Le patient est euthymique lors des 2 entretiens. Le patient présente des traits d'une personnalité anxieuse, ce qu'il reconnaît aisément.

Lors du M1, le patient décrit un soulagement physique depuis la sortie de l'hôpital. Son entourage a remarqué une irritabilité et une impatience. Le patient appréhende l'arrêt de la corticothérapie du fait de la réapparition de douleurs après diminution du traitement.

L'échelle UKU révèle à J1 et M1 des bouffées de chaleur qui précèdent la corticothérapie et que le patient rapporte à un syndrome climatérique.

Tableau 19: Résultats patient 7

	J1	M1
Dosage	20 mg	5 mg
Psychotrope en cours	Homéopathie contre l'anxiété	Homéopathie contre l'anxiété
Addiction	Non	Non
MINI	Euthymique	Euthymique
YMRS	1/44	3/44
HAMD	12/52	9/52
MoCA	23/30	26/30
EGF	60/100	80/100
EVA patient	70/100	80/100
EVA somaticien	65/100	100/100
GHQ 28	49/84	20/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	0/5
Entretien	Personnalité anxieuse	Personnalité anxieuse

5.8. Patient 8

La planification des entretiens respecte le protocole en J0 et M1.

- Sur le plan somatique :

Le patient 8 est une femme de 73 ans, hospitalisée pour amaigrissement et syndrome inflammatoire. Après le bilan étiologique, le diagnostic de maladie de Wegener est porté avec atteinte oculaire, pulmonaire et rénale. 3 bolus de 120 mg de méthylprednisolone sont effectués avant une corticothérapie orale à 1 mg/kg/j (50 mg pour 48 kg). Le patient a reçu une perfusion de cyclophosphamide après le J0.

Le principal antécédent contributif est une tuberculose pulmonaire en 1956. Après avis auprès d'un infectiologue, une thérapie antituberculeuse est mise en place afin d'éviter toute résurgence tuberculeuse sous traitement immunosuppresseur.

Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale est effectuée dans le cadre de l'anorexie. Les biopsies retrouvent une localisation gastrique d'un adénocarcinome peu différencié. Il est finalement décidé de poursuivre le traitement de la granulomatose par du RITUXIMAB compte tenu de la découverte de l'adénocarcinome gastrique.

L'évaluation de l'imprégnation cortisonique à M1 retrouve une imprégnation cortisonique uniquement au niveau psychiatrique à 2/5.

- Sur le plan psychiatrique :

L'évaluation J0 retrouve un épisode dépressif majeur d'intensité légère sans élément pour une thymie mixte. Le patient décrit un retentissement fonctionnel et psychique de son état somatique depuis plusieurs mois.

L'échelle UKU révèle à J0 :

- Des difficultés de concentration prononcées,
- Une asthénie nécessitant un repos régulier dans la journée,
- Une tension interne,
- Une réduction importante du temps de sommeil,
- Une perte de poids majeure.

Lors de l'évaluation M1, le patient décrit une amélioration aussi bien physique que morale. Il a repris des activités qui semblent déraisonnables comme tondre sa pelouse toute l'après-midi. Il manifeste une certaine impatience et une fatigue lorsqu'il doit maintenir son attention. Une excitation motrice et psychique est palpable mais ne gêne pas son fonctionnement. Il semble même satisfait de son état psychique.

L'échelle UKU révèle à M1 des éléments uniquement objectifs comme l'akathisie et la prise de poids. Les autres items se sont normalisés.

Tableau 20: Résultats patient 8

	J0	M1
Dosage	Bolus de méthylprednisolone 120 mg puis 50 mg	50 mg de prednisone
Psychotrope en cours	Citalopram 40 mg/j Lorazepam 1 mg/j	Citalopram 20 mg/j Lorazepam 1mg/j
Addiction	Non	Non
MINI	EDM	Euthymique
YMRS	2/44	7/44
HAMD	17/52	0/52
MoCA	18/30	20/30
EGF	78/100	71/100
EVA patient	?/100	50/100
EVA somaticien	?/100	70/100
GHQ 28	40/84	11/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	2/5
Entretien	EDM d'intensité légère	Hypomanie

5.9. Patient 9

La planification des évaluations respecte le protocole.

- Sur le plan somatique :

Le patient 9 est une femme de 58 ans, hospitalisée pour des lésions purpuriques des membres inférieurs dans un contexte de syndrome inflammatoire inexpliqué. Comme antécédents contributifs, nous notons une sarcoïdose cutanée, une hypothyroïdie sur thyroïdectomie totale et une colopathie fonctionnelle.

Le bilan effectué durant l'hospitalisation objective une panartérite. Une corticothérapie à la dose d'1 mg/kg/j est mise en place (50mg pour 50kg).

L'évaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau somatique ne retrouve aucune particularité. L'évaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau psychiatrique retrouve des troubles du sommeil cotés à 3/5.

- Sur le plan psychiatrique :

Comme antécédent contributif, nous notons une intoxication médicamenteuse volontaire il y a 6 ans sans trouble psychiatrique objectivé lors du passage aux urgences.

L'évaluation J0 ne retrouve pas de symptomatologie psychiatrique excepté des troubles récurrents du sommeil. L'évaluation M1 ne retrouve pas de modification sur le plan psychiatrique.

L'échelle UKU ne révèle aucune particularité à J0 et M1.

Tableau 21: Résultats patient 9

	J0	M1
Dosage	0 mg	50 mg
Psychotrope en cours	Lormetazepam Alprazolam 0,5*1/J	Lormetazepam
Addiction	Non	Non
MINI	Euthymique	Euthymique
YMRS	0/44	4/44
HAMD	7/52	5/52
MoCA	25/30	refus/30
EGF	85/100	75/100
EVA patient	75/100	?/100
EVA somaticien	100/100	80/100
GHQ 28	19/84	?/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	?/5
Entretien	Euthymique	Euthymique

5.10. Patient 10

La planification des entretiens respecte le protocole.

- Sur le plan somatique :

Le patient 10 est une femme de 44 ans, hospitalisée pour le bilan de polyarthralgies fébriles. Le diagnostic de rhumatisme inflammatoire associé à un déficit congénital en C4 est suspecté. Une corticothérapie initiale par 3 bolus de 500mg de méthylprednisolone sur 3 jours l'améliore très nettement. Les douleurs sont totalement calmées et les arthrites également. Un relais par corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/j est mis en place (60 mg/j pour 64 kg).

A M1, le patient se plaint uniquement de douleurs bilatérales des articulations temporo-mandibulaires.

L'évaluation de l'imprégnation cortisonique à M1 ne retrouve aucune particularité au niveau somatique mais un score de 4/5 au niveau neuropsychiatrique avec des troubles du sommeil (4/5), une excitation psychique (4/5) rapporté à une anxiété, et un état cognitif altéré (4/5).

- Sur le plan psychiatrique :

Le patient présente comme antécédent contributif un épisode dépressif majeur il y a 15 ans ayant été traité par antidépresseur et mise en place d'un suivi psychiatrique pendant 3 ans.

L'évaluation J0 ne révèle aucun élément psychiatrique.

L'évaluation à M1 retrouve une thymie fluctuante avec labilité émotionnelle, agitation psychomotrice, irritabilité, agressivité rapportée, tension psychique, logorrhée discrète ainsi qu'une tachypsychie avec tendance à la dispersion des idées. De plus, des symptômes de la lignée dépressive sont retrouvés avec tristesse et pleurs, troubles du sommeil sévères avec difficultés d'endormissement, réveils nocturnes et réveil matinal précoce. Enfin, une anxiété sous-jacente est décrite. L'évaluation permet de conclure à une décompensation thymique sous corticoïdes avec état mixte et anxiété.

La réduction de la corticothérapie est entreprise devant une mauvaise tolérance psychique, le zopiclone introduit par le médecin traitant est interrompu devant une insuffisance d'efficacité manifeste. Un traitement par antipsychotique atypique est également proposé pour aider à la régulation de l'humeur et réduire l'anxiété.

L'échelle UKU à M1 révèle :

- Des difficultés de concentration,
- Une asthénie importante,
- Une agitation intérieure intense.

Tableau 22: Résultats patient 10

	J0	M1
Dosage	3 bolus de 500mg de méthylprednisolone sur 3 jours	60 Mg
Psychotrope en cours		Zopiclone
Addiction	Non	Non
MINI	EDM antérieur	EDM antérieur et actuel
YMRS	0/44	9/44
HAMD	5/52	14/52
MoCA	25/30	29/30
EGF	85/100	45/100
EVA patient	70/100	60/100
EVA somaticien	100/100	20/100
EVA psy	70/100	60/100
GHQ 28	44/84	47/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	4/5
Entretien	Euthymique	Etat mixte et anxiété Proposition olanzapine

5.11. Patient 11

La planification des entretiens respecte le protocole.

- Sur le plan somatique :

Le patient 11 est un homme de 62 ans, hospitalisé pour fièvres persistantes. Le bilan étiologique permet de suspecter une maladie de Horton sans signe de gravité. Le patient étant atteint d'hypothyroïdie, le traitement est alors adapté et une corticothérapie à 0,75 mg/kg/j est mise en place (60 mg pour 82 kg).

L'évolution est rapidement favorable. Le patient devient apyrétique et en parfait état général.

L'évaluation de l'imprégnation cortisonique révèle une légère excitation psychique.

- Sur le plan psychiatrique :

Le patient présente comme antécédent 1 épisode dépressif majeur il y a 38 ans, traité par anxiolytique et hypnotique.

L'évaluation à J0 ne retrouve pas de trouble thymique caractérisé, mais il est noté une légère exaltation thymique avec des troubles du sommeil.

L'évaluation M1 retrouve une stabilité thymique avec une possible amélioration de l'exaltation notée à J0.

L'échelle UKU ne révèle aucune particularité à J0 et M1.

Tableau 23: Résultats patient 11

	J0	M1
Dosage	0 mg	60 mg
Psychotrope en cours	Prazepam 10 mg/j Zolpidem pendant l'hospitalisation	Prazepam 10 mg
Addiction	Non	Non
MINI	EDM antérieur	EDM antérieur
YMRS	5/44	1/44
HAMD	3/52	2/52
MoCA	26/30	26/30
EGF	85/100	80/100
EVA patient	?/100	80/100
EVA somaticien	95/100	100/100
GHQ 28	23/84	17/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	0/5	1/5
Examen clinique	Légère exaltation	Normal

5.12. Patient 12

La planification des entretiens respecte le protocole.

- Sur le plan somatique :

Le patient 12 est une femme de 72 ans, hospitalisée pour la réalisation d'une cure de cyclophosphamide ainsi que la mise sous corticothérapie pour une maladie de Wegener. Il présente un ulcère de Mooren de l'œil gauche, des manifestations cutanées et ORL. Dans ses antécédents, nous notons une thyroïdite d'Hashimoto traitée par lévothyroxine. De plus, elle est déjà sous 5 mg de prednisone lors de son arrivée dans l'unité.

Le patient a été hospitalisé car il avait présenté des troubles neuropsychiques importants à une dose de 25 mg par jour de prednisone.

La corticothérapie générale est augmentée à la dose de 0,5 mg/kg/j (30mg pour 62kg).

Le patient revient à l'hôpital de jour pour de nouvelles cures de cyclophosphamide par la suite.

A M1, l'évaluation de l'imprégnation cortisonique ne retrouve pas de particularité au niveau somatique, et un score de 1/5 au niveau neuropsychiatrique.

- Sur le plan psychiatrique :

Dans ses antécédents, nous notons une hospitalisation en psychiatrie de quelques jours en 2007 pour un état d'excitation psychique de cause indéterminée et des hallucinations visuelles sous 25 mg de prednisone régressant après diminution de la corticothérapie en 2010.

Lors de J0, l'évaluation ne retrouvera pas de symptomatologie psychiatrique caractérisée exceptée une légère logorrhée avec tachypsychie.

Lors de M1, l'état psychiatrique est stable, le patient se décrit principalement moins asthénique.

L'échelle UKU ne révèle aucune particularité à J0 et M1.

Lors d'une consultation ultérieure ne correspondant pas au protocole (à 1 mois ½ de l'augmentation des corticoïdes), le patient présente un état d'excitation psychique avec familiarité, irritabilité, dispersion des idées. Nous concluons à de discrets éléments hypomaniaques avec la proposition d'introduire un antipsychotique atypique.

Tableau 24: Résultats patient 12

	J0	M1
Dosage	5 mg	30 mg
Psychotrope en cours	Zopiclone 1cp	Zopiclone 1/2cp
Addiction	Non	Non
MINI	Euthymique	Euthymique
YMRS	0/44	0/44
HAMD	0/52	0/52
MoCA	23/30	23/30
EGF	?/100	?/100
EVA patient	75/100	72/100
EVA somaticien	?/100	100/100
GHQ 28	12/84	9/84
Imprégnation psychiatrique par le somaticien	?/5	1/5
Entretien	Euthymique	Euthymique

6. Résultats de la population étudiée

6.1. Résultats qualitatifs J0-J1, M1 et M3

- MINI

Tableau 25: Diagnostics au MINI

	J0-J1	M1	M3
Patient 1	EDM actuel	EDM	Hypomanie
Patient 2	Euthymique	Euthymique	Euthymique
Patient 3	Euthymique	Etat mixte	Euthymique
Patient 4	Hypomanie non diagnostiquée	Euthymique	Euthymique
Patient 5	Euthymique	Euthymique	Euthymique
Patient 6	Euthymique	Euthymique	X
Patient 7	Euthymique	Euthymique	X
Patient 8	EDM actuel	Euthymique	X
Patient 9	Euthymique	Euthymique	X
Patient 10	EDM antérieur	EDM actuel et antérieur	X
Patient 11	EDM antérieur	EDM antérieur	X
Patient 12	Euthymique	Euthymique	X

- Entretien clinique

Tableau 26: Diagnostics de l'entretien psychiatrique

	J0-J1	M1	M3
Patient 1	EDM actuel	EDM actuel	Hypomanie
Patient 2	Euthymique	Euthymique	Euthymique
Patient 3	Euthymique	Etat mixte et anxiété	Euthymique
Patient 4	Hypomanie diagnostiquée, personnalité hyperthymique	Hypomanie atténuée	Euthymique
Patient 5	Euthymique	Euthymique	Euthymique
Patient 6	Euthymique	Euthymique	X
Patient 7	Personnalité anxieuse	Personnalité anxieuse	X
Patient 8	EDM léger	Hypomanie	X
Patient 9	Euthymique	Euthymique	X
Patient 10	Euthymique	Etat mixte et anxiété	X
Patient 11	Légère exaltation	Euthymique	X
Patient 12	Euthymique	Euthymique	X

6.2. Résultats quantitatifs moyens

12 patients à J0-J1, 12 patients à M1, 5 patients à M3 :

Tableau 27: Résultats quantitatifs moyens

Echelles	J0-J1	M1	M3
GHQ 28	32,42	25,73	21,8
YMRS	1,58	3,75	2,8
HAMD	6,75	5,75	3,6
EGF	77,54	70,18	76,2
MoCA	24,83	25,6	26
EN patient	63,5	64,7	70,4
EN somaticien	78	75,6	86

6.3. Résultats quantitatifs moyens pour les 5 patients ayant terminé le protocole

5 patients à J0-J1, à M1 et M3. Chaque patient est son propre témoin.

Tableau 28: Résultats quantitatifs pour les 5 patients ayant fini l'étude

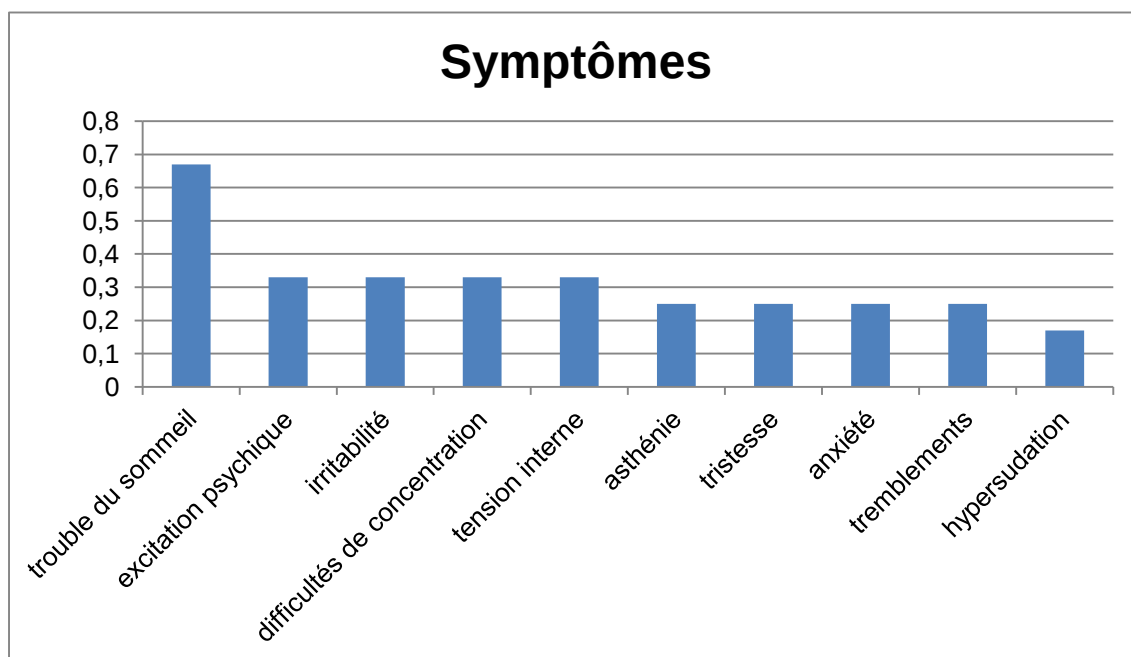
Echelles	J0-J1	M1	M3
GHQ 28	38	29	21,8
YMRS	2,2	4,2	2,8
HAMD	7,2	7,2	3,6
EGF	74	71	76,2
MOCA	25,8	25,8	26
EN patient	53	61	70,4
EN somaticien	67	70	86

6.4. Symptomatologie

Les symptômes absents à J0 et apparaissant par la suite au cours de la prise en charge retrouvés sont :

- Les troubles du sommeil (modification de la durée, activité onirique) : 67%,
- Excitation psychique : 33%,
- Difficultés de concentration : 33%,
- Irritabilité : 33%,
- Tension interne : 33%,
- Asthénie : 25%,
- Tristesse : 25%,
- Anxiété : 25%,
- Tremblements : 25%,
- Augmentation de la sudation : 17%.

Tableau 29: Symptomatologie repérée lors de l'étude en %



Les résultats sont sous-estimés du fait de l'absence de M3 pour certains des patients comme le prouve l'état hypomaniaque du patient 12 qui n'est pas pris en compte.

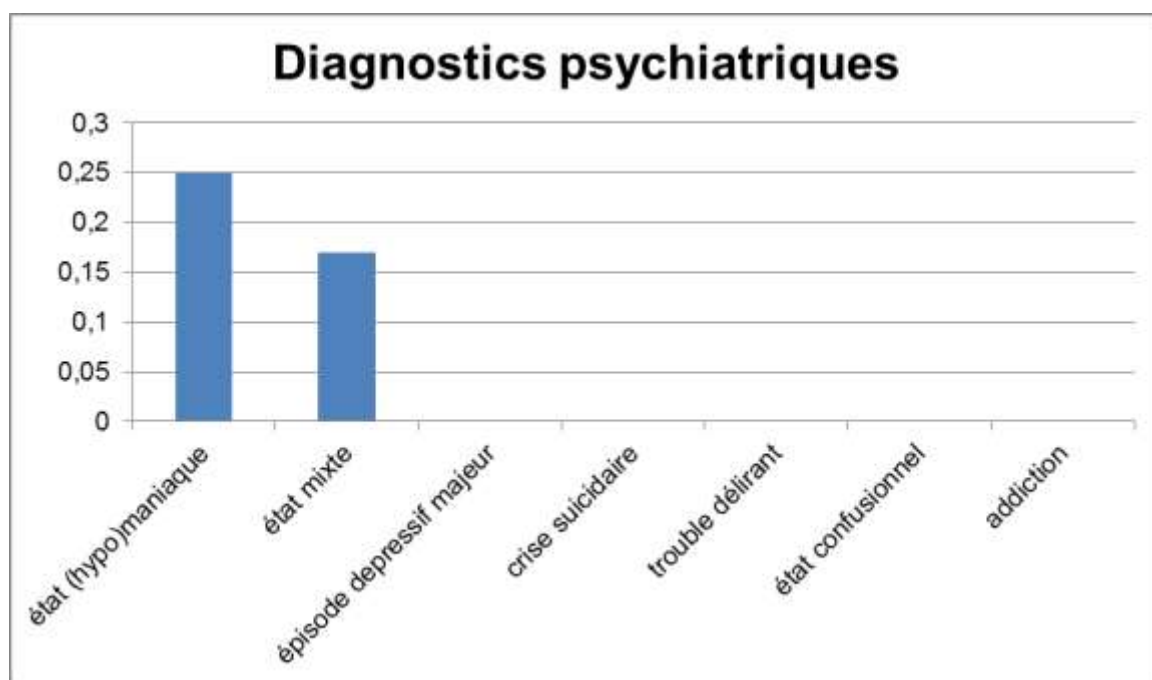
6.5. Diagnostic à l'entretien clinique apparaissant en cours de protocole

-Hypomanie et état maniaque : 25%

-Etat mixte : 17%

-Episode dépressif majeur : 0%

Tableau 30: Diagnostics psychiatriques en %



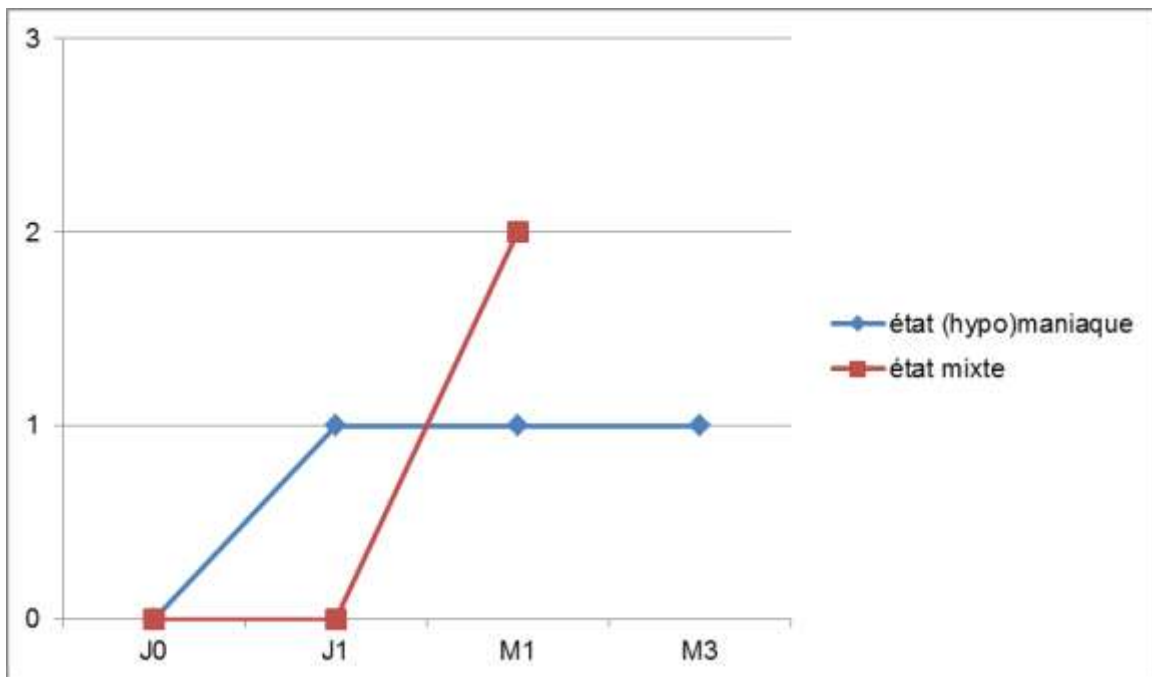
Les résultats sont sous-estimés du fait de l'absence de M3 pour certains des patients comme le prouve l'état hypomaniaque du patient 12 qui n'est pas pris en compte.

5/12 patients présentent donc un diagnostic psychiatrique apparaissant en cours de traitement par corticothérapie orale.

6.6. Date d'apparition

Sur les 5 patients qui ont présenté un diagnostic psychiatrique, la date d'apparition est signalée dans le tableau ci-dessous:

Tableau 31: Incidence des nouveaux diagnostics psychiatriques



6.6.1. J0-J1

Il est nécessaire d'insister sur l'intérêt d'effectuer l'évaluation initiale avant la première prise de corticoïdes et en particulier avant la mise en place d'une corticothérapie intraveineuse en bolus si cela est possible. L'insomnie peut apparaître dès la première nuit suivant l'administration du traitement.

A J1, Le patient 4 a présenté un état hypomaniaque nécessitant une prise en charge immédiate.

6.6.2. M1

3 diagnostics psychiatriques ont été effectués à M1 : 2 états mixtes avec anxiété et 1 état hypomaniaque.

6.6.3. M3

1 nouveau diagnostic psychiatrique a été effectué à M3 : 1 état hypomaniaque. Ce résultat est à relativiser du fait du faible nombre d'évaluation M3 (seulement 5).

6.7. Qualité de vie

Les résultats de l'échelle SF-36 ne sont pas exposés dans cette thèse du fait du manque de patient inclus pour le moment dans l'étude. Ces données pourront être exposées dans un travail ultérieur.

6.8. Fonctions cognitives

Pour le test MoCA, il n'y a pas de différence marquée entre les différentes évaluations pour tous les patients.

7. Thérapeutique

L'information et les conseils étaient produits de manière systématique.

7.1. Thérapeutique médicamenteuse

Nous nous focaliserons sur les patients pour lesquels des psychotropes ont été introduits ou modifiés :

- Les patients 1 et 8 ont bénéficié d'une diminution de l'antidépresseur devant les signes d'hypomanie.

- Le patient 2 a bénéficié d'un hypnotique durant l'hospitalisation initiale, qui a été arrêté rapidement par la suite.

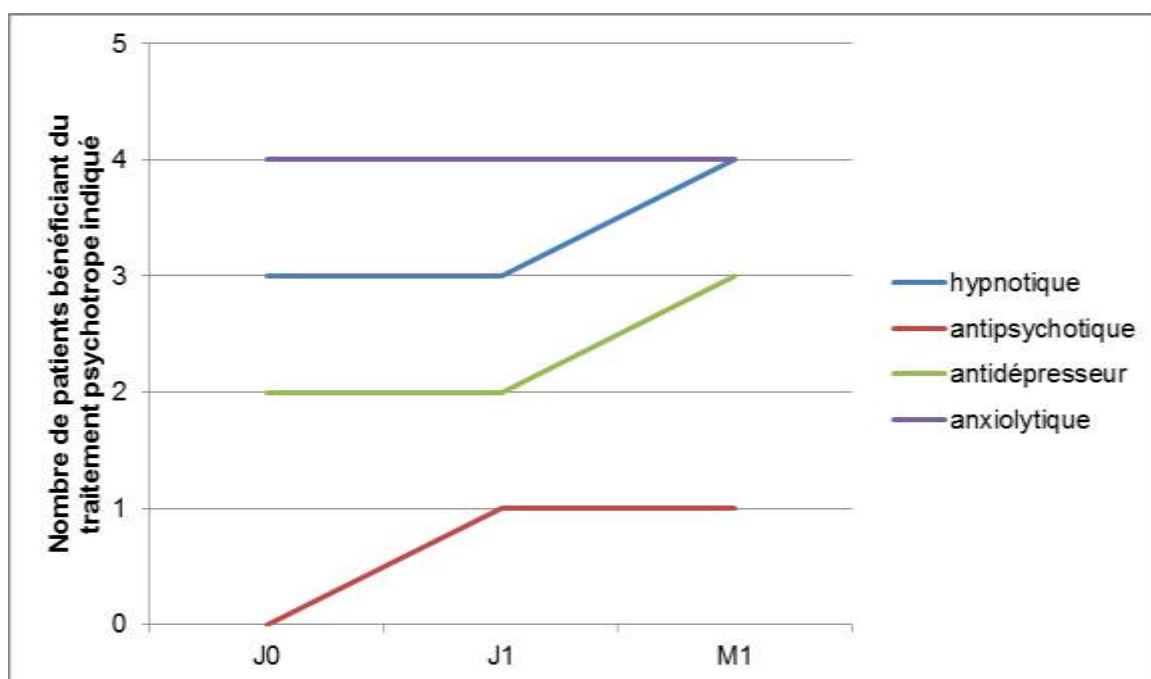
- Le patient 3 a bénéficié de l'introduction d'un antidépresseur et d'anxiolytiques (Benzodiazépines) à 15 jours de corticothérapie.

- Le patient 4 a bénéficié de l'introduction d'un antipsychotique le lendemain de l'introduction de la corticothérapie. Ce traitement a été maintenu jusqu'à M3 avant d'organiser une décroissance progressive.

- Le patient 10 a bénéficié de l'introduction d'un hypnotique durant le premier mois suivant la corticothérapie. Un traitement par antipsychotique est proposé à M1.

Au total, Le graphique ci-dessous décrit le nombre de molécules prescrites pour les 12 patients selon la classe thérapeutique. Les traitements hypnotiques instaurés uniquement pendant l'hospitalisation et avant la prise de corticoïdes ne sont pas répertoriés. Ils peuvent refléter les difficultés d'endormissement qui sont très fréquents à l'hôpital en dehors de toute iatrogénie médicamenteuse.

Tableau 32: Modification des psychotropes



7.2. Thérapeutique non médicamenteuse

Il n'y a pas eu d'hospitalisation en psychiatrie.

Il n'y a pas eu de traitement par électroconvulsivothérapie.

Le patient 7 a été orienté vers un suivi psychothérapeutique avec un psychologue.

Partie 5 : Discussion

1. Comparaison aux données de la littérature

1.1. Effets psychiatriques mineurs : les signes d'imprégnation

La fréquence de réactions légères à modérées est très élevée :

- Les troubles du sommeil (modification de la durée, activité onirique) : 67%,
- Excitation psychique : 33%,
- Irritabilité : 33%,
- Difficultés de concentration : 33%,
- Tension interne : 33%,
- Asthénie : 25%,
- Tristesse : 25%,
- Anxiété : 25%.

Ces symptômes réalisent effectivement un état d'excitation pour la majorité d'entre eux. Les troubles du sommeil sont présents chez la majorité des patients. Ces troubles sont la plupart du temps bien tolérés.

Nous ne retrouvons pas de baisse de l'efficacité intellectuelle dans notre étude. Une nouvelle évaluation, plus éloignée de l'introduction des corticoïdes, pourrait peut-être mettre en évidence une telle baisse.

1.2. Les symptômes d'alarme

Les signes d'imprégnation apparaissent rapidement après l'introduction de la corticothérapie. Les troubles psychiatriques à type d'exaltation de l'humeur peuvent apparaître à différents moments de la prise en charge. Le patient 4 a présenté une hypomanie à J1 de l'instauration des corticoïdes, le patient 8 à M1 et le patient 1 à M3.

Une symptomatologie anxieuse s'est surajoutée pour 2 des 12 patients évalués. Cette anxiété est systématiquement associée à des symptômes dépressifs surajoutés à des symptômes maniaques signant les états mixtes. Les patients présentant une anxiété et un trouble de l'humeur mixte sont ceux qui tolèrent le moins bien la corticothérapie d'après les patients eux-mêmes et leur entourage.

Les signes d'imprégnation peuvent se majorer et devenir pénibles comme une insomnie opiniâtre.

Dans cette étude, nous ne pouvons retracer la chronologie d'apparition des troubles. L'impression qui se dégage est que les patients présentant un état mixte avec anxiété ont vécu la séquence:

- Signes d'imprégnation,
- Epuisement secondaire de temporalité variable,
- Symptomatologie dépressive avec anxiété réactionnelle.

Les signes d'imprégnation persistent, en particulier, les troubles du sommeil, la dispersion des idées, la tension interne et l'irritabilité.

1.3. Accidents majeurs

- Type de trouble

La littérature décrit une grande variété des troubles allant du trouble affectif sévère à un trouble psychotique. 1 des 12 patients a décrit une symptomatologie délirante à mécanisme hallucinatoire lors d'une corticothérapie précédente. Ce patient n'a pas représenté ce tableau lors de l'étude.

Il n'y a pas eu de tentative de suicide ou de suicide au cours de l'étude. Les patients ont bénéficié d'une évaluation systématique du risque suicidaire lors des différentes évaluations. Ces évaluations n'ont pas montré d'apparition d'idées suicidaires.

- Délais d'apparition

Le délai d'apparition des réactions sévères est très variable. Les symptômes peuvent émerger immédiatement après l'initiation de la corticothérapie (patient 4), dans le premier mois (patients 3, 8, 10) ou entre 1 et 3 mois (patient 1).

L'apparition des troubles psychiatriques semble se faire davantage dans le premier mois suivant l'introduction des corticoïdes.

L'évaluation à M3 est importante aussi bien sur le plan somatique que sur le plan psychiatrique avec la possible apparition d'un trouble psychiatrique après le M1.

Le protocole ne permet pas d'identifier l'apparition plus tardive des troubles ou après arrêt de la corticothérapie.

- Perception des troubles

- Par le patient

Selon la symptomatologie, la perception des troubles diffère. Les éléments dépressifs, l'asthénie, les troubles du sommeil sont rapportés lorsque ces éléments sont recherchés à l'interrogatoire.

A contrario, l'excitation psychique, l'irritabilité, les difficultés de concentration, la tension interne ne sont que rarement évoqués. Il existe une anosognosie qui est bien connue dans les tableaux cliniques d'exaltation de l'humeur.

- Par l'entourage

5 patients sur 12 ont été accompagnés par leur entourage proche lors des entretiens de M1 ou M3. L'avis de l'entourage a permis de confirmer ou infirmer une hypothèse diagnostique pour les patients.

1.4. Facteurs de risque

1.4.1. Rôle du traitement par corticoïdes

- Rapport posologie/poids

La posologie est le facteur de risque le plus important pour le développement de symptômes psychiatriques avec un rôle favorisant des dosages élevés de l'ordre de 40 mg. Le dosage est directement corrélé à l'incidence des effets indésirables mais n'est pas lié à la temporalité, à la gravité ou à la durée des effets. La majorité des troubles sont présents au début du traitement et généralement résolutifs après une réduction de la posologie ou après arrêt de traitement.

Il faut se souvenir que la posologie rapportée au poids est un critère d'inclusion de l'étude.

Les différents patients ont une prescription initiale de 1 mg/kg en dehors du patient 2.

Les patients ayant présenté un trouble psychiatrique sont les patients 1, 3 et 4.

Le patient 1 garde une posologie supérieure aux autres patients à M1 et a présenté un état hypomaniaque.

Le patient 2 n'a présenté aucun trouble mais la posologie est inférieure aux patients 1, 3, 4 et 5 à J1 et M1.

Le patient 3 a présenté un état mixte à M1 à une posologie identique aux patients 1, 4 et 5.

Le patient 4 a présenté une hypomanie à J1 à une posologie identique aux patients 1, 3 et 5.

Le patient 5 n'a présenté aucun trouble alors que la cinétique des posologies est identique aux patients 1, 3 et 4.

- Produit administré

La molécule largement utilisée durant le protocole est la prednisone. Le but de l'étude n'était pas de rechercher une comparaison entre les différentes molécules présentes sur le marché. Il n'est donc pas possible de conclure sur ce critère.

- Durée de traitement

La durée de la corticothérapie dépasse pour la majorité des patients le temps de l'étude. De plus, le fait que la corticothérapie soit prolongée est un des critères d'inclusion. Il n'est donc pas possible de conclure sur ce critère.

- Voie d'administration

Certains patients (6, 8, 10) ont bénéficié de bolus intraveineux de méthylprednisolone avant la mise en place de la corticothérapie orale. Il n'existe pas directement une corrélation entre cette voie et l'apparition d'un trouble caractérisé. Il n'est pas possible de conclure sur ce critère.

1.4.2. Rôle de la maladie traitée

Le groupe de patient est relativement homogène. Les patients ayant une bonne récupération physique grâce au traitement par corticoïdes peuvent présenter des troubles psychiatriques liés à la corticothérapie qui limite leur fonctionnement global (patient 3).

1.4.3. Rôle du sujet traité

La population étudiée n'est pas assez nombreuse pour pouvoir conclure sur cette question.

- Age

Les patients ont une moyenne d'âge de 59 ans. Les patients atteints de troubles sévères (patients 1, 3, 4, 8,10) ont une moyenne d'âge de 65 ans.

- Sexe

8 patients sont de sexe féminin soit 67%. 2 hommes et 3 femmes ont présenté un trouble sévère.

- Antécédent de complication psychiatrique

2 patients (4, 12) ont un antécédent de troubles psychiatriques sous une précédente administration de corticoïdes avec d'une part une excitation psychomotrice, une diminution du sommeil sans fatigue et une dispersion des idées, d'autre part des hallucinations visuelles. Ces 2 patients déclarent que ses troubles se sont amendés après réduction du dosage des corticoïdes. Il est à noter que les patients n'ont pas été traités avec un psychotrope d'après leur souvenir. Le patient 4 décrivait un état hypomaniaque qui s'est reproduit lors du protocole. Le patient 12 décrivait des éléments hallucinatoires qui ne se sont pas reproduits durant le protocole.

- Antécédent personnel de trouble psychiatrique

Les patients 1 et 8 présentent un épisode dépressif majeur traité par antidépresseur à l'entrée dans le protocole. Il est intéressant de noter que ces patients ont présenté tous les 2 un état hypomaniaque par la suite avec nécessité de réduction du traitement antidépresseur. Nous concluons donc à un virage de l'humeur sous l'association antidépresseur et corticoïdes.

Les patients 10 et 11 ont présenté un antécédent d'épisode dépressif majeur. Le patient 10 présentera un état mixte à M1 alors que le patient 11 restera euthymique.

- Traits de personnalité

Il n'y a pas eu d'étude du profil de personnalité lors de l'inclusion dans notre étude. Selon les études antérieures, il n'y aurait pas de personnalité présentant significativement plus de risque de décompensation psychiatrique sous corticoïdes. Selon l'expérience de certains cliniciens, les patients présentant des traits hyperthymiques seraient plus à risque. Il apparaît cependant que ce type d'étude nécessiterait une méthodologie plus complexe.

L'étude des traits de personnalité ne peut se faire en un entretien unique. Dans notre étude, le patient 4 présente des traits hyperthymiques et a effectivement présenté un état hypomaniaque par la suite. Le patient 7 présente des traits anxieux et il n'a pas présenté de trouble psychiatrique sous corticoïdes.

1.5. Aspects évolutifs

Les signes d'imprégnation neuropsychiatriques s'atténuent ou disparaissent après réduction de la posologie.

Lors de notre étude, nous ne sommes pas restés qu'observateurs. En effet, lorsqu'un patient évalué a présenté un trouble psychiatrique, nous avons pris une position de thérapeute. Les aspects évolutifs ont donc varié en fonction de la prise en charge proposée au médecin interniste.

Pour le patient 1, l'état hypomaniaque s'est atténué après M3 lors d'interventions supplémentaires de l'équipe de psychiatrie de liaison.

Pour le patient 3, l'état mixte repéré à M1 a disparu lors de l'évaluation à M3.

Pour le patient 4, le traitement par antipsychotique a permis d'atténuer l'état hypomaniaque en moins de 48 heures. L'évaluation M1 retrouve une thymie correcte avec quelques symptômes de la lignée maniaque.

Pour les patients 8 et 10, nous n'avons pas le recul suffisant pour décrire l'évolution des troubles.

L'évolution est donc favorable dans la majorité des cas.

1.6. Prise en charge

Dans la littérature, les troubles psychiatriques qui résultent de la corticothérapie se résolvent lentement après l'arrêt ou la réduction du dosage du médicament. 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. La disparition des signes de dépression, d'hypomanie ou d'état maniaque peut aller jusqu'à 6 semaines après l'arrêt des corticoïdes.

1.6.1. Modification de la posologie

Les patients évalués à M1 ont bénéficié d'une diminution systématique, voire même d'un arrêt de la corticothérapie, ce qui a permis d'accélérer la diminution ou la disparition des troubles psychiatriques induits par les corticoïdes.

1.6.2. Traitement curatif

1.6.2.1. Non médicamenteux

Il n'y a pas eu d'hospitalisation en psychiatrie pour les patients inclus dans l'étude. Notre expérience clinique nous montre qu'une hospitalisation peut être nécessaire en cas de psychose stéroïdienne ou de trouble affectif d'intensité sévère.

Il n'y a pas eu de traitement par électroconvulsivothérapie du fait de l'efficacité des thérapeutiques entreprises

1.6.2.2. Médicamenteux

Pour les patients qui ne tolèrent pas une réduction ou un arrêt des CTC, ou qui développent un trouble affectif, une psychose, une forte agitation, ou d'autres symptômes d'intensité sévère, un traitement psychotrope est indiqué.

Certains patients de l'étude étaient déjà traités par hypnotique pour des troubles de l'endormissement préexistants. Ces patients ont eu un maintien du traitement qui parfois devenait insuffisant du fait de la majoration de troubles du sommeil. Pour la majorité des patients (67%), des troubles du sommeil ont été perçus, ce qui a motivé l'introduction d'un hypnotique ou le maintien du traitement hypnotique introduit pendant l'hospitalisation.

Il est important de préciser que l'indication des antidépresseurs n'est pas justifiée dans les états mixtes et peuvent également potentialiser les états d'agitation dans ce trouble thymique. Le patient 3, traité par antidépresseur, a présenté un état mixte à M1. Il est possible que l'antidépresseur ait majoré les troubles, la diminution de posologie des corticoïdes ayant fait disparaître la symptomatologie psychiatrique par la suite. Les patients 1 et 8 ont présenté un état hypomaniaque sous antidépresseur, ce qui incite à une grande prudence lors de l'introduction d'un antidépresseur pendant la corticothérapie ou de la mise sous corticoïdes d'un patient sous antidépresseur.

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une psychose stéroïdienne.

Dans une étude de Brown et al., l'olanzapine est efficace sur 11 (92%) des 12 patients non hospitalisés traités pour des symptômes maniaques ou mixtes. Dans notre étude, les patients présentant une hypomanie ou une symptomatologie mixte, ont été orientés vers l'introduction d'un antipsychotique à action thymorégulatrice si la diminution de la posologie de corticoïdes n'est pas envisagée ou insuffisante.

1.6.3. Traitement préventif

- Médicamenteux

Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'un traitement thymorégulateur prophylactiques des effets psychiatriques indésirables cortico-induits.

Dans notre étude aucun patient n'était traité par thymorégulateur ou antipsychotique. Nous ne pouvons apporter d'avis sur un effet protecteur de ces deux classes thérapeutiques. A contrario, les 2 patients traités par antidépresseur ont présenté une hypomanie. Cela interroge sur la possibilité d'une augmentation du risque de présenter un trouble psychiatrique sous corticoïdes.

- Non médicamenteux

Les patients ont systématiquement été informés par oral des risques potentiels psychiatriques liés aux corticoïdes lors de chaque évaluation. La présence de l'entourage est faible lors du J0-J1 du fait du contexte d'hospitalisation, mais plus élevée lors du M1 en consultation.

Il est important de noter qu'il n'y a pas eu d'information écrite donnée au patient ou à son entourage. De plus, les médecins traitants ont reçu une synthèse de la période d'hospitalisation et de la consultation, mais il n'y a pas eu d'information spécifique sur les troubles psychiatriques. Pourtant, les médecins traitants ont été consultés pour plusieurs patients de l'étude. La mise en place d'une thérapeutique antidépressive a été entreprise pour le patient 3 alors qu'il aurait été plus judicieux d'introduire un traitement à visée thymorégulatrice.

2. Corticoïdes et qualité de vie

2.1. Définition de la qualité de vie selon l'OMS

Perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement.

2.2. Qualité de vie en médecine

La mesure de la qualité de vie est devenue une préoccupation courante en médecine. Cela s'explique par le fait que les médecins sont de nos jours de plus en plus confrontés à la prise en charge de pathologies chroniques : asthme, diabète, polyarthrite rhumatoïde, cancer... La guérison dans ce contexte n'étant pas possible à obtenir, les soins prodigués aux patients ont alors pour but de leur assurer une vie la plus confortable possible, c'est-à-dire une bonne qualité de vie.

De plus, la perspective du patient est maintenant considérée comme tout aussi valable que celle du clinicien. Le ressenti du patient est devenu un critère d'évaluation en santé publique.

2.3. Evaluation de la qualité de vie dans notre étude

Le questionnaire SF 36 a été inclus dans ce travail de manière systématique lors de chaque évaluation. Il est intéressant de noter que ce test permet d'évaluer les altérations de la qualité de vie liées aux difficultés physiques ou mentales.

Lors de notre travail, les résultats ont été collectés pour être traités lors d'une étude ultérieure. Les données nécessitent l'utilisation d'un algorithme, non accessible pour notre travail au moment de sa réalisation.

Une étude de 2002 a évalué le vécu de 100 patients sous corticothérapie depuis au moins 1 an et dont la dose initiale était supérieure à 30 mg/j pour 79% d'entre eux(112). 83% des patients ont reconnu l'efficacité des corticoïdes et pour 71% d'entre eux, cette efficacité leur a permis de mieux accepter les effets indésirables.

En 2004, 111 patients atteints de sarcoïdose ont été interrogés via la SF-36 et le Saint Georges respiratory questionnaire. Ces patients avaient une diminution significative de leur qualité de vie, et parmi eux, ceux recevant une corticothérapie orale étaient les plus affectés.

Une étude de 2006 a évalué l'impact d'une corticothérapie prolongée sur la qualité de vie de patients atteints de pathologie chronique(113). Près de 86% des patients trouvaient les contraintes liées à la surveillance de leur traitement supportables et le rapport bénéfice/inconvénient de la corticothérapie à 3,6 (1 : très bon, 10 : très mauvais).

3. Protocole

3.1. Collaboration interdisciplinaire

Ce travail est le fruit d'une réflexion commune au service de médecine interne et à la psychiatrie de liaison. Il fait suite au travail de thèse du Docteur Berramdane qui cherchait à identifier rétrospectivement les cas d'hypomanie sous corticoïdes. Cette collaboration a été facilitée par le travail auprès des patients et des équipes soignantes avec la possibilité d'informer les professionnels de santé par plusieurs moyens : feuille d'information du protocole remise aux équipes, staff de présentation du protocole à toute l'équipe médicale du service de médecine interne, réunion mensuelle pour maintenir le nombre de patients inclus évalué autour de 4 patients par mois.

3.2. Méthodologie générale de la recherche

Le protocole de recherche est une étude clinique longitudinale, prospective, monocentrique, avec suivi de cohorte en ouvert. L'étude ne comporte pas de groupe contrôle, n'est pas randomisée.

Cette étude prospective vise à rechercher des signes précoces de troubles psychiatriques cortico-induits.

Une fois que les outils seront sélectionnés et auront été testés sur une plus grande population de patients, il pourrait être intéressant de comparer les prises en charge de patients bénéficiant du protocole et ceux n'en profitant pas. Cette recherche nécessiterait une étude longitudinale prospective avec un groupe contrôle en randomisation.

3.3. Population étudiée

Les patients inclus dans l'étude présentent des maladies de système qui n'engagent pas le pronostic vital. Le profil des patients est globalement homogène et permet de limiter les biais de l'étude liés aux mécanismes psychiques de défense.

Le nombre de patients pouvant être inclus est évalué à 4 patients par mois selon les médecins internistes.

3.4. Symptomatologie clinique présentée après introduction des corticoïdes

5 patients sur les 12 ont présenté un trouble psychiatrique durant les 3 premiers mois de corticothérapie à des niveaux d'intensité différents. Ce résultat renforce l'idée d'une prise en compte des effets indésirables d'ordre psychiatrique qui sont sous-estimés dans la littérature. Les troubles observés sont des troubles de l'humeur avec des signes d'imprégnations à type d'exaltation de l'humeur ainsi que des états mixtes avec anxiété.

Le protocole cherche à améliorer le repérage des troubles psychiatriques cortico-induits les plus fréquents ou les plus sévères.

3.5. Organisation des différentes évaluations

- Information au patient

Une information sur les objectifs du protocole a été donnée par le médecin interniste pour la plupart des patients évalués, mais il persiste des inégalités du fait du manque de temps ou du manque d'information donnée au praticien.

- Appel à la psychiatrie de liaison

La première évaluation se déroule le plus tôt possible après l'appel du médecin interniste. Cet appel doit être effectué après la décision d'une mise sous corticoïdes et avant l'introduction de ce traitement.

Des patients n'ont pas été évalués du fait d'un appel tardif ou de l'impossibilité de se déplacer dans les délais les plus courts. Les patients non inclus dans le protocole pour des raisons d'organisation n'ont pu être dénombrés avec précision.

Il est important de noter que 4 patients sur 12, ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes en intraveineux avant la mise en place corticoïdes par voie orale. Cela entraîne un biais important lors de l'évaluation initiale qui n'est donc pas un vrai J0 avec un risque d'excitation psychique majoré.

- Evaluation par le psychiatre de liaison

Les différentes évaluations avec le patient demandent un temps d'une durée approximative d'une heure dans un bureau ou dans la chambre du patient s'il n'a pas de voisin. La mise à disposition d'un bureau n'a pas été possible dans certains cas et l'évaluation s'est produite en présence d'un voisin de chambre avec une possible réticence à évoquer ses propres difficultés, et s'il y a lieu, d'éventuelles idéations suicidaires.

- Evaluation par le somaticien

A la fin des évaluations J0, M1 et M3, une feuille d'évaluation est remise au somaticien. La plupart du temps, ces évaluations ne sont pas remplies immédiatement, et il est nécessaire de repasser dans le service chercher l'évaluation ou de solliciter à nouveau le somaticien. Il existe un risque de perte de donnée.

- La planification des entretiens est un enjeu de l'étude pour améliorer la comparaison entre différents patients :

-1 sur les 12 entretiens initiaux n'a été fait qu'à J1,

-3 sur les 12 M1 sont effectués en retard avec un décalage d'1 ou 2 mois,

-3 des 5 M3 sont effectués avec un retard de 1 à 3 mois.

3.6. Outils d'étude

3.6.1. Auto-questionnaires

- SF-36
 - Avantages

Le SF-36 est une échelle de qualité de vie générique qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale. Le SF-36 évalue 8 dimensions de la santé : l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique et la santé psychique. A partir de ces huit échelles, il est possible de calculer deux scores synthétiques qui ont été identifiés par analyse factorielle : un score agrégé de santé physique et un score agrégé de santé mentale.

- Inconvénients

Les algorithmes de traitement des scores sont soumis à des droits d'utilisation et ne sont pas accessibles au moment de l'étude préliminaire. Il est précisé que ce questionnaire est plus adapté pour la population vivant indépendamment que la population hospitalière.

- Donc

L'intérêt principal retrouvé est la comparaison possible entre les limitations liées à la santé psychique ou physique. Cette échelle est utilisée dans un nombre important d'études cliniques évaluant la qualité de vie des patients, et permet donc de comparer nos résultats à d'autres études. Cet intérêt est principalement théorique et n'aura pas de conséquence sur la prise en charge du patient du fait du temps de l'analyse des données.

- GHQ-28
 - Avantages

Le General Health Questionnaire (GHQ) a pour objectif de dépister des troubles psychiatriques mais également des troubles psychiques mineurs en population générale ainsi que chez des patients consultant dans des structures de soins non psychiatriques comme, par exemple, des consultations ambulatoires de médecine générale.

Parmi les différentes versions existantes, le GHQ-28 est à la fois une des plus performantes et des plus utilisées dans le contexte hospitalier et en population générale. Cet outil couvre quatre domaines : dépression, anxiété, dysfonctionnement social et hypochondrie.

Bonne acception de cette échelle grâce à sa rapidité d'administration (5 à 10 minutes), facilité d'application et compréhension aisée par des patients de milieux et de niveaux culturels les plus variés

- Inconvénients

Le GHQ apprécie surtout une notion de souffrance générale envisagée sur le plan dimensionnel, plus ou moins en tant que classe morbide unique et ne permet pas d'individualiser de dépistage : il ne peut permettre de faire des diagnostics cliniques car les manifestations psychopathologiques mineures observées, tant en population générale qu'en médecine générale, ne correspondent que très imparfaitement aux catégories diagnostiques psychiatriques les plus classiques.

Certains patients ont pu faire la remarque qu'il est désagréable pour eux de répondre aux dernières questions portant sur les idéations suicidaires.

- Donc

Cet outil peut être utile pour avoir un aperçu des difficultés quotidiennes du patient, de plus, il comprend certains items particulièrement intéressants :

-« Avez-vous eu de la peine à rester endormi(e) ? »

-« Vous êtes-vous senti(e) constamment tendu(e) ou stressé(e) ? »

-« Vous êtes-vous senti(e) irritable et de mauvaise humeur ? »

Les patients ayant présenté un état mixte avec anxiété ont répondu positivement à ces items. Néanmoins, les patients atteints d'hypomanie ont une amélioration nette de leur score du fait de l'exaltation thymique ce qui ne reflète pas le résultat de l'entretien clinique. Il est bien connu que les patients hypomanes sont en partie anosognosiques, ce qui rend peu efficient le diagnostic par auto-questionnaire.

3.6.2. Hétéro-questionnaires

- Le MINI modules A, C et D
 - Avantages

Le MINI est un outil qui permet d'identifier les troubles suivants selon les critères du DSM-III-R et de la CIM-10 : l'épisode dépressif majeur, les épisodes maniaques, le risque suicidaire.

Le MINI permet de déterminer une prévalence actuelle ou ponctuelle (basée sur les quinze derniers jours) des différents troubles.

Utilisation conseillée dans le cadre de troubles de l'humeur induits par une thérapeutique médicamenteuse (interféron dans le cadre du VHC).

- Inconvénients

L'aide au diagnostic se base sur les 15 derniers jours, ce qui pose problème pour les troubles apparaissant peu de temps avant l'évaluation. Pour le patient 4, le diagnostic d'hypomanie à J1 ne peut pas être fait grâce au MINI.

Contrairement à d'autres outils abrégés, les réponses aux items sont en oui/non et ne permettent pas d'évaluer à la fois la sévérité des symptômes ni leur retentissement fonctionnel.

Il est préférable que cet instrument soit administré par un clinicien entraîné ayant l'habitude de la pathologie psychiatrique. Le risque, en cas d'administration par des cliniciens peu expérimentés, réside dans le fait que les diagnostics peuvent être sur ou sous-évalués.

- Donc

C'est un bon outil de dépistage qui permet de questionner le patient sur les différents symptômes faisant le diagnostic d'épisode dépressif majeur, de risque suicidaire et d'état hypomaniaque.

Il ne faut pas le faire passer en auto-questionnaire.

L'utilisation des autres modules peut apporter une pertinence supplémentaire, notamment ceux explorant les troubles anxieux, les troubles psychotiques et les conduites addictives, mais cela allonge la durée de l'évaluation. De plus, l'incidence d'autres troubles psychiatriques dans la littérature est plus faible. Les troubles psychotiques sont d'apparition brutale et la description des différents symptômes réduit l'adhésion du patient à l'évaluation.

Dans cette étude, Les éléments psychotiques ne sont pas évalués à l'aide d'une échelle validée. D'après notre expérience clinique, les symptômes sont intenses et d'apparition brutale. Dans le cadre de notre étude, le repérage de symptômes de la lignée psychotique peut se faire lors de l'entretien clinique.

- YMRS
 - Avantages

L'YMRS est subdivisée en 11 items. Parmi ceux-ci on trouve: l'humeur élevée, l'augmentation de l'énergie et de l'activité motrice, l'activité sexuelle, le sommeil, l'irritabilité, le langage et les troubles de la pensée...

Pour chacun de ces items, 4 exemples de symptômes classés selon leur sévérité sont proposés. Ces descriptifs de symptômes ont pour objectif de guider le clinicien dans l'utilisation de cette échelle. C'est le clinicien qui effectue la cotation selon ce qu'il a perçu de la symptomatologie clinique.

- Inconvénients

Cette échelle a pour objectif d'évaluer le nombre et l'importance des symptômes maniaques chez des patients présentant des troubles bipolaires, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Il ne faut pas lire les items au patient. Cette échelle doit être remplie après avoir fait un entretien clinique.

- Donc

L'YMRS est une bonne aide pour la description des symptômes de l'hypomanie, mais n'en fait pas le diagnostic. Les symptômes décrits se retrouvent dans le MINI et l'utilisation des 2 échelles fait doublon.

- Echelle de dépression de Hamilton

- Avantages

Le questionnaire mesure la sévérité des symptômes observés lors d'une dépression (par exemple, troubles de l'humeur, insomnie, anxiété et amaigrissement). En 2011, c'est l'un des plus utilisés dans le milieu médical pour évaluer la dépression.

Les troubles du sommeil sont bien explorés grâce à 3 questions. Les symptômes somatiques et psychiques de l'anxiété sont également recherchés.

- Inconvénients

Ce questionnaire est une bonne aide pour la description des symptômes de la dépression mais n'en fait pas le diagnostic. C'est une échelle d'intensité de la dépression.

- Donc

Cette échelle ne fait pas le diagnostic mais identifie les symptômes de la lignée dépressive. Elle peut de ce fait aider dans la prise en charge. Le diagnostic d'épisode dépressif est fait grâce au MINI avec une description symptomatique plus réduite.

- Le MoCA

- Avantages

Le MoCA a été conçu pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères. Il évalue les fonctions suivantes : l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, les capacités visuo-constructives, les capacités d'abstraction, le calcul et l'orientation.

Des troubles cognitifs sévères à type de démence ont été décrits. Dans une étude sur les psychoses stéroïdiennes, Hall et al. ont noté une distractibilité dans 79% des cas et des troubles de la mémoire intermittents dans 71%.

Varney et al. (1984) retrouveront 6 cas de démence stéroïdienne (âge supérieur à 50 ans pour 4 patients) avec déficit mémoriel, de la concentration et une moindre efficacité intellectuelle.

- Inconvénients

Le temps d'exécution de ce questionnaire est d'environ 10 minutes. Les patients atteints de troubles sensoriels et en particulier visuels ne peuvent pas remplir une partie du questionnaire.

La passation de cette échelle est parfois refusée

- Donc

L'exploration des troubles cognitifs a de multiples avantages. Cette échelle permet d'explorer d'éventuels éléments confusionnels qui peuvent perturber l'évaluation clinique. Le MoCA est un bon reflet indirect des troubles de l'attention s'intégrant dans les états hypomaniaques sous corticoïdes. Les troubles cognitifs cortico-induits sont peu explorés et ont des conséquences pratiques pour le patient et son entourage.

- EGF

- Avantages

Cette échelle évalue le fonctionnement psychologique, social et professionnel d'un individu. Il s'agit d'un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie.

Un score de 0 (mauvais) à 100 (excellent) est attribué au patient en tenant compte uniquement du fonctionnement psychologique, social et professionnel actuel. Il ne faut pas inclure les altérations du fonctionnement causées par des limitations physiques ou environnementales.

- Inconvénients

Il peut exister une différence importante entre les cotateurs, même si cette échelle cite des exemples de signes ou symptômes pour aider à la cotation. Cette échelle n'est pas fiable dans le cadre d'un protocole avec de multiples intervenants potentiels.

- Donc

Cette échelle de cotation est subjective et représente la partie psychiatrique du fonctionnement du patient. Elle ne prend pas en compte les limitations liées à la maladie somatique. Ce n'est donc pas un score global que l'on peut comparer aux échelles numériques effectuées par le patient et le médecin interniste.

- L'UKU

- Avantages

Elle est destinée à l'enregistrement le plus exhaustif possible des effets indésirables cliniques potentiellement observés sous traitement psychotrope classés en quatre grandes catégories : effets psychiques, neurologiques, neurovégétatifs et divers.

- Inconvénients

Cet inventaire de symptômes n'est pas destiné à dépister les effets indésirables de la corticothérapie.

Il n'existe guère d'étude de validation à strictement parler de cette échelle, ni de validation de la traduction française elle-même. L'analyse de la note totale ne semble pas avoir de sens clinique.

Une autre limitation est le temps nécessaire pour faire correctement l'évaluation.

- Donc

La catégorie des effets psychiques semble particulièrement intéressante pour faire un inventaire des symptômes ressentis par le patient. Cet inventaire est exhaustif et rigoureux.

3.6.3. Echelle numérique

- Avantages

Dans notre étude, elles sont utilisées pour évaluer la perception de santé globale (aussi bien physique que psychique) par le somaticien et le patient lui-même. Ceci permet de comparer l'adéquation entre la perception du patient et celle du médecin interniste.

Elle peut être proposée sous forme orale aux patients atteints de troubles visuels et sous forme écrite pour les patients déficients auditifs.

- Inconvénients

L'échelle numérique est subjective. Il est difficile pour les patients comme les professionnels de santé de faire un score global comprenant la santé mentale, la santé physique, le fonctionnement social... Les psychiatres ont peut-être une tendance à privilégier l'aspect psychique et les médecins internistes l'aspect physique, ou parfois l'inverse par moins grande compétence dans l'évaluation de l'intensité des symptômes présentés.

- Donc

L'échelle numérique donne une impression globale sans préjuger de l'origine des difficultés. Plutôt que la valeur énoncée, c'est l'évolution des valeurs qui est intéressante à analyser. La plupart des échelles numériques évoluent de la même manière pour le patient et le médecin interniste. Pour aller plus loin, l'EGF a également une évolution similaire chez la plupart des patients.

3.6.4. Entretien clinique

- Avantages

- Etablir une relation avec le patient dans un climat empathique.

- Stratégie hypothético-déductive.

- Réponse aux questions que se pose le patient.

-Information sur les effets psychiatriques induits par les corticoïdes.

-Information des patients sur les conclusions diagnostiques de l'entretien et proposition d'une thérapeutique éventuelle.

-Amélioration de l'adhésion au protocole d'étude par l'identification d'un psychiatre évaluateur.

- Inconvénients

Il semble que le principal défaut de l'évaluation clinique est la difficulté à le mettre en place. En effet le cadre de l'évaluation est très important avec la nécessité d'un entretien en face à face, dans un lieu calme pour favoriser l'alliance et privilégier la verbalisation du vécu du patient.

- Donc

Il est nécessaire que l'entretien clinique soit mené par un psychiatre habitué aux intrications médico-psychiatriques. Il est préférable que les différents entretiens soient effectués par le même évaluateur afin d'améliorer l'adhésion aux soins et la comparabilité entre évaluations.

3.6.5. Evaluation somaticien

- Avantages

C'est un retour de la perception du somaticien vis-à-vis des effets indésirables de la corticothérapie. Elle permet d'intégrer les troubles psychiatriques dans les effets secondaires « classiques » recensés lors d'une consultation. Certains symptômes sont mis en avant comme les troubles du sommeil, l'excitation psychique ou les troubles cognitifs.

L'évaluation somaticien permet d'intégrer les différentes informations nécessaires à l'étude. Ces informations sont réunies sur une feuille unique pour permettre une meilleure visibilité et éviter la perte d'information.

- Inconvénients

De par sa concision, certains symptômes ne peuvent être décrits avec précision. L'évaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau somatique et neuropsychiatrique est évaluée grâce à une échelle allant de 0 à 5 selon la sévérité des troubles observés. A contrario, l'impression globale est évaluée de 0 à 100 avec un maximum de sévérité de l'état à 0. Cela induit des difficultés de compréhension avec des résultats inversés.

Cette feuille est récupérée lors d'un passage ultérieur dans l'unité avec le risque de perte ou de l'absence de remplissage par le médecin interniste.

- Donc

La feuille d'évaluation par le somaticien a été modifiée à 2 reprises durant ce travail. La compréhension des consignes est partielle et induit des erreurs dans les données.

Il semble préférable d'organiser un retour systématique vers l'unité de psychiatrie de liaison par courrier ou sous forme électronique.

Il ne semble pas exister de corrélation entre les effets indésirables somatiques et psychiatriques des corticoïdes, mais cela reste à préciser lors d'une étude ultérieure.

4. Limites observées de l'étude

4.1. Pour le protocole

Cette étude à un but de préparation d'un protocole de recherche pour une étude à plus grande échelle.

L'inclusion des patients a nécessité une information régulière auprès de l'équipe de médecine interne afin d'avoir un nombre de nouveaux inclus régulier dans le temps.

Il est nécessaire de mettre en place une feuille d'information pour le patient et de recueillir son accord par écrit.

Dans notre activité clinique quotidienne, il est indispensable d'avoir une position d'observateur, d'évaluateur et de thérapeute, ce qui induit une certaine subjectivité dans la prise en charge.

4.2. Pour le patient

Certains patients ont présenté des difficultés à la compréhension de l'objectif de l'étude. Des difficultés attentionnelles, une asthénie intense ou une sidération anxieuse liée à la maladie peuvent entre autres raisons expliquer cette situation.

Un déficit sensoriel a été gênant pour 2 patients lors de la lecture des auto-questionnaires.

Les patients présentent des réactions affectives qui dépendent de leurs mécanismes adaptatifs (coping). Il est nécessaire d'envisager l'état thymique du patient dans un contexte d'annonce de maladie, de douleur ou de retentissement fonctionnel (dégradation physique, perte d'autonomie...).

4.3. Pour l'équipe médicale de médecine interne

La feuille d'évaluation à remplir par le somaticien n'a pas été complétée pour tous les patients lors des différents entretiens. De plus les consignes ne sont pas suffisamment claires et ont provoqué des erreurs de cotation.

Il est difficile d'anticiper la venue du psychiatre évaluateur avant la mise en place de la corticothérapie orale.

Les patients, en fonction de leur pathologie, ont pu recevoir, avant la mise en place de la corticothérapie orale, une ou plusieurs injections de méthylprednisolone par voie intraveineuse (1 à 3 injections).

La planification des entretiens a souffert de plusieurs écarts qui induisent des difficultés dans l'interprétation des données.

4.4. Pour le psychiatre évaluateur

Certains patients ont nécessité la mise en place d'une thérapeutique par psychotrope après l'évaluation à J0, M1 ou M3. Une proposition thérapeutique est faite au médecin interniste qui la valide ou non. Il est donc important que l'évaluation psychiatrique se déroule avant l'évaluation par le somaticien lors des consultations de M1 et M3.

Il est difficile d'intervenir rapidement après la demande effectuée par le somaticien. De plus, la durée de l'intervention est de l'ordre d'1 heure auprès du patient et 15 minutes de consultation du dossier et échanges avec les soignants.

5. Modifications du protocole depuis la fin de l'étude préliminaire, et à venir...

5.1. Procédure d'inclusion des patients

- Information sur l'étude à l'équipe médicale des différentes unités

Après une présentation de l'étude dans une réunion regroupant l'équipe médicale de médecine interne, nous avons convenu de faire un bilan mensuel du nombre de patients nouvellement inclus.

Les résultats peuvent être présentés et discutés lors d'une réunion multidisciplinaire entre la psychiatrie de liaison et la médecine interne.

- Informations sur l'étude, au patient, par le somaticien

La présentation orale de l'étude par le somaticien est indispensable. Elle devra être suivie de la remise d'un document d'information écrit que le patient et son entourage pourront consulter par la suite.

- Accord de participation à l'étude par écrit

L'information orale et écrite ne suffit pas. Il convient de rechercher l'accord du patient par oral mais également par écrit.

- Appel systématique à la psychiatrie de liaison en cas d'introduction d'une corticothérapie orale prolongée

Il convient de prévenir la psychiatrie de liaison pour toute question sur les critères d'inclusion.

5.2. Protocole d'étude

- Fréquence des entretiens d'évaluation

La planification des entretiens est cohérente avec les troubles que l'on cherche à mettre en évidence, que ce soit pour les évaluations J0, M1 et M3. Il est indispensable que les entretiens se déroulent à la date prévue initialement.

- L'entretien initial

Il est nécessaire d'être vigilant sur l'évaluation initiale. Il est préférable d'effectuer une évaluation avant toute prise de corticoïdes, y compris les bolus de méthylprednisolone.

- Appui organisationnel

Il est intéressant d'envisager une aide dans le service de médecine interne par un attaché de recherche clinique.

5.3. Technique d'étude

- Sélection des échelles
 - Auto-questionnaires
 - GHQ 28
 - SF 36
 - Hétéro-questionnaires
 - MINI modules A, C et D
 - MoCA
 - UKU neuropsychiatrique et troubles du sommeil évalués par l'HAMD
 - Echelles numériques
 - Patient
 - Médecin interniste
 - Psychiatre évaluateur
 - Entretien clinique
 - Evaluation somaticien
- Réduction de la durée de passation et amélioration de l'efficacité
- Adaptation des auto-questionnaires pour les personnes présentant des difficultés visuelles
- Intérêt de rechercher la dose cumulée de corticoïdes par rapport au poids ?

Le nombre d'échelles doit être réduit pour éviter les questions posées à plusieurs reprises.

6. Conséquences sur la prise en charge des patients

6.1. Protocole de prise en charge proche de l'interféron

La poursuite de l'étude pourrait avoir comme objectif d'identifier une procédure de diagnostic précoce des troubles psychiatriques induits par les corticoïdes en s'appuyant sur la recommandation AFSSAPS de 2008 concernant l'évaluation et la prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par (peg) interféron alpha et ribavirine.

En effet, les points communs sont nombreux. Les troubles psychiatriques sont d'origine iatrogénique, ils se composent majoritairement de troubles affectifs et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire. Le psychiatre de liaison peut intervenir à différents temps du traitement par interféron après appel du médecin somaticien :

- Avant l'initiation du traitement anti-hépatite C

Les facteurs de risque de décompensation psychiatrique doivent être identifiés. L'état psychiatrique du patient doit être stabilisé avant la mise en route du traitement. Le patient et son entourage doivent être informés des risques liés au traitement

- Pendant le traitement anti-hépatite C

Des symptômes psychiatriques sont recherchés par le médecin somaticien de manière systématique. Les modules A, C et D du MINI peuvent être utilisés en tant qu'aide au dépistage. Le psychiatre doit être contacté devant la verbalisation d'idées suicidaires, des signes de troubles affectifs (hypo)maniaques et dépressifs, en cas de demande spontanée du patient ou devant des troubles du comportement rapportés par l'entourage du patient.

- Après le traitement anti-hépatite C

Des manifestations psychiatriques ont été rapportées après l'arrêt du traitement par interféron et après une corticothérapie prolongée. Le patient, son médecin traitant et son entourage doivent être informés de la possibilité de survenue ou d'aggravation de troubles psychiatriques même après l'arrêt du traitement mis en cause.

A toutes les étapes du traitement, un référent en addictologie doit être contacté en cas de prise de drogues et/ou déstabilisation d'un traitement substitutif aux opiacés, voire une augmentation des besoins en anxiolytiques.

6.2. Validation d'un outil structuré spécifique

Une échelle structurée pourrait être construite. Elle serait spécifique au repérage des troubles psychiatriques induits par les corticoïdes.

6.3. Education thérapeutique

Plusieurs facteurs montrent la nécessité de développer l'éducation thérapeutique : les progrès de la médecine avec une espérance de vie plus importante, un nombre de plus en plus important de patients atteints de maladies chroniques et le devoir du patient de prendre ses propres décisions. La finalité de ces programmes est de rendre le patient autonome et responsable.

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, « l'éducation thérapeutique vise à aider les patients et leur entourage à mieux comprendre la maladie et le traitement, à coopérer avec les soignants et maintenir ou améliorer leur qualité de vie ».

Une consultation « corticoïdes » dédiée au suivi des effets secondaires induits par la corticothérapie pourrait être mise en place. Pour l'affection causale, les patients seraient suivis par leur médecin référent au sein de chacun des services. Dès qu'une corticothérapie prolongée est débutée, celui-ci pourrait être inscrit à la consultation corticoïdes afin que lui soient exposés les contraintes liées à ce traitement et pour améliorer le suivi prospectif de cohorte. Cette expérience a été menée dans le service de médecine interne de l'hôpital Saint-Antoine à Paris entre 2003 et 2005 (114).

De plus, les conséquences des signes psychiatriques « classiques » d'imprégnations cortisoniques sont très variables. La qualité de vie, les activités au domicile, les relations avec l'entourage peuvent être perturbés. L'entourage a toute sa place dans les différentes évaluations psychiatriques.

6.4. Observance du traitement

L'apparition d'effets indésirables induits par les corticoïdes est corrélée significativement à la diminution de l'adhésion au traitement(115). Les effets secondaires entraînant une diminution de l'observance sont les épigastralgies et les changements morphologiques.

Les autres facteurs associés à une mauvaise observance au traitement par corticoïdes sont l'âge jeune (l'observance augmente avec l'âge) et le non-respect des consignes diététiques. Une corrélation entre les troubles psychiatriques et l'observance au traitement semble évidente. Un meilleur repérage des troubles permettrait d'augmenter l'adhésion aux soins et le respect des prescriptions thérapeutiques.

Conclusion

Dans l'étude de Fardet en 2007(74), les fréquences estimées par les praticiens des manifestations neuropsychiatriques, des troubles cutanés et de la lipodystrophie étaient nettement inférieures aux fréquences rapportées par les patients.

En 2009, Fardet a évalué la perception par les médecins internistes de la fréquence et de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée(116). Si les modifications morphologiques (prise de poids et lipodystrophie) étaient citées par les praticiens comme les effets indésirables les plus gênants, en accord avec l'avis des patients, les médecins sous-estimaient la gêne induite par les troubles neuropsychiatriques et l'insomnie. L'amélioration du repérage des troubles psychiatriques cortico-induits pourrait entraîner une amélioration de la qualité de vie ainsi qu'une augmentation de l'adhésion au traitement. De plus, certains effets indésirables sont probablement sous-estimés avec d'éventuelles conséquences financières et épidémiologiques.

Nous avons effectué une étude prospective avec 12 patients traités par corticoïdes dans le service de Médecine Interne du CHU de Nantes pour une maladie de système. Nous avons essayé de décrire et de classer les différents effets secondaires retrouvés, d'en faire une revue de la littérature et de rechercher si des modalités de prévention sont disponibles pour ces troubles.

Ce travail prospectif a également voulu être le point de départ d'une étude prospective à plus grande échelle. La poursuite des inclusions et des évaluations dans le service de médecine interne a permis d'améliorer la collaboration avec l'unité de Psychiatrie de Liaison. Il est possible d'étendre le protocole à un autre service du CHU de Nantes voire à un autre Centre Hospitalier pour augmenter le nombre de patients évalués sous réserve de garder une population homogène.

A long terme, ce travail devrait permettre :

- De définir les modalités d'une coopération indispensable entre les praticiens hospitaliers prescripteurs de corticoïdes et l'unité de Psychiatrie de Liaison,
- De valider un outil structuré spécifique au repérage des troubles psychiatriques cortico-induits,
- De mettre en place de nouveaux protocoles d'études pour évaluer ces pratiques.

Table des matières

Introduction	9
Partie 1 : Psychiatrie et médecine somatique	11
1. La psychiatrie de liaison	12
1.1. Définition.....	12
1.2. Naissance et développement	13
1.3. Objectifs	15
1.4. Organisation de la psychiatrie de liaison au CHU de Nantes.....	16
1.5. Champs d'activité.....	22
2. Symptomatologie psychiatrique dans les maladies de système	23
2.1. Epidémiologie.....	23
2.2. Physiopathologie.....	25
2.3. Dérèglements de l'auto-immunité naturelle au cours des syndromes dépressifs....	26
3. Les troubles psychiatriques d'origine iatrogénique : exemple de l'interféron dans le traitement du Virus de l'Hépatite C.....	27
3.1. Epidémiologie.....	27
3.2. Symptomatologie	28
3.3. Mécanismes d'action	30
3.4. Evaluation.....	30
3.5. Prise en charge selon la mise au point de l'AFSSAPS en 2008.....	31
4. Hypomanie sous corticoïdes, enquête observationnelle en 2010 au CHU de Nantes.....	41
4.1. Protocole	41
4.2. Résultats.....	42
4.3. Discussion.....	42
Partie 2 : Corticoïdes et psychiatrie	44
1. Description des corticoïdes	45
1.1. Rappel historique : découverte et synthèse	45
1.2. Pharmacologie	47
1.3. Caractéristiques générales(35)	50
1.4. Indications des corticoïdes.....	51
1.5. Les effets indésirables.....	52
1.6. Modalités de prescription et surveillance	56
1.7. Mesures adjuvantes	59
1.8. Modalités de surveillance	60
1.9. Modalités de sevrage	60
2. L'axe corticotrope	62
2.1. Description anatomique de l'axe corticotrope	62
2.2. Description fonctionnelle de l'axe	65
2.3. Participation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans les troubles psychiatriques	73
2.4. Les perturbations de l'axe corticotrope dans l'Etat de Stress Post-Traumatique.....	80
3. Les troubles psychiatriques corticoinduits endogènes	83

3.1. Syndrome de Cushing	83
3.2. Hypercorticisme et système nerveux central : Physiopathologie	85
4. Les troubles psychiatriques corticoinduits exogènes : complications neuropsychiatriques de la corticothérapie	88
4.1. Epidémiologie et historique	89
4.2. Effets psychiatriques mineurs : les signes d'imprégnation.....	90
4.3. Les symptômes d'alarme, prémonitoires de graves complications	90
4.4. Accidents majeurs : 3 champs nosologiques psychiatriques.....	91
4.5. Déficits cognitifs.....	92
4.6. Dépendance et accident de sevrage.....	93
4.7. Facteurs de risque.....	93
4.8. Aspects évolutifs et pronostic d'après Lewis sur 69 patients(72)	95
5. Prise en charge.....	95
5.1. Modification posologique	96
5.2. Traitement curatif.....	97
5.3. Traitement préventif.....	98
Partie 3 : L'étude préliminaire	100
1. Justificatif de l'étude	101
1.1. Bénéfices et risques pour les personnes se prêtant à la recherche	101
1.2. Description de la méthode étudiée	102
2. Objectifs et critères de jugement	103
2.1. Objectif et critère d'évaluation principal.....	103
2.2. Objectifs et critères d'évaluation secondaires	103
3. Design de la recherche	104
3.1. Méthodologie générale de la recherche.....	104
3.2. Schéma de l'étude.....	104
4. Population étudiée.....	105
4.1. Description de la population.....	105
4.2. Critères d'inclusion	105
4.3. Critères d'exclusion.....	106
5. Déroulement de l'étude	106
5.1. Techniques d'études et d'analyses	106
5.2. Calendrier de l'étude	117
5.3. Prise en compte des troubles psychiatriques repérés durant l'entretien.....	120
5.4. Règles d'arrêt de la participation d'une personne	120
6. Recueil et traitement des données de l'étude.....	120
Partie 4 : Résultats	121
1. Recrutement	122
1.1. Les exclus	122
1.2. Les non inclus.....	122
1.3. Les inclus.....	122
2. Les caractéristiques sociodémographiques	123
3. Les données somatiques	125
4. Données psychiatriques	129
5. Résultats individuels.....	131

5.1. Patient 1	131
5.2. Patient 2	134
5.3. Patient 3	136
5.4. Patient 4	138
5.5. Patient 5	141
5.6. Patient 6	143
5.7. Patient 7	146
5.8. Patient 8	148
5.9. Patient 9	151
5.10. Patient 10	153
5.11. Patient 11	156
5.12. Patient 12	158
6. Résultats de la population étudiée	160
6.1. Résultats qualitatifs J0-J1, M1 et M3	160
6.2. Résultats quantitatifs moyens	162
6.3. Résultats quantitatifs moyens pour les 5 patients ayant terminé le protocole	162
6.4. Symptomatologie	163
6.5. Diagnostic à l'entretien clinique apparaissant en cours de protocole	164
6.6. Date d'apparition	165
6.7. Qualité de vie	166
6.8. Fonctions cognitives	166
7. Thérapeutique	167
7.1. Thérapeutique médicamenteuse	167
7.2. Thérapeutique non médicamenteuse	168
Partie 5 : Discussion	169
1. Comparaison aux données de la littérature	170
1.1. Effets psychiatriques mineurs : les signes d'imprégnation	170
1.2. Les symptômes d'alarme	170
1.3. Accidents majeurs	171
1.4. Facteurs de risque	173
1.5. Aspects évolutifs	176
1.6. Prise en charge	176
2. Corticoïdes et qualité de vie	179
2.1. Définition de la qualité de vie selon l'OMS	179
2.2. Qualité de vie en médecine	180
2.3. Evaluation de la qualité de vie dans notre étude	180
3. Protocole	181
3.1. Collaboration interdisciplinaire	181
3.2. Méthodologie générale de la recherche	181
3.3. Population étudiée	182
3.4. Symptomatologie clinique présentée après introduction des corticoïdes	182
3.5. Organisation des différentes évaluations	182
3.6. Outils d'étude	184
4. Limites observées de l'étude	193
4.1. Pour le protocole	193
4.2. Pour le patient	194

4.3. Pour l'équipe médicale de médecine interne.....	194
4.4. Pour le psychiatre évaluateur	195
5. Modifications du protocole depuis la fin de l'étude préliminaire, et à venir.....	195
5.1. Procédure d'inclusion des patients.....	195
5.2. Protocole d'étude	196
5.3. Technique d'étude	197
6. Conséquences sur la prise en charge des patients.....	198
6.1. Protocole de prise en charge proche de l'interféron	198
6.2. Validation d'un outil structuré spécifique	199
6.3. Education thérapeutique	199
6.4. Observance du traitement	200
Conclusion.....	201
Liste des figures.....	207
Liste des tableaux.....	208
Annexes	209
Liste des annexes	210
Bibliographie	240
Serment médical	249

Liste des figures

Figure 1: Le système limbique	63
Figure 2: L'hypophyse	64
Figure 3: Organisation fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	69
Figure 4: Les 3 phases du stress	74
Figure 5: Catégories socioprofessionnelles selon l'INSEE	124

Liste des tableaux

Tableau 1: Troubles psychiatriques associés à une hépatite C chronique avec ou sans traitement par IFN.....	29
Tableau 2: Principaux glucocorticoïdes utilisés par voie générale	49
Tableau 3 : Bilan pré-corticothérapie proposé par le collège national des enseignants en rhumatologie	57
Tableau 4: Surveillance lors d'une corticothérapie prolongée	60
Tableau 5: Données recueillies	119
Tableau 6: Entretiens effectués pour chaque patient	123
Tableau 7: Motif d'hospitalisation et diagnostic somatique	125
Tableau 8: Molécule administrée	126
Tableau 9: Dosage des corticoïdes (mg) / poids (kg).....	127
Tableau 10: Représentation 3D de l'évolution des posologies.....	128
Tableau 11: Antécédents psychiatriques.....	129
Tableau 12: Traitements psychotropes à J0.....	130
Tableau 13: Résultats patient 1.....	133
Tableau 14: Résultats patient 2.....	135
Tableau 15: Résultats patient 3.....	137
Tableau 16: Résultats patient 4.....	140
Tableau 17: Résultats patient 5.....	142
Tableau 18: Résultats patient 6.....	145
Tableau 19: Résultats patient 7.....	147
Tableau 20: Résultats patient 8.....	150
Tableau 21: Résultats patient 9.....	152
Tableau 22: Résultats patient 10.....	155
Tableau 23: Résultats patient 11.....	157
Tableau 24: Résultats patient 12.....	159
Tableau 25: Diagnostics au MINI	160
Tableau 26: Diagnostics de l'entretien psychiatrique	161
Tableau 27: Résultats quantitatifs moyens.....	162
Tableau 28: Résultats quantitatifs pour les 5 patients ayant fini l'étude	162
Tableau 29: Symptomatologie repérée lors de l'étude	163
Tableau 30: Diagnostics psychiatriques	164
Tableau 31: Date d'apparition des troubles.....	165
Tableau 32: Modification des psychotropes	168

Annexes

Liste des annexes

Annexe 1: Informations aux équipes	211
Annexe 2: Données d'inclusion	213
Annexe 3: SF-36	215
Annexe 4: GHQ-28.....	217
Annexe 5: YMRS.....	219
Annexe 6: MINI modules A, C, D	221
Annexe 7: HAM-D.....	224
Annexe 8: UKU.....	227
Annexe 9: MoCA	235
Annexe 10: EGF.....	236
Annexe 11: Evaluation somaticien	237
Annexe 12: Observation psychiatrie de liaison	238
Annexe 13: Résumé de la thèse du Dr Berramdane	239

Annexe 1: Informations aux équipes

INFORMATIONS AUX EQUIPES SOIGNANTES DE MEDECINE INTERNE DU CHU DE NANTES.

CONCERNANT LE PROJET D'ETUDE SOUTENU PAR LE Pr HAMIDOU ET LE Pr VANELLE:

« TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES INDUITS PAR LA CORTICOTHERAPIE »

Date de début : 12/01/11

INTRODUCTION :

Nous sollicitons votre concours pour une étude dont l'objectif principal est d'identifier la prévalence des effets neuropsychiatriques apparaissant lors d'une corticothérapie. Ce travail permettrait le repérage précoce de la symptomatologie ainsi qu'une meilleure prévention d'effets indésirables graves.

VOTRE PARTICIPATION :

Avant toute introduction de corticoïdes (J0-J1) ou augmentation notable sur posologie basale :

→ Contacter le XXXXX (entre 8h30 et 16h) pour organiser une évaluation par Alban RICOUX.

PROTOCOLE :

1. Modalités de déroulement

- Lieu : les 3 unités d'hospitalisation de médecine interne (7°est U1 et U2, 7°sud U1)
- Début des évaluations : 12/01/11
- Investigateur : Alban Ricoux, interne dans le service de Psychiatrie de Liaison / E.C.T. – rT.M.S. (Pr VANELLE) du Pôle Universitaire d'Addictologie et de Psychiatrie (Pr VENISSE)
- Modalités : recueil des données par un entretien avec le patient, dans l'unité, avant la mise en place de la corticothérapie, complété par la consultation des dossiers médical et infirmier (temps de passation estimé : 1h)
- Entretien à M1, M3, M6 en externe

2. Données recueillies auprès du patient

- Données sociodémographiques (âge sexe, activité professionnelle...)
- Données médicales (motif d'hospitalisation, diagnostic, indication du traitement, voie d'administration, molécule...)
- Auto et hétéro-questionnaires

3. Sujets inclus

- Tous les entrants des différentes unités
- > ou = 18 ans
- Indication de corticothérapie
- Maîtrisant la langue française
- Donnant leur accord pour participer

4. Sujets exclus

- < 18 ans
- Refus de participer
- Impossibilité majeure pour le patient de participer

CONCLUSION :

Les résultats vous seront exposés et commentés, une fois l'étude terminée.

Pour tout renseignement, vous pouvez contacter : Alban RICOUX au 46 391

Nous vous remercions vivement de votre coopération.

Annexe 2: Données d'inclusion

Données d'inclusion :	
Rang d'admission :	
Sexe :	M/F
Age :	
Inclusion :	
Exclusion :	Age<18 Refus de participation
Impossibilité majeure de participation, pour des raisons :	Somatiques Linguistiques Cognitives
Non Inclus : Probleme organisationnel, preciser : Autre, préciser :	
Observation :	
Données socio-démographiques :	
Ville d'habitation :	
Nationalité :	F/autre
Situation familiale :	Mariage Vie maritale Celibat Divorcé Veuvage
Enfant(s) :	
Niveau de scolarité :	Aucun diplôme Niveau collège, classe, BEPC Niveau lycée, classe Bac BTS/DUT/DEUG (Bac+2) Diplome d'étude supérieures ou universitaire
Catégorie socioprofessionnelle :	Agriculteur Artisan/commerçant Chef d'entreprise (>10 employés) Ingénieur ou cadre Employé et assimilé Ouvrier assimilé Profession intermediaire
Données somatiques :	
Presence d'un medecin traitant :	
Unité d'hospitalisation :	Medecine Interne : U1, U2, U3
Diagnostic somatique principal :	

Date d'entrée :	
Date de sortie :	
Molécule administrée :	
Dosage :	
Voie :	
Poids patient :	
Taille patient :	
Dosage/poids :	
ATCD de corticothérapie :	Raison similaire Autre Durée Dosage Voie Effets neuropsychiatriques rapportés
Données psychiatriques :	
ATCD psychiatrique/psychologique :	OUI/NON Hospitalisation Suivi Traitement Type d'ATCD ATCD familial
Actuellement : Suivi psychiatrique/psychologique : Traitement psychotrope : Antidépresseur Anxiolytique Neuroleptique/antipsychotique Thymorégulateur Hypnotique	OUI/NON OUI/NON
Sp : MINI item ABD heteroq YMRS hetero HAMD hetero Qualité de vie : SF 36 autoq GHQ 28 autoq Impression globale : EGF heteroq EVA patient, somaticien, psychiatre Troubles cognitifs : MOCA Effets secondaires : UKU heteroq Evaluation par le somaticien: Pilosité, Obésité Faciotronculaire, HTA...	

Annexe 3: SF-36

Questionnaire de santé SF36

Comment répondre

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

Date

Identification

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la réponse de votre choix)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
À peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (entourez la réponse de votre choix)

Nulle	1
Très faible	2
Faible	3
Moyenne	4
Grande	5
Très grande	6

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? (entourez la réponse de votre choix)

Pas du tout	1
Un petit peu	2
Moyennement	3
Beaucoup	4
Enormément	5

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (entourez la réponse de votre choix)

En permanence	1
Une bonne partie du temps	2
De temps en temps	3
Rarement	4
Jamais	5

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel. (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

Liste d'activités	Oui, beaucoup limité(e) 1	Oui, un peu limité(e) 2	Non, pas du tout limité(e) 3
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	En permanence 1	Très souvent 2	Souvent 3	Quelque fois 4	Rarement 5	Jamais 6
a. vous vous êtes senti(e) dynamique?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	1	2	3	4	5	6

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

	Totalement vrai 1	Plutôt vrai 2	Je ne sais pas 3	Plutôt fausse 4	Totalement fausse 5
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

Veuillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions. Merci de votre collaboration.
copyright © New England Medical Center Hospitals, Inc., 1993 All rights reserved. (IQOLA SF-36 French (France) Version 1.3)

Annexe 4: GHQ-28

QUESTIONNAIRE DE SANTÉ
(GENERAL HEALTH QUESTIONNAIRE)

GHQ-28

D.P. GOLDBERG

Traduction française : W. BETTSCHART et M. BOLOGNINI

Révision : P. PARIENTE, I.D. GUELFÉ et M. SMITH

NOM PRÉNOM

SEXE ☐ AGE ☐ DATE ☐

Veillez lire ce qui suit avec attention :

Nous aimerions savoir si vous avez eu des problèmes médicaux et comment, d'une manière générale, vous vous êtes porté(e) ces dernières semaines.

Veillez répondre à toutes les questions, en entourant la réponse qui vous semble correspondre le mieux à ce que vous ressentez.

Rappelez-vous que nous désirons obtenir des renseignements sur les problèmes actuels et récents, et non pas ceux que vous avez pu avoir dans le passé.

Il est important que vous essayiez de répondre à toutes les questions.

Merci beaucoup de votre aide.

Récemment

- | | | | | |
|---|---|--|---|---|
| 1. Vous êtes-vous senti(e) parfaitement bien et en bonne santé ? | ☐ mieux que d'habitude | ☐ comme d'habitude | ☐ moins bien que d'habitude | ☐ beaucoup moins bien que d'habitude |
| 2. Avez-vous éprouvé le besoin d'un bon remontant ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 3. Vous êtes-vous senti(e) à plat et pas dans votre assiette ("mal fichu(e)") ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 4. Vous êtes-vous senti(e) malade ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 5. Avez-vous eu des douleurs à la tête ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 6. Avez-vous eu une sensation de serrement ou de tension dans la tête ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 7. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ou des frissons ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 8. Avez-vous manqué de sommeil à cause de vos soucis ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 9. Avez-vous eu de la peine à rester endormi(e) ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 10. Vous êtes-vous senti(e) constamment tendu(e) ou "stressé(e)" ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 11. Vous êtes-vous senti(e) irritable et de mauvaise humeur ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 12. Avez-vous été effrayé(e) et pris(e) de panique sans raison valable ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 13. Vous êtes-vous senti(e) dépassé(e) par les événements ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |
| 14. Vous êtes-vous senti(e) continuellement énérvé(e) ou tendu(e) ? | ☐ pas du tout | ☐ pas plus que d'habitude | ☐ un peu plus que d'habitude | ☐ bien plus que d'habitude |

15. Avez-vous réussi à rester actif(ve) et occupé(e) ?	☐ plus que d'habitude	☐ comme d'habitude	☐ moins que d'habitude	☐ bien moins que d'habitude
16. Avez-vous mis plus de temps à faire les choses habituelles ?	☐ moins de temps que d'habitude	☐ autant que d'habitude	☐ plus que d'habitude	☐ beaucoup plus de temps que d'habitude
17. Avez-vous eu le sentiment que dans l'ensemble vous faisiez bien les choses ?	☐ mieux que d'habitude	☐ aussi bien que d'habitude	☐ moins bien que d'habitude	☐ beaucoup moins bien que d'habitude
18. Avez-vous été satisfait(e) de la façon dont vous avez fait votre travail ?	☐ plus satisfait(e)	☐ comme d'habitude	☐ moins satisfait(e) que d'habitude	☐ bien moins satisfait(e)
19. Avez-vous eu le sentiment de jouer un rôle utile dans la vie ?	☐ plus que d'habitude	☐ comme d'habitude	☐ moins utile que d'habitude	☐ bien moins utile
20. Vous êtes-vous senti(e) capable de prendre des décisions ?	☐ plus que d'habitude	☐ comme d'habitude	☐ moins capable que d'habitude	☐ bien moins capable
21. Avez-vous été capable d'apprécier vos activités quotidiennes normales ?	☐ plus que d'habitude	☐ comme d'habitude	☐ moins que d'habitude	☐ bien moins que d'habitude
22. Vous êtes-vous considéré(e) comme quelqu'un qui ne valait rien ?	☐ pas du tout	☐ pas plus que d'habitude	☐ plus que d'habitude	☐ bien plus que d'habitude
23. Avez-vous eu le sentiment que la vie est totalement sans espoir ?	☐ pas du tout	☐ pas plus que d'habitude	☐ plus que d'habitude	☐ bien plus que d'habitude
24. Avez-vous eu le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue ?	☐ pas du tout	☐ pas plus que d'habitude	☐ plus que d'habitude	☐ bien plus que d'habitude
25. Avez-vous pensé à la possibilité de vous supprimer ?	☐ certainement pas	☐ je ne pense pas	☐ m'a traversé l'esprit	☐ oui certainement
26. Avez-vous pensé que parfois vous n'arriviez à rien parce que vos nerfs étaient à bout ?	☐ pas du tout	☐ pas plus que d'habitude	☐ plus que d'habitude	☐ bien plus que d'habitude
27. Vous est-il arrivé de souhaiter être mort(e) et loin de tout ça ?	☐ pas du tout	☐ pas plus que d'habitude	☐ plus que d'habitude	☐ bien plus que d'habitude
28. Est-ce que l'idée de vous supprimer réapparaissait continuellement dans votre esprit ?	☐ certainement pas	☐ je ne pense pas	☐ m'a traversé l'esprit	☐ oui certainement

Annexe 5: YMRS

3. Échelle de manie de Young¹⁰

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 cela 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 hypersexuel 4. Agissements sexuels manifestes (envers les patients, les membres de l'équipe ou de 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 moments 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 moments ; prolifération de moments 3. Soutenu ; augmentation constante du débit ou de la quantité ; difficile à interrompre 4. Sous pression ; impossible à interrompre ; discours soutenu	X
7.	LANGAGE – TROUBLE 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	X
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 moments ; sur la défensive 2. Exigeant ; fait des menaces dans le service 3. Menace l'évaluateur ; crie ; évaluation difficile 4. Agressif physiquement ; destructeur ; évaluation impossible	X
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	X
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 6: MINI modules A, C, D

ANNEXE

MODULES DU MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (M.I.N.I.)

A. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR			
A1	Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) particulièrement triste, câblard(e), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la journée, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI 1
A2	Au cours des deux dernières semaines, aviez-vous presque tout le temps le sentiment de n'avoir plus goût à rien, d'avoir perdu l'intérêt ou le plaisir pour les choses qui vous plaisent habituellement ?	NON	OUI 2
A1 OU A2 SONT-ELLES COTEES OUI ?		→ NON	OUI
A3	Au cours de ces deux dernières semaines, lorsque vous vous sentiez déprimé(e) et/ou sans intérêt pour la plupart des choses :		
a	Votre appétit a-t-il notablement changé, ou avez-vous pris ou perdu du poids sans en avoir l'intention ? (variation au cours du mois de $\pm 5\%$, c. à d. $\pm 3,5$ kg / ± 8 lbs., pour une personne de 65 kg / 120 lbs.) COTER OUI, SI OUI A L'UN OU L'AUTRE	NON	OUI 3
b	Aviez-vous des problèmes de sommeil presque toutes les nuits (endormissement, réveils nocturnes ou précoces, dormir trop) ?	NON	OUI 4
c	Parliez-vous ou vous déplaçiez-vous plus lentement que d'habitude, ou au contraire vous sentiez-vous agité(e), et aviez-vous du mal à rester en place, presque tous les jours ?	NON	OUI 5
d	Vous sentiez-vous presque tout le temps fatigué(e), sans énergie, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI 6
e	Vous sentiez-vous sans valeur ou coupable, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI 7
f	Aviez-vous du mal à vous concentrer ou à prendre des décisions, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI 8
g	Avez-vous eu à plusieurs reprises des idées noires comme penser qu'il vaudrait mieux que vous soyez mort(e), ou avez-vous pensé à vous faire du mal ?	NON	OUI 9
A4	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN A3 ? (ou 4 si A1 OU A2 EST COTEE NON) SI LE PATIENT PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR ACTUEL :	NON	OUI Episode dépressif majeur actuel
A5a	Au cours de votre vie, avez-vous eu d'autres périodes de deux semaines ou plus durant lesquelles vous vous sentiez déprimé(e) ou sans intérêt pour la plupart des choses et où vous aviez les problèmes dont nous venons de parler ?	→ NON	OUI 10
b	Cette fois ci, avant de vous sentir déprimé(e) et/ou sans intérêt pour la plupart des choses, vous sentiez-vous bien depuis au moins deux mois ?	NON	OUI 11
A5b EST-ELLE COTEE OUI ?		NON	OUI Episode dépressif majeur passé

13

C. RISQUE SUICIDAIRE

Au cours du mois écoulé, avez-vous :

C1	Pensé qu'il vaudrait mieux que vous soyez mort(e), ou souhaité être mort(e) ?	NON	OUI	1
C2	Voulu vous faire du mal ?	NON	OUI	2
C3	Pensé à vous suicider ?	NON	OUI	3
C4	Etabli la façon dont vous pourriez vous suicider ?	NON	OUI	4
C5	Fait une tentative de suicide ?	NON	OUI	5
C6	Au cours de votre vie, Avez-vous déjà fait une tentative de suicide ?	NON	OUI	6
Y A-T-IL AU MOINS UN OUI CI-DESSUS		NON	OUI	
SI OUI, SPECIFIER LE NIVEAU DU RISQUE SUICIDAIRE COMME CI-DESSOUS :		Risque suicidaire actuel :		
C1 ou C2 ou C6 = OUI : LEGER		Léger	☐	
C3 ou (C2 + C6) = OUI : MOYEN		Moyen	☐	
C4 ou C5 ou (C3 + C6) = OUI : ELEVE		Élevé	☐	

D. EPISODE (HYPO-)MANIAQUE

D1a	Avez-vous déjà eu une période où vous vous sentiez tellement exalté(e) ou plein(e) d'énergie que cela vous a posé des problèmes, ou que des personnes de votre entourage ont pensé que vous n'étiez pas dans votre état habituel ? NE PAS PRENDRE EN COMPTE LES PERIODES SURVENANT UNIQUEMENT SOUS L'EFFET DE DROGUES OU D'ALCOOL. SI LE PATIENT NE COMPREND PAS LE SENS D'EXALTE OU PLEIN D'ENERGIE, EXPLIQUER COMME SUIV : Par exalté ou plein d'énergie, je veux dire être excessivement actif, excité, extrêmement motivé ou créatif ou extrêmement impulsif.	NON	OUI	1
b	SI OUI, Vous sentez-vous, en ce moment, exalté(e) ou plein(e) d'énergie ?	NON	OUI	2
D2a	Avez-vous déjà eu une période où vous étiez tellement irritable que vous en arriviez à insulter les gens, à hurler, voire même à vous battre avec des personnes extérieures à votre famille ? NE PAS PRENDRE EN COMPTE LES PERIODES SURVENANT UNIQUEMENT SOUS L'EFFET DE DROGUES OU D'ALCOOL.	NON	OUI	3
b	SI OUI, Vous sentez-vous excessivement irritable, en ce moment ?	NON	OUI	4

D1a OU D2a SONT-ELLES COTÉES OUI ?		→ NON	OUI	
D3 SI D1b OU D2b = OUI : explorer seulement l'épisode actuel SI D1b ET D2b = NON : explorer l'épisode le plus grave Lorsque vous vous sentiez exalté(e), plein d'énergie / irritable :				
a	Aviez-vous le sentiment que vous auriez pu faire des choses dont les autres seraient incapables, ou que vous étiez quelqu'un de particulièrement important ?	NON	OUI	5
b	Aviez-vous moins besoin de sommeil que d'habitude (vous sentiez-vous reposé(e) après seulement quelques heures de sommeil ?)	NON	OUI	6
c	Parliez-vous sans arrêt ou si vite que les gens avaient du mal à vous comprendre ?	NON	OUI	7
d	Vos pensées défilaient-elles si vite dans votre tête que vous ne pouviez pas bien les suivre ?	NON	OUI	8
e	Étiez-vous si facilement distrait(e) que la moindre interruption vous faisait perdre le fil de ce que vous faisiez ou pensiez ?	NON	OUI	9
f	Étiez-vous tellement actif(ve), ou aviez-vous une telle activité physique, que les autres s'inquiétaient pour vous ?	NON	OUI	10
g	Aviez-vous tellement envie de faire des choses qui vous paraissaient agréables ou tentantes que vous aviez tendance à en oublier les risques ou les difficultés qu'elles auraient pu entraîner (faire des achats inconsidérés, conduire imprudemment, avoir une activité sexuelle inhabituelle) ?	NON	OUI	11
Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN D3 OU 4 SI D1a = NON (épisode passé) OU D1b = NON (épisode actuel) ?		→ NON	OUI	
D4 Les problèmes dont nous venons de parler ont-ils déjà persisté pendant au moins une semaine et ont-ils entraîné des difficultés à la maison, au travail/à l'école ou dans vos relations avec les autres ou avez-vous été hospitalisé(e) à cause de ces problèmes ? COTER OUI, SI OUI A L'UN OU L'AUTRE		NON	OUI	12
D4 EST-ELLE COTÉE NON ?		NON OUI Épisode hypomaniaque Actuel ☐ Passé ☐		
SI OUI, SPECIFIER SI L'ÉPISODE EXPLORÉ EST ACTUEL OU PASSÉ				
D4 EST-ELLE COTÉE OUI ?		NON OUI Épisode maniaque Actuel ☐ Passé ☐		
SI OUI, SPECIFIER SI L'ÉPISODE EXPLORÉ EST ACTUEL OU PASSÉ				

Annexe 7: HAM-D

Nom :	Étiquettes du patient
Prénom :	
Date de naissance :	
Service :	
Hôpital/Centre MPR :	
Examineur :	
Date du jour :	

Échelle d'Hamilton (hétéro-évaluation)

B

Grille d'évaluation (HAM-D-21)

Pour chacun des items choisir la définition qui caractérise le mieux le malade et écrire dans la case la note correspondante.

- | | |
|---|--|
| <p>1] Humeur dépressive :
(tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation) ☐</p> <p>0 Absent</p> <p>1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet</p> <p>2 Ces états affectifs sont signalés verbalement et spontanément</p> <p>3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement : par exemple par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer</p> <p>4 Le sujet ne communique pratiquement que ces états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales</p> | <p>3] Suicide ☐</p> <p>0 Absent</p> <p>1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue</p> <p>2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même</p> <p>3 Idées ou geste de suicide</p> <p>4 Tentatives de suicide (côté 4 toute tentative sérieuse)</p> |
| <p>2] Sentiments de culpabilité ☐</p> <p>0 Absent</p> <p>1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens</p> <p>2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou sur des actions condamnables</p> <p>3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité</p> <p>4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes</p> | <p>4] Insomnie du début de la nuit ☐</p> <p>0 Pas de difficulté à s'endormir</p> <p>1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir : par exemple de mettre plus d'une demi-heure</p> <p>2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir</p> <p>5] Insomnie du milieu de la nuit ☐</p> <p>0 Pas de difficulté</p> <p>1 Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit</p> <p>2 Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit, sauf pour uriner)</p> <p>6] Insomnie du matin ☐</p> <p>0 Pas de difficulté</p> <p>1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort</p> <p>2 Incapable de se rendormir s'il se lève</p> |

- 7] **Travail et activités** ☐
- 0 Pas de difficulté
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque)
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
À l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins trois heures par jour à des activités, aide aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle)
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.
À l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune activité, que les tâches de routine de la salle ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé
- 8] **Ralentissement : (lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice)** ☐
- 0 Langage et pensée normaux
- 1 Léger ralentissement à l'entretien
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien
- 3 Entretien difficile
- 4 Stupeur
- 9] **Agitation** ☐
- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille
- 4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres
- 10] **Anxiété psychique** ☐
- 0 Aucun trouble
- 1 Tension subjective et irritabilité
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage
- 4 Peurs exprimées sans qu'on pose des questions
- 11] **Anxiété somatique :**
Concomitants physiques de l'anxiété tels que :
- Gastro-intestinaux (bouche sèche, troubles digestifs, diarrhée, coliques, éructations)
 - Cardiovasculaire (palpitations, céphalées)
 - Respiratoires (hyper ventilation, soupirs)
 - Pollakiurie
 - Transpiration
- 0 Absente
- 1 Discrète
- 2 Moyenne
- 3 Grave
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle
- 12] **Symptômes somatiques gastro-intestinaux** ☐
- 0 Aucun
- 1 Perte d'appétit, mais mange sans être poussé par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitation du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicament intestinaux ou gastriques
- 13] **Symptômes somatiques généraux** ☐
- 0 Aucun
- 1 Lourdeurs dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité
- 2 Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net
- 14] **Symptôme génitaux tels que ; perte de la libido, troubles menstruels** ☐
- 0 Absent
- 1 Légers
- 2 Graves
- 15] **Hypochondrie** ☐
- 0 Absente
- 1 Attention concentrée sur son propre corps
- 2 Préoccupations sur sa santé
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques

16] Perte de poids :
(coter soit A, soit B)

☐

- A (d'après les dires du malade)
- 0 Pas de perte de poids
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle
- 2 Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet)
- B (appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées)
- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine
- 2 Plus de 1 Kg de perte de poids par semaine

17] Prise de conscience

☐

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade
- 1 Reconnaît qu'il est malade, mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade

Total des 17 premiers items

18] Variations dans la journée

☐

- A Noter si les symptômes sont plus marqués dans la matinée ou la soirée. S'il n'y a pas de variations diurnes, indiquer : aucune.

Aucune ☐

Plus marqués le matin ☐

Plus marqués l'après-midi ☐

- B Quand il y a une variation diurne, indiquer la sévérité de la variation. Indiquer "Aucune" s'il n'y a pas de variation.

- 0 Aucune
- 1 Légère
- 2 Importante

Inscrire dans la case la note 18 B.

19] Dépersonnalisation et déréalisation :
(par exemple que le monde n'est pas réel : idées de négation)

☐

- 0 Absente
- 1 Légère
- 2 Moyenne
- 3 Grave
- 4 Entraînant une incapacité fonctionnelle

20] Symptômes délirants :
(persécutifs)

☐

- 0 Aucun
- 1 Soupçonneux
- 2 Idées de référence
- 3 Idées délirantes de référence et de persécution

21] Symptômes obsessionnels et compulsifs

☐

- 0 Absents
- 1 Légers
- 2 Graves

Total des 21 items

Annexe 8: UKU

ÉCHELLE D'ÉVALUATION UKU DES EFFETS SECONDAIRES THE UKU SIDE EFFECT RATING SCALE

1. EFFETS SECONDAIRES PSYCHIQUES

1.1. Difficultés de concentration (concentration impaired)

Difficultés à se concentrer, à rassembler ses idées ou à maintenir l'attention.

- ☐ 0 Difficultés de concentration absentes ou doute.
- ☐ 1 Le patient doit faire plus d'efforts que d'habitude pour rassembler ses idées, mais sans que cela le gêne apparemment.
- ☐ 2 Les difficultés de concentration sont suffisamment prononcées pour qu'elles gênent le patient dans sa vie de tous les jours.
- ☐ 3 Les difficultés de concentration du patient apparaissent clairement au cotuteur au cours de l'entretien.

1.2. Asthénie, fatigue et fatigabilité accrue (Asthenia, fatigue)

Le patient ressent de la fatigue et un manque d'endurance. L'évaluation se fonde sur les affirmations du patient.

- ☐ 0 Fatigue nulle ou doute.
- ☐ 1 Le patient se fatigue plus facilement que d'habitude, mais ne doit pas se reposer plus que d'habitude au cours de la journée.
- ☐ 2 Le patient doit se reposer de temps en temps au cours de la journée, à cause de sa fatigue.
- ☐ 3 Il doit se reposer pendant la plus grande partie de la journée, à cause de la fatigue.

1.3. Somnolence, sédation (somnolence, sédation excessive)

Diminution de la capacité de demeurer éveillé au cours de la journée.

L'évaluation s'appuie sur les signes cliniques relevés au cours de l'entretien.

- ☐ 0 Somnolence absente ou doute
- ☐ 1 Légèrement somnolent/assoupi d'après l'expression du visage et de l'élocution.
- ☐ 2 Somnolent/assoupi de façon plus marquée. Le patient bâille et tend à s'assoupir lorsque la conversation marque une pause.
- ☐ 3 Difficultés à maintenir le patient éveillé ou à le réveiller.

1.4. Troubles de la mémoire (Amnesia, Memory impairment)

Diminution de la fonction mnésique. L'évaluation doit être indépendante des difficultés de concentration.

- ☐ 0 Troubles de la mémoire nuls ou doute.
- ☐ 1 Sentiment léger subjectif de baisse de la mémoire par rapport à l'état habituel du patient, mais sans conséquences gênantes.
- ☐ 2 L'affaiblissement de la mémoire gêne le patient et/ou on en observe des signes légers au cours de l'entretien.
- ☐ 3 Au cours de l'entretien, le patient montre des signes évidents de perte de mémoire (signe clinique).

1.5. Dépression (depression)

Expressions à la fois verbales et non verbales indiquant que le patient ressent de la tristesse, de la dépression, de la mélancolie, du désespoir, un sentiment d'incapacité, avec éventuellement des tendances suicidaires.

- ☐ 0 Humeur neutre ou euphorique.
- ☐ 1 L'humeur du patient est légèrement plus déprimée et triste que d'habitude, mais le patient trouve toujours que la vie vaut la peine d'être vécue.
- ☐ 2 L'humeur du patient est nettement déprimée et il peut exister des expressions non verbales de désespoir et/ou de souhaits de mort, mais le patient n'élabore guère de plans définis de suicide.
- ☐ 3 Les expressions verbales et non verbales de désespoir et de tristesse du patient sont importantes et/ou il y a toute probabilité que le patient envisage de se suicider.

1.6. Tension, agitation intérieure (nervousness)
Impossibilité de se détendre, impatience nerveuse.
Cet item doit être évalué en fonction des antécédents du patient et doit être distingué de l'akathisie (item 2.6).

- ☐ 0 Tension/impatience nerveuse absente ou doute.
- ☐ 1 Le patient indique qu'il est légèrement tendu et agité, mais sans que ceci gêne son fonctionnement.
- ☐ 2 Tension et agitation internes considérables sans qu'elles soient suffisamment intenses ou constantes pour influencer de façon marquée la vie quotidienne du patient.
- ☐ 3 Le patient ressent une tension ou une impatience tellement importante que sa vie de tous les jours s'en ressent nettement.

1.7. Augmentation de la durée de sommeil
(Increased duration of sleep)
Il s'agit d'une augmentation de la durée du sommeil. L'évaluation doit se fonder sur la moyenne du temps de sommeil des trois dernières nuits par rapport à l'état habituel du patient avant sa maladie.

- ☐ 0 Diminution nulle de la durée du sommeil ou doute.
- ☐ 1 Dort jusqu'à deux heures de moins que d'habitude.
- ☐ 2 Dort jusqu'à trois heures de moins que d'habitude.
- ☐ 3 Dort plus de trois heures de moins que d'habitude.

1.8. Augmentation de l'activité onirique (dreaming abnormal)
L'évaluation se fait indépendamment des contenus oniriques. Elle se fonde sur la moyenne des trois nuits précédentes, par rapport à l'activité onirique habituelle avant la maladie.

- ☐ 0 Modification nulle de l'activité onirique ou doute.
- ☐ 1 Activité onirique légèrement augmentée, sans pour autant qu'elle dérange le sommeil nocturne.
- ☐ 2 Augmentation prononcée de l'activité onirique.
- ☐ 3 Augmentation très prononcée de l'activité onirique.

1.9. Indifférence émotionnelle (apathy)
Appauvrissement de l'empathie du patient, amenant à une attitude apathique.

- ☐ 0 Indifférence émotionnelle nulle ou doute.
- ☐ 1 Léger appauvrissement de l'empathie du patient.
- ☐ 2 Indifférence émotionnelle évidente.
- ☐ 3 Indifférence prononcée au point que le sujet se comporte de façon apathique vis-à-vis de son entourage.

2. EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES

2.1. Dystonie (dystonia)

Formes aiguës de dystonie sous l'aspect de contractions toniques localisées à un ou plusieurs groupes musculaires, surtout du visage, de la langue et/ou du cou. L'évaluation se fonde sur les 72 heures qui précèdent l'examen.

- ☐ 0 Dystonie nulle ou doute.
- ☐ 1 Spasmes très légers et de courte durée qui affectent par exemple les muscles de la mâchoire ou du cou.
- ☐ 2 Contractions plus marquées de plus longue durée et/ou de localisation plus étendue.
- ☐ 3 Formes très marquées, par exemple crises oculogyres ou opisthotonos.

2.2. Rigidité (hypertonia)

Augmentation du tonus musculaire de nature uniforme et générale. Celle-ci est jugée à partir d'une résistance uniforme et constante aux mouvements passifs des membres. On accordera une attention particulière aux muscles correspondant aux articulations du coude et de l'épaule.

- ☐ 0 Rigidité nulle ou doute.
- ☐ 1 Légère rigidité au niveau du cou, des épaules et des extrémités. Il doit être possible d'observer la rigidité par la résistance aux mouvements passifs des articulations du coude.
- ☐ 2 Rigidité moyenne, mise en évidence par la résistance aux mouvements passifs des articulations du coude par exemple.
- ☐ 3 Rigidité très marquée

2.3. Hypokinésie/akinésie (hypokinesia)

Mouvements lents (bradykinésie), expressivité réduite du visage, diminution du balancement des bras, réduction de la longueur des pas, pouvant aller jusqu'à l'arrêt total des mouvements (akinésie).

- ☐ 0 Hypokinésie nulle ou doute.
- ☐ 1 Motricité légèrement diminuée, par exemple balancement des bras légèrement diminué lors de la marche ou diminution légère de l'expression du visage.
- ☐ 2 Diminution plus nette de la mobilité, par exemple démarche lente.
- ☐ 3 Diminution plus nette de la mobilité, s'approchant de – ou allant jusqu'à – l'akinésie, c'est-à-dire masque parkinsonien et/ou réduction très nette de la longueur des pas.

2.4. Hyperkinésie (hyperkinesia)

Mouvements involontaires qui affectent le plus souvent la sphère oro-faciale sous la forme du syndrome dit bucco-linguo-masticateur, mais qui se focalisent aussi souvent aux extrémités, surtout aux doigts, plus rarement à la musculature du corps et du système respiratoire. Cet item comprend l'hyperkinésie aussi bien initiale que tardive.

- ☐ 0 Hyperkinésie absente ou doute.
- ☐ 1 Hyperkinésie légère, n'apparaissant que périodiquement.
- ☐ 2 Hyperkinésie modérée, présente la plupart du temps.
- ☐ 3 Hyperkinésie grave présente de manière presque permanente avec, par exemple, protrusion marquée de la langue, accès d'ouverture de la bouche, hyperkinésie faciale, avec ou sans atteinte des extrémités.

2.5. Tremblements (tremor)

Cet item comprend toutes les formes de tremblement.

- ☐ 0 Tremblement absent ou doute.
- ☐ 1 Tremblement léger, ne gênant pas le patient.
- ☐ 2 Tremblement net, gênant le patient; l'amplitude du tremblement des doigts ne dépasse pas 3 cm.
- ☐ 3 Tremblement net avec une amplitude de plus de 3 cm (incontrôlable par le patient).

2.6. Akathisie (Hyperkinesia-akathisia)

Sentiment subjectif et signes objectifs d'instabilité musculaire, particulièrement aux extrémités inférieures, si bien qu'il est difficile au patient de rester assis. L'évaluation se fonde sur des signes cliniques observés au cours de l'entretien, ainsi que sur ce que dit le malade.

- ☐ 0 Akathisie nulle ou doute.
- ☐ 1 Légère akathisie, mais le patient n'éprouve aucune difficulté à se tenir tranquille.
- ☐ 2 Akathisie modérée. Le patient parvient toutefois à rester assis au cours de l'entretien, mais au prix d'un effort.
- ☐ 3 L'akathisie oblige le patient à se lever à plusieurs reprises au cours de l'entretien.

2.7. Convulsions (convulsions)

Seules les crises tonico-cloniques généralisées (Grand-Mal) sont enregistrées ici.

- ☐ 0 Aucune crise.
- ☐ 1 Une seule crise au cours des six derniers mois.
- ☐ 2 Deux ou trois crises au cours des six derniers mois.
- ☐ 3 Plus de trois crises au cours des six derniers mois.

2.8. Paresthésies (paresthesias)

Sensations anormales au niveau de la peau telles que picotements, fourmillements, sensations de brûlure.

- ☐ 0 Paresthésies absentes ou doute.
- ☐ 1 Paresthésies légères mais gênant à peine le patient.
- ☐ 2 Paresthésies nettes et gênant nettement le patient.
- ☐ 3 Paresthésies graves, gênant fortement le patient.

3. EFFETS SECONDAIRES NEUROVÉGÉTATIFS

3.1. Troubles de l'accommodation (abnormal Accomodation)

Difficulté de voir clairement ou distinctement à courte distance (avec ou sans lunettes) malgré une vue claire de loin. Si le patient porte des lunettes à double foyer, sa vue doit être évaluée lorsqu'il regarde au travers du foyer adapté à la vision de près.

- ☐ 0 Pas de difficulté à la lecture de textes ordinaires de journaux.
- ☐ 1 Le patient peut lire un texte de journal, mais ses yeux se fatiguent rapidement et/ou il doit éloigner le journal pour lire.
- ☐ 2 Le patient ne peut pas lire un texte ordinaire de journal, mais réussit encore à lire un texte imprimé en plus gros caractères.
- ☐ 3 Le patient ne peut lire de gros caractères, comme les titres, qu'à l'aide d'une loupe, par exemple.

3.2. Hypersialorrhée (saliva increased) Augmentation spontanée de la salivation.

- ☐ 0 Hypersialorrhée absente ou doute.
- ☐ 1 Nette augmentation de la salivation, sans être gênante.
- ☐ 2 Augmentation gênante de la salivation, le patient éprouve le besoin de cracher ou d'avaler fréquemment sa salive mais ne bave que rarement.
- ☐ 3 Le patient bave fréquemment ou constamment et présente parfois des troubles concomitants de la parole.

3.3. Hyposialorrhée - bouche sèche (dry Mouth) Sécheresse buccale par manque de salive. Elle peut amener le malade à boire davantage, mais doit être distinguée de la soif.

- ☐ 0 Sécheresse buccale absente ou doute.
- ☐ 1 Légère sécheresse buccale, mais non gênante.
- ☐ 2 Sécheresse modérée qui gêne légèrement la vie quotidienne du malade.
- ☐ 3 Sécheresse très prononcée qui perturbe nettement la vie quotidienne du malade.

3.4. Nausées, vomissements (vomiting)

Doivent être évalués à partir des dernières 72 heures.

- ☐ 0 Nausées absentes ou doute.
- ☐ 1 Nausées légères non gênantes.
- ☐ 2 Nausées gênantes, mais sans vomissements.
- ☐ 3 Nausées avec vomissements.

3.5. Diarrhée (Diarrhoea)

Augmentation de la fréquence des défécations et/ou consistance plus fluide des selles.

- ☐ 0 Diarrhée absente ou doute.
- ☐ 1 Diarrhée nette mais non gênante, ne perturbe ni le travail, ni les autres occupations.
- ☐ 2 Diarrhée gênante, le patient doit aller plusieurs fois par jour à la selle et les défécations sont gênantes.
- ☐ 3 Besoin marqué et impérieux de défécation, incontinence menaçante ou réelle, provoque de fréquentes interruptions du travail.

3.6. Constipation (constipation)

Diminution de la fréquence de la défécation et/ou consistance plus ferme des selles.

- ☐ 0 Constipation absente ou doute.
- ☐ 1 Légère constipation, supportable.
- ☐ 2 Constipation plus marquée, qui gêne le patient.
- ☐ 3 Constipation très importante.

3.7. Troubles de la miction (micturition disorder)

Impression de difficulté à commencer à uriner ou résistance à la miction, miction plus faible et/ou de durée plus longue. À évaluer en se fondant sur les 72 dernières heures.

- ☐ 0 Troubles de la miction absents ou doute.
- ☐ 1 Nettement présents, mais supportables.
- ☐ 2 Gênants à cause de la faiblesse de la miction et de sa durée nettement prolongée, sensation de vidange incomplète de la vessie.
- ☐ 3 Rétention urinaire avec volume important d'urines résiduelles et/ou rétention aiguë menaçante ou réelle.

3.8. Polyurie/Polydipsie (Polyuria-Thirst)

Augmentation de la production d'urines provenant d'une fréquence accrue de la miction et de l'émission d'une quantité abondante d'urine à chaque miction, entraînant secondairement une consommation accrue de liquides.

- ☐ 0 Augmentation nulle ou doute.
- ☐ 1 Nettement présente, mais non gênante, le patient urine au maximum une fois par nuit (jeunes patients).
- ☐ 2 Légèrement gênante par suite d'une soif fréquente. Le patient urine deux à trois fois par nuit ou plus d'une fois toutes les deux heures.
- ☐ 3 Très gênante, soit pratiquement constante, le patient urine au moins quatre fois par nuit ou plus souvent qu'une fois par heure.

3.9. Vertiges orthostatiques (Dizziness - Dizziness postural)

Sensation de faiblesse, impression de voile noir, sifflement dans les oreilles, tendances à l'évanouissement lorsque le patient, couché ou assis, se lève.

- ☐ 0 Vertiges absents ou doute.
- ☐ 1 Présence nette mais supportable, ne nécessite pas de prendre des mesures particulières.
- ☐ 2 Gênant, mais le symptôme peut être neutralisé en se levant lentement et/ou par étapes successives.
- ☐ 3 Épisodes menaçants ou réels d'évanouissement malgré les précautions prises au cours du changement de position. Parfois tendance à ce type de vertiges, mais aussi longtemps que le patient reste debout.

3.10. Palpitations/Tachycardie (Palpitations - Tachycardia)

Palpitations, sensation de pulsations cardiaques rapides, fortes et/ou irrégulières dans la poitrine.

- ☐ 0 Symptôme absent ou doute.
- ☐ 1 Nettement présent sans être gênant, crises occasionnelles de courte durée ou plus constantes, sans palpitations marquées.
- ☐ 2 Palpitations gênantes, fréquentes ou constantes, qui inquiètent le patient ou troublent son sommeil nocturne, toutefois sans symptômes concomitants.
- ☐ 3 On craint une véritable tachycardie, par exemple parce que le patient éprouve en même temps une sensation de faiblesse et ressent le besoin de s'étendre ou une dyspnée, une tendance à l'évanouissement ou une précordialgie.

3.11. Augmentation de la sudation (sweating increased)

Concerne l'ensemble du corps et n'est pas localisée aux paumes de la main ou à la plante des pieds.

- ☐ 0 Absente ou doute.
- ☐ 1 Nettement présente mais supportable, une sudation profuse n'apparaissant qu'après un effort important.
- ☐ 2 Gênante, entraîne de fréquents changements de vêtements, sueur profuse après des efforts physiques modérés, par exemple le fait de gravir des escaliers.
- ☐ 3 Crises profuses de transpiration après des efforts physiques légers ou au repos, le patient est constamment mouillé, il doit changer de vêtements plusieurs fois par jour et il doit changer ses vêtements de nuit et/ou ses draps.

4. AUTRES EFFETS SECONDAIRES

4.1. Éruptions cutanées (Rash)

Sur l'échelle d'évaluation de a) à e), les éruptions cutanées sont divisées en :

- a) morbiliformes (maculopapular)
- b) pétéchiales (purpura)
- c) urticariennes (urticaria)
- d) psoriasiformes (psoriasisiform)
- e) inclassables

On utilise la gradation suivante, éruption :

- ☐ 0 Absente ou doute.
- ☐ 1 Localisée à moins de 5% de la surface cutanée, par exemple à la paume des mains.
- ☐ 2 Répartie sur l'ensemble de la peau, mais recouvre moins du tiers de la surface cutanée.
- ☐ 3 Généralisée, c'est-à-dire recouvre plus du tiers de la surface cutanée.

4.2. Prurit (pruritus)

- ☐ 0 Absent ou doute.
- ☐ 1 Prurit léger non gênant.
- ☐ 2 Le prurit est assez prononcé pour gêner le patient. Il peut exister des traces de grattage.
- ☐ 3 Prurit grave gênant beaucoup le patient. Il existe des modifications nettes de la peau dues au fait que le patient se gratte.

4.3. Photosensibilité

Augmentation de la sensibilité aux rayons solaires.

- ☐ 0 Absente ou doute.
- ☐ 1 Légère sans être gênante.
- ☐ 2 Plus prononcée et gênante pour le patient.
- ☐ 3 Tellement prononcée qu'on envisage d'arrêter l'administration du produit.

4.4. Augmentation de la pigmentation cutanée (Pigmentation anormale)

Augmentation de la pigmentation cutanée de couleur brune ou autre souvent localisée aux zones de la peau exposées au soleil.

- ☐ 0 Augmentation de la pigmentation de la peau nulle ou doute.
- ☐ 1 Légère augmentation de la pigmentation.
- ☐ 2 Pigmentation générale ou locale tellement importante que le patient sollicite le traitement de celle-ci.
- ☐ 3 Pigmentation tellement importante qu'elle est facilement observée par d'autres.

4.5. Augmentation du poids (weight increased)

L'évaluation se fonde sur le dernier mois.

- ☐ 0 Augmentation de poids au cours du mois précédent ou doute.
- ☐ 1 Augmentation de poids de 1 à 2 kg au cours du mois précédent.
- ☐ 2 Augmentation de poids de 3 à 4 kg au cours du mois précédent.
- ☐ 3 Augmentation de poids de plus de 4 kg au cours du mois précédent.

4.6. Perte de poids (weight decrease)

- ☐ 0 Perte de poids nulle ou doute.
- ☐ 1 Perte de poids de 1 à 2 kg au cours du mois précédent.
- ☐ 2 Perte de poids de 3 à 4 kg au cours du mois précédent.
- ☐ 3 Perte de poids de plus de 4 kg au cours du mois précédent.

4.7. Ménorragies (Menorrhagia)

Aussi bien hyperménorrhée et polyménorrhée que métrorragies au cours des trois derniers mois.

- ☐ 0 Augmentation nulle de la fréquence ou de l'intensité du flux menstruel ou doute.
- ☐ 1 Hyperménorrhée, c'est-à-dire que le flux menstruel est plus important que d'habitude mais que les cycles sont normaux.
- ☐ 2 Polyménorrhée, c'est-à-dire que le flux menstruel est plus fréquent et plus intense que normalement.
- ☐ 3 Métrorragies, c'est-à-dire cycles et intensité irréguliers, l'hémorragie est plus fréquente et plus intense que normalement.

4.8. Aménorrhée (amenorrhoea)

Aussi bien hypoménorrhée et oligoménorrhée qu'aménorrhée au cours des trois derniers mois.

- ☐ 0 Diminution nulle de la fréquence et de l'intensité du flux menstruel ou doute.
- ☐ 1 Hypoménorrhée, c'est-à-dire hémorragie utérine de moindre quantité que d'habitude, mais les flux sont normaux.
- ☐ 2 Oligoménorrhée, c'est-à-dire cycles plus longs que d'habitude, l'intensité peut parfois être moindre que d'habitude.
- ☐ 3 Aménorrhée, c'est-à-dire absence de menstruation depuis plus de trois mois.

4.9. Galactorrhée (Lactation nonpuerperal)

Augmentation de la sécrétion de lait en dehors des périodes d'allaitement.

- ☐ 0 Absence de galactorrhée.
- ☐ 1 Présence d'une galactorrhée très faible et non gênante.
- ☐ 2 Présence d'une galactorrhée modérée ressentie comme gênante.
- ☐ 3 Galactorrhée très prononcée et manifestement gênante.

4.10. Gynécomastie (gynaecomastia)

Développement excessif des glandes mammaires chez l'homme.

- ☐ 0 Absence de gynécomastie.
- ☐ 1 Présence de gynécomastie peu importante par rapport à l'état habituel, sans être gênante.
- ☐ 2 Présence nette de gynécomastie qui n'est gênante que lorsque le patient est déshabillé.
- ☐ 3 Gynécomastie grave au point de gêner le patient du point de vue de son aspect car elle peut être observée même lorsqu'il est habillé.

4.11. Augmentation de la libido (libido increased)

Augmentation du désir des rapports sexuels.

- ☐ 0 Absente ou doute.
- ☐ 1 Légère augmentation ressentie comme naturelle par le (ou la) partenaire.
- ☐ 2 Augmentation évidente au point de provoquer des commentaires et des discussions.
- ☐ 3 Le désir sexuel est augmenté à un point tel que la vie du patient avec son partenaire en est profondément perturbée.

4.12. Diminution de la libido (libido decreased)

Diminution du désir de relations sexuelles.

- ☐ 0 Absente ou doute.
- ☐ 1 Le désir de relations sexuelles est légèrement diminué mais ne gêne pas le patient (ou la patiente).
- ☐ 2 La diminution du désir et de l'intérêt pour les relations sexuelles est si nette qu'elle devient un problème pour le patient (ou la patiente).
- ☐ 3 Le désir et l'intérêt diminuent à un point tel que les rapports sexuels deviennent extrêmement rares ou cessent.

4.13. Troubles de l'érection (impotence)

Difficultés pour le patient d'obtenir ou de maintenir une érection.

- ☐ 0 Absents ou doute.
- ☐ 1 Diminution légère de la possibilité d'obtenir ou de maintenir une érection sans que cela gêne le patient.
- ☐ 2 Modification nette de la possibilité d'obtenir ou de maintenir une érection qui est gênante.
- ☐ 3 Le patient n'obtient ou ne maintient que rarement (voire jamais) une érection.

4.14. Troubles de l'éjaculation (ejaculation disorder)

Trouble de la capacité du patient à contrôler son éjaculation. Celle-ci peut être: a) prématurée ou b) retardée. Il y a lieu d'indiquer sur l'échelle s'il s'agit de a) ou de b).

- ☐ 0 Pas de modification de la possibilité de contrôler l'éjaculation ou doute.
- ☐ 1 Le patient éprouve plus de difficultés que d'habitude à contrôler l'éjaculation, mais il n'en est pas gêné.
- ☐ 2 Le contrôle de l'éjaculation, devient un problème pour le patient.
- ☐ 3 Le contrôle de l'éjaculation est influencé au point de devenir un problème prédominant lors des rapports sexuels et influence donc fortement la sensation d'orgasme.

4.15. Troubles de l'orgasme (orgastic dysfunction)

Difficultés pour atteindre l'orgasme et pour éprouver la satisfaction de la sensation d'orgasme.

- ☐ 0 Absent ou doute.
- ☐ 1 Il est plus difficile que d'habitude pour le patient (ou la patiente) d'atteindre l'orgasme et/ou la sensation d'orgasme est légèrement modifiée sans qu'en résulte une gêne.
- ☐ 2 Le patient (ou la patiente) indique qu'il existe une réelle modification de la possibilité d'atteindre l'orgasme et/ou de la ressentir. Cette modification est d'un degré tel qu'elle gêne le patient (ou la patiente).
- ☐ 3 Le patient (ou la patiente) n'atteint que rarement, voire jamais, l'orgasme et/ou sa sensation d'orgasme est fortement diminuée.

4.16. Sécheresse vaginale (dry vagina)

Sécheresse vaginale lors d'une stimulation sexuelle.

- ☐ 0 Absente ou doute.
- ☐ 1 Légère sécheresse vaginale lors d'une stimulation sexuelle sans gêne particulière de la patiente.
- ☐ 2 Sécheresse vaginale gênante lors d'une stimulation sexuelle.
- ☐ 3 Sécheresse vaginale très gênante rendant le coït difficile (ou nécessitant l'utilisation de lubrifiants).

4.17. Céphalées (headache)

L'échelle distingue les variétés suivantes de céphalées:

- a) céphalées liées à une tension nerveuse excessive (headache),
- b) migraine (migraine),
- c) autres formes de céphalées.

-
- ☐ 0 Céphalée absente ou doute.
 - ☐ 1 Légère céphalée.
 - ☐ 2 Céphalée nette, gênante, mais qui n'influence pas la vie de tous les jours du patient.
 - ☐ 3 Céphalée intense qui influence la vie de tous les jours du patient.

4.18. Dépendance physique (drug dependence)

Apparition de symptômes végétatifs et/ou somatiques lors de l'arrêt d'administration du produit concerné. L'évaluation repose sur l'état du patient au cours des trois derniers mois. Ne peut être évalué que chez les patients pour lesquels il y a une tentative d'interruption du produit (indiquer sur la fiche le produit responsable).

-
- ☐ 0 Rien ne permet de soupçonner une dépendance physique.
 - ☐ 1 Après l'arrêt du traitement, le patient a réagi par l'apparition de légers symptômes végétatifs comme de la tachycardie ou une augmentation de la tendance à transpirer.
 - ☐ 2 Après l'arrêt du traitement, le patient a réagi par des symptômes végétatifs prononcés et par de l'anxiété ou de l'agitation.
 - ☐ 3 Après l'arrêt du traitement, le patient a réagi par des symptômes végétatifs graves, par de l'anxiété, de l'agitation et/ou des crises convulsives.

4.19. Dépendance psychique (drug dependence)

La dépendance psychique est définie ici comme un désir impérieux de poursuivre la prise du produit à cause de ses effets psychiques (ou des effets que le patient estime qu'il possède), alors que le médecin traitant les estime indésirables ou pour le moins non nécessaires. L'évaluation repose sur l'état du patient au cours des trois derniers mois.

-
- ☐ 0 Dépendance psychique nulle ou doute.
 - ☐ 1 Dépendance psychique légère non grave.
 - ☐ 2 Dépendance psychique nette, mais sans complications d'ordre médical ou social.
 - ☐ 3 Dépendance psychique marquée accompagnée d'un besoin presque compulsif de continuer à n'importe quel prix la prise du produit. L'utilisation du produit concerné peut avoir provoqué des complications d'ordre médical ou social.

Annexe 9: MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NOM:

Scolarité:

Sexe:

Date de naissance:

DATE:

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (fonze heure dix) (3 points)		POINTS																		
[]		[]	[]	[]	[]	___/5																		
DENOMINATION																								
[]		[]		[]		___/3																		
MEMOIRE		Lire la liste de mots. Le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1 ^{er} essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>VISAGE</th> <th>VELOURS</th> <th>ÉGLISE</th> <th>MARGUERITE</th> <th>ROUGE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1^{er} essai</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2^{ème} essai</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	1 ^{er} essai						2 ^{ème} essai						Pas de point
	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE																			
1 ^{er} essai																								
2 ^{ème} essai																								
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/sec.). Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4. Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2.				___/2																		
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB				___/1																		
Soustraire série de 7 à partir de 100.		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt		___/3																		
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []				___/2																		
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min.		[] _____ (N 11 mots)				___/1																		
ABSTRACTION		Similitude entre : ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle				___/2																		
RAPPEL		Don se souvenir des mots SANS INDICES		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>VISAGE</th> <th>VELOURS</th> <th>ÉGLISE</th> <th>MARGUERITE</th> <th>ROUGE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> </tbody> </table>			VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE		[]	[]	[]	[]	[]	Points pour rappel SANS INDICES seulement						
	VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE																			
	[]	[]	[]	[]	[]																			
Optionnel		Indice de catégorie																						
Optionnel		Indice choix multiples																						
ORIENTATION		[] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville				___/6																		
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30																		
Administré par : _____						Ajouter 1 point si scolarité < 12 ans																		

Annexe 10: EGF

Échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) - axe V du DSM-IV-TR

Evaluer le fonctionnement psychologique, social et professionnel sur un continuum hypothétique allant de la santé mentale à la maladie. Ne pas tenir compte d'une altération du fonctionnement due à des facteurs limitants d'ordre physique ou environnemental.

Utiliser des codes intermédiaires lorsque cela est justifié : p. ex : 45, 68, 72.

100-91

Niveau supérieur de fonctionnement dans une grande variété d'activités. N'est jamais débordé par les problèmes rencontrés. Est recherché par autrui en raison de ses nombreuses qualités. Absence de symptômes.

90-81

Symptômes absents ou minimes (p. ex., anxiété légère avant un examen), fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours (p. ex., conflit occasionnel avec des membres de la famille).

80-71

Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress (p. ex., des difficultés de concentration après une dispute familiale) ; pas plus qu'une altération légère du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., retard temporaire du travail scolaire).

70-61

Quelques symptômes légers (p. ex., humeur dépressive et insomnie légère) ou une certaine difficulté dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., école buissonnière épisodique ou vol en famille) mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives.

60-51

Symptômes d'intensité moyenne (p. ex., épuisement affectif, prolixité circonlocutoire, attaques de panique épisodiques) ou difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex., peu d'amis, conflits avec les camarades de classe ou les collègues de travail).

50-41

Symptômes importants (p. ex., idéation suicidaire, rituels obsessionnels sévères, vols répétés dans les grands magasins) ou altération importante du fonctionnement social, professionnel ou scolaire (p. ex. absence d'amis, incapacité à garder un emploi).

40-31

Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication (p. ex., discours par moments illogique, obscur ou inadapté) ou déficience majeure dans plusieurs domaines, p. ex., le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur (p. ex., un homme déprimé évite ses amis, néglige sa famille et est incapable de travailler ; un enfant bat fréquemment des enfants plus jeunes que lui, se montre provocant à la maison et échoue à l'école).

30-21

Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations ou troubles graves de la communication ou du jugement (p.ex., parfois incohérent, actes grossièrement inadaptés, préoccupation suicidaire) ou incapable de fonctionner dans presque tous les domaines (p. ex., reste au lit toute la journée, absence de travail, de foyer ou d'amis).

20-11

Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro-agression (p. ex., tentative de suicide sans attente précise de la mort, violence fréquente, excitation maniaque) ou incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimale (p. ex., se barbouille d'excréments) ou altération massive de la communication (p. ex., incohérence indiscutable ou mutisme).

10-1

Danger persistant d'auto ou d'hétéro-agression grave (p. ex., accès répétés de violence) ou incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimale ou geste suicidaire avec attente précise de la mort.

0

Information inadéquate.

Références :

DSM-IV-TR, éd. Masson, 2004

Annexe 11: Evaluation somaticien

EVALUATION SOMATIQUE : PROTOCOLE CORTICOIDES

Date du RDV :

Patient :

Entretien :

- ☐ J0
- ☐ M1
- ☐ M3
- ☐ Ulérieur, préciser :

Traitement corticoïde :

molécule : _____
dosage : _____/i
voie : _____.

Evaluation de l'imprégnation cortisonique :

Score estimé de 0 (absente) à 5 (très importante) : ____/5

- Désordre hydro électrolytique :
- Troubles endocrinien et métaboliques (Syndrome de Cushing, Diabète...) :
- Troubles musculo-squelettiques (atrophie, fracture pathologique, ostéoporose...) :
- Troubles digestifs :
- Troubles cutanés :
- Troubles oculaires :
- Autre :

Evaluation de l'imprégnation cortisonique au niveau neuropsychiatrique :

Score estimé de 0 à 5 : ____/5

- Sommeil :
- Excitation :
- Etat cognitif :

Impression globale du patient par le somaticien de 0 à 100 (EVA)

Date du prochain RDV :

MEDECIN :

Annexe 12: Observation psychiatrie de liaison

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

PÔLE UNIVERSITAIRE ADDICTOLOGIE ET PSYCHIATRIE PSYCHIATRIE DE LIAISON Pr J.M. VANELLE - Dr M. GUITTENY Coordination : Tél. [REDACTED] - Bip [REDACTED] HGRL Bip [REDACTED] HD/JM

Etiquette
Sigma

Nantes, le

- MOTIF D'HOSPITALISATION :		- MÉDECIN DU SERVICE DEMANDEUR :
- MOTIF DE LA CONSULTATION :		
- ANTÉCÉDENTS PSYCHIATRIQUES :	- CONTEXTE FAMILIAL ET SOCIAL :	

- DONNÉES DE L'EXAMEN PSYCHIATRIQUE CIM 10 :

- CONCLUSION :

- DÉMARCHE PROPOSÉE :

- PSYCHIATRE
(Nom et Signature)

Annexe 13: Résumé de la thèse du Dr Berramdane

"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.

Bibliographie

1. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ*. 1996 août 10;313(7053):344–6.
2. Zumbrunnen R, Fauchère PA, Gunn-Sechehayé A, Tonnac N. Psychiatrie de liaison : consultation psychiatrique à l'hôpital général. 1992.
3. Besançon G, Vénisse JL. Préambule, Guide du psychiatre de liaison. Zénith Services, Laboratoires Pfizer. 2000. pp 1-4 p.
4. Lipowski ZJ. Consultation-liaison psychiatry in general hospital. *Compr Psychiatry*. 1971 sept;12(5):461–5.
5. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française (87 ; 1989 ; Montréal C. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française : LXXXVIIe session, Montréal, 3-9 juillet 1989. 3, Rapport d'assistance : psychiatrie de liaison, le concept et la réalité. 1990.
6. Consoli SM. Les liaisons dangereuses. *Psychiatrie française*. 1985;16(5):51–8.
7. Consoli SM. Psychiatrie à l'hôpital général. EMC, Psychiatrie. 11.
8. Miguel EC, Pereira RM, Pereira CA, Baer L, Gomes RE, de Sá LC, et al. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1994 juill;73(4):224–32.
9. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1996 juin;39(6):1035–40.
10. Liang MH, Rogers M, Larson M, Eaton HM, Murawski BJ, Taylor JE, et al. The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984 janv;27(1):13–9.
11. Nojima Y, Minota S, Yamada A, Takaku F, Aotsuka S, Yokohari R. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis*. 1992 sept;51(9):1053–5.
12. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med*. 1994 juin 30;330(26):1871–9.
13. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 1993 mai;20(5):790–6.

14. Katz PP. The impact of rheumatoid arthritis on life activities. *Arthritis Care Res.* 1995 déc;8(4):272–8.
15. Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, Kiloh LG, Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet.* 1977 avr 16;1(8016):834–6.
16. Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, Raskin MJ, Davis KL, Stein M. Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984 mai;41(5):484–6.
17. Schleifer SJ, Keller SE, Siris SG, Davis KL, Stein M. Depression and immunity. Lymphocyte function in ambulatory depressed patients, hospitalized schizophrenic patients, and patients hospitalized for herniorrhaphy. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1985 févr;42(2):129–33.
18. Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull.* 1993 mai;113(3):472–86.
19. Kiecolt-Glaser JK, Garner W, Speicher C, Penn GM, Holliday J, Glaser R. Psychosocial modifiers of immunocompetence in medical students. *Psychosom Med.* 1984 févr;46(1):7–14.
20. Maes M, Meltzer H, Jacobs J, Suy E, Calabrese J, Minner B, et al. Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid autoantibodies. *Acta Psychiatr Scand.* 1993 mars;87(3):160–6.
21. Holvey C, Connolly A, Taylor D. Psychiatric side effects of non-psychiatric drugs. *Br J Hosp Med (Lond).* 2010 août;71(8):432–6.
22. Yates WR, Gleason O. Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety.* 1998;7(4):188–93.
23. Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig. Dis. Sci.* 1997 janv;42(1):186–91.
24. Fontana RJ, Schwartz SM, Gebremariam A, Lok ASF, Moyer CA. Emotional distress during interferon-alpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics.* 2002 oct;43(5):378–85.
25. Pariante CM, Orrù MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B. Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet.* 1999 juill 10;354(9173):131–2.
26. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch. Intern. Med.* 1987 sept;147(9):1577–80.
27. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord.* 2002 déc;72(3):237–41.

28. Gohier B, Goeb J-L, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Calès P, Garré J-B. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J. Biol. Psychiatry*. 2003 juill;4(3):115–8.
29. Nozaki O, Takagi C, Takaoka K, Takata T, Yoshida M. Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C: an overview of cases in Japan. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 1997 août;51(4):175–80.
30. Afssaps. Evaluation et prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par (peg) interféron alfa et ribavirine. 2008;
31. Berramdane M(1978-), Sauvaget-Oiry A(1976-), Université de Nantes. Hypomanie sous corticoïdes : enquête observationnelle au sein du service de Psychiatrie de Liaison de Nantes et analyse de la littérature. 2010.
32. Guitteny-Collas M., Berramdane M., Volkaert M., Ricoux A., Hamidou M., Vanelle J-M., et al. corticosteroid-induced hypomanic episodes observed in consultation-liaison psychiatry: which are the predictive factors? *Journal of Psychosomatic Research*. 2011;(70):594.
33. Gustafsson JA, Carlstedt-Duke J, Poellinger L, Okret S, Wikström AC, Brönnegård M, et al. Biochemistry, molecular biology, and physiology of the glucocorticoid receptor. *Endocr. Rev*. 1987 mai;8(2):185–234.
34. Frey FJ. Kinetics and dynamics of prednisolone. *Endocr. Rev*. 1987 nov;8(4):453–73.
35. Labous-Dernis E, Marcelli C, Saraux A, Collège français des enseignants en rhumatologie. *Rhumatologie*. 2008.
36. Conte-Devolx B, Guillaume V, Grino M, Boudouresque F, Magnan E, Cataldi M, et al. Stress: aspects neuroendocriniens. *L'Encéphale*. 1993;19:143–6.
37. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr. Rev*. 1996 juin;17(3):245–61.
38. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr. Rev*. 1998 juin;19(3):269–301.
39. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005 déc;29(8):1201–13.
40. Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr. Rev*. 1984;5(1):1–24.
41. Boyle MP, Kolber BJ, Vogt SK, Wozniak DF, Muglia LJ. Forebrain glucocorticoid receptors modulate anxiety-associated locomotor activation and adrenal responsiveness. *J. Neurosci*. 2006 févr 15;26(7):1971–8.

42. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. The role of mineralocorticoid receptors in hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998 sept;83(9):3339–45.
43. Deuschle M, Weber B, Colla M, Müller M, Kniest A, Heuser I. Mineralocorticoid receptor also modulates basal activity of hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in humans. *Neuroendocrinology.* 1998 nov;68(5):355–60.
44. Suemaru S, Darlington DN, Akana SF, Cascio CS, Dallman MF. Ventromedial hypothalamic lesions inhibit corticosteroid feedback regulation of basal ACTH during the trough of the circadian rhythm. *Neuroendocrinology.* 1995 avr;61(4):453–63.
45. Herman JP, Watson SJ, Spencer RL. Defense of adrenocorticosteroid receptor expression in rat hippocampus: effects of stress and strain. *Endocrinology.* 1999 sept;140(9):3981–91.
46. Sapolsky RM, 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 Behav. Evol.* 1980;17(4):276–90.
47. Cooney JM, Dinan TG. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis early-feedback responses are preserved in melancholic depression: a study of sertraline treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2000 juill;15(5):351–6.
48. Carsia RV, Malamed S. Glucocorticoid control of steroidogenesis in isolated rat adrenocortical cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 1983 août 17;763(1):83–9.
49. Désautés C, Sarrieau A, Caritez JC, Mormède P. Behavior and pituitary-adrenal function in large white and Meishan pigs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 1999 mai;16(4):193–205.
50. Kenyon CJ, Panarelli M, Holloway CD, Dunlop D, Morton JJ, Connell JM, et al. The role of glucocorticoid activity in the inheritance of hypertension: studies in the rat. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993 avr;45(1-3):7–11.
51. Yehuda R, Levengood RA, Schmeidler J, Wilson S, Guo LS, Gerber D. Increased pituitary activation following metyrapone administration in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 1996 janv;21(1):1–16.
52. Kraepelin E. *Lehrbuch der psychiatrie.* Leipzig: Barth. 1896;
53. Freud S. *Trois essais sur la théorie sexuelle* (1905), Paris, Gallimard, 1987. Retour;
54. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1981 janv;38(1):15–22.
55. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003 janv;43(1):60–6.

56. Calfa G, Kademian S, Ceschin D, Vega G, Rabinovich GA, Volosin M. Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression: modulation by antidepressant treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 juill;28(5):687–701.
57. Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1973 janv;28(1):19–24.
58. Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT. Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995 mars;52(3):213–8.
59. Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Lurie SN, Figiel GS, Husain MM, Boyko OB, et al. Pituitary Size in Depression. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991 févr 1;72:256–9.
60. Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res*. 2004 déc 15;132(2):141–7.
61. Grillon C, Southwick SM, Charney DS. The psychobiological basis of posttraumatic stress disorder. *Mol. Psychiatry*. 1996 sept;1(4):278–97.
62. Mason JW, Giller EL, Kosten TR, Ostroff RB, Podd L. Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J. Nerv. Ment. Dis*. 1986 mars;174(3):145–9.
63. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL Jr, Mason JW. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Nerv. Ment. Dis*. 1990 juin;178(6):366–9.
64. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1993 janv;150(1):83–6.
65. Bremner JD, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 juill;152(7):973–81.
66. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richards K, et al. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999 juin;56(6):527–33.
67. Thase ME, Dubé S, Bowler K, Howland RH, Myers JE, Friedman E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1996 juill;153(7):886–91.
68. Rome HP, Braceland FJ. The effect of ACTH, cortisone, hydrocortisone and related steroids on mood. *J Clin Exp Psychopathol*. 1951 sept;12(3):184–91.

69. Rome HP, Braceland FJ. The psychological response to ACTH, cortisone, hydrocortisone, and related steroid substances. *Am J Psychiatry*. 1952 mars;108(9):641–51.
70. Lidz T, Carter JD, Lewis BI, Surratt C. Effects of ACTH and cortisone on mood and mentation. *Psychosom Med*. 1952 oct;14(5):363–77.
71. Dunlop DM. Cortisone in practice. *Br Med J*. 1955 nov 19;2(4950):1263–6.
72. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes:: A report of 14 cases and a review of the literature. *Journal of affective disorders*. 1983;5(4):319–32.
73. Naber D, Sand P, Heigl B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 1996 janv;21(1):25–31.
74. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Génèreau T, Tolédano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br. J. Dermatol*. 2007 juill;157(1):142–8.
75. Vasquez Villareal S, Escande M, Levet C. [Cortisone psychoses]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1974 avr;1(4):523–31.
76. Mozzaconacci P, Koupernik C, Lyard D. [Psychic effects of ACTH and of cortisone in children]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1955 mai 13;71(15-16):531–8.
77. Escourolle R. [Psychic complications of corticotherapy]. *Rev Prat*. 1960 nov 11;10:3165–70.
78. Bräunig P, Bleistein J, Rao ML. Suicidality and corticosteroid-induced psychosis. *Biol. Psychiatry*. 1989 juin;26(2):209–10.
79. Wada K, Yamada N, Sato T, Suzuki H, Miki M, Lee Y, et al. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics*. 2001 déc;42(6):461–6.
80. Ling MH, Perry PJ, Tsuang MT. Side effects of corticosteroid therapy. Psychiatric aspects. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1981 avr;38(4):471–7.
81. Delay J, Bertagna L, Lauras A. ACTH, cortisone and the psyche]. *La Presse médicale*. 1954;62(49):1037.
82. Hall RC, Popkin MK, Stickney SK, Gardner ER. Presentation of the steroid psychoses. *J. Nerv. Ment. Dis*. 1979 avr;167(4):229–36.
83. Brown ES. Chemical dependence involving glucocorticoids. *Ann Clin Psychiatry*. 1997 sept;9(3):185–7.
84. Ortega LD, Grande RG. Cushing's syndrome due to abuse of dexamethasone nasal spray. *Lancet*. 1979 juill 14;2(8133):96.

85. Vanelle JM, Aubin F, Michel F. [Psychiatric complications of corticotherapy]. *Rev Prat*. 1990 févr 21;40(6):556–8.
86. Drug-induced convulsions. Report from Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Lancet*. 1972 sept 30;2(7779):677–9.
87. Clark LD, Bauer W, Cobb S. Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH. *N. Engl. J. Med*. 1952 févr 7;246(6):205–16.
88. Glaser GH. Psychotic reactions induced by corticotropin (ACTH) cortisone. *Psychosom Med*. 1953 août;15(4):280–91.
89. Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest*. 1989;7(5):479–91.
90. Goolker P, Schein J. Psychic effects of ACTH and cortisone. *Psychosom Med*. 1953 déc;15(6):589–612; discussion, 612–3.
91. Cottencin O, Legru H, Vaiva G, Thomas P, Consoli SM. Corticosteroid-induced psychiatric episodes in consultation liaison psychiatry. Personality and temperament assessments. *Presse Med*. 2011 févr;40(2):203–9.
92. Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 1998 févr;5(5):239–46.
93. Sirois F. Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003 févr;25(1):27–33.
94. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2002 sept;31(3):751–78.
95. Siegal FP. Lithium for steroid-induced psychosis. *N. Engl. J. Med*. 1978 juill 20;299(3):155–6.
96. Terao T, Yoshimura R, Shiratuchi T, Abe K. Effects of lithium on steroid-induced depression. *Biol. Psychiatry*. 1997 juin 15;41(12):1225–6.
97. Blazer DG 2nd, Petrie WM, Wilson WP. Affective psychoses following renal transplant. *Dis Nerv Syst*. 1976 déc;37(12):663–7.
98. Hall RC, Popkin MK, Kirkpatrick B. Tricyclic exacerbation of steroid psychosis. *J. Nerv. Ment. Dis*. 1978 oct;166(10):738–42.
99. Himelhoch S, Haller E. Extreme mood lability associated with systemic lupus erythematosus and stroke successfully treated with valproic acid. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 déc;16(6):469–70.
100. Kahn D, Stevenson E, Douglas CJ. Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am J Psychiatry*. 1988 août;145(8):1010–1.

101. Malinow KL, Dorsch C. Tricyclic precipitation of steroid psychosis. *Psychiatr Med*. 1984 déc;2(4):351–4.
102. Wyszynski AA, Wyszynski B. Treatment of depression with fluoxetine in corticosteroid-dependent central nervous system Sjögren's syndrome. *Psychosomatics*. 1993 avr;34(2):173–7.
103. Beshay H, Pumariega AJ. Sertraline treatment of mood disorder associated with prednisone: a case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998;8(3):187–93.
104. Ismail M, Lyster G. Treatment of psychotic depression associated with steroid therapy in Churg-Strauss syndrome. *Ir Med J*. 2002 janv;95(1):18–9.
105. Brown ES, Chamberlain W, Dhanani N, Paranjpe P, Carmody TJ, Sargeant M. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *J Affect Disord*. 2004 déc;83(2-3):277–81.
106. Goldman LS, Goveas J. Olanzapine treatment of corticosteroid-induced mood disorders. *Psychosomatics*. 2002 déc;43(6):495–7.
107. Falk WE, Mahnke MW, Poskanzer DC. Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *JAMA*. 1979 mars 9;241(10):1011–2.
108. Bloch M, Gur E, Shalev A. Chlorpromazine prophylaxis of steroid-induced psychosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 1994 janv;16(1):42–4.
109. Abbas A, Styra R. Valproate prophylaxis against steroid induced psychosis. *Can J Psychiatry*. 1994 avr;39(3):188–9.
110. Preda A, Fazeli A, McKay BG, Bowers MB Jr, Mazure CM. Lamotrigine as prophylaxis against steroid-induced mania. *J Clin Psychiatry*. 1999 oct;60(10):708–9.
111. Reckart MD, Eisendrath SJ. Exogenous corticosteroid effects on mood and cognition: case presentations. *Int J Psychosom*. 1990;37(1-4):57–61.
112. Jacquelin N, Bouillet L, Massot C. Vécu de la corticothérapie en cure prolongée: D'après une enquête réalisée auprès de 100 patients. *La Revue de Médecine Interne*. 2002;23:73s-74s.
113. Gil H, Méaux-Ruault N, Magy-Bertrand N, Hafsaoui C, Dupond JL. Corticothérapie prolongée: impact sur la qualité de vie des patients. «la cortisone est-ce vraiment l'enfer?». *La Revue de médecine interne*. 2006;27:S323–4.
114. Fardet L., Gagnéreau T., Cabane J. Les effets secondaires des corticothérapies prolongées: étude prospective de 80 patients. 2005;

115. Arena C, Morin A-S, Blanchon T, Hanslik T, Cabane J, Dupuy A, et al. Impact of glucocorticoid-induced adverse events on adherence in patients receiving long-term systemic glucocorticoid therapy. *Br. J. Dermatol.* 2010 oct;163(4):832–7.
116. Fardet L, Blanchon T, Perdoncini-Roux A, Kettaneh A, Tiev K, Turbelin C, et al. Perception par les médecins internistes de la fréquence et de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée. *La Revue de médecine interne.* 2009;30(2):113–8.

Serment médical

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM : RICOUX

PRENOM : Alban

Titre de Thèse :

REPERAGE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES INDUITS PAR LES CORTICOIDES DANS LES MALADIES DE SYSTEME.

Etude prospective au CHU de Nantes à partir d'une collaboration entre la Médecine Interne et la Psychiatrie de Liaison.

RESUME

Nous avons élaboré un protocole de recherche permettant de comparer des outils diagnostiques, décrire l'histoire naturelle, l'incidence et le ressenti des patients concernant les effets secondaires psychiatriques imputables à une corticothérapie prolongée à plus de 0,5 mg/kg/j. Cette étude préliminaire a été effectuée entre janvier 2011 et juillet 2011 grâce à la collaboration du service de Médecine Interne et de la Psychiatrie de Liaison du CHU de Nantes. 16 patients ont été inclus dont 12 ont bénéficié de 2 ou 3 évaluations successives. Au 3eme mois de traitement, 42% des patients ont développé un trouble affectif à type d'hypomanie ou d'état mixte. 67% des patients ont développé des troubles du sommeil, 33% des patients ont développé une excitation psychique, une irritabilité, des difficultés de concentration ou une tension interne, 25% des patients ont développé une asthénie, une tristesse ou une anxiété.

MOTS-CLES

Corticothérapie - Corticoïdes - Effets secondaires - Trouble psychiatrique - Maladie de système - Psychiatrie de liaison - Médecine interne - Etude prospective - Analyse de cohorte.