

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 085/10

LES TROUBLES PSYCHIATRIQUES IATROGENES AUX CORTICOÏDES (Etude longitudinale prospective sur 12 mois)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/04/2010

PAR

M. BARRIMI MOHAMMED

Né le 26 Décembre 1982 à Rissani

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Corticoïdes - Troubles psychiatriques - Dépression - Manie
Facteurs de risque

JURY

M. BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB.....	PRESIDENT
Professeur de Pneumo-phtisiologie	
Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Dermatologie	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	} JUGE
Professeur agrégé de Neurologie	
Mme. MIKOU OUAFAE.....	
Professeur agrégé de Dermatologie	
M. RAMMOUZ ISMAIL.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Psychiatrie	

Plan

I- Introduction	6
II-Objectifs	7
III-Historique	8
IV-Généralités sur les corticoïdes	9
1- Structure et pharmacocinétique de la prédnisone	9
2- Propriétés pharmaceutiques.....	10
3- Mécanisme d'action	11
4- Principales indications	12
5- Contre-indications	14
6 -Complications générales liées à la corticothérapie	15
V-Patient et méthodes	19
V-1 -Patient	19
1. Critères d'inclusion.....	19
2. Critères d'exclusion	19
V-2-Méthodes	19
1 -Information et consentement	19
2 -Données épidémiologiques et cliniques.....	20
3 -Modalités de suivi	20
4 -Outils de mesure :	21
4.1. MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)	21
4.2. Échelle d'anxiété de HAMILTON (HAS)	23
4.3. Inventaire abrégé de dépression de BECK	24
4.4. Auto-questionnaire d'hypomanie d'ANGST	25
5-Analyse statistique.....	26
6- Équipe de travail	26

VI-Résultats	27
VI-1-Résultats descriptifs	27
1. Données épidémiologiques :.....	27
1.1. Prévalence des troubles psychiatriques cortico-induits.....	27
1.2. Age	27
1.3. Sexe	28
1.4. Lieu de résidence et niveau d'étude	28
2. Données cliniques :	29
2.1. Antécédents psychiatriques	29
2.1.1. Personnels.....	29
2.1.2. Familiaux	30
2.2. Antécédents de prise de toxiques	30
3. Corticothérapie	31
3.1. Indication de la corticothérapie	31
3.2. Protocole du traitement par la corticothérapie	34
3.1.1. Dose d'attaque	34
3.1.2. Durée	34
3.1.3. Mode de dégression.....	35
4- Troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie.....	35
4.1. Profil épidémiologique des patients ayant présenté des troubles psychiatriques	35
4.2. Manifestations psychiatriques liées à la corticothérapie	36
4.2.1. Date d'apparition	36
4.2.2. Formes cliniques.....	37
4.3. Évolution des troubles psychiatriques	40
4.4. Prise en charge de ces troubles psychiatriques.....	40

VI-2-Résultats analytiques :	41
1. L'âge et les troubles psychiatriques.....	41
2. Le sexe et les troubles psychiatriques.	41
3. Les antécédents personnels psychiatriques et les troubles psychiatriques cortico-induits.	42
4. Les antécédents familiaux psychiatriques et les troubles psychiatriques cortico-induits.	42
5. La dose d'attaque et les troubles psychiatriques	43
6. La durée de la corticothérapie et les troubles psychiatriques	43
7. Les dermatoses bulleuses et les troubles psychiatriques.....	44
8. Mode de dégression de la corticothérapie et les troubles psychiatriques. ..	44
9. Facteurs de risques de survenue des troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie.	45
VII-Discussion	46
VII-1- Étiopathogénie des troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes	
1. Axe hypothalamo hypophyse surrénalien (HHS)	46
1.1. Rappel sur la régulation du système HHS	46
1.2. Les troubles mentaux au cours du dysfonctionnement de l'axe HHS	47
2. Test de freination à la dexaméthasone	49
3. Mécanismes de survenue des troubles psychiatriques au cours de la corticothérapie.....	50
3.1. Aspects neurochimiques et endocriniens	50
3.2. Altération de l'hippocampe.....	51
4. Corticoïdes et stress	52
5. Dépression et corticoïdes.....	54

VII-2- Les troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie	55
1- Données épidémiologiques	55
1.1. Difficultés méthodologiques	55
1.2. Prévalence	56
1.3. Données chronologiques	59
2-Facteurs de risque	61
2.1. Cliniques	61
2.1.1. Age	61
2.1.2. Sexe	61
2.1.3. Antécédents psychiatriques.	62
2.1.4. Pathologie somatique.	62
2.2. Pharmacologiques	64
2.2. 1. Molécule prescrite	64
2.2. 2. Dose prescrite	65
2.2. 3. Modes et voies d'administration.....	66
3- Présentation clinique des troubles psychiatriques cortico-induits	67
3.1. Troubles anxio-dépressifs.....	69
3.2. Épisodes maniaques et hypomaniaques	71
3.3. Troubles psychotiques.....	74
3.4. Troubles du sommeil.....	75
4-Comparaison des études qui ont examiné les troubles psychiatriques cortico-induits	76
VII-3-Prise en charge des troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes	78
1. Traitement préventif	78
1.1. Dégression de la corticothérapie : (bénéfices/risques).....	78

1.2. Rôle des épargneurs cortisoniques	78
1.3. Rôle du lithium.....	79
2. Traitement curatif	80
2.1. Les antipsychotiques	80
2.2. Les thymorégulateurs	81
2.3. Les antidépresseurs	82
2.4. Les benzodiazépines	82
2.5. Les anticonvulsivants	83
VII-4-Psychiatrie de liaison.....	84
VII-5- Limites et perspectives	85
VIII-Conclusion et recommandations	87
XI-Résumé	88
X-Annexes	94
XI-Abréviations	109
XII-Bibliographie	110

I-Introduction

Les corticoïdes, anti-inflammatoires majeurs, ont été découverts par Addison en 1885 (1). Depuis, ils sont très largement prescrits de part leur large potentiel d'efficacité dans diverses pathologies, bénignes et transitoires ou sévères, chroniques et évolutives. On estime que 0,2 à 0,5% de la population générale reçoit une corticothérapie systémique prolongée, c'est-à-dire, prescrite pour au moins trois mois (2). Dans le cadre de ces corticothérapies systémiques prolongées, l'effet positif du traitement, incontestable, est obtenu au prix d'effets indésirables cliniques et biologiques. Ceux-ci sont fréquents et peuvent grever le pronostic vital ou fonctionnel des patients (3,4). Malgré cela, la littérature médicale traitant spécifiquement des effets indésirables de la corticothérapie systémique est pauvre. Ainsi, la fréquence et les facteurs de risque de la plupart de ces effets indésirables n'ont que rarement été étudiés. Par ailleurs, on ne sait pas si la prise en compte par les praticiens de la gêne induite par ces effets indésirables est suffisante et adaptée à ce que ressentent les patients.

Les corticoïdes qu'ils soient endogènes ou exogènes possèdent des effets pharmacologiques cérébraux, agissant au niveau de l'humeur, de la mémoire et de la régulation veille sommeil (8).

Peu d'études sont actuellement disponibles sur les troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes, ces effets sont principalement « ressentis » ou « perçus » par les patients, mais, pour l'heure, peu démontrés. Alors La prévalence de ces troubles psychiatriques sous corticothérapie orale est difficile à estimer mais avoisinerait les 15 % (7).

La présentation clinique des troubles psychiatriques cortico-induits est très variable : on peut trouver les troubles du sommeil (25 %), la dépression (32 %), la manie (22 %) et les épisodes psychotiques (11 %) (41,42).

Les symptômes semblent être dose dépendants et surviennent en général dans les premières semaines de traitement (41,12). Si les facteurs de risque de survenue d'effets indésirables psychiatriques au cours de la corticothérapie sont mal connus, les antécédents de maladie bipolaire, le sexe féminin et la posologie des corticoïdes sont admis comme en étant les principaux (14,15). Le traitement de ces effets indésirables psychiatriques est avant tout symptomatique (12,13).

Dans le but d'évaluer ces troubles psychiatriques cortico-induits, une étude longitudinale prospective a été réalisée au service de Dermatologie CHU HASSAN II Fès durant une période de 12 mois allant de Décembre 2008 à Décembre 2009.

II-Objectifs :

Le but de notre étude est de :

- ü Déterminer la prévalence des effets psychiatriques comme complication de la corticothérapie par voie générale à long court chez des patients présentant des pathologies dermatologiques.
- ü Décrire les aspects cliniques de ces troubles psychiatriques.
- ü Établir le lien et l'imputabilité entre corticothérapie et troubles psychiatriques.
- ü Évaluer les éventuels facteurs de risque de ces troubles psychiatriques.
- ü Sensibiliser les équipes soignantes à l'importance de son dépistage.
- ü Améliorer la prévention de ces troubles, pourvoyeurs potentiels de complications diverses (sanitaire, médico-légale, sociale, etc.) pour une prise en charge globale.

III-Historique :

Les recherches sur les corticoïdes remontent à Brown SEQUART qui montra en 1856 que les glandes surrénales étaient indispensables à la vie. Leur ablation entraîne rapidement la mort à la suite d'une maladie dont les symptômes furent décrits par ADDISSON en 1865 : déséquilibre hydro-électrolytique, trouble du métabolisme glucidique.

En 1935, les travaux de REICHSTEIN d'une part et de KENDALL d'autre part, ont permis d'isoler la cortisone ou composé E de KENDALL et un an plus tard (1936), l'hydrocortisone ou composé F de KENDALL, leur structure biochimique fût précisée en 1938.

En 1948, E.C. KENDALL et S.HENCH ont administré pour la première fois avec succès de la cortisone à une femme de 29 ans atteinte d'une forme sévère de polyarthrite rhumatoïde. Ces deux auteurs partageront le Prix NOBEL de physiologie et de médecine avec REICHSTEIN en 1950 pour l'ensemble de leurs travaux.

En 1950, synthèse de l'hydrocortisone possédant une activité supérieure à celle de la cortisone.

Les modifications structurales de la molécule de base ont permis d'obtenir des dérivés à plus grand pouvoir anti-inflammatoire :

En 1954, l'addition d'une double liaison entre le C1 et C2 permet d'obtenir la prédnisone à partir de la cortisone et la prédnisolone à partir de l'hydrocortisone.

En 1954, synthèse de la fluorocortisone (9 α fluoro-hydrocortisone) qui possède des propriétés anti-inflammatoires 10 fois supérieures à celle de l'hydrocortisone.

En 1960, synthèse de la dexaméthasone par substitution d'un radical méthyle en 16 ou dérivé fluoré (17).

Dès 1950, la première observation de troubles psychiatriques sous corticothérapie est décrite par HENCH et KENDALL : un tableau clinique qualifié de souhaitable par ces auteurs, car témoin d'une imprégnation satisfaisante de l'organisme, associe un état d'excitation psychique euphorique, un sentiment de facilitation des processus intellectuels avec tendance à l'insomnie et à la logorrhée.

En 1952, J.DELAY et coll., publient les premiers résultats de l'étude des modifications psychiques induites par l'ACTH et la cortisone. Sont alors exposées les caractéristiques cliniques des psychoses cortisoniques : polymorphisme, et association fréquente avec des éléments confusionnels.

Sur le plan des complications psychiatriques, les recherches bénéficient actuellement d'une meilleure approche physiopathologique, grâce aux études contrôlées et à l'apport d'investigations complémentaires spécifiques.

IV-Généralités sur les corticoïdes

Les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes sont utilisées en thérapeutique depuis 1948, révolutionnant la prise en charge de nombreuses maladies.

1. Structure et pharmacocinétique de La prédnisone

Environ 80 % de la prednisone ingérée est absorbée rapidement dans le haut jéjunum. La prednisone est transformée dans les hépatocytes, par une 11-bêta hydroxylase-déshydrogénase, en prednisolone qui est la forme biologiquement active.

Dans le sérum, environ 90 % de la prednisone et la prednisolone se fixent, de manière réversible, à deux transporteurs: la transcortine ("cortisol binding protein")

qui est une alpha-2 globuline de forte affinité mais de faible capacité, l'albumine qui a une faible affinité mais une forte capacité. Seule la forme libre est active.

Le pic plasmatique se situe 1 à 2 heures après absorption orale. La demi-vie plasmatique est de 3 heures 1/2. L'excrétion est rénale. La 1/2 vie biologique varie de 12 à 36 heures. (108)

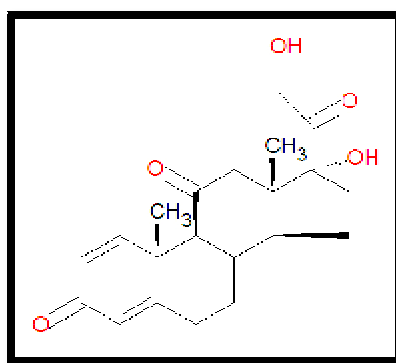


Figure 1 : Structure de la prédnisone

2. Propriétés pharmaceutiques (107)

2.1. Action sur les métabolismes glucidiques et protéiques

- Augmentation de la néoglucogenèse hépatique,
- Diminution de l'activité du récepteur à l'insuline,
- Action catabolique dans les tissus épithéliaux, adipeux, conjonctifs et osseux.

2.2. Action sur le métabolisme des lipides

Augmentation de la lipolyse par action sur les hormones lipolytiques, catécholamine, glucagon et l'hormone de croissance.

2.3. Action sur le métabolisme phosphocalcique

Le traitement au long cours entraîne une *ostéoporose cortisonique*

2.4. Action sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes

La majorité des glucocorticoïdes ont une action sur les électrolytes caractérisée par une réabsorption du sodium et accroissement de la sécrétion du potassium.

2.5. Action sur l'inflammation et l'immunité

Les glucocorticoïdes de synthèse agissent à plusieurs niveaux du processus inflammatoire et possèdent en outre des propriétés immunosuppressives : diminution de la migration des cellules leucocytaires. Ils diminuent l'infiltration du foyer inflammatoire par des phagocytes mononucléés et les polynucléaires. (107)

3- Mécanisme d'action

Les glucocorticoïdes (GC) agissent classiquement par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Ces récepteurs sont des protéines qui vont avoir une fonction de facteur de transcription ligand-dépendant. Les récepteurs stéroïdiens activés vont réguler un nombre considérable de fonctions : embryogenèse, reproduction, équilibre hydroélectrolytique, métabolisme glucosé, inflammation, immunité, prolifération cellulaire, etc. (5). Les GC circulent essentiellement sous forme liés à des protéines dans le sang. Si le cortisol endogène circule principalement lié à la *corticosteroid binding globulin* (CBG), les stéroïdes synthétiques (sauf la prédnisolone) circulent surtout liés à l'albumine. Leur fraction libre diffuse en général à travers la membrane plasmique et va pouvoir se lier dans le cytoplasme au récepteur des GC (GR). La liaison du ligand va provoquer l'homodimérisation du GR et sa liaison à des domaines spécifiques de l'ADN (dénommés *glucocorticoid response elements* [GRE]) permettant la régulation de la transcription de nombreux gènes.

De façon très schématique, les actions des GC peuvent être séparées en des mécanismes augmentant la transcription des gènes (transactivation) et des mécanismes diminuant la transcription des gènes (transrépression). Même si elle est loin d'être univoque, l'action anti inflammatoire et immunomodulatrice des GC sont plutôt liée à une transrépression alors que *les effets indésirables sont plutôt liés à la transactivation* (18). Ainsi, effet thérapeutique et effets indésirables ne sont pas

forcément liés. Entre 10 et 30% des patients porteurs d'asthme ou de maladies inflammatoires rhumatismales sont résistants à l'action thérapeutique des GC, ces patients développent malgré tout des effets indésirables dans une proportion au moins aussi importante que les sujets sensibles (6). En amont de leur action cellulaire, le cortisol et les GC sont soumis à une régulation métabolique dont une des enzymes clefs est la *11 β hydroxysteroid déshydrogénase* (11-HSD) qui convertit la cortisone (inactive) en cortisol. L'activité de cette enzyme est très variable d'un tissu à l'autre et explique probablement la variabilité des effets indésirables des corticoïdes d'un patient à l'autre mais surtout d'un tissu à l'autre (9). Ces deux caractéristiques ont stimulé une recherche très active pour développer des molécules permettant d'obtenir les effets thérapeutiques des GC sans avoir leurs effets indésirables : agonistes dits « dissociés » des GR, d'une part ; inhibiteurs de la 11-HSD de type 1, d'autre part. La plupart sont encore en phase préclinique mais leur arrivée pourrait bouleverser l'utilisation des GC.

4- Principales indications

Les corticoïdes trouvent leur indication dans de nombreuses pathologies :

4.1. Pathologies surrénaliennes (19)

ü *Dans l'insuffisance surrénalienne*

C'est le cortisol qui est utilisé à la posologie de 10-30mg/j (qui correspond à la sécrétion normale), chez l'Addisonien (19).

ü *Dans l'hyperfonctionnement surrénalien*

- Hyperplasie surrénalienne congénitale : il s'agit d'un désordre rare caractérisé par un défaut de 21 hydroxylase et plus rarement du 11 polyhydroxylase ou de 17 α hydroxylase.

Il en résulte un défaut de production du cortisol et un excès de production des autres stéroïdes.

- Syndrome de Cushing : avec hyperproduction corticosurrénalienne.
- Hyperaldostéronisme

4.2. Pathologies non surrénalienne

Il s'agit de pathologies ou affections :

- ü Dermatologiques : dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse, formes graves des angiomes du nourrisson, certaines formes de lichen plan, certaines urticaires aiguës, formes graves de dermatoses neutrophiliques.
- ü Allergiques : états allergiques sévères, certaines urticaires géants, oedème de quincke
- ü Collagénoses et connectivites ;
- ü Digestives : hépatite chronique, auto-immune avec ou sans cirrhose ;
- ü Endocrinienne : thyroïdite non suppurée, hypercalcémie paranéoplasique ;
- ü Hématologique : purpura thrombopénique idiopathique (auto-immune), anémies hémolytiques auto-immunes, érythroblastopénies chroniques de l'adulte et l'enfant, et en association avec diverses chimiothérapies dans de nombreux protocoles du traitement d'hémopathie maligne essentiellement lymphoïde.
- ü Infectieuse : en complément du traitement étiologique spécifique (antibiotique) ;
- ü Néoplasiques : comme traitement palliatif des leucémies et des lymphomes, du myélome multiple et de nombreux cancers, métastases osseuses avec hypercalcémie.
- ü Néphrologiques : certaines glomérulonéphrites et syndrome néphrotique.

- ü Neurologiques : oedème cérébral en particulier de cause tumorale ou traumatique, traitement palliatif des tumeurs cérébrales inopérables, paralysie faciale, sclérose en plaque en poussée, certaines polyradiculonévrites myasthénie.
- ü Ophtalmologiques : uvéite antérieure et postérieure dans les cas graves,
- ü ORL : certaines rhinites allergiques, polypose naso-sinusienne et certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- ü Respiratoires : certaines BPCO et certaines formes d'asthme, certaines fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.
- ü Rhumatologiques : RAA, certaines arthrites et polyarthrites, maladie de Horton, certaines radiculalgies, certaines hypercalcémies non tumorales.
- ü Sarcoïdose.
- ü Transplantation d'organes (20).

5. Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indications absolues de la corticothérapie. Les contre indications classiques qui sont des sonnettes d'alarme prévenant le praticien du risque majoré d'accidents sont :

- L'ulcère gastroduodéal (UGD)
- Troubles psychiatriques sévères
- Infection sévère ou virose évolutive
- Cirrhose hépatique décompensée.
- diabète grave insulino-dépendant.
- insuffisance rénale grave
- Psoriasis

6. Complications générales liées à la corticothérapie (109)

On note deux types d'accidents :

- les accidents d'hypercorticisme
- les accidents d'hypocorticisme.

6.1. Les accidents d'hypercorticisme :

6.1.1. Les complications infectieuses

Elles sont dues à la diminution de la mobilisation leucocytaire et de la phagocytose et à l'effet lymphopéniant.

Les corticoïdes peuvent exacerber une virose en cours (herpès oculaire notamment), faciliter l'évolution de certaines parasitoses (trypanosomiase, anguillulose) ou la diffusion d'une infection bactérienne latente (pulmonaire ou cutanée par exemple), ou mycotique et réveiller une tuberculose ancienne. Ils peuvent également favoriser une surinfection. Il faut donc dépister les foyers infectieux cachés et les traiter.

6.1.2. Complications digestives

Elles sont dues à la diminution de la mucosécrétion pariétale et à une augmentation de la sécrétion acide gastrique.

L'ulcère gastroduodéal (UGD) est la complication la plus importante qui peut ne se révéler qu'à l'occasion d'une hémorragie digestive ou d'une perforation, d'où l'intérêt de prendre en compte dans la décision de la surveillance du traitement des épigastralgies, une intolérance alimentaire, des saignements occultes.

Les traitements antiulcéreux en ont diminué la gravité et permettent de ne pas interrompre obligatoirement la corticothérapie en cas d'alerte. Des ulcérations coliques ou du grêle, de pancréatites ont été également signalées.

6.1.3. Complications cutanées

Elles sont dues à une activité androgène, qui bien que faible, peut entraîner une séborrhée avec acné, une tendance à la folliculite, voire un hirsutisme facial et une virilisation relative. Elles dépendent également de l'hypercatabolisme protidique responsable d'une atrophie cutanée, de vergetures et de la fragilisation capillaire responsable de télangiectasies et de taches purpuriques. L'acné cortisonique et l'hirsutisme, n'apparaissent habituellement qu'aux fortes doses et s'estompent à l'arrêt du traitement. La fragilisation capillaire et l'atrophie cutanée s'observent après les longues durées de corticothérapie et volontiers chez les sujets âgés.

6.1.4. Complications métaboliques

Les corticoïdes entraînent une néoglucogénèse hépatique et une réduction de l'utilisation périphérique du glucose responsable d'un diabète. Ils élèvent le taux de cholestérolémie et entraînent une accumulation des graisses au niveau du visage et du tronc responsable de l'aspect cushingoïde. Le diabète cortisonique n'est habituellement préoccupant que s'il existe un antécédent diabétique et il justifie alors un traitement, il en est de même pour l'hyperlipidémie. Le faciès cushingoïde régresse à l'arrêt du traitement.

6.1.5. Désordres hydro-électrolytiques

Leur activité minéralo-corticoïde entraîne une fuite urinaire du potassium et une rétention de sodium et de l'eau. Lorsque la posologie est élevée, on peut voir apparaître des œdèmes, une prise de poids, une hypertension artérielle qui sont réversibles.

La prescription d'un régime désodé doit être systématique ainsi qu'un apport potassique car si la kaliémie reste normale, le pool potassique intracellulaire est souvent diminué. Un traitement anti-hypertenseur peut s'avérer nécessaire au cours d'une corticothérapie prolongée.

6.1.6. Complications musculaires

Elles sont liées à l'hypercatabolisme protidique. Une amyotrophie peut apparaître dans les traitements prolongés, responsable de fatigabilité musculaire. Parfois les patients signalent des tendino-myalgies.

6.1.7. Complications osseuses

Elles résultent de la raréfaction de la trame osseuse par hypercatabolisme protidique et de la négativation du bilan calcique par diminution de son absorption intestinale et élévation de l'élimination urinaire du calcium et du phosphore, les corticoïdes empêchent aussi l'activité des cartilages de croissance osseuse. *L'ostéoporose cortisonique* se rencontre après un traitement prolongé et surtout chez le sujet âgé. Elle peut être sévère avec risque de fracture ou de tassement vertébral. Un traitement spécifique peut être nécessaire. Il existe également un risque d'ostéonécrose de têtes fémorales ou humérales pour les posologies élevées. On admet que la nécrose osseuse est due à des micro-embolies graisseuses consécutives à l'hyperlipidémie induite. L'administration des corticoïdes un jour sur deux réduit fortement cet inconvénient.

6.1.8. Complications oculaires

La réduction de l'élimination de l'humeur aqueuse de l'œil peut favoriser un glaucome et les modifications du catabolisme protidique peuvent entraîner une cataracte. Les risques de glaucome sont rares et il s'agit plus souvent d'exacerbation de glaucomes préexistants. Les cataractes ne se rencontrent qu'au cours des traitements prolongés et à doses élevées.

6.1.9. Complications rénales

Une lithiase peut-être favorisée par l'augmentation de l'élimination urinaire phosphocalcique. Les modifications hydroélectrolytiques (Na⁺ et K⁺) peuvent majorer une insuffisance rénale préexistante. Ces complications sont

exceptionnelles et la lithiase rénale ne se rencontre que chez les patients à antécédent lithiasique.

6.1.10. Complications hématologiques

Il est fréquent de constater une hyperleucocytose, une éosinophilie et une lymphopénie ; l'hyperleucocytose peut être trompeuse si on suspecte une surinfection bactérienne.

6.2. Les accidents d'hypocorticisme

Les corticoïdes par un mécanisme de feed-back sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, freinent la sécrétion hypophysaire d'ACTH, ce qui entraîne dans les traitements, au long cours une certaine atrophie surrénalienne et donc un risque d'insuffisance surrénale en général latente qui ne porte que sur la sécrétion des glucocorticoïdes. Ainsi, une insuffisance surrénale peut apparaître, immédiatement ou quelques temps après l'arrêt du traitement corticoïde. Elle est alors habituellement latente mais peut s'extérioriser à l'occasion d'un « stress » quelconque infectieux, chirurgical ou traumatique. Elle se traduit par une asthénie, une tendance dépressive, une hypotension, une susceptibilité aux infections, une tendance à l'hypoglycémie. Souvent méconnue car les signes sont discrets, elle peut être diagnostiquée par un test à la métopyrone. C'est entre autre, ce risque qui impose l'interruption progressive d'une corticothérapie prolongée et à doses élevées. Il ne se voit pas lors des traitements brefs.

V-Patient et méthodes :

Notre étude est une étude longitudinale prospective étalée sur une période d'une année allant du Décembre 2008 au Décembre 2009.

V-1-Patient

1-Critères d'inclusion

Sont inclus dans ce travail, les patients âgés de 18 à 60 ans hospitalisés ou suivies au service de Dermatologie pour dermatoses chroniques ayant reçu une corticothérapie par voie générale, à des doses supérieures à 10 mg de prédnisone par jour, pendant une période minimale de 6 mois.

2- Critères d'exclusion

- ü Refus du patient.
- ü Retard mental.
- ü Psychose chronique.
- ü Arrêt de la corticothérapie avant les six mois quelque soit la cause.

V-2-Méthodes

1. Information et consentement

A l'accueil des patients au service de dermatologie, nous proposons à ces patients ce travail de recherche. Nous leur avons expliqué le protocole, ses objectifs, ses modalités cliniques, psychométriques, et thérapeutiques.

Les explications sont fournies soit par le médecin psychiatre, soit par le médecin dermatologue responsables de ce travail avec une précision du déroulement de toutes les étapes

Un consentement verbal était suffisant pour inclure les malades dans l'étude.

2. Données épidémiologiques et cliniques

Les patients inclus dans notre étude avaient bénéficié d'un examen initial qui précisait :

L'âge,

Le sexe,

L'activité professionnelle et le niveau d'étude,

Les antécédents psychiatriques (personnels et familiaux), et de prise de toxique

L'indication et le protocole du traitement par la corticothérapie (la dose d'attaque, la durée et le mode de dégression).

L'état psychiatrique initial du patient (évaluation des troubles de l'humeur, des troubles anxieux, des troubles psychotiques et des troubles du sommeil...) en se basant sur les échelles d'évaluation validées. (Voir fiche d'exploitation. Annexe n°(5)).

Tous les patients avaient bénéficié d'un bilan biologique (ionogramme sanguin ; TPHA/VDRL) pour éliminer l'origine organique des troubles psychiatriques observés.

3. Modalités de suivi

Après l'examen psychiatrique initial fait par le médecin psychiatre avant de démarrer la corticothérapie, le rythme de suivi était à 1mois, à 3mois, à 6mois, et à 1 an. Pour une durée d'étude, allant de Décembre 2008 au Décembre 2009.

4. Outils de mesure

L'entretien psychiatrique a été fait par le médecin psychiatre en se basant sur des questions directes avec passation de questionnaires appropriés et d'échelles d'évaluation tels que :

4.1. MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (Annexe n°[1])

4.1.1. Objectifs

Le MINI est un questionnaire structuré d'interview à visée diagnostique présenté par D.Sheehan, Y.Lecrubier.

C'est un outil qui permet d'identifier les troubles suivants selon les critères du DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) et de la CIM-10 (Classification internationale des maladies ;dixième révision) : l'épisode de dépression majeure, les épisodes maniaques, le trouble panique, l'agoraphobie, la phobie simple et la phobie sociale, l'anxiété généralisée, les désordres obsessionnels compulsifs, les troubles psychotiques, le risque suicidaire, l'abus d'alcool et l'alcool-dépendance, l'abus et la dépendance de drogues, l'anorexie, la boulimie et l'état de stress post traumatique (ESPT).

Le MINI a été créé dans le but de remplacer les outils diagnostics tels que le CIDI (composite international diagnostic interview) ou le SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R), qui sont plus longs à utiliser. (10)

4.1.2. Caractéristiques

Cet outil a été conçu initialement pour être utilisé comme entretien structuré administré par un clinicien mais il est parfois utilisé comme questionnaire auto administré.

Le MINI permet de déterminer une prévalence actuelle ou ponctuelle (basée sur les quinze derniers jours) des différents troubles. Il ne s'agit pas d'un outil basé

sur la vie entière. Toutefois pour certains troubles, le MINI peut faire des diagnostics sur la vie ; par contre, il n'identifie pas l'âge de début.

L'intégralité du MINI contient 120 questions. Le MINI, comme le CIDI (composite international diagnostic interview) 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'invalider le diagnostic concerné. (10)

4.1.3. Catégorie de réponse

Réponses dichotomiques (oui/non).

4.1.4. Mode de passation

Face-à-face surtout ou auto-questionnaire.

4.1.5. La durée de passation

La durée de passation totale varie entre 20 et 40 minutes.

4.1.6. Langues

Le Mini a été traduit dans plus de 40 langues dont l'arabe (la traduction au langage marocain familier était réalisée et validée par une équipe de psychiatres marocains en 2002) (10).

4.1.7. 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 des 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. Son principal avantage réside dans le fait qu'il est pratique et que la durée de passation est plus courte que celle correspondant aux CIDI. (10)

4.2. Échelle d'anxiété de HAMILTON (HAS): (11) (Annexe n° [2])

4.2.1. Objectifs

La HAS a été présentée par Hamilton en 1959, comme un instrument permettant l'évaluation quantitative de l'anxiété névrotique.

4.2.2. Mode de construction

La HAS comprend 14 items qui couvrent la totalité des secteurs de l'anxiété psychique, somatique, musculaire et viscérale, les troubles cognitifs et du sommeil, et l'humeur dépressive dont la présence peut sembler discutable au sein d'une échelle « spécifique ».

Ces items sont évalués à l'aide de cinq degrés de gravité, de l'absence jusqu'à l'intensité invalidante. La note globale va de 0 à 60. Il existe une note d'anxiété psychique (items 1 à 6 et 14), et une note d'anxiété somatique (items 7 et 13). La note d'inclusion pour essai thérapeutique est généralement au minimum de 20.

4.2.3. Mode de passation

Il est demandé au clinicien de choisir, en fonction de son expérience, l'intensité qui lui paraît le mieux correspondre à l'état du patient. L'entretien est libre, et la liste des symptômes proposés constitue un guide utile et un mémento sémiologique.

4.2.4. Cotation

Chaque item est coté de 0 à 4 selon la gravité du symptôme anxieux (les normes de Beck et coll) sont comme suit : 0 à 5 pas d'anxiété, 5 à 14 anxiété mineure et supérieure à 15 anxiété majeure.

La sommation des notes d'items permet d'obtenir une note d'anxiété psychique, une note d'anxiété physique et une note globale.

4.2.5. Applications

La HAS est toujours très utilisée essentiellement au cours des essais thérapeutiques d'anxiolytiques et d'antidépresseurs. Elle a constitué l'échelle de référence pour de nombreux travaux de validité concourante, et de psychopathologie quantitative.

4.3. Inventaire abrégé de dépression de BECK : [27] (Annexe n°[3])

4.3.1 Objectif

Il s'agit d'un inventaire de mesure de profondeur de la dépression qui a été développé par Beck à partir de 1962.

4. 3.2. Mode de construction

La forme originale à 21 items incluait tous les symptômes de la constellation dépressive. La forme abrégé n'a obtenu que les items les plus fortement corrélés avec la note globale de l'échelle de Beck de 21 items et ayant également les corrélations maximales avec les évaluations par les cliniciens de l'intensité du syndrome dépressif. Il a été obtenu un questionnaire de 13items.

4. 3.3. Mode de passation

Il s'agit d'une échelle d'autoévaluation. Il est demandé au sujet de remplir le questionnaire en entourant le numéro qui correspond à la proposition choisie. Il peut entourer, dans une série, plusieurs numéros si plusieurs propositions lui conviennent.

4.3.4. Cotation

Chaque item est constitué de 4 phrases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme : de 0 à 3. Dans le dépouillement, il faut tenir compte de la note la plus forte choisie pour une même série. La note globale est obtenue en additionnant les scores des 13 items. L'étendue de l'échelle va de 0 à 39. Plus la note est élevée plus le sujet est déprimé.

4.3.5. Intérêts et limites

L'inventaire abrégé de dépression de Beck est la mesure subjective de dépression la plus utilisée. Il est certain qu'une investigation clinique, et d'autres instruments, peuvent apporter des données plus approfondies concernant un état dépressif.

Cette échelle permet d'alerter le clinicien qui utilise les différents seuils de gravité retenus par Beck et Beamesderfer (1974) :

- 1- 0 – 4 : pas de dépression.
- 2- 4 – 7 : dépression légère.
- 3- 8 – 15 : dépression modérée.
- 4- 16 et plus : dépression sévère.

Cependant son pouvoir de discrimination de l'intensité de la dépression a été discuté.

En dépit de ces réserves, il s'agit d'un instrument bien accepté par les patients et facile à administrer du fait de sa brièveté.

4.4. Auto-questionnaire d'hypomanie d'ANGST (Annexe n° [4])

C'est un auto-questionnaire à réponses dichotomiques (Oui /Non), il est composé de 20 items (Exemple : Davantage d'énergie et de résistance physique ; Davantage de confiance en soi ; Davantage de plaisir à faire plus de travail ; Dépenses d'argent excessives ; Plus de déplacements et voyages.....).

Plus de 10 réponses (Oui) signifie que le patient présente un accès hypomaniaque.

5. Analyse statistique

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007.

Dans une première étape nous avons procédé à une description de notre population selon les différentes caractéristiques. Dans une deuxième étape nous avons recherché les différents facteurs de risque pour développer des troubles psychiatriques cortico-induits. L'analyse statistique a été faite en collaboration avec le service d'épidémiologie et de recherche clinique en se basant sur le logiciel Epi-info dans sa sixième version. Un "p" est significatif lorsqu'il est strictement inférieur 0.05.

6. Équipe de travail

Service de Dermatologie
Professeur FZ. Mernissi Professeur agrégé au CHU Hassan II DR H.Baybay* DR M.Soughi*
Service de Psychiatrie
Professeur I.Rammouz Professeur assistant au CHU Hassan II Professeur R. Alouane Professeur assistant au CHU Hassan II DR Mohammed Barrimi* DR Hicham Hafid* DR C. Aarab*
Service d'Epidémiologie
Professeur C.NEJJARI Professeur agrégé au CHU Hassan II DR Nabil Tachfouti*
*Résidents en formation.

VI-Résultats

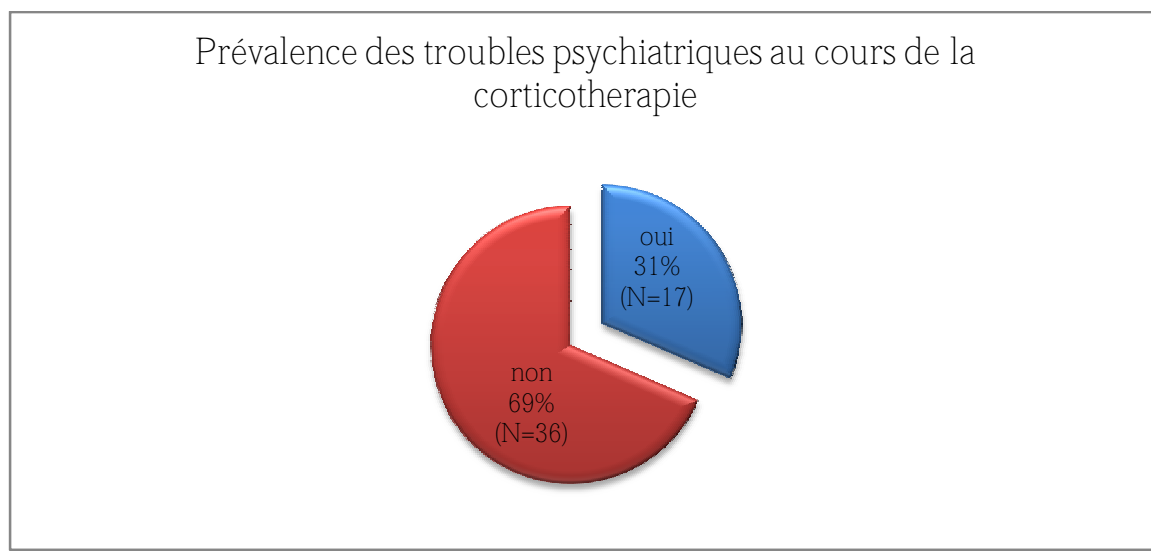
VI- 1 -Résultats descriptifs

1-Données épidémiologiques

Sur une période de 12 mois allant de décembre 2008 à décembre 2009, 54 patients ont été inclus dans ce travail.

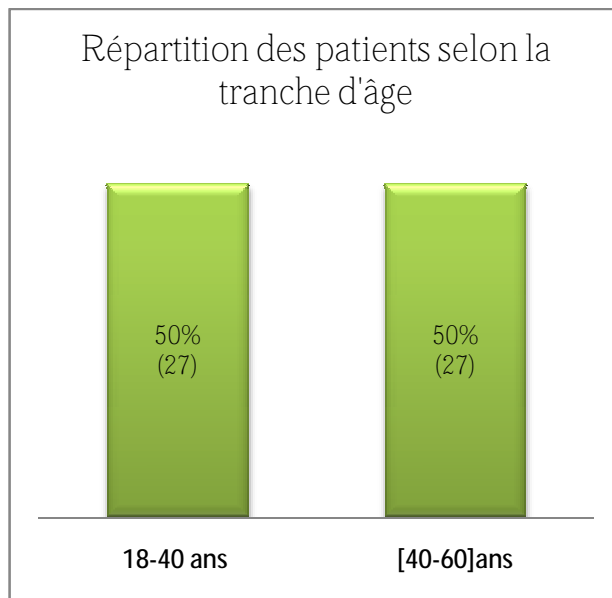
1.1. Prévalence des troubles psychiatriques cortico-induits

- ü Quatre patients (7%) avaient des troubles psychiatriques modérées (troubles de sommeil et troubles anxio-dépressifs) avant le début de la corticothérapie. Ces derniers n'avaient pas développé de troubles psychiatriques au cours du traitement par la corticothérapie.
- ü Dix sept patients (31%) dont l'évaluation psychiatrique initiale avant le début de la corticothérapie était sans particularité, avaient développé des troubles psychiatriques divers après le début de la corticothérapie.



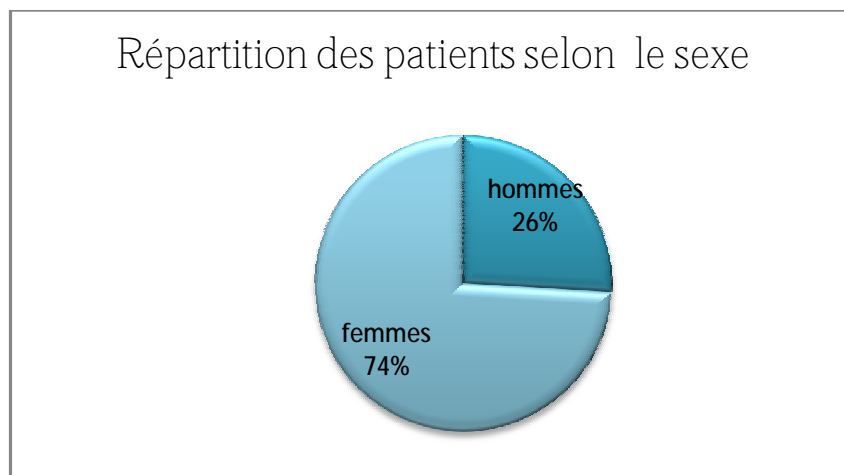
1.2. L'âge

L'âge moyen de nos patients était de 42.2 ans +/- 13.5, d'un minimum de 18 et un maximum de 60 ans.



1.3. Le sexe

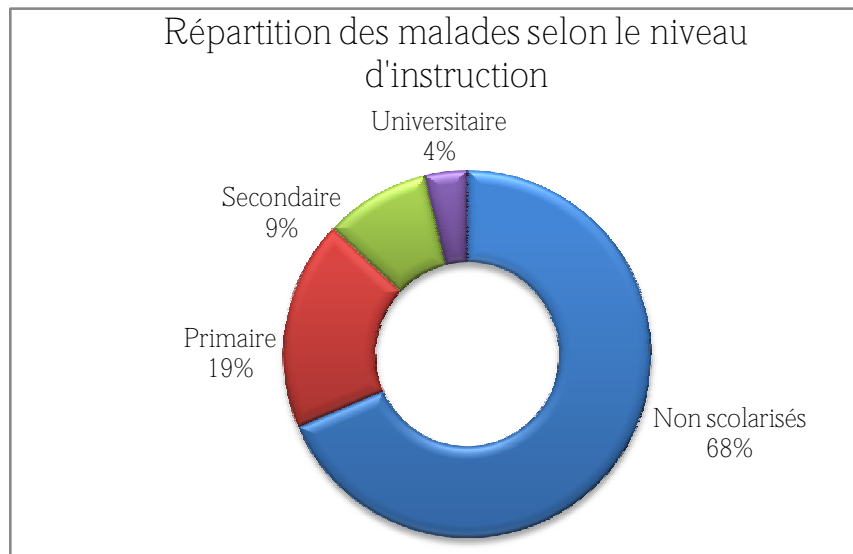
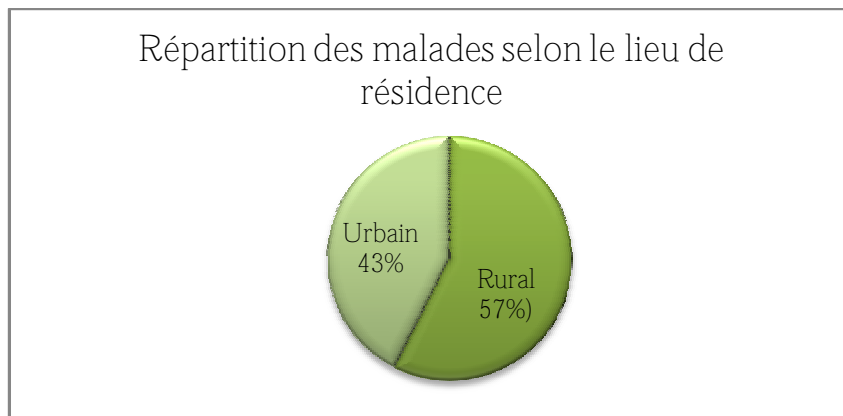
Notre échantillon se composait de 40 de patients (74%) de sexe féminin et 14 patients (26%) de sexe masculin.



1.4. Le lieu de résidence et le niveau d'étude

31 patients (57%) vivaient dans un milieu rural alors que 26 patients (43%) résidaient en milieu urbain.

37 patients (68%) n'étaient pas scolarisés ; alors que 10 patients (19%) avaient un niveau d'instruction primaire ; 5 patients (9%) avaient un niveau secondaire ; et 2 patients (4%) avaient un niveau universitaire.



2-Données cliniques

2.1. Les antécédents psychiatriques

2.1.1. Personnels

Quatorze patients (26%) avaient des antécédents psychiatriques personnels, dont deux avaient présenté un épisode dépressif majeur, et douze patients avaient présenté des troubles anxio-dépressifs légers à modérés (voir tableau n°1).

Quarante patients n'avaient aucun antécédent psychiatrique.

Pourtant aucun patient n'avait d'antécédent de trouble psychotique, d'épisode (hypo)maniaque ou de tentative de suicide.

Tableau 1 : Antécédents psychiatriques personnels des patients

Antécédent psychiatrique	Nombre de patients
A-Épisode dépressif majeur.	2
B-Dysthymie	3
C-Risque suicidaire	0
D-Épisode (hypo) maniaque	0
E-Trouble panique	2
F-Agoraphobie	0
G-Phobie sociale	0
H-Trouble obsessionnel compulsif	0
I-État de stress post traumatique	2
J-Alcool (dépendance/abus)	3
K-Drogues (dépendance/abus)	3
L-Troubles psychotiques	0
M-Anorexie mentale	0
N-Boulimie	0
O-Anxiété généralisée	09
P-Trouble de la personnalité antisociale	0

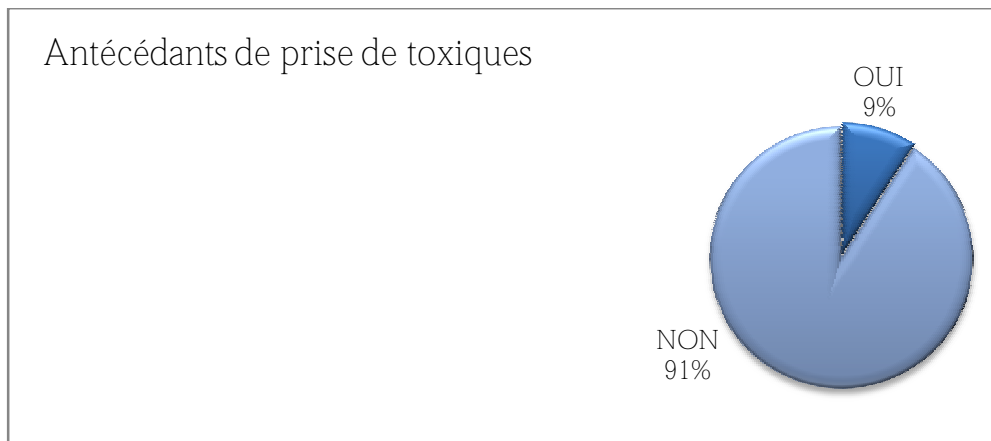
2.1.2. Familiaux

Deux patients (4%) avaient un antécédent familial de schizophrénie. Pourtant aucun patient n'avait d'antécédent familial de trouble de l'humeur.

2.2. Les antécédents de prise de toxique

Quatre patients (8%) avaient des antécédents de prise de toxique :

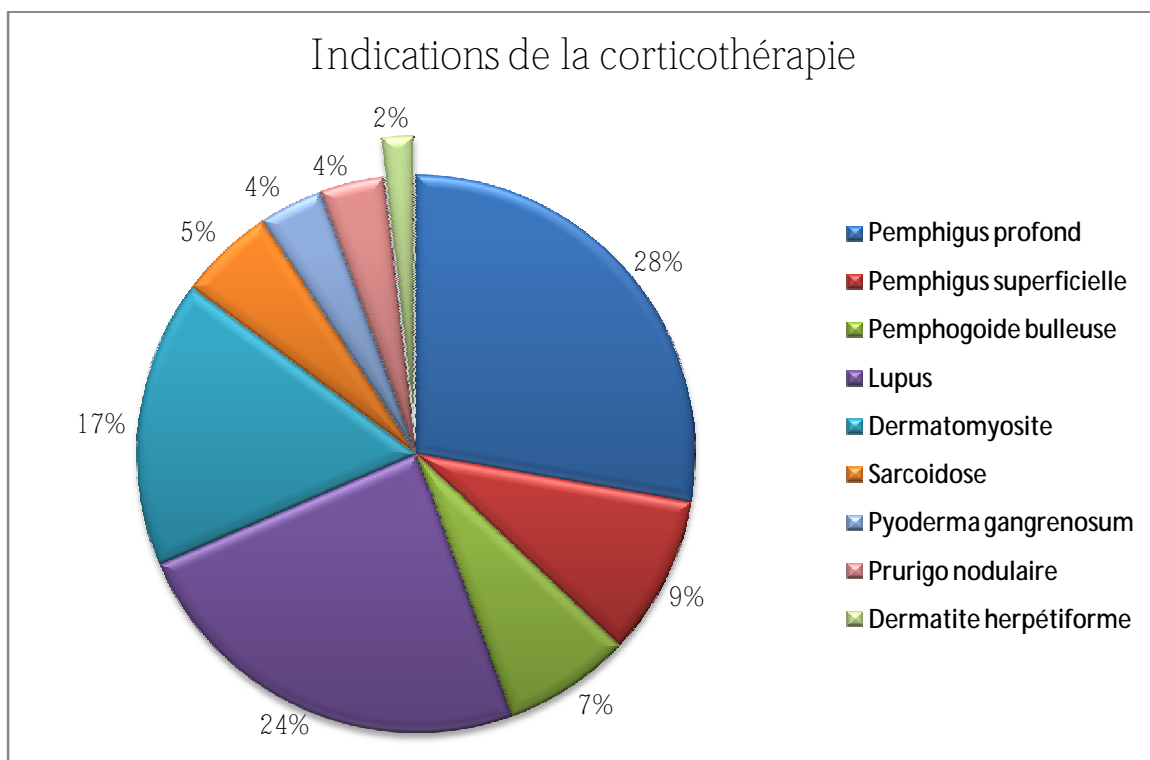
Un patient était tabagique chronique, alors que trois patients de notre échantillon avaient une consommation occasionnelle d'alcool et de cannabis.



3-Corticothérapie

3.1. Indication de la corticothérapie

Quinze patients (28%) avaient un pemphigus profond, treize patients (24%) avaient un lupus, neuf patients (17%) avaient une dermatomyosite, cinq patients (9%) avaient un pemphigus superficiel, quatre patients (7%) avaient une pemphigoïde bulleuse; trois patients (5%) avaient une sarcoïdose, deux patients (4%) avaient un pyoderma gangrenosum, deux patients (4%) avaient un prurigo nodulaire et une patiente (2%) avait une dermatite herpétiforme. (voir photos).



Photos n°1 : pemphigus superficiel



Photo n°2 : pemphigus profond

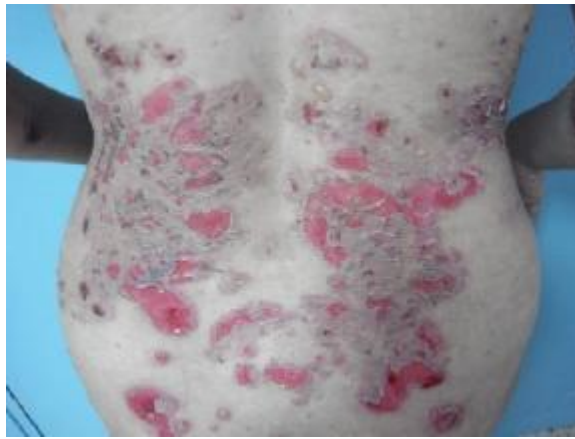


Photo n°3 : pemphigoïde bulleuse



Photo n° 4 : lupus



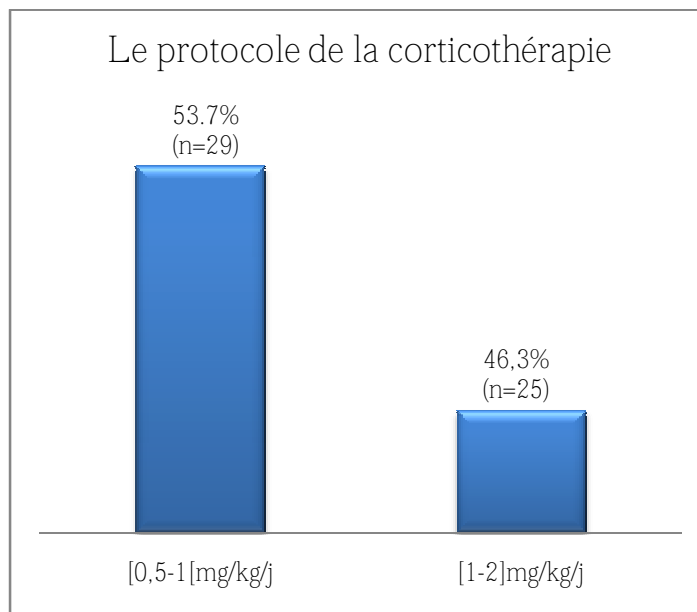
Photos n° 5 : dermatomyosite



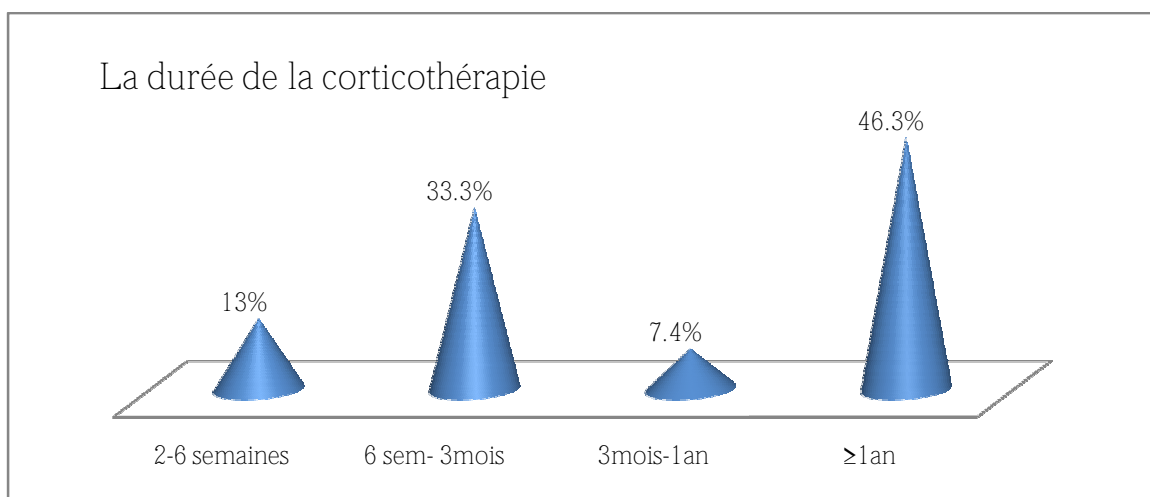
3.1. Protocole du traitement par la corticothérapie

3.1.1. Dose d'attaque

Vingt-neuf patients (54%) ont été mis sous corticothérapie à des doses entre 0.5 à 1 mg /kg/jour. Vingt-cinq patients (46%) avaient une dose de corticothérapie entre 1 à 2mg/kg/jour



3.2.2. Durée de la corticothérapie



Vingt-cinq patients (46%) ont été mis sous corticothérapie pour une période allant jusqu'à 12 mois, dix-huit patients (33.3%) avaient reçu corticothérapie pendant une période entre six semaines à trois mois. sept patients (13%) avaient reçu corticothérapie pendant une période entre deux à six semaines. quatre

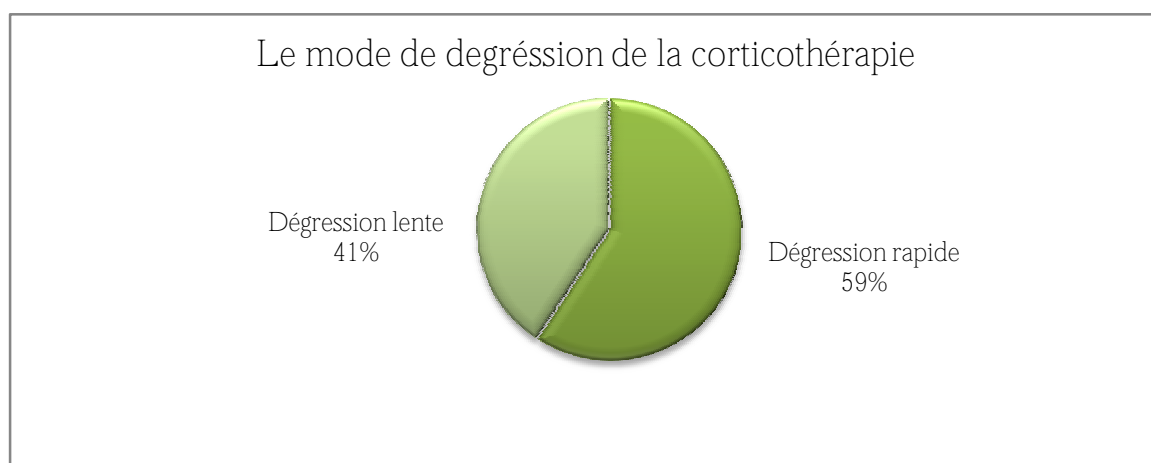
patients (7.4%) avaient reçu corticothérapie pendant une période entre trois mois et douze mois

3.2.3. Mode de dégression de la corticothérapie

La dégression de la corticothérapie était variable selon la maladie causale et la réponse clinique du patient :

La dégression lente est la diminution de 15% de la dose initiale de la corticothérapie puis la dégression sur un à deux ans ; et la Dégression rapide est la diminution de 5 à 10% de la dose initiale puis dégression sur 1 à deux mois.

Une dégression lente était observé chez 22 patients (41%) suivis pour dermatoses bulleuses et dermatomyosite ; et dégression rapide était constaté chez 32 patients (59%) suivis pour lupus, sarcoïdose et autres dermatoses chroniques.



4- Troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie

4.1. Profil épidémiologique des patients ayant présenté des troubles psychiatriques

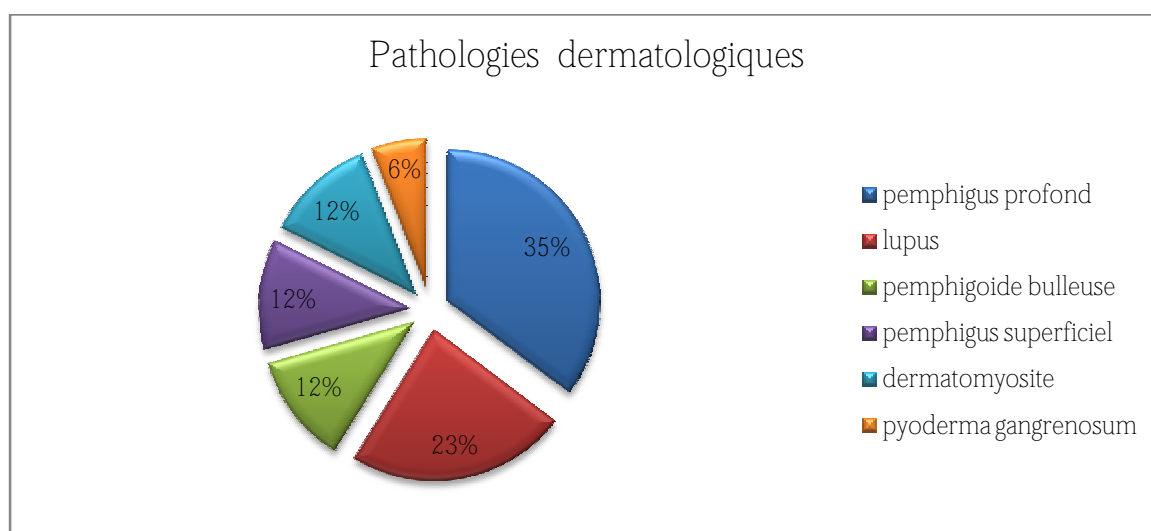
Dix-sept patients (31%) sur cinquante quatre avaient présenté des troubles psychiatriques au cours de la corticothérapie.

L'âge moyen des patients qui avaient présenté des troubles psychiatrique au cours de la corticothérapie était de 46.7 ans d'un minimum de 21 et un maximum de 60ans.

Douze patients (70%) étaient de sexe féminin et cinq patients (30%) étaient de sexe masculin.

Neuf patients (53%) avaient reçu une dose journalière de corticothérapie entre 60 à 120 mg/kg/jour. Et huit patients (47%) avaient reçu une corticothérapie entre 10 à 60mg/kg/jour.

Six patients (35%) avaient un pemphigus profond ; quatre patients (23%) avaient un lupus ; deux patients (12%) avaient une dermatomyosite ; deux patients (12%) avaient une pemphigoïde bulleuse ; deux patients (12%) avaient un pemphigus superficiel et une patiente (6%) avait un pyoderma gangrenosum. (voir tableau n°2).



4.2. Manifestations psychiatriques liées à la corticothérapie

4.2.1. Date d'apparition

La date d'apparition des troubles psychiatriques après le début de la corticothérapie variait entre quatre jours et trente jours .cependant un seul patient avait présenté des troubles psychiatriques à 3 mois après le début de la corticothérapie. (Voir tableau n°2).

4.2.2. Formes cliniques

La présentation clinique des troubles psychiatriques cortico-induits était variable.(voir tableau n°2) :

ü Onze patients (64%) avaient présenté un trouble dépressif :

§ Modéré dans sept cas (41%).

§ Sévère avec tentatives de suicide dans deux cas, soit (11.5%)

§ Léger dans deux cas. (11.5%)

ü Quatre patients (23.5%) avaient présenté un trouble anxieux

§ Modéré dans deux cas (11.75%)

§ Léger dans deux cas (11.75%)

ü Un patient (6%) avait présenté des hallucinations auditives et visuelles, 4 jours après le début de la corticothérapie.

ü Une patiente (6%) suivie pour pemphigus profond avait présenté une hypomanie avec un score d'Angst à 18.

Il est à noter également que les troubles du sommeil étaient fréquents aussi ; mais toujours étaient associés aux autres troubles. (Voir tableau n°2)

Troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie

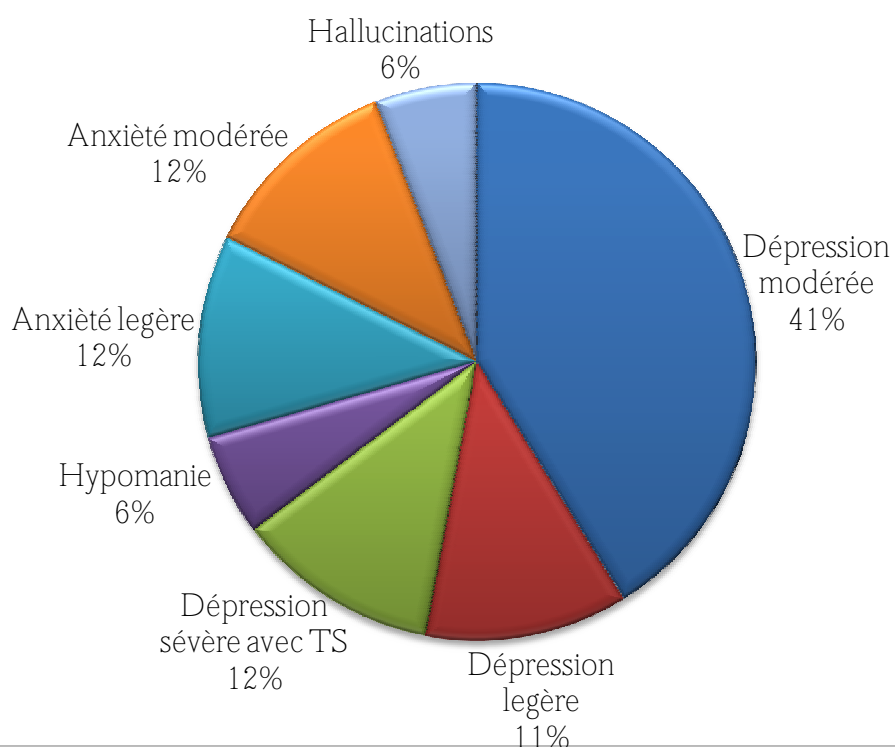


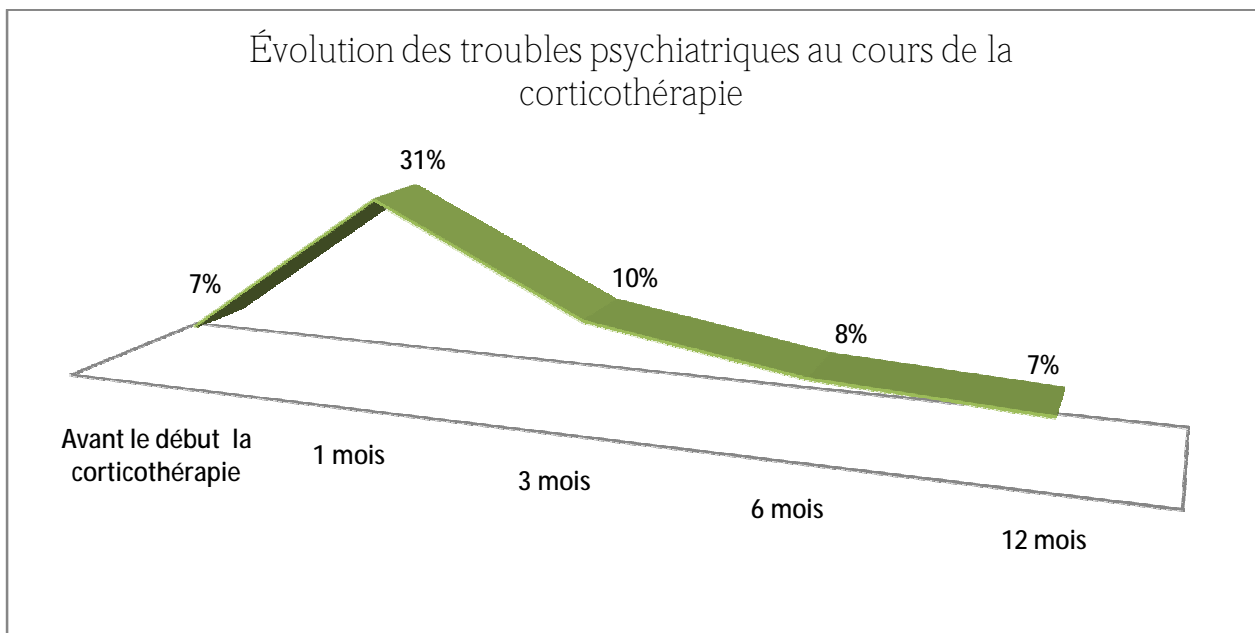
Tableau 2 : profil épidémiologique et clinique des patients ayant présenté des troubles psychiatriques au cours de la corticothérapie

Patients	Age	sexe	Pathologie dermatologique	Protocole de la corticothérapie	Trouble psychiatrique	Date d'apparition (jours)	Prise en charge
1	38	F	Lupus	≥60-120mg/J	Dépression modérée	10	SERTRALINE
2	39	M	Pemphigus profond	≥60-120mg/J	Dépression légère avec anxiété légère	08	Dégression de la corticothérapie
3	50	F	Lupus	≥60-120mg/J	Trouble anxieux léger	12	Psychothérapie seule
4	26	F	Lupus	10-60mg/J	Dépression modérée avec trouble de sommeil	90	SERTRALINE
5	54	M	Pemphigoïde bulleuse	10-60mg/J	Dépression modérée avec trouble de sommeil	15	FLUOXETINE
6	49	M	Pemphigus profond	10-60mg/J	Anxiété légère	20	ALPRASOLAM

7	40	F	Pemphigus profond	≥60-120mg/J	Trouble anxiodépressif modérée	18	SERTALINE
8	50	F	Pemphigus profond	10-60mg/J	Trouble anxiodépressif modérée	18	FLUXETINE ET ALPRAZOLAM
9	60	M	Dermatomyosite	10-60mg/J	Dépression modérée	30	FLUOXETINE
10	21	F	Dermatomyosite	10-60mg/J	Dépression sévère avec anxiété et trouble de sommeil	16	FLUOXETINE AVEC LORAZEPAM
11	38	F	Pemphigus profond	≥60-120mg/J	Hypomanie	22	VALPROATE DE SODIUM ET LEVOPROMAZINE
12	46	M	Pemphigus superficiel	≥60-120mg/J	Hallucinations auditives et visuelles avec trouble du sommeil	4	Psychothérapie seule
13	50	F	Pemphigus superficiel	10-60mg/J	Trouble anxiodépressif modéré.	22	Dégression de la corticothérapie
14	22	F	Pyoderma gangrenosum	≥60-120mg/J	Dépression sévère avec deux tentatives de suicide	18	FLUOXETINE
15	37	F	Pemphigus profond	≥60-120mg/J	Trouble du sommeil avec trouble anxiété généralisé	15	Dégression de la corticothérapie
16	54	F	Lupus	≥60-120mg/J	Trouble anxieux modéré	20	PAROXETINE
17	60	F	Pemphigoïde bulleuse	10-60mg/J	Dépression légère	5	Psychothérapie seule

4.3. Évolution des troubles psychiatriques

Après un pic de fréquence de ces troubles psychiatriques au premier mois (31%), on avait constaté une diminution progressive au cours du suivi, pour atteindre une prévalence de 7% au 12^{ème} mois après le début de la corticothérapie.



4.4. Prise en charge des troubles psychiatriques

Pour les dix sept patients qui avaient présenté des troubles psychiatriques au cours de la corticothérapie :

1. Onze patients (65%) avaient bénéficié, en plus de la psychothérapie d'un traitement pharmacologique adapté tel :
 - ü Antidépresseurs(IRS) et anxiolytiques dans 29% des cas.
 - ü Antidépresseurs seuls dans 24% des cas.
 - ü Anxiolytiques seuls dans 6% des cas.
 - ü Neuroleptiques et thymorégulateurs dans 6% des cas.
2. Trois patients (17.5%) avaient bénéficié d'une dégression des doses de la corticothérapie.
3. Trois patients (17.5%) avaient bénéficié, d'une psychothérapie seule ; sans traitement pharmacologique

L'évolution était favorable chez tous les patients.

VI-2- Résultats analytiques :

Dans ce chapitre on fera une analyse statistique des différents facteurs de risque pour développer des troubles psychiatriques cortico-induits.

1. L'âge

Tableau 3 : l'âge et les troubles psychiatriques

	Prévalence des troubles psychiatriques	
	Oui	Non
< 40 ans	33.3%	66.7%
≥40 ans	<u>37.0%</u>	63.0%
		(p=0.39)

Dans notre étude 37% des patients dont l'âge était supérieur ou égal à 40 ans avaient développé des troubles psychiatriques induits par les corticoïdes. Par rapport à 33,3% des patients dont l'âge était strictement inférieur à 40 ans.

2. Le sexe

Tableau 4 : le sexe et les troubles psychiatriques

	Prévalence des troubles psychiatriques	
	Oui	Non
Masculin	28.6%	71.4%
Féminin	37.5%	62.5%
		(p=0.28)

37% des patients de sexe féminin avaient développé des troubles psychiatriques, par rapport au 28% des patients de sexe masculin.

3. Antécédents personnels psychiatriques des patients :

Tableau 5 : Antécédents personnels psychiatriques et troubles psychiatriques cortico-induits.

	Prévalence des troubles psychiatriques	
	Oui	Non
Présence	57,1%	42,9%
Absence	21,2%	78,8%
		(p=0.004)

57,1% des patients qui avaient des antécédents personnels psychiatriques, avaient développé des troubles psychiatriques au cours du traitement par les corticoïdes, par rapport à 21,2% des patients qui n'avaient pas d'antécédents personnels psychiatriques.

4. Antécédents familiaux psychiatriques des patients :

Tableau 6: Antécédents familiaux psychiatriques et troubles psychiatriques cortico-induits.

	Prévalence des troubles psychiatriques	
	Oui	Non
Présence	66,7%	33,3%
Absence	34,0%	66,0%
		(p=0.16)

66,7% des patients qui avaient des antécédents familiaux psychiatriques, avaient développé des troubles psychiatriques, par rapport à 34,0% des patients qui n'avaient pas d'antécédents familiaux psychiatriques.

5. Dose d'attaque de la corticothérapie

Tableau 7 : Dose d'attaque et troubles psychiatriques

	Prévalence des troubles psychiatriques	
	Oui	Non
0,5-1mg/kg/j	24.1%	75.9%
1-2mg/kg/j	48%	52.0%
		(p=0.03)

48% des patients dont la dose d'attaque des corticoïdes était comprise entre 1 et 2 mg/kg/j avaient développé des troubles psychiatriques, par rapport à 24,1 % des patients dont la dose d'attaque était comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/j.

6. Durée de la corticothérapie :

Tableau 8 : Durée de la corticothérapie et troubles psychiatriques

	Prévalence des troubles psychiatriques	
	Oui	Non
≤3mois	35.7%	64.3%
>3mois	44.4%	55.6%
		(p=0.4)

44.4% des patients ayant reçu une corticothérapie pendant une durée strictement supérieure à trois mois présentaient des troubles psychiatriques, par rapport à 35.5% des patients qui avaient reçu une corticothérapie pendant une durée inférieure ou égale à trois mois.

7. Dermatoses bulleuses et troubles psychiatriques

Tableau 9 Dermatoses bulleuses et troubles psychiatriques

		Prévalence des troubles psychiatriques	
		Oui	Non
Dermatoses bulleuses		39,1 %	60,9 %
Autres dermatoses chroniques		32,3 %	67,7 %
			(P=0.09)

39,1 % des patients qui avaient une dermatose bulleuse (pemphigus, pemphigoïde), avaient développé des troubles psychiatriques, par rapport à 32,2 % pour les autres dermatoses chroniques (lupus, dermatomyosite, ...)

8-Mode de dégression de la corticothérapie

Tableau 10 : Mode de dégression de la corticothérapie et troubles psychiatriques

		Prévalence des troubles psychiatriques	
		Oui	Non
Dégression lente (dermatoses bulleuses et dermatomyosite)		37,5%	62,5%
Dégression rapide (lupus et autres)		31,8%	68,2%
			(P=0.1)

37,5 % des malades qui avaient une dégression lente, avaient présenté des troubles psychiatriques par rapport à 31,8% qui avaient une dégression rapide.

9-Facteurs de risques des troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie.

Les facteurs de risque statistiquement significatifs pour la survenu de troubles psychiatriques sous corticothérapie sont la dose d'attaque de la corticothérapie, et les antécédents psychiatriques personnels du patient.

Cependant on note une tendance statistiquement favorable pour d'autres facteurs tels que : l'âge supérieur à 40 ans ; le sexe féminin ; et les dermatoses bulleuses surtout le pemphigus profond. Cette tendance reste à confirmer ou à infirmer par un échantillon plus grand. (Voir tableau n° 11)

Tableau 11: facteurs de risques des troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie

Facteurs de risque	Prévalence des troubles psychiatriques	Significativité
L'âge		
< 40 ans	33.3%	p=0.39
≥40 ans	37.0%	
Le sexe		
M	28.6%	p=0.28
F	37.5%	
Antécédents personnels psychiatriques		
+	57,1%	p=0.004
-	21,2%	
Antécédents familiaux psychiatriques		
+	66,7%	p=0.16
-	34,0	
La dose d'attaque		
0,5-1mg/kg/j	24.1%	p=0.03
1-2mg/kg/j	48%	
La durée de la corticothérapie		
≤3mois	35.7%	p= 0.4
>3mois	44.4%	
Pathologies dermatologiques		
Dermatoses bulleuses	39.1%	P=0.09
Autres dermatoses chroniques	32.3%	
Le mode de dégression		
Dégression lente	37,5%	P=0.1
Dégression rapide	31,8%	

VII-Discussion

VII-1- Étiopathogénie :

1- Axe hypothalamo hypophyso surrénalien (HHS)

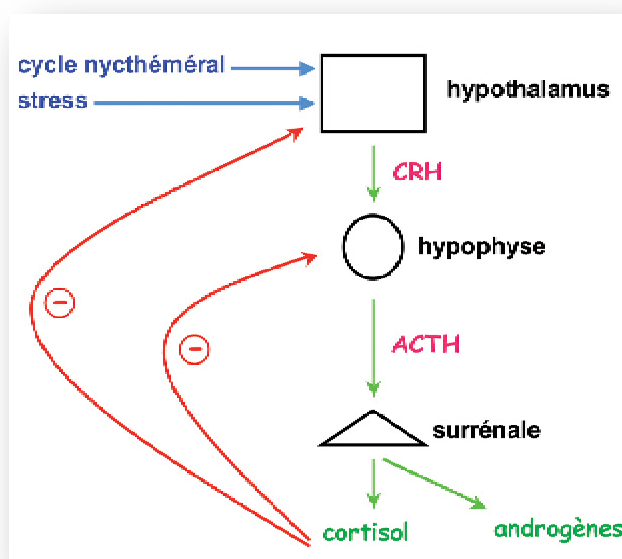
L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) est particulièrement impliqué dans les réponses de l'organisme face à une situation stressante, définie par Selye, en 1936, comme une « réaction d'alarme », c'est-à-dire une menace de l'homéostasie vis-à-vis de laquelle l'organisme se défend par la mise en jeu de réponses adaptatives comportementales et physiologiques.

1.1. Rappel sur la régulation du système HHS :

La synthèse du cortisol dans la zone fasciculée de la corticosurrénale est stimulée par l'hormone hypophysaire adrénocorticotrope (ACTH, adrenocorticotrophin hormone ou corticostimuline ou corticotrophine) dont la synthèse et la sécrétion dans le lobe antérieur de l'hypophyse est sous la dépendance des peptides hypothalamiques : la corticoliberine (CRH, corticotropin-releasing hormone) et dans une moindre mesure la vasopressine. En plus de son action stimulante sur la sécrétion des corticostéroïdes, l'ACTH assure un rôle trophique sur la corticosurrénale. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur les hormones hypothalamo-hypophysaires (figure 2). La production de cortisol dépend du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HHC) et de la présence des enzymes responsables des voies de synthèses des hormones stéroïdes dont les principales sont les 17α -, 11β -, 21 -hydroxylases appartenant à la famille des cytochromes P450, et la 3β -hydroxy-stéroïde déshydrogénase (3β HSD). La sécrétion de CRH est contrôlée par au moins deux types de stimulations : le stress et une horloge biologique responsable du rythme circadien de l'axe HHS. La sécrétion nycthémérale d'ACTH et de cortisol se fait sur un mode pulsatile et est la plus basse (nadir) dans la première moitié de la nuit – il existe, en outre, un effet

inhibiteur des premières heures du sommeil – avant de s'accroître rapidement au voisinage de l'éveil ; le maximum sécrétoire (acrophase) se situe entre 6 et 10 h du matin (21).

Figure 2: Axe hypothalamo-hypophyséocorticosurrénalien



1.2. Les troubles mentaux au cours du dysfonctionnement de l'axe HHS

1.2.1. Hypercortisolisme : syndrome de Cushing

La maladie de Cushing est la conséquence d'une hypersécrétion d'ACTH hypophysaire par un adénome basophile ou chromophile entraînant une hyperplasie bilatérale des surrénales.

La *dépression*, présente dans près des trois quarts des patients souffrant d'un syndrome de Cushing, fait donc pratiquement partie du tableau clinique ; il s'agit d'un syndrome dépressif caractérisé, réalisant dans certains cas un tableau de mélancolie ou de dépression psychotique. En revanche, les syndromes maniaques ou hypomaniaques sont exceptionnels, et se rencontrent plutôt chez des patients traités au long cours par de fortes doses de corticostéroïdes exogènes.

Des difficultés de concentration et des déficits de la mémoire peuvent aussi être présents. Ces déficits mnésiques sont compatibles avec un dysfonctionnement hippocampique l'hypercortisolémie est neurotoxique sur cette structure ; il a en effet été trouvé une corrélation entre la baisse du volume de l'hippocampe et la baisse des performances cognitives. La survenue d'états confuso-délirants est associée à des taux élevés de cortisol circulants, et se rencontrerait après une évolution assez longue de l'affection ou lors d'abus de corticostéroïdes. À noter qu'une dépression sévère peut faire suite à l'arrêt d'une thérapeutique par stéroïdes. Jusqu'à présent, une trentaine de publications font état d'une rémission, partielle ou complète, des symptômes psychiatriques (dépression, anxiété, comportements suicidaires, irritabilité, psychose et troubles cognitifs) chez des patients présentant un syndrome de Cushing traités chirurgicalement ou médicalement (par des traitements « antigluocorticoïdes » : kétoconazole, métyrapone, aminoglutéthimide,).

1.2.2.Hypocortisolisme :

L'hypocortisolisme peut être primaire (maladie d'Addison) ou secondaire (pan-hypopituitarisme par lésion pituitaire ou hypothalamique ou par nécrose ischémique ; corticothérapie). La plupart des patients présentent des troubles mentaux discrets comme une apathie, une asthénie ou une irritabilité. Un tableau dépressif typique avec une comorbidité anxieuse serait retrouvé chez près de la moitié des patients. La fatigabilité, l'insomnie et l'anorexie avec perte de poids sont d'ailleurs classiquement les signes d'appel de l'insuffisance surrénalienne. Lors de phases aiguës, un tableau psychotique ou confuso-onirique peut être observé. En règle générale, un traitement substitutif par glucocorticoïdes est efficace pour corriger ces manifestations.

2- Test de freination à la dexaméthasone :

Chez des sujets sains, l'administration orale à minuit de 1 ou 2 mg de dexaméthasone inhibe la libération d'ACTH et de cortisol pendant environ 24 heures. En ce qui concerne les déprimés majeurs, la non-freination du cortisol – ou l'échappement précoce à la freination – par la dexaméthasone (DST : *dexamethasone suppression test*) est trouvée chez 15 à 50 % des patients, mais ce pourcentage augmente dans les dépressions sévères où le pourcentage de DST positifs atteint 40 à 70 %(22).

Initialement, le DST a été proposé comme marqueur biologique spécifique de « la mélancolie » (23). Depuis, cette assertion n'a pas été confirmée, puisque le DST a été trouvé positif dans d'autres affections psychiatriques comme les troubles schizophréniques et les troubles schizoaffectifs, les états maniaques, l'anorexie-boulimie, les troubles obsessionnels et compulsifs, les états anxieux (particulièrement dans le trouble panique), les états de stress non spécifiques.

Toutefois la positivité du test semble étroitement liée à certains symptômes cliniques comme l'anxiété, les troubles psychomoteurs (agitation ou ralentissement), les troubles du sommeil, de l'appétit (anorexie avec amaigrissement), ou l'altération cognitive. Une revue de la littérature par Nelson et Davis (24) relate que, parmi les dépressions majeures, c'est la dépression psychotique qui est la plus fréquemment associée à une non-freination du cortisol au DST (64 %), alors que le pourcentage de DST positifs dans la mélancolie n'atteint que 36 %.

Les anomalies de l'axe HHS sont considérées comme des marqueurs « d'état » dépressif qui se normalisent dans la phase de guérison/rémission clinique (26). C'est ainsi que la plupart des études s'accordent à reconnaître au DST une très grande valeur pronostique : un DST positif après traitement est associé à une mauvaise réponse clinique. Les patients chez lesquels le DST reste positif, ou qui

étaient initialement DST négatif, mais qui deviennent DST positif, ont un pronostic défavorable. Un suivi à long terme montre que les patients qui étaient, avant traitement, DST négatif ont une meilleure évolution que les patients DST positif (25). Toutefois, le DST ne semble pas avoir de valeur prédictive d'une meilleure réponse à une classe particulière d'antidépresseurs.

3. Mécanismes de survenue des troubles psychiatriques de la corticothérapie

Différentes hypothèses explicatives des mécanismes de survenue des troubles psychiatriques sont avancées :

3.1. Aspects neurochimiques et endocriniens

Les corticoïdes induisent des troubles de comportement. Par ailleurs, on constate, de façon concomitante à l'administration de prédnisone, une diminution dans le liquide cérébro-spinal de plusieurs neurotransmetteurs biologiquement actifs sur le comportement dont la noradrénaline, la corticotrophine et l'activité SLI (Somatostatine-like immunoreceptivity) (52).

De plus, les récepteurs de corticoïdes sont retrouvés en quantité importante au niveau de l'hypothalamus et de la tige pituitaire et, plus faiblement, dans l'hippocampe, le septum et l'amygdale. On peut supposer que l'administration de corticoïdes influe sur les fonctions attribuées à chacune de ces aires cérébrales à savoir la régulation du comportement, de l'humeur et de la mémorisation.

Des études suggèrent qu'il peut y avoir un lien entre l'activation neuronale des systèmes dopaminergiques et cholinergiques et des niveaux élevés de corticoïde dans le cerveau(100).

Étant donné que, l'activation excessive du système de dopaminergique est à la base de la pathophysiologie des symptômes maniaques, des troubles psychotiques, et aussi de certaines formes de dépression (dépression psychotique). Une hypothèse propose que les corticoïdes peuvent entraîner une augmentation des

taux de la dopamine ce qui peut avoir comme conséquence des symptômes maniaques, psychotiques et dépressifs.

En revanche, les corticoïdes peuvent également entraîner diminution de la sécrétion centrale et périphérique de la sérotonine ce qui peut avoir comme conséquence des symptômes dépressifs (101).

Tous ces phénomènes débouchent sur une altération des mécanismes neurochimiques et endocriniens pouvant expliquer les fluctuations de l'humeur et les modifications comportementales relevées suite à un traitement corticoïde.

3.2. Altération de l'hippocampe

Tout dysfonctionnement de l'hippocampe est responsable d'un affaiblissement des capacités de mémorisation et d'anomalies neuro-endocriniennes jouant sur l'humeur (53). Son rôle est bien établi dans les troubles affectifs et dans la vulnérabilité au stress (53). Pour expliquer ces phénomènes, deux hypothèses ont été émises :

- § Des dommages anatomiques (54) : remodelage et atrophie de l'hippocampe.
- § Des dommages fonctionnels de l'hippocampe : anomalies neuro-endocriniennes, affaiblissement des capacités cognitives, vulnérabilité à des maladies affectives ultérieures (53).

Un phénomène de cascade a été évoqué. Ainsi, un défaut de régulation de l'hippocampe entraînerait une élévation du taux de corticoïdes endogènes ce qui aggraverait les dommages sur l'hippocampe. Les fonctions cognitives médiées par l'hippocampe, notamment la mémoire déclarative, s'affaiblissent en même temps que la fréquence et la durée des pathologies mentales augmentaient. Il pourrait exister une corrélation négative entre la gravité des pathologies mentales et le volume de l'hippocampe.

Cette réduction de l'hippocampe pourrait s'aggraver au fil des rechutes. Les patients présentant des troubles de l'humeur d'origine hypercortisolémique, par hypersécrétion endogène ou apports thérapeutiques exogènes, auraient un affaiblissement de leurs fonctions cognitives et un faible volume de l'hippocampe, comparativement aux patients ayant un trouble de l'humeur avec une cortisolémie normale. Cette hypothèse manque d'études de neuro-endocrinologie et de neuro-imagerie pour l'appuyer (54).

L' hypercortilosémie endogène ou exogène serait responsable d'effets cérébraux type : atrophie dendritique et hippocampale, inhibition de la neurogénèse et effets neurotoxiques telles les pertes neuronales liées à un excès de calcium et de glutamate, d'où la défaillance de la mémoire et l'affaiblissement de la plasticité synaptique (54).

Au total, les troubles psychiatriques que l'on constate chez certains patients sous traitement corticoïde résulteraient, en partie, d'altérations anatomiques et neurochimiques au niveau de certaines régions clés du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur, du comportement et de l'état psychique.

4-Corticoïdes et stress :

Le stress peut être défini, selon R.S.ELIOT (110), comme une réponse de l'organisme à tout événement perçu, réel ou imaginaire, et nécessitant une réponse d'adaptation ou produisant une contrainte.

Le facteur stressant, peut être d'ordre physique (geste chirurgical, infection, traumatisme ...) ou psychique (émotion).

Le processus de stress va ainsi activer des structures impliquant notamment la médiation de l'axe corticotrope.

Au niveau cérébral, le système limbique constitue le premier niveau activé : il est en interconnexion neuronale avec un groupe de noyaux sous-corticaux, en

particulier avec l'amygdale qui est considérée comme une zone de perception du comportement : elle projette dans le système limbique la situation présente afin de permettre une réponse comportementale adaptée.

L'hippocampe, comme l'amygdale, est une voie par laquelle un signal sensoriel va conduire à une réaction comportementale appropriée, mais est aussi impliqué dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire.

Le second niveau est l'hypothalamus, en communication par voie neuronale avec le système limbique qui le régule.

Le CRF (corticotropin releasing factor) est libérée par l'hypothalamus, et va, grâce à la connexion vasculaire que représente le système porte hypothalamo-hypophysaire, stimuler la production d'ACTH (hormone adrenocorticope) par l'antéhypophyse

Le troisième niveau activé est donc l'hypophyse antérieure qui libère l'ACTH par le processus suivant : le CRF active la production d'une pro-hormone, la POMC (pro-opiomelanocortine), qui se clive en ACTH et MSH (hormone mélanostimulante).

Le quatrième niveau est l'organe cible, le cortex surrénalien, l'ACTH entraînant la sécrétion de cortisol. Il existe une sécrétion basale soumise au rythme circadien, mais l'effet du stress modifie cette sécrétion de base en provoquant des pics de production du cortisol.

Outre l'activation de l'axe corticotrope, le stress induit également la stimulation du système sympathique et de la médullosurrénale, d'où la libération des catécholamines, adrénaline et noradrénaline.

C'est pourquoi les hormones de stress sont constituées, d'après AXELROD et REISINE(111), par l'ACTH, les corticaux-stéroïdes, l'adrénaline et la noradrénaline.

La réponse principale de l'activation de l'axe corticostérone sous l'influence du stress est la néoglucogénèse. Il s'agit de produire ainsi une source d'énergie rapidement disponible pour la réaction d'adaptation nécessaire à la demande créée par le stimulus.

D'autre part, l'action anti-inflammatoire et immuno-suppressive permet à l'organisme de coexister avec des éléments pathogènes potentiels.

5-Dépression et corticoïdes.

Après plus de 30 ans d'investigations sur les bases biologiques de la dépression, l'hypercortisolisme reste l'anomalie biologique la plus documentée chez les patients déprimés.

Depuis les premiers travaux datant de 1960, la dépression a souvent été associée à une augmentation de la sécrétion de cortisol.

Il existerait également un lien entre les tentatives de suicide chez les patients déprimés et une augmentation du taux du cortisol, comme le suggèrent deux études : BUNNEY et FAWCETT en 1965, et OSTROFF et coll. En 1982, montrent une augmentation des 17-hydroxycorticoides urinaires des 24h chez les patients ayant fait une tentative de suicide, en comparaison avec les patients déprimés n'ayant pas tenté de se suicider.

Toutefois, le rythme circadien du cortisol est préservé chez les patients déprimés, malgré une augmentation globale de la sécrétion.

L'équipe de MURPHY, en 1991, a étudié quel était l'effet des anticortisoliques sur les dépressions résistantes aux antidépresseurs :

Dans 5 cas, il y eut une réponse spectaculaire avec une amélioration observée dans un délai de 3 jours à 2 semaines. Après 2 mois de traitement, les patients sont restés stables sans traitement pendant 5 à 30 mois.

Dans 17 cas, avec 2 mois de traitement, il y a eu 66% de réponses favorables (réduction supérieure à 50% au score de l'échelle de Hamilton)

En 1993 l'équipe de WOLKOWITZ a traité 10 patients déprimés hypercortisolémiques par un anticortisolique de synthèse, le kétoconazole, à la posologie de 400 à 800 mg/j pendant 3 à 6 semaines : 3 patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables (hépatotoxicité notamment) ou d'une maladie intercurrente. Pour les 7 autres patients, ont été observés parallèlement une diminution significative des taux de cortisol et des scores de dépression.

Toutefois, les effets indésirables des anticortisoliques ne permettent pas leur utilisation en pratique courante, et leur application demeure réservée aux investigations dans le domaine de la recherche sur les dépressions résistantes hypercortisolémiques.

VII-2- Les troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie

1- Données épidémiologiques

1.1. Difficultés méthodologiques

Les troubles psychiatriques sous corticothérapie ont été observés dès 1950 par HENCH et KENDALL. de nombreux travaux ont été publiés depuis sur ce sujet, la plupart consacrés à des analyses de cas cliniques. Malgré l'utilisation fréquente de la corticothérapie, il existe peu d'études contrôlées sur ces complications psychiatriques, en raison de multiples difficultés méthodologiques.

Différentes classifications ont été proposées. la difficulté d'établir une classification consensuelle et une prise en charge codifiée réside dans le fait qu'il existe le plus souvent une fluctuation important de la symptomatologie au cours de l'évolution, et que plusieurs troubles psychiatriques peuvent coexister.

Pour notre étude les limites sont surtout :

- Ø La variabilité des pathologies dermatologiques (dermatoses bulleuses, lupus, dermatomyosite, sarcoïdose, pyodema gangrenosum...).
- Ø La possibilité d'avoir une symptomatologie psychiatrique liée à la pathologie sous jacente. Exemple de la maladie lupique.
- Ø La variabilité épidémiologique de notre échantillon (âge, sexe, les antécédents ...).
- Ø Les patients ne sont pas comparables sur le plan des facteurs de risque avant le début de la corticothérapie.

1.2. Prévalence

Les difficultés méthodologiques font que la prévalence de ces troubles psychiatriques sous corticothérapie orale est difficile à estimer mais avoisinerait les 15 %, selon certaines études. (7)

La présentation clinique des troubles psychiatriques cortico-induits est très variable : on trouve par ordre de fréquence la dépression (32 %), les troubles du sommeil (25 %) , la manie (22 %) les épisodes psychotiques (11 %) et les épisodes confusionnels (8 %) (41,42).

Stiefel et coll (91) ont rapporté une prévalence entre 5-10% des troubles psychiatriques cortico-induits parmi des patients traités par des corticoïdes à forte dose.

Dans une étude portant sur des sujets soumis à une corticothérapie orale pendant 5 ans, Reckart et al. ont étudié la fréquence des plaintes psychiatriques ; dans plus de 80 % des cas, les patients n'avaient pas été informés des risques de survenue d'effets secondaires psychiques ; 50 % des patients se plaignaient de symptômes divers (insomnie, euphorie, confusion, problèmes mnésiques et

symptômes dépressifs) et dans 62 % des cas, n'avaient pas informé le prescripteur de la survenue de ces effets secondaires (39).

Dans une autre étude prospective récente portant sur 50 patients corticothérapies pour uvéites et recevant un traitement journalier de (119 +/-41) mg par jour en traitement d'attaque puis (75 +/-22) mg après 8 jours, Naber et al(40). Ont étudié la survenue d'effets secondaires psychiatriques et les performances mnésiques avant et après l'introduction de la corticothérapie. Si aucun état délirant, psychotique ou démentiel n'a été observé, 26% des patients présentaient un état hypomane et 12 % un syndrome dépressif. Sur le plan neuropsychique, la plupart des tests n'étaient pas affectés (40).

Dans une étude cas-témoins de 20 patients recevant une corticothérapie à long terme avec une dose basse (prédnisone, 7,5 mg/j pendant plus de 6 mois) et 14 patients volontaires ayant la même maladie qui n'ont pas été mis sous corticothérapie, Bolanos et l'al (44) a trouvé 60% de trouble de l'humeur ou d'anxiété cortico-induite. Chez ces patients la dépression est plus présente que la manie. Ces résultats sont compatibles aux rapports publiés des patients présentant la maladie de Cushing, dans laquelle la dépression a été identifiée dans 67% de patients (45) tandis que la manie a été identifiée dans seulement 27% à 31% (46)

Gift et al. (89) ont constaté une augmentation des symptômes de dépression dans un groupe de patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPOC) qui recevait des corticostéroïdes. Dans cette étude, le groupe traité par corticoïdes ont obtenu des scores significativement plus élevé sur l'Inventaire de dépression de Beck ($p < 0.01$) que les témoins.

La méta-analyse de Généreau et al. Fait état de *deux suicides directement imputables* à la corticothérapie orale et souligne que les effets secondaires

psychiatriques, dose dépendants, régressent volontiers avec la décroissance posologique.

Wolkowitz et coll. (52) ont entrepris une étude en double aveugle, portant sur les modifications psychiques induites par l'administration de 80 mg par jour de Prédnisone, pendant cinq jours chez douze volontaires sains. Neuf des douze patients (75%) ont présenté une symptomatologie d'imprégnation.

ROME et coll. (49) ont trouvé une incidence de 75% de troubles psychiatriques mineurs et 10% de troubles psychiatriques majeurs.

Dans notre étude, 31% des patients ont développé des troubles psychiatriques divers :

Modérés dans 82% des cas (dépression modérée dans 41% des cas, anxiété avec troubles de sommeil dans 24 % des cas, dépression légère dans 11% des cas, et hypomanie dans 6% des cas,).

Sévères dans 16 % des cas (dépression sévère avec tentative de suicide dans 12% des cas ; et hallucinations auditives et visuelles dans 6% des cas).

La prévalence des troubles psychiatriques dans notre étude (31%) diffère de celle des autres études, et ceci pourrait être expliqué par la variabilité des échantillons étudiés, la variabilité des pathologies organiques cortico-traitées, et aussi la variabilité des échelles d'évaluation utilisées.

Cependant quatre patients (7%) de notre échantillon ont présenté des troubles psychiatriques (surtout type anxio-dépressifs modérés et troubles de sommeil) avant de démarrer la corticothérapie. ces troubles ont spontanément bien évolué, après le traitement corticoïde.

Cette évolution spontanée pourrait être en faveur de l'implication de la corticothérapie dans la survenue de troubles psychiatriques par l'euphorie ressentie

et le mieux être qui en découle. Et aussi par l'évolution favorable de la maladie sous jacente.

1.3. Données chronologiques

Il ressort de la plupart des études, que c'est au cours des deux premières semaines d'une corticothérapie que les troubles psychiatriques apparaissent le plus fréquemment.

D'une étude portant sur quatorze cas de psychose cortisonique, Hall et coll(50). déduisent que le risque de survenue d'un épisode psychiatrique apparait deux fois supérieure au cours des cinq premiers jours d'une corticothérapie que dans les jours suivants.

23 des 34 cas (63 %) rapportés par Perry et coll. ont été observés au cours des premiers jours de traitement.

Cependant, la majorité des auteurs s'accorde à penser que des accidents psychiatriques peuvent survenir à n'importe quel moment d'une corticothérapie. Des manifestations cortico-induites ont été décrites lors de traitement d'attaque, de corticothérapie d'entretien, à la fin, voire à distance d'une cure.

Des délais d'apparition, s'échelonnant de quelques heures à plusieurs mois après l'instauration d'une corticothérapie, ont été révélés dans la littérature.

L'étude de Glaser (38) illustre bien cette dispersion dans le temps (voire tableau n°12).

Tableau 12 délai d'apparition des manifestations psychiatriques après le début de la corticothérapie selon Glaser (38) :

Produit	Posologie (mg par jour)	Durée du traitement en jours	Délai d'apparition des manifestations psychiatriques
ACTH	100 (1 ^{er} jour) puis 40	13	5
Cortisone	25-75	155	150
Cortisone	300(j1) ,200(j2 et j3), 100(4 ^{ème} jour)	7	7
Cortisone	100	12	5
Cortisone	100-200	42	42
ACTH	100	18	18
ACTH	100	13	24 h après l'arrêt
Cortisone	100	7	7
ACTH	100	25	21
ACTH	100	26	25
ACTH	100	9	9
Cortisone	100	95	95

Dans notre étude, le délai d'apparition de ces troubles varie entre quatre jours et 30 jours après le début de la corticothérapie. Avec une moyenne de 20 jours après le début traitement, ce qui rejoint les résultats des autres études.

2-Facteurs de risque

2.1. Cliniques

2.1.1. Age

L'âge ne semble pas prédisposer les patients à un risque majoré, la distribution de l'âge étant similaire chez les sujets sous corticothérapie présentant des troubles psychiatriques et ceux n'en présentant pas. L'âge moyen de survenue est de 39,6 ans compris dans une fourchette allant de 8 à 71 ans(42).

Dans notre étude l'âge ≥ 40 ans semble prédisposer les patients à un risque élevé de troubles psychiatriques. Bien que c'est un résultat qui n'est pas statistiquement significatif ($p=0.39$), ce qui peut être expliqué par la taille de notre échantillon.

2.1.2. Sexe

Le sexe *féminin* serait plus fréquemment atteint (4 à 10 % de femmes versus 3.3 % d'hommes) (55).

Une étude a suggéré que les femmes sont deux fois plus prédisposées que les hommes à développer des troubles psychiatriques cortico induits (77 contre 38 cas dans 115 patients) (56). Bien que beaucoup de maladies qui nécessitent une corticothérapie sont plus fréquent chez les femmes que les hommes, d'autres chercheurs ont trouvé une légère prédominance féminine (58% contre 42% de cas) quand ils ont exclu les patients avec des lupus érythémateux disséminés et le rhumatisme articulaire, qui sont plus fréquents chez les femmes que les hommes(42).

Dans notre étude on a trouvé également une prédominance féminine parmi les patients qui ont présenté des troubles psychiatriques cortico-induits (37.5% contre 28.6%).ce résultat pourrait être explique soit par la prédisposition féminine, soit par

la prédominance dans notre échantillon de pathologies qui sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

Ce résultat reste à confirmer ou à infirmer par des études ultérieures.

2.1.3. Antécédents psychiatriques.

Les antécédents personnels et/ou familiaux psychiatriques ne constituent pas un facteur favorisant, comme le précisent des études méthodologiquement fiables.

Cette question a fait l'objet de nombreuses controverses : certains auteurs ont même considéré que l'existence d'une personnalité pathologique prémorbide ou d'antécédents psychiatriques, était une contre indication à la corticothérapie (Rome 1952, Cass1966, Markman 1984).

Dans d'autres études on trouve par exemple que les patients ayant comme antécédent un syndrome de stress post traumatiques(PTSD) peuvent développer une dépression cortico-induite (58), et que des antécédents de troubles de l'humeur devraient contre indiquer ce traitement (42).

En fait, la majorité des études montrent que la survenue de troubles psychiatriques n'est pas influencée par l'existence d'antécédents psychiatriques ou d'une personnalité prémorbide. D'autre part, la survenue d'une complication psychiatrique lors d'une précédente corticothérapie ne semble pas prédisposer à la récurrence lors d'un traitement ultérieur par corticostéroïdes. (50)

Cependant dans notre étude, les antécédents psychiatriques personnels constituent un facteur prédisposant statistiquement significatif ($p=0.004$) aux troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes.

2.1.4. Pathologie somatique.

Existe-t-il un lien entre la nature de l'affection traitée et l'incidence des troubles psychiatriques cortico-induits ? Autrement dit, la maladie sous-jacente représente t-elle un facteur de risque ?

Le risque de complications psychiatriques sous corticothérapie serait plus élevé dans certaines affections, telles que les collagénoses et le lupus érythémateux disséminé (LED) en particulier, ou le pemphigus, l'incidence étant significativement supérieure ($p < 0.001$) à celle observée pour toutes pathologie confondues : L'étude d'incidence entreprise par LWIS et coll. (42) dans le cadre d'une importante revue de la littérature (2555), fournit les données suivantes :

5.7% toutes pathologie confondues,

32.9% pour le lupus érythémateux aigu disséminé(LED),

20.6% pour le pemphigus vulgaire,

Pas de différence significative en ce qui concerne le lymphome, la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique.

Il s'avère souvent très difficile de déterminer quelle est l'origine des troubles psychiatriques pour les patients sous corticothérapie atteints d'affections comportant une symptomatologie psychiatrique propre, comme c'est le cas pour le LED. Ainsi, Cade observe 33% de manifestations de type psychotiques chez les patients atteints de LED (néphrite lupique) traités par corticostéroïdes (Prédnisone à la dose de 60 mg à 100 mg par jour) contre 3.8% chez ceux traités par Azathioprine ou Héparine. Ces résultats indiquent en outre que la corticothérapie peut représenter un biais important dans l'estimation de la prévalence de la morbidité psychiatrique du LED. Cette constatation a des répercussions majeures sur la décision thérapeutique lorsque surviennent des troubles psychiatriques dans le LED.

Dans un article sur les troubles neuropsychiatriques de la maladie lupique, SERGENT et coll. (57), rapportent la survenue de quinze épisodes psychotiques : quatorze des vingt-huit patients que comporte leur étude. Ceci représente une incidence de 57%.il attribuent ces manifestations à la corticothérapie et en déduisant que le LED expose au risque d'accident psychiatrique cortico-induit.

BLAZER et coll. (60) rapportent neuf cas de psychose stéroïdienne dans une série de deux cent quinze transplantés rénaux, soit une incidence de 4.5% : valeur non significative d'un risque accru chez des patients recevant des doses élevées de Prédnisone (60 à 200 mg par jour).

A l'heure actuelle, parmi toutes les indications de la corticothérapie, il semble admis que seul le LED, expose significativement plus au risque d'accident psychiatrique cortico-induit.

Dans notre étude : le pemphigus profond est la pathologie dermatologique la plus pourvoyeuse de complications psychiatriques (35%) ; contre (23 %) pour les patients atteints de LED, ceci pourrait être expliqué par le fait que cette pathologie : est une pathologie affichante avec forte répercussion sur la qualité de vie ; nécessite de doses élevées de corticoïdes pour des durées prolongées et ce caractérise par des poussées nécessitant une réascension des doses des corticoïdes.

2.2. Pharmacologiques :

2.2.1. Molécule prescrite

Le traitement par *prédnisone* semble être un facteur de risque de survenue d'effets indésirables psychiatriques en l'absence de différence quant aux posologies utilisées, à la durée du traitement d'attaque. Si la posologie quotidienne, la durée traitement sont reconnus comme facteurs favorisant ces effets iatrogènes, le type de corticothérapie n'apparaît pas comme un facteur de risque dans les études antérieures (12,13). Le traitement par *prédnisone* a été par ailleurs décrit comme exposant le sujet âgé à des effets indésirables plus sévères, vraisemblablement en raison de sa meilleure biodisponibilité (47,48).

Cependant, pour tous les auteurs, aucun corticoïde, qu'il soit d'origine naturelle ou synthétique, ne met à l'abri de la survenue de troubles psychiatriques.

2.2.2. Dose prescrite

La dose de la corticothérapie est le facteur de risque le plus important pour l'apparition de troubles psychiatriques. Ainsi, Il existe une corrélation significative entre la dose et le risque de survenue de ces troubles. La plus large étude prospective menée sur les effets indésirables des CS, par le « Boston Collaborative Drug Surveillance Project » en 1972 chez 676 patients sous corticothérapie, a démontré le rôle favorisant de forte dose de corticoïdes. (37,38)

Posologie de prédnisone (mg par jour)	Fréquence de troubles psychiatriques
< 40	1.3 %
40 à 80	4.6%
>80	18.4%

Chan et coll (96) ont rapporté la survenue de troubles psychotiques dans 8% de patients recevant la prednisone à raison de 90mg/j par rapport à 3% chez des patients recevant uniquement 30mg/j.

Les résultats de l'étude entreprise par LEWIS et coll. (42) sont regroupés dans le tableau ci-dessous

Posologie de prédnisone (mg par jour)	Fréquence de troubles psychiatriques
<20	0
21-40	23
>40	77

Par contre, la dose ne permet pas de prédire le début, la durée ou la sévérité des symptômes psychiatriques.

Il ressort de la plupart des publications actuelles synthétisant les connaissances concernant les psychoses cortisoniques, que 40 mg équivalent

prédnisone par jour, est la posologie au delà de laquelle le risque psychiatrique apparait notablement majoré. (50).

En revanche, la corticothérapie à faible dose engendre peu ou pas de troubles psychiatriques, (97, 98,99)

Cependant, tout prescripteur doit garder à l'esprit que des accidents psychiatriques imputables à la corticothérapie sont susceptibles d'être observés, soit lors de la réduction voire de l'arrêt ou à distance du retrait du produit.

Dans notre travail, les patient ayant reçu une dose de corticoïdes entre 1 à 2 mg/kg/j ont développé plus de complications psychiatriques par rapport aux patients ayant reçu une dose entre 0.5 à 1 mg/kg/jour. Ce résultat est statistiquement significatif ($p=0.03$), ce qui concorde avec les données de la littérature.

2.2.3. Modes et voies d'administration

Toutes les voies d'administration peuvent induire des troubles psychiatriques. Des cas ont été largement décrits sous corticothérapie générale, mais ils ont également observés en utilisation locale, comme en témoignent les auteurs suivants :

DE BRIONNE décrit en 1988 une complication psychiatrique consécutive à l'application cutanée de Béthaméthasone pour dermatose chronique ; PHELAN décrit en 1989 un cas d'accès maniaque après inhalation de Beclomethasone pour rhinite allergique. FISHMAN, en 1996, rapporte 2 cas d'accès maniaque après application unique de triamcinolone au niveau du plexus cœliaque pour pancréatite chronique.

la corticothérapie à jour alterné nécessite l'emploi de corticoïdes à demi-vie courte (prédnisone, prédnisolone). Son efficacité à été démontrée pour la dermatomyosite, la sarcoïdose ; pemphigus vulgaire. La colite ulcéreuse, et la myopathie de DUCHENE,

Pour CORDESS et coll. La corticothérapie à jour alterné engendrerait moins d'effets secondaires psychiatriques que la prescription quotidienne.

3- Présentations cliniques des troubles psychiatriques cortico-induits

Les effets secondaires psychiatriques des corticoïdes sont multiples, imprévisibles, souvent méconnus et s'étendent dans un large spectre de troubles psychopathologiques (28). On retrouve aussi bien des troubles de l'humeur, des états anxieux, dépressifs, psychotiques avec manie, des idées suicidaires ou des hallucinations avec des troubles cognitifs, en particulier de la mémoire verbale et déclarative (29.30).

Rome et Braceland (49) avaient les premiers décrits quatre stades différents de troubles psychiatriques rencontrés avec les traitements corticoïdes :

- ü Stade I : Ce stade est caractérisé par une euphorie modérée, une diminution du sentiment de fatigue ainsi qu'une amélioration des capacités de concentration. Dans la majorité des cas, ces manifestations ne sont pas repérées cliniquement, ni par le patient ni par son entourage et parfois même pas par l'environnement médical.
- ü Stade II : Il correspond à une accentuation de ces premières manifestations avec l'apparition de conséquences comportementales et sociales repérables avec, notamment, une excitabilité importante, un sentiment d'élévation d'humeur, un trouble de sommeil, des modifications de la conduite alimentaire. Ce stade correspond à un stade d'hypomanie marquée.
- ü Stade III : Ce stade correspond à l'apparition de troubles psychiatriques avérées et reconnaissables. Ces troubles sont le plus souvent d'ordre thymique soit à type d'état maniaque franc, soit à type d'état dépressif voire mélancolique. Mais d'autres troubles comme notamment les troubles anxieux (trouble obsessionnel compulsif, trouble phobique) peuvent se rencontrer.

ü Stade IV : Ce stade constitue les manifestations les plus rares rencontrés avec les traitements corticoïdes. Il s'agit d'épisodes psychotiques aigus, souvent caractérisés par des manifestations confusodelirantes.

Une approche plus symptomatique des manifestations psychiatriques observées au cours de traitements corticoïdes au long court montre l'extraordinaire polymorphisme et l'hétérogénéité de celle-ci. Hal et al (50) ont regroupé dans leur étude les principales manifestations par ordre décroissant de fréquence observée. Ces différentes manifestations sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 13 : principaux symptômes psychiatriques rencontrés avec les traitements corticoïdes par ordre de fréquence

1	Labilité de l'humeur
2	Anxiété
3	Distractibilité
4	Insomnie, humeur dépressive, hyper sensorialité.
5	Perplexité, agitation, hallucinations
6	Troubles mnésiques transitoires, mutisme
7	Perturbation de l'image du corps apathie, hallucinations visuelles, délire paranoïaque
8	Émoussement affectif, illusions
9	Anorexie, fuite des idées, discours tangentiel.
10	Dépersonnalisation
11	Stéréotypies

Ces manifestations peuvent être classées en trois grands types. Le premier type regroupe les manifestations émotionnelles qui restent les plus fréquentes, soit à type de labilité de l'humeur, d'anxiété on au contraire d'euphorie. Le deuxième

type de manifestations est constitué par les altérations du fonctionnement cognitif comme les troubles du fonctionnement de la mémoire ou des perturbations de l'image du corps. Le troisième groupe de symptômes est en fin constitué par les manifestations de type psychotiques comme les hallucinations, les phénomènes d'illusion, ou les sentiments de dépersonnalisation.

3.1. Troubles anxio-dépressifs

Sont souvent observés au cours d'une corticothérapie, comme le précisent les travaux rapportant des études de cas.

Les études contrôlées sont rares dans ce domaine, car elles se heurtent à d'importantes difficultés méthodologiques, en particulier le biais que constitue l'exposition à d'autres facteurs de risque psycho-sociaux comme la répercussion de la douleur et du handicap provoqués par la maladie, ou les antécédents personnels et familiaux de dépression.

Parmi les études contrôlées qui ont été consacrées aux symptômes dépressifs cortico-induits :

Il s'agit tout d'abord de l'enquête transversale de Gift (95) comparant les scores de dépression obtenus à l'Inventaire de Dépression de Beck chez deux groupes de patients, l'un avec corticothérapie et l'autre sans corticothérapie ,les deux groupes ayant une gravité similaire de leur maladie, en l'occurrence une broncho-pneumopathie chronique obstructive, mesurée par des critères cliniques spécifiques. Un score moyen de dépression a été trouvé significativement supérieur dans le groupe avec corticothérapie. Toutefois, étant donné qu'il s'agissait d'une étude transversale descriptive, on ne pouvait déterminer si les deux groupes étaient comparables sur le plan de facteurs de risque avant le début de la corticothérapie, ce qui limite l'intérêt de cette analyse.

Deux autres études contrôlées ont été conduites par Patten au CALGARY GENERAL HOSPITAL (Alberta CANADA) :

La première, publiée en 1995, est une étude pilote utilisant les données issues du Département des observations médicales, recueillies entre avril 1990 et octobre 1993. Il s'agit cette fois d'une étude cas-témoins prenant en compte des facteurs de risques psychosociaux et biologiques. Si cette analyse a permis de reproduire une association entre diagnostic dépressif et divers facteurs de risques, elle n'a par contre pas permis de confirmer que les corticostéroïdes étaient associés à un risque élevé de diagnostic dépressif. En fait, le risque relatif était inférieur à 1, ce qui signifierait plutôt un effet protecteur de la corticothérapie. Ce résultat doit être pourtant considéré avec prudence, dans la mesure où le diagnostic de troubles dépressifs a pu être porté par défaut : il était en effet établi par des médecins somaticiens qui n'ont éventuellement pas identifié certains épisodes dépressifs de faible durée ou intensité.

La deuxième étude, publiée en 1996, utilise une échelle d'auto-évaluation : l'Echelle de "Center for Epidemiologic Studies Depression" (CES-D), version modifiée. L'incidence des troubles dépressifs chez des patients récemment exposés aux corticostéroïdes était comparée à un groupe non-exposé. L'incidence mesurée par ce questionnaire s'est révélée supérieure chez les patients traités par corticostéroïdes, (avec un risque relatif de 3,10).

Alors, il est parfois difficile de distinguer iatrogénie psychiatrique et dépression induite par une maladie chronique et invalidante. De véritables dépressions liées à la corticothérapie ont cependant été décrites, celle-ci pouvant être grevée d'un risque suicidaire important (41).

Les tentatives de suicide sont rares mais peuvent également être observées au cours des traitements par corticoïdes. Un cas observé par Uva et coll en 1996, décrit

par exemple une femme de 59 ans, ayant pour antécédents psychiatriques un alcoolisme avec des idées suicidaires et suivi psychothérapique 25 ans plutôt, par Prédnisone 40 mg/j per os et dexaméthasone en injection intramusculaire unique pour réaction allergique importante à une piqure d'insecte. Au 6ème jour de la corticothérapie, dans un contexte d'irritabilité, d'agitation psychomotrice et de désorientation, elle tente de se suicider par intoxication médicamenteuse.

Récemment, Un rapport publié en 2010 au JAPON décrit, le cas d'un patient, suivi en oncologie, et qui a présenté une dépression sévère avec un suicide suite à une corticothérapie pendant une chimiothérapie, (90)

Dans notre étude les troubles anxio-dépressifs sont les plus fréquents ; la dépression est la plus fréquente (64%) : elle est légère à modérée dans 52% des cas et sévère dans 12% de cas avec deux tentatives de suicide. Par ailleurs les troubles anxieux viennent en 2ème position (24%). ce résultat concorde avec les données de la littérature surtout pour la dépression qui reste la plus fréquente des complications psychiatriques sous corticothérapie. Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'hypercortisolisme est étroitement liée à la dépression. et aussi par le fait que les dermatoses chroniques cortico-traitées sont souvent chroniques et affichantes.

3.2. Épisodes maniaques et hypomaniaques

Ont aussi fait l'objet de nombreuses publications. TURNER, en 1992, décrit un épisode maniaque survenu au cours d'une opothérapie substitutive par hydrocortisone.

Il s'agissait d'une patiente de 32 ans, sans antécédent psychiatrique, présentant un syndrome dépressif dans un contexte clinique et biologique qui orientera vers le diagnostic de la maladie d'Addison.

36 heures après le début du traitement alors que les constantes biologiques étaient normalisées, la patiente présente un accès maniaque, avec score élevé mesuré par l'échelle "Manic Rating Scale"(MRS) cet épisode s'amenda rapidement sous traitement neuroleptique. Cette observation de syndrome maniaque, dans le contexte d'un traitement par hydrocortisone, reste exceptionnelle dans la littérature. En revanche, de nombreux cas ont été observés sous corticothérapie à visée anti-inflammatoire, dans divers situations :

Lors de la corticothérapie générale, D'MELLO décrit par exemple un épisode maniaque survenu chez une patiente de 31 ans, ayant des antécédents personnels et familiaux de troubles bipolaires, à l'occasion d'un traitement par Methylprednisolone, pour une réaction allergique cutanée. son état s'améliora rapidement sous Halopéridol et Lithium.

Lors d'administration locales de corticoïdes, l'observation d'accès maniaque a également été rencontrée : PHELAN décrit ainsi un épisode maniaque au cours d'une rhinite allergique traitée par Beclomethasone en pulvérisations nasales chez un patient de 69 ans sans aucun antécédent psychiatrique personnel ou familial. cet accès régressa en 6 semaines sous halopéridol en milieu hospitalier.

FISHMAN et coll. ont rapporté deux cas de syndrome maniaques après injection unique de Triamcinolone au niveau du plexus cœliaque pour douleurs persistantes épigastriques au cours d'une pancréatite chronique. Il s'agissait de deux femmes âgées respectivement de 52 et 57 ans, aux antécédents connus d'épisode maniaque lors d'une précédente corticothérapie générale. La régression de ces troubles se fit en moins d'une semaine dans les deux cas, spontanément pour le premier cas et avec traitement associant Halopéridol et Clonazepam pour le second.

Une autre étude récente publiée en 2008 a étudiée la prévalence de l'hypomanie chez 50 patients hospitalisés en médecine interne au CHU de Sfax en TUNISIE, âgés entre 18 et 80 ans et mis sous corticothérapie par voie générale à des doses entre 10 et 100 mg de prédnisone par jour.

Quatorze patients (28 %), ont obtenu une note supérieure ou égale à 10 et semblent donc, très probablement avoir présenté un épisode hypomaniaque sous traitement corticoïde. (71).

Les symptômes hypomaniaques peuvent être la conséquence d'une véritable iatrogénie ou être la résultante de l'amélioration clinique de la pathologie chronique corticotraitée et du sentiment de mieux être qui en découle.

Ces symptômes hypomaniaques peuvent par ailleurs être un frein à la décroissance de la corticothérapie, les patients étant réticents à diminuer les doses du fait de la disparition du sentiment d'euphorie ressenti (41,42). Ces états maniaques cortico-induits sont la plupart du temps réversibles après arrêt du traitement, la symptomatologie étant sensible aux antipsychotiques (43).

Dans notre étude, une patiente âgée de 39 ans suivie pour pemphigus vulgaire ayant comme antécédent une mastectomie du sein droit pour carcinome in situ du quadrant supéro-externe, sans antécédents personnels ou familiaux de troubles psychiatriques, a présenté un accès hypomaniaque sous corticothérapie avec un score d'Angst à 18. Cet épisode a bien évolué sous traitement neuroleptique et thymorégulateur.

Malgré la richesse des antécédents médicaux et chirurgicaux de cette patiente (dermatose chronique, mastectomie, hospitalisation en médecine interne pour thrombopénie sévère.), elle a présenté un mois après le début de la corticothérapie à raison de 120mg/kg/jour, un épisode hypomaniaque fait d'un contact hyper-

familier ; une jovialité de l'humeur, une instabilité psychomotrice, des dépenses excessives, et un trouble sommeil.

Alors la survenue lors de traitement corticoïde de cet épisode hypomaniaque semble en faveur de l'iatrogénie des corticoïdes.

3.3. Troubles psychotiques

La survenue d'épisodes délirants aigus constitue sans doute la complication psychiatrique la plus sévère de la corticothérapie. Ces épisodes psychotiques aigus sont observés dans les fréquences variables selon les études des littératures entre 1 et 5 % des cas (51). Elle ont comme particularité d'apparaître rapidement après la mise sous traitement ou après l'augmentation d'un traitement corticoïdes plus ancien (en moyenne 1 à 2 semaines). Sur le plan clinique, elles réalisent un épisode délirant aigu caractérisé par un grand polymorphisme clinique et une fluctuation importante des symptômes. Trois types de manifestations coexistent dans ces épisodes délirants : d'une part , les manifestations délirantes à proprement parler constituées souvent d'un tableau riche fait d'hallucinations , d'illusions et d'interprétations , associées à une anxiété extrêmement importante et à des troubles du comportement à type d'alternance de repli et d'agitation. Deuxièmement, des manifestations de type confusionnel associant une désorientation temporo-spatiale, des troubles de la vigilance, la encore caractérisés par leur grande fluctuation dans le temps à intervalle rapide .Troisièmement, des manifestations thymiques soit de type dépressif, soit de type maniaque renforçant encore le risque de débordements comportementaux et notamment en cas de manifestations le passage à l'acte suicidaire.

Sur le plan évolutif, les épisodes délirants sont en général de bon pronostic et réagissent bien aux stratégies thérapeutiques utilisées. Parmi ces dernières, la réduction ou l'arrêt, quant c'est possible, de la corticothérapie, peuvent à eux seuls

suffir à amender les manifestations psychiatriques .Si leur intensité ou leur persistance justifient d'un traitement spécifique, les neuroleptiques de type phenothiaziniques semblent les plus efficaces. L'évolution à long terme de ces épisodes est mal connue, elle dépend en partie de l'existence d'une pathologie sous-jacente mais la récurrence du trouble est loin d'être la règle.

Dans notre série, un patient âgé de 46 ans, sans antécédent personnels ou familiaux de troubles psychiatrique, hospitalisé pour pemphigus superficiel, et chez qui l'examen psychiatrique avant le début de la corticothérapie, était strictement normal, a présenté au 4ème jour du traitement, un état d'agitation, avec des hallucinations auditives et visuelles et un trouble du sommeil.

La survenue spécifique lors de traitement corticoïde d'épisode psychotique bref semble être en faveur de l'implication relativement spécifique du traitement corticoïde dans la survenue de celle-ci.

3.4. Troubles du sommeil

Les troubles de sommeil cortico-induits sont fréquents; les difficultés d'endormissement et les réveils nocturnes, sont les troubles les plus fréquemment rencontrés.

Dans notre étude, 23% des patients qui ont présentés des troubles psychiatriques, ont présentés des troubles du sommeil.

Ils peuvent être isolés mais souvent associés à un trouble psychiatrique catégorisé tel : un trouble dépressif ;un épisode hypomaniaque ; un trouble anxieux , ou à un trouble psychotique.

Ces troubles peuvent être engendré par les corticoïdes, cependant ils peuvent être également secondaires à la pathologie somatique sous jacente.

A notre connaissance, il n'ya pas d'études contrôlées qui s'intéressent uniquement à l'étude des troubles de sommeil cortico-induits.

4- Comparaison des études qui ont examiné les troubles psychiatriques cortico-induits

Les données disponibles sur l'incidence et la prévalence des troubles psychiatriques sous corticothérapie sont rares, et peu d'études contrôlées ont été réalisées pour évaluer ces complications psychiatriques.

Les études disponibles montrent que : les échantillons sont variables (nombre de patients ; âges ; ...), la pathologie somatique cortico-traitée est variable (pathologies variables ; BPCO. Pathologies ophtalmologiques ; dermatoses chroniques ; hépatite auto-immune), les doses de la corticothérapie et les symptômes observés sont aussi variables (de plus simple : troubles anxio-dépressifs modérés au plus grave : suicide). Ce qui fait que la comparaison des résultats est difficile. (Voir tableau n° 14).

Tableau n°14 : Comparaison des études qui ont examiné les troubles psychiatriques cortico-induits(92)

Étude	Pathologie organique	Type de l'étude	No	Dose de la corticothérapie (mg)	Symptômes observés	Durée du TRT (jr)
Bostons (93)collaborateurs (1972)	Pathologies variable	Prospective	676	32	Troubles psychotiques2%, manie 1%	-----
Gift (95)et all (1989)	BPCO	Prospective	40	20-40	Troubles dépressifs	20-70
Wolkwitz(52) et all(1990)	Volontaires sains	Prospective	12	80	Irritabilité, labilité de l'humeur, insomnie, énergie accrue	5
Reckart (39) et all (1990)		Rétrospective			Insomnie ; euphorie, symptômes dépressifs	
Naber(40) et all(1996)	Pathologies ophtalmologiques	Prospective	50	60	Dépression 10% ; manie 26%	8
Khan(94) et all (1999)	Asthme	Prospective	32	40	Symptômes maniaque	7-14
Wada(62) et all(2000)	Pathologies variable	Rétrospective	9	--	Episodes maniaques.	Plus de 20 ans
Bolanos44)et coll (2004)		Prospective	20	7.5	Dépression, manie, et anxiété (60%)
Noureddine Ayadi(71)(Tunisie 2008)	Maladies de système	Prospective	50	10-100	Episodes hypomaniaques 28%	-----
Yoshihisa Matsumoto(90) (Japon ; janvier 2010)	oncologie	Rapport de cas			Suicide	
Zapata (112) (Avril 2010)	Gastroentérologie (hépatite auto-immune)	Rapport de cas			Manie	
Notre étude (Fès 2010)	Pathologies dermatologiques	Prospective	54	Plus de 10	Dépression 41% ; Anxiété 30% ; Troubles du sommeil 23% ; Hypomanie3% ; Hallucinations 3%	12 mois

VII-3-Prise en charge des troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes

En cas de survenue de troubles psychiatriques induits par les corticoïdes, certains éléments doivent être précisés :

Il faut, en premier lieu, établir le diagnostic d'un trouble iatrogène, puis faire la corrélation avec la sévérité et le type des troubles.

Le praticien doit évaluer le risque suicidaire si les symptômes dépressifs sont au premier plan.

1. Traitement préventif

1.1. Dégression et arrêt de la corticothérapie : (bénéfices/risques).

La diminution progressive de la dose des corticoïdes, voire l'arrêt du traitement, sont les points clés de prise en charge du traitement des troubles psychiatriques cortico-induits. Si cela n'est pas envisageable en raison de la maladie sous-jacente ou du risque d'insuffisance surrénalienne secondaire, il faut essayer de diminuer le plus possible la dose de corticoïdes.

L'arrêt de la corticothérapie permet une résolution de la symptomatologie psychiatrique avec un délai de quelques jours (en cas de délirium) à quelques semaines parfois (état maniaque, dépression). (74)

1.2. Rôle des épargneurs cortisoniques

En cas de dermatoses chroniques on associera l'azathioprine ou le méthotrexate et on cas de maladie auto-immune, on associera le cyclophosphamide (immunosuppresseur) dans un but d'épargne cortisonique (88).

1.3. Rôle du lithium

La plupart des rapports de cas décrivent l'utilité du lithium ; à visée préventive et thérapeutique. Les candidats potentiels au traitement prophylactique par le lithium sont (105):

Les patients ayant un antécédent d'épisode psychiatrique cortico-induit

Les patients qui sont à haut risque si un trouble psychiatrique cortico-induit survient

27 patients atteints de sclérose en plaque ont été sous corticothérapie pour des exacerbations aiguës ont bénéficié d'une administration prophylactique du lithium. Aucun patient n'a développé de troubles psychiatriques (104). Dans la même clinique 6 des 44 patients qui ont été mis sous corticothérapie pour sclérose en plaque ou pour névrite optique rétrobulbaire et qui n'ont pas été mis sous lithium ont développé des troubles psychiatriques (105).

Cependant, L'utilisation du lithium peut être dangereuse et compliquée chez des patients qui ont des maladies sous-jacentes associées à une atteinte rénale, exemple du et du lupus érythémateux disséminé, et dans ce cas certains auteurs proposent l'acide valproïque ou la carbamazépine(63).

Le lithium peut également induire certaines dermatoses auto-immunes exemple de la dermatite herpétiforme.

En outre, les désordres du sodium induits par la corticothérapie pourraient augmenter la toxicité du lithium (87).

Lorsque les patients ne tolèrent pas les antipsychotiques atypiques ou le lithium, des rapports de cas proposent l'utilisation de l'acide valproïque, la carbamazépine, la lamotrigine, ou la gabapentine pour prévenir les symptômes psychiatriques induits par la corticothérapie (voir tableau n° 15). (74).

L'association d'un traitement neuroleptique à faible dose permet la résolution rapide des symptômes. Par ailleurs il faut surveiller attentivement les éventuelles perturbations métaboliques, qui est un risque associé aux antipsychotiques et aux corticoïdes.

Tableau 15 : Traitements préventifs des troubles psychiatriques cortico-induits

	Médicament	Dosage/taux sanguin
Prévention des troubles psychiatriques chez des patients nécessitant une corticothérapie prolongée	Lithium ¹⁰⁴	0.8 to 1.2 mEq/L
Prévention de la récurrence des symptômes maniaques chez des patients nécessitant des bolus supplémentaire de corticoïdes.	Carbamazepine ⁶³	600 mg
	Gabapentin ¹⁰⁶	300

2. Traitement curatif

Pour les patients chez lesquels un arrêt ou une diminution de la dose de corticoïdes ne peut être envisagé et surtout pour les états d'agitation ou les états psychotiques importants, des traitements pharmacologiques ont montré leur efficacité :

2.1. Les antipsychotiques

Dans une étude réalisé chez 12 patients non hospitalisés présentant des symptômes maniaques ou mixtes secondaires à une corticothérapie, l'olanzapine réduit les symptômes psychiatriques cortico-induits en 5 cinq semaines (59).

A l'inclusion, les patients avaient un score moyen de 15,25 sur l'échelle de "Young Mania Rating scale " (YMRS), pour une dose moyenne de prédnisone de 14,4

mg/j. Après avoir reçu l'olanzapine (entre 2,5 et 20 mg, moyenne de 8,5 mg/j) on a assisté à une réduction significative sur le YMRS ($p=0.002$), le RHDSC (Hamilton Rating Scale for Depression) ($P=0.005$), et le BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) ($p=0.006$)

Parmi les antipsychotiques, l'olanzapine a le plus grand nombre de rapports de cas pour le traitement des troubles psychiatriques cortico-induits principalement pour la manie. (72, 73).

L'amélioration survient de quelques jours à quelques semaines à des doses de 2,5 à 15 mg/jours. (74).

D'autres rapports décrivent des avantages pour le traitement des symptômes psychiatriques cortico-induits avec la risperidone y compris l'hypomanie, les hallucinations et le délire (75, 76). La dose de la risperidone était comprise entre 1 et 4 mg/j, et l'amélioration des symptômes en quelques jours ou semaines.

Un autre rapport de cas, décrit la quétiapine comme traitement de la manie cortico-induite(61). Les symptômes se sont améliorés dix heures après le début de la quétiapine à 25mg/j, avec réduction du score YMRS du 31 avant le début du traitement à 5 a la fin. (74).

Il est à noter également qu'il n'existe pas de rapport de cas pour la ziprasidone ou aripiprazole. (74)

2.2.Les thymorégulateurs

Une étude suggère que le lithium peut être efficace pour prévenir et traiter les psychoses induites par les corticoïdes.

Une étude rétrospective de type cohorte a examiné les dossiers des patients ayant une sclérose en plaque ou une névrite rétrobulbaire et qui ont été traité par corticotropine qui peut provoquer jusqu'à 11% des réactions psychotiques (40 ; 77).

Les troubles psychiatriques ont été développés chez 38% des patients traités avec du lithium comparativement à 62 % des sujets contrôles.

Parmi les thymorégulateurs, le lithium a le plus grand nombre de rapports de cas sur son utilisation pour le traitement et la prévention des réactions psychotiques induites par les corticoïdes. Dans ces rapports, les patients prétraités avec le lithium n'ont pas présenté de rechute de psychose liée à la corticothérapie chronique (78 ; 79).

Les rapports de cas décrivent également l'utilité de l'acide valproïque et la carbamazépine. (80 ; 81).

2.3 Les antidépresseurs

Les traitements spécifiques qui ont été utilisés avec succès pour traiter la dépression induite par les corticoïdes sont : la fluoxétine (64), la lamotrigine (65), et le lithium (66 ; 67). Alors que dans une autre étude les antidépresseurs tricycliques aggravent les effets secondaires psychiatriques et devraient être évités (50).

Par contre Pour les patients présentant un trouble de l'humeur ou une dépression, des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (SSRI) sont le plus souvent utilisés.

Pour notre série, les patients qui ont présenté une dépression modérée à sévère cortico-induite ont bénéficié d'un traitement par des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine à type de la fluoxétine et de la sertraline.

2.4. Les benzodiazépines

Des rapports de cas décrivent l'efficacité des benzodiazépines, telles que : l'alprazolam, le clonazepam, et le lorazepam, dans la prise en charge de l'insomnie et de l'anxiété cortico-induites (102).

2.5. Les anticonvulsivants

Dans une étude, 39 patients sans antécédents psychiatriques ni utilisation de psychotropes ont été mis au hasard soit sous phénytoïne, à raison de 300 mg / j, soit sous placebo lorsqu'un traitement par prédnisone a été lancé(82).

Comparativement au placebo, le groupe phénytoïne a marqué une augmentation plus faible sur l'échelle " the Internal State Scale Activation subscale"(ACT) qui est une échelle de l'auto-évaluation de la sévérité des symptômes de la manie. Par ailleurs aucune différence significative n'a été constatée sur le YMRS ou le RHDSC.

A partir de ces constatations, les auteurs concluent que la phénytoïne atténue les effets maniaques ou hypomaniaques de la prédnisone.

Une étude sur le lévétiracétam à raison de 1500 mg/j, n'a montrée aucun changement significatif des scores RHDSC, YMRS, ou ACT par rapport au début de traitement Comparativement au placebo(83).

Les rapports de cas montrent que la lamotrigine et la gabapentine ont été utilisés efficacement pour prévenir les symptômes de la manie chez des patients recevant une corticothérapie. (84 ; 85).

Les études non contrôlées et les rapports de cas suggèrent l'efficacité de quelques traitements symptomatiques. (Voir tableau n°16): (86)

Tableau 16 : Traitements symptomatiques des troubles psychiatriques cortico-induits

	Médicaments	Dosage/taux sanguin
Traitement des symptômes maniaques cortico-induits	Olanzapine ⁵⁹	Progressivement de 2,5 mg/j, à 20 mg/j
	Lithium ⁶⁰	0.7 mEq/L
	Quétiapine ⁶¹	25 mg /j
	Carbamazepine ^{62,63}	600 mg /j
	Haloperidol ^{62,63}	2 à 20 mg/j
Traitement des symptômes dépressifs cortico-induits	Fluoxétine ⁶⁴	20 mg/j
	Amitriptyline ⁶²	30 mg/j
	Lamotrigine ⁶⁵	Jusqu' à 400 mg/j
	Lithium	0.1 à 0.8 mEq/L
Traitement des symptômes psychotiques cortico-induits	Halopéridol	5 mg IV le premier jour puis 2 mg/j PO.
	Rispéridone	1.5 mg/J

VII-4 - Psychiatrie de liaison

Zumbrunnen définit la psychiatrie de liaison comme “la partie de la psychiatrie qui s’occupe des troubles psychiatriques se manifestant chez les patients des autres disciplines médicales”.

La psychiatrie de liaison est une discipline comportant trois grands types d’activité : clinique, pédagogique et de recherche. Ainsi, les interventions proposées par l’équipe de liaison sont de plusieurs types :

- ü des interventions à caractère diagnostique pour établir un diagnostic psychiatrique, chez un patient souffrant d'une maladie organique ou pour permettre de faire un diagnostic différentiel entre des troubles somatiques liés à une affection organique et des troubles somatoformes, sans organicité sous-jacente ;
- ü 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 du patient ;
- ü des interventions à caractère pragmatique : orientation du patient vers une structure de soins psychiatriques, intervention à caractère multidisciplinaire associant un psychiatre et un somaticien, préparation d'un staff médical avec discussion autour d'un cas difficile
- ü des interventions à caractère scientifique : publications, travaux de recherche.

VII-5-limites et perceptives

Notre étude nous a permis d'avoir une idée sur la fréquence et le polymorphisme clinique des troubles psychiatriques iatrogènes à la corticothérapie chez des patients hospitalisés pour dermatoses chroniques.

La dépression est la complication psychiatrique la plus fréquente dans notre échantillon, et le pemphigus profond est la pathologie dermatologique la plus pourvoyeuse de complications psychiatriques sous corticothérapie.

Ce travail nous a aussi permis de prouver une corrélation significative entre la dose de la corticothérapie et la fréquence des troubles psychiatriques iatrogènes. Et de trouver que les symptômes surviennent au cours des premières semaines de la corticothérapie. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

On a également pu prouver l'imputabilité entre corticothérapie et troubles psychiatriques. et assurer une prise en charge psychiatrique adaptée avec évolution favorable.

Cependant, l'établissement d'un algorithme de traitement des troubles psychiatriques cortico-induites est entravé par la manque des essais prospectives contrôlés.

Notre travail a nécessité beaucoup d'effort surtout en matière du déplacement entre l'hôpital psychiatrique IBN AL HASSAN et le centre universitaire HASSAN II, vue la longue distance entre les deux hôpitaux.

Une unité psychiatrique de liaison au sein du CHU HASSAN II semble être nécessaire être pour pouvoir répondre aux nombreuses demandes des différents services, pour assurer une prise en charge globale des patients, et aussi pour réaliser des travaux de recherche multidisciplinaires.

D'autres études plus poussées semblent nécessaires pour bien comprendre les troubles psychiatriques secondaires à la corticothérapie, et aussi pour pouvoir établir une classification et une prise en charge consensuelles.

Une étude menée sur un échantillon de taille très large, et prenant une seule pathologie exemple du pemphigus vulgaire, permettra de dépasser les limitations statistiques et d'avoir des résultats plus significatifs.

Les futures recherches devraient s'intéresser également aux déficits cognitifs engendrés par la corticothérapie qui ont une forte répercussion sur la qualité de vie des patients.

VIII-Conclusion et recommandations

Les complications psychiatriques de la corticothérapie sont très fréquentes, potentiellement graves, et doivent être recherchés par tous les médecins somaticiens.

Toutes les équipes soignantes utilisant la corticothérapie à long court doivent être sensibilisées à l'importance du dépistage précoce de ces complications.

La présentation clinique des troubles psychiatriques cortico-induits est très variable : on trouve aussi bien : les troubles dépressifs ; Les épisodes (hypo)maniaques ; l'anxiété ; l'irritabilité ; les troubles de sommeil ; les déficits cognitifs et les tentatives de suicide .

La collaboration entre psychiatre et somaticien est primordial pour une prise en charge globale, et multidisciplinaire de ces troubles qui sont potentiellement graves.

Bien que la littérature disponible ne révèle pas d'approche uniforme pour une prise en charge consensuelle, l'intervention psychiatrique semble être primordiale pour réduire au minimum la morbidité et la mortalité liées à la corticothérapie.

L'examen psychiatrique avant la prescription de la corticothérapie à long court doit être de pratique courante pour détecter les patients à risque, discuter les modalités thérapeutiques et assurer une prise en charge globale. et le suivi psychiatrique est vivement recommandé vu la sévérité potentielle des symptômes psychiatriques liés à la corticothérapie arrivant jusqu'aux tentatives de suicide et au suicide (91,103),

De façon générale, la survenue précoce des complications psychiatriques cortico-induits suggère que le suivi psychiatrique doit être envisagé avant la corticothérapie, à une semaine du traitement, et à 1mois.

IX-Résumé

Résumé

Les corticoïdes, largement prescrits dans de multiples pathologies, induisent 15 % des troubles psychiatriques. L'altération anatomique et/ou fonctionnelle de l'hippocampe a été incriminée dans la survenue de ces troubles. Les symptômes constatés sont le plus souvent de type dépressif ou maniaque. Leur fréquence est dose dépendante, et surviennent généralement au cours des premières semaines du traitement. La dégression progressive de la corticothérapie est le point clé de la prise en charge, mais lorsque ceci n'est pas envisageable en raison de la pathologie somatique sous jacente, un traitement pharmacologique est tout à fait justifié, sans omettre l'intérêt de la psychothérapie et de l'épargne cortisonique.

Dans ce cadre on a mené une étude longitudinale prospective de 12 mois, à propos de 54 malades, âgés entre 18 et 60 ans, suivis ou hospitalisés, au service de dermatologie CHU HASSAN II à Fès, et mis sous corticothérapie à des doses plus de 10 mg de prédnisone par jour, durant une période allant du décembre 2008 au décembre 2009.

Les objectifs essentiels de notre étude sont les suivant :

Evaluer la prévalence des troubles psychiatriques iatrogènes la corticothérapie par voie générale, chez des patients présentant des pathologies dermatologiques.

Décrire les aspects cliniques, de ces troubles.

Etablir le lien entre corticothérapie et troubles psychiatriques.

Sensibiliser les équipes soignantes à l'importance de son dépistage,

Améliorer la prévention de ces troubles psychiatriques.

L'évaluation psychiatrique a été faite par un entretien psychiatrique, en se basant sur des échelles psychiatriques validées tel : le MINI (Mini International

Neuropsychiatric Interview) ; l'inventaire de dépression de Beck : BDI (Beck Depression Inventory) ; l'échelle d'anxiété de Hamilton : HAS (Hamilton Anxiety Scale);et le questionnaire d'Angst d'hypomanie.

Après une évaluation psychiatrique avant de démarrer la corticothérapie, le rythme de suivi était à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois et à 1 an.

L'âge moyen de nos patients était de 42.2 ans+/-13.5, les deux tiers sont de sexe féminin.31% ont présenté des troubles psychiatriques divers ; des troubles dépressifs dans 41% des cas ; suivis par des troubles anxieux dans 30% des cas ; des troubles de sommeil dans 23% des cas ; mais aussi un épisode hypomaniaque (3%) et des hallucinations auditives et visuelles dans 3% des cas également.

Dans notre étude ; l'âge supérieur à 40 ans ; le sexe féminin ; les antécédents personnels psychiatriques ; le pemphigus profond ; et surtout la dose de la corticothérapie (entre 1 et 2 mg/kg/jour) sont les principaux facteurs de risque de troubles psychiatriques cortico-induits.

La prise en charge était surtout pharmacologique dans 65% des cas, sans oublier le rôle de la psychothérapie et la dégression des corticoïdes.

Summary

Corticosteroids, widely prescribed in many disease, induce 15 % of psychiatric disorders. The anatomical change and / or function of the hippocampus has been implicated in the occurrence of these disorders. The symptoms are most often recognized type of depression or mania. Their frequency is dose dependent, and usually occur during the first weeks of therapy. The gradual degeneration corticosteroids is the key point of support, but when this is not feasible because of the underlying somatic pathology, pharmacological treatment is fully justified, not to mention the interest of psychotherapy and steroid sparing. In this context we conducted a prospective longitudinal study of 12 months, about 54 patients, aged between 18 and 60 years followed or hospitalized, the department of dermatology UHC Hassan II, Fez, and placed under corticosteroid doses over 10 mg of prednisone daily for a period from December 2008 to December 2009. The main objectives of our study are the following:

- 1 - To evaluate the prevalence of psychiatric disorders of iatrogenic corticosteroids, in patients with dermatological diseases.
- 2-Describe the clinical aspects of these disorders.
- 3-Establish the link between steroids and psychiatric disorders.
- 4-Educate medical staff about the importance of cancer screening,
- 5-Improve the prevention of psychiatric disorders.

The psychiatric assessment was made by a psychiatric interview, based on validated psychiatric scales as: the MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), the Beck Depression Inventory: BDI, the Hamilton Anxiety Scale(HAS), and the questionnaire Angst of hypomania. After a psychiatric evaluation before starting corticosteroids, the rate of follow up was 1 month, 3 months, 6 months and 1 year.

The average age of our patients was 42.2 years + / -13.5, two thirds of female sex.31% had various psychiatric disorders, depressive disorders in 41% of cases followed by anxiety disorders in 30% of cases, sleep disorders in 23% of cases, but also a hypomanic episode (3%) and auditory and visual hallucinations in 3% of cases also.

In our study, age over 40 years, female; personal psychiatric history; pemphigus deep, and above the dose of corticosteroids (1 to 2 mg / kg / day) are the main risk factors steroid-induced psychiatric disorders Support was particularly pharmacological in 65% of cases, without forgetting the role of psychotherapy and corticosteroids degeneration.

ملخص

يستعمل العلاج القشراني (العلاج بالكورتيكوستيرويدات) على نطاق واسع في علاج كثير من الأمراض العضوية الحادة و المزمنة , هذا العلاج يؤدي إلى ظهور حوالي 15% من الاضطرابات النفسية. تؤدي التغييرات التشريحية والوظيفة لقرن آمون في الدماغ إلى وقوع هذه الاضطرابات . الاكتئاب والهوس هي أغلب الاضطرابات الناتجة عن هذا النوع من العلاج . وتحدث هذه الاضطرابات عادة خلال الأسابيع الأولى من العلاج. كما يعتبر النقص التدريجي لكمية العلاج القشراني أهم خطوة لعلاج هذه الاضطرابات ولكن إذا لم يكن ذلك ممكنا لابد من اللجوء إلى العلاج الدوائي و العلاج النفسي في بعض الحالات.

في هذا السياق أجرينا دراسة إستطلاعية طويلة لمدة 12 شهرا و يتعلق الأمر ب 54 مريضا تتراوح أعمارهم بين 18 و 60 سنة يخضعون للعلاج بقسم الأمراض الجلدية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني ، بفاس ، وتم وضعهم تحت جرعات أكثر من 10 ملغ يوميا من البرينيزون لفترة زمنية تتراوح بين ديسمبر 2008 و ديسمبر 2009 ..

الأهداف الرئيسية للدراسة هي كما يلي :

- 1 - تقييم مدى أنتشار الاضطرابات النفسية الناتجة عن العلاج القشراني لدى مرضى يعانون من أمراض جلدية مزمنة مختلفة
 - 2 - وصف الجوانب السريرية لهذه الاضطرابات.
 - 3 - تحديد الصلة بين العلاج القشراني والاضطرابات النفسية.
 - 4 - تثقيف العاملين في المجال الطبي حول أهمية الكشف عن هذه الاضطرابات النفسية ،
 - 5 - تحسين الوقاية من هذه الاضطرابات النفسية.
- وقد تم إجراء تقييم لهذه الاضطرابات النفسية عن طريق مقابلة ، تم فيها الاعتماد أساسا على مقاييس موثقة للتحقق من الصحة النفسية: كجرد بيك للاكتئاب ، ومقياس هاميلتون للقلق بالإضافة إلى أستبيان اونگست للهوس.

بعد التقييم النفسي قبل بدء العلاج القشراني قمنا بمراقبة المرضى بعد شهر ثم بعد ثلاثة أشهر ثم بعد ستة أشهر و أخيرا بعد سنة من بدء العلاج

كان متوسط عمر المرضى 42.2 سنة +/- 13.5 ، ثلثي المرضى من النساء, ظهرت هذه الإضطرابات عند حوالي 31 % و تتوزع كما يلي : اضطرابات الإكتئاب بنسبة 41 % من الحالات, تلتها اضطرابات القلق في 30 % من الحالات وأضطرابات النوم في 23 % من الحالات ثم الهلوسة السمعية والبصرية في 3% و كذلك حالات الهوس بنسبة 3%.

في دراستنا ، يعتبر العمر أكثر من 40 عاما ، و سوابق المرض النفسي ثم ؛ الفقاع العميقة ، وفوق الجرعة من العلاج القشراني (من 1 إلى 2 ملغ / كغ / يوميا) هي عوامل الخطر الرئيسية.

X-Annexes :

Annexe n°1 : MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)

Nom et prénom :malade déjà traité :

Date de passation à l'échelle : Nouveau cas :

Date de début de traitement :

	Actuel	Vie entière	Remarque
A-Episode dépressif majeur.			
B-Dysthymie			
C-Risque suicidaire			
D-Episode(hypo) maniaque			
E-Trouble panique			
F-Agoraphobie			
G-Phobie sociale			
H-Trouble obsessionnel compulsif			
I-Etat de stress post traumatique			
J-Alcool(dépendance/abus)			
K-Drogues (dépendance/abus)			
L-Troubles psychotiques			
M-Anorexie mentale			
N-Boulimie			
O-Anxiété généralisée			
P-Trouble de la personnalité antisociale			

Annexe n° 2 : Echelle d'anxiété de HAMILTON (HAS)

1. Humeur anxieuse

Cet item couvre la condition émotionnelle d'incertitude devant le futur, allant de l'inquiétude, l'irritabilité, ainsi que de l'appréhension à un effroi irrésistible.

0 – Le/la patient(e) ne se sent ni plus ni moins sûr(e) de lui/d'elle et n'est ni plus ni moins irritable que d'habitude.

1 – Que le/la patient(e) soit plus irritable ou se sente moins sûr(e) de lui/d'elle que d'habitude est peu clair.

2 – Le/la patient (e) exprime plus clairement qu'il/elle est dans un état d'anxiété, d'appréhension ou d'irritabilité, qui peut lui sembler difficile à contrôler. Néanmoins, l'inquiétude touche des préoccupations mineures et ceci reste sans influence sur la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Quelques fois, l'anxiété ou le sentiment d'insécurité sont plus difficiles à contrôler car l'inquiétude porte sur des blessures graves ou des menaces qui pourraient arriver dans le futur. Il est arrivé que cela interfère avec la vie quotidienne du/de la patient(e).

4 – Le sentiment d'effroi est présent si souvent qu'il interfère de manière marquée avec la vie quotidienne du/de la patient(e).

2. Tension nerveuse

Cet item inclut l'incapacité à se détendre, la nervosité, la tension physique, les tremblements et la fatigue agitée.

0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins tendu(e) que d'habitude

1 – Le/la patient (e) semble quelque peu plus nerveux(nerveuse) et tendu(e) que d'habitude.

2 – Le/la patient(e) dit clairement être incapable de se détendre et est empli(e) d'agitation intérieure, qu'il/elle trouve difficile à contrôler, mais c'est toujours sans influence sur sa vie quotidienne.

3 – L'agitation intérieure et la nervosité sont si intenses ou fréquentes qu'elles interfèrent occasionnellement avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

4 – Les tensions et l'agitation interfèrent constamment avec la vie et le travail du/de la patient(e).

3. Craintes

Cet item inclut la crainte d'être dans une foule, des animaux, d'être dans des lieux publics, d'être seul(e), de la circulation, des inconnus, du noir etc. Il est important de noter s'il y a eu davantage d'anxiété phobique que d'habitude pendant cet épisode.

0 – Absentes

1 – Il n'est pas clair si ces craintes sont présentes ou pas.

2 – Le/la patient(e) vit de l'anxiété phobique mais est capable de lutter contre.

3 – Surmonter ou combattre l'anxiété phobique est difficile, ce qui fait qu'elle interfère avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e) d'une certaine manière.

4 – L'anxiété phobique interfère clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4. Insomnie

Cet item couvre l'expérience subjective du/de la patient(e) concernant la durée et la profondeur de son sommeil pendant les trois nuits précédentes. A noter que l'administration de calmants ou de sédatifs n'est pas prise en considération.

0 – Durée et profondeur du sommeil habituelles

1 – La durée est peu ou pas réduite (par exemple par de légères difficultés d'endormissement), mais il n'y a pas d'altération de la profondeur du sommeil.

2 – La profondeur du sommeil est également diminuée, le sommeil étant plus superficiel. L'entièreté du sommeil est quelque peu perturbée.

3 – La durée du sommeil et sa profondeur sont altérée de manière marquée. Le total des épisodes de sommeil n'est que de quelques heures sur 24.

4 – Le sommeil est si peu profond que le patient parle de courtes périodes de somnolence mais sans vrai sommeil.

5. Troubles de la concentration et de la mémoire

Cet item couvre les difficultés de concentration, ainsi que celles à prendre des décisions dans des domaines quotidiens, et les problèmes de mémoire.

0 – Le/la patient(e) n'a ni plus ni moins de difficultés à se concentrer que d'habitude.

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) a des difficultés de concentration et/ou de mémoire.

2 – Même en faisant un gros effort, le/la patient(e) éprouve des difficultés à se concentrer sur son travail quotidien de routine.

3 – Le/la patient(e) éprouve des difficultés prononcées de concentration, de mémoire, de prise de décisions; par exemple, pour lire un article dans le journal ou regarder une émission télévisée jusqu'à sa fin.

4 – Pendant l'entretien, le/la patient(e) montre des difficultés de concentration, de mémoire, ou à la prise de décisions.

6. Humeur dépressive

Cet item couvre à la fois la communication non-verbale de la tristesse, de la déprime, de l'abattement, de la sensation d'impuissance, et de la perte d'espoir.

0 – Absente

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est plus abattue ou triste que d'habitude, ou seulement vaguement.

2 – Le/la patient(e) est plus clairement concerné(e) par des vécus déplaisants, bien qu'il/elle ne se sente ni impuissant(e) ni sans espoir.

3 – Le/la patient(e) montre des signes non-verbaux clairs de dépression ou de perte d'espoir.

4 – Le/la patient(e) fait des observations sur son abattement ou son sentiment d'impuissance ou les signes non verbaux sont prépondérants pendant l'entretien, de plus, le/la patient(e) ne peut pas être distrait(e) de son état

7. Symptômes somatiques généraux : musculaires Faiblesse, raideur, allodynie ou douleurs, situées de manière plus ou moins diffuse dans les muscles, comme de la douleur à la mâchoire ou à la nuque.

0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins douloureux(se) ni n'éprouve plus de raideurs dans les muscles que d'habitude.

1 – Le/la patient(e) semble éprouver un peu plus de douleurs ou de raideurs musculaires qu'habituellement.

2 – Les symptômes sont caractéristiques de la douleur.

3 – Les douleurs musculaires interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie et le travail quotidiens du/de la patient(e).

4 – Les douleurs musculaires sont présentes la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

8. Symptômes somatiques généraux : sensoriels

Cet item inclut une fatigabilité accrue ainsi que de la faiblesse ou des perturbations réelles des sens, incluant l'acouphène, la vision floue, des bouffées de chaleur ou de froid, et des sensations de fourmillements.

0 – Absent

1 – Il n'est pas clair si les indications du/de la patient(e) indiquent des symptômes plus prononcés qu'habituellement.

2 – Les sensations de pression sont fortes au point que les oreilles bourdonnent, la vision est perturbée et il existe des sensations de démangeaisons ou de fourmillements de la peau.

3 – Les symptômes sensoriels en général interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sensoriels en général sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

9. Symptômes cardio-vasculaires

Cet item inclut la tachycardie, les palpitations, l'oppression, la douleur dans la poitrine, la sensation de pulsations, de « cognement » dans les vaisseaux sanguins, ainsi que la sensation de devoir s'évanouir.

0 – Absents

1 – Leur présence n'est pas claire

2 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents, mais le/la patient(e) peut les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes cardio-vasculaires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

10. Symptômes respiratoires

Sensations de constriction ou de contraction dans la gorge ou la poitrine et respiration soupirante

0 – Absents

1 – Présence peu claire

2 – Les symptômes respiratoires sont présents, mais le/la patient(e) est toujours capable de les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles pour contrôler les symptômes respiratoires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes respiratoires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

11. Symptômes gastro-intestinaux

Cet item couvre les difficultés à avaler, la sensation de « descente » brusque de l'estomac, la dyspepsie (sensation de brûlant dans l'œsophage ou l'estomac), les douleurs abdominales mises en relation avec les repas, la sensation d'être « rempli », la nausée, les vomissements, les gargouillements abdominaux et la diarrhée.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair s'il existe une différence avec le vécu habituel.

2 – Un ou plusieurs symptômes gastro-intestinaux sont présents mais le/la patient(e) peut encore les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes gastro-intestinaux, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes gastro-intestinaux sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

12. Symptômes urinaires et génitaux

Cet item inclut des symptômes non lésionnels ou psychiques comme un besoin d'uriner plus fréquent ou plus urgent, des irrégularités du rythme menstruel, l'anorgasmie, douleurs pendant les rapports (dyspareunie), éjaculation précoce, perte de l'érection.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair si présents ou non (ou s'il existe une différence avec le vécu habituel).

2 – Un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents mais n'interfèrent pas avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents au point d'interférer à un certain degré avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes génitaux ou urinaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

13. Autres symptômes du SNA Cet item inclut la sècheresse buccale, les rougeurs ou la pâleur, les bouffées de transpiration et les vertiges

0 – Absents

1 – Présence peu claire.

2 – Un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents, mais n'interfèrent pas avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents à un degré tel qu'ils interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

14. Comportement pendant l'entretien

Le/la patient(e) peut paraître tendu(e), nerveux(se), agité(e), inquiète, tremblant(e), pâle, en hyperventilation ou en sueur, pendant l'entretien. Une estimation globale est faite sur base de ces observations.

0 – Le/la patient(e) n'apparaît pas anxieux(se).

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est anxieux(se).

2 – Le/la patiente est modérément anxieux(se).

3 – Le/la patient(e) est anxieux(se) de façon marquée.

4 – Le/la patient(e) est submergé(e) par l'anxiété; par exemple : il/elle tremble de tout son corps

RESULTAS :

ü <17: anxiété légère.

ü 18 – 24: anxiété légère à modérée.

ü 25 – 30: anxiété modérée à grave.

Annexe n° 3 : Inventaire abrégé de dépression de BECK

A/							
Je	ne	me	sens	pas	triste		0
Je	me	sens	cafardeux	ou	triste		1
Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à m'en sortir							2
Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter							3
B/							
Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de mon avenir							0
J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir							1
Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer							2
Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer							3
C/							
Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie							0
J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens							1
Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs							2
J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie professionnelle							3
D/							
Je ne me sens pas particulièrement insatisfait							0
Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances							1
Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit							2
Je suis mécontent de tout							3
E/							
Je ne me sens pas coupable							0
Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps							1
Je me sens coupable							2
Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien							3
F/							
Je ne suis pas déçu par moi-même							0
Je suis déçu par moi-même							1
Je me dégoûte moi-même							2
Je me hais							3
G/							
Je ne pense pas à me faire du mal							0
Je pense que la mort me libérerait							1
J'ai des plans précis pour me suicider							2
Si je le pouvais, je me tuerais							3

H/	
Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens	0
Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois	1
J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres et j'ai peu de sentiments pour eux	2
J'ai perdu tout l'intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement	3
I/	
Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume	0
J'essaie de ne pas avoir à prendre de décisions	1
J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions	2
Je ne suis pas capable de prendre la moindre décision	3
J/	
Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant	0
J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux	1
J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux	2
J'ai l'impression s'être laid et repoussant	3
K/	
Je travaille aussi facilement qu'auparavant	0
Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose	1
Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit	2
Je suis incapable de faire le moindre travail	3
L/	
Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude	0
Je suis fatigué plus facilement que d'habitude	1
Faire quoi que ce soit me fatigue	2
Je suis incapable de faire le moindre travail	3
M/	
Mon appétit est toujours aussi bon	0
Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude	1
Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant	2
Je n'ai plus du tout d'appétit	3

Résultat :

ü 0-4 : pas de dépression ;

ü 4-7 : dépression légère ;

ü 8-15 : dépression modérée ;

16 et plus : dépression sévère.

Annexe n°4 : Auto-questionnaire d'hypomanie d'ANGST

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

Indication de la corticothérapie :

Protocole thérapeutique : 10-60mg/j ≥60-120mg/j ≥120mg/j

Dose d'attaque : 0,5-1mg/kg/j 1-2mg/kg/j

Durée: 2-6sem 6sem-3mois 3mois-1an ≥1 an

Protocole de dégression : lent rapide

Bilan biologique :

Ionogramme sanguin : Na+: K+: Ca²⁺: TPHA

/VDRL:

Evaluation psychiatrique :

Manifestations psychiques des corticoïdes	Examen psych Initial	1 mois/ .../....	3 mois/ .../...	6 mois/ .../...	1 an/ .../...
Asthénie :					
Anorexie :					
Agitation :					
Score de dépression :					
Scores des états (hypo) maniaques					
Score d'anxiété					
Confusion :					
Troubles de sommeil :					
Psychose :					
Tentative de suicide					
Autres					
Prise en charge thérapeutique					

XI-Abréviations

MINI : "MINI International Neuropsychiatric Interview"

DSM : "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders "

CIM-10 : "Classification Internationale des Maladies, dixième révision "

ESPT : "Etat de Stress Post Traumatique".

CIDI : "Composite International Diagnostic Interview".

SCID : "Structured Clinical Interview for DSM-III-R".

HAS : Echelle d'anxiété de HAMILTON "Hamilton Anxiety Scale"

GC : Glucocorticoïdes

CBG : "Corticosteroid binding globulin"

GRE : "Glucocorticoid Response Elements "

11-HSD : "11 β hydroxysteroid déshydrogénase"

HHS : "L'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien"

ACTH : "AdrenoCorticoTrophin Hormone"

CRH : " corticotropin-releasing hormone"

3 β HSD : "3 β -Hydroxy-Stéroïde Déshydrogénase"

DST : "Dexamethasone Suppression Test"

LED : "Lupus érythémateux disséminé "

CES-D : "Center for Epidemiologic Studies Depression"

MRS : " Manic Rating Scale"

YMRS : "Young Mania Rating "

RHDSC : " Hamilton Rating Scale for Depression"

BPRS : " Brief Psychiatric Rating Scale "

XII-Bibliographie

- (1) - Michael HM. Ling Side effects of corti - costeroid therapy. Archives of General Psychiatry 1981;38:471-7
- (2)- 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;313:344-6.
- (3) -Fardet L, Kassar A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. Drug Saf 2007;30:861-81. with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;106:651-9.
- (4)- Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, O'Fallon WM, Hunder GG. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum 1997;40:1873-8.
- (5)- Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. Mol Cell Endocrinol 2009;300:7-16.
- (6)- Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. Lancet 2009;373:1905-17.
- (7)- Holsboer F, Grasser A, Friess E, Wiedemann K. Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. Ann NY Acad Sci 1994;746:345-59 discussion 359-361.)
- (8)- Frye CA, Lacey EH. The neurosteroids DHEA and DHEAS may influence cognitive performance by altering affective state. Physiol Behav 1999;66(1):85-92.
- (9) -Cooper MS. 11_β-Hydroxysteroid deshydrogenase: a regulator of glucocorticoid response in osteoporosis. J Endocrinol Invest 2008;31:16-21.

- (10)- Kadri N., Agoub M., El Gnaoui S. Moroccan colloquial Arabic version of the Mini international neuropsychiatric interview (MINI): qualitative and quantitative validation.
- (11)- Bech P et al. The Hamilton scale and the Hopkins symptom checklist (SCL 90). Across national validity study in patients with panic disorders. *Br. J. Psychiatry* 1992, 160: 206-211.
- (12)- Brown ES, Khan DA, Nejtek VA. The psychiatric side effects of corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(6 Pt 1):495-503 quiz 503-504.
- (13) -Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry* 1998;5(5):239-46.
- (14)-Ling MH, Perry PJ, Tsuang MT. Side effects of corticosteroid therapy. Psychiatric aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(4):471-7.
- (15)- Kiraly SJ, Ancill RJ, Dimitrova G. The relationship of endogenous cortisol to psychiatric disorder: a review. *Can J Psychiatry* 1997;42(4):415-20.
- (16)- Bouhnik Y, Rambaud JC. Traitement médical. In: *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. Ed. John Libbey Eurotext Paris, 1998:87-121.
- (17)- Guide pratique de la corticothérapie. 1983 : 45-48. Harrewyn, JM Branche, 1, Paris-Houde ISH, 90p.
- (18) -Schäcke H, Schottelius A, Döcke WD, Strehlke P, Jaroch S, Schmees N, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *PNAS* 2004;101:227-32.
- (19)- Cours de pharmacologie. Edit Ellipses 1989.
- (20)- Pehuet-Figoni M, Lutton J P. Glucocorticoïdes in pharmacologie clinic. 2ème Edit, In Giroud J P, Mathe G, Meyniel G. Expansion scientifique française 1995.

- (21)- Posener JA, Debattista C, WilliamsGH,ChmuraKraemer H, Kalehzan BM, Schatzberg AF. 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000 ; 57 :755-760
- (22)- APA task force on laboratory tests in psychiatry. The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry.*Am J Psychiatry*1987;144:1253-1262.
- (23)- Carroll BJ,FeinbergM,GredenJF, Tarika J, AlbalaAA,Hasket RF et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 15-22
- (24)- Nelson JC, Davis JM.DSTstudies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1497-1503.
- (25)- Holsboer F. Neuroendocrinology of mood disorder. In : Bloom FE, Kupfer DJ eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York : Raven Press, 1995 : 957-969.
- (26)- Hatzinger M. Neuropeptides and the hypothalamicpituitary- adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J Biol Psychiatry* 2000 ; 1 : 105-111.
- (27)- Beck A.T., Beamesderfer A. Assessement of depression: the depression inventory. *Psychological measurements in psychopharmacology. Mod. Probl in pharmacopsychiatry* 7, 151-159.ed. P. Pichot, Paris, Karger, Basel, 1974.
- (28)- Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 1361-7.
- (29)- Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, et al. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* 1996;47: 1396-402.

- (30)- Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition : Integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 24:1-27.
- (31)-Wolkowitz OM. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19:233-255.
- (32)-Keenan PA, Jacobson MW, Soleymani RM, Mayes MD, Stress ME, Yaldoo DT. The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology*. 1996; 47:1396-1402.
- (33)-Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K, Bardgett ME. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci*. 1994;14:2047-2053.
- (34)-Stoudemire A, Anfinson T, Edwards J. Corticosteroid-induced delirium and dependency. *Gen Hosp Psychiatry*. 1996; 18:196-202.
- (35)- Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry*. 1984;141:369-372.
- (36)-Sapolsky RM. The physiological relevance of glucocorticoid endangerment of the hippocampus. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;746:294-304.
- (37)-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;246:205-216.
- (38)- Glaser GH. Psychotic reactions induced by corticotrophin (ACTH) cortisone. *Psychosom Med*. 1953;15:280-291.
- (39)- Reckart MD, Eisendrath SJ. Exogenous corticosteroid effects on mood and cognition: case presentations. *Int J Psychosom* 1990;37(1-4):57-61.

- (40)- Naber D, Sand P, Heigl B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment. A prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21(1):25-31.
- (41)- Ismail K, Wessely S. Psychiatric complications of corticosteroid therapy. *Br J Hosp Med* 1995;53(10):495-9.
- (42)- Lewis D, Smit R. Steroid induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affective Disord* 1983;5:319-22.
- (43)- Ganzini L, Millar SB, Walsh JR. Drug-induced mania in the elderly. *Drugs Aging* 1993;3(5):428-35.
- (44)- Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:500-505.
- (45) - Hudson JI, Hudson MS, Griffing GT, Melby JC, Pope HG Jr. Phenomenology and family history of affective disorder in Cushing's disease. *Am J Psychiatry.* 1987;144:951-953.
- (46)- Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry.* 1985;142:911-916.
- (47)- Brion N, Pibarot M, Atienza P, Robin P, Carbon C. Pharmacocinétique comparée de la prednisone et du méthylsulfate de prednisolone après administration orale. *Presse Med* 1988;17:569-71.
- (48)- Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais A, Bouroz- Joly J, Perez-Cousin M, et al. Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(2):171-6.
- (49)- Rome HP, Braceland FJ. The psychological response to ACTH, cortisone, hydrocortisone, and related steroid substances. *Am J psychiatr* 1952;108:641-51

- (50)-Hall R, Popkin M, Stickney S, Gardner E. presentation of steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis* 1979;167:229-236
- (51)-Vanelle JM, Aubin F, Michel F. les complications psychiatriques de la corticothérapie. *Rev Prat(Paris)* 1990 ;40 :556-8
- (52)- Wolkowitz Owen M.. Prednisone effects on neurochemistry and behaviour. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:963-68.
- (53)- Sherwood Brown E. Hippocampal Remodeling and damage by corticosteroids, implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(4):474-84.
- (54)- Robert M, Sapolsky. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry* 2000;57(10):925-35.
- (55)-Lewis David A, Smith Robert E. Steroid-induced psychiatric syndromes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1983; 23(14): 420-428.
- (56)- Sirois F. Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:27-33.
- (57)- Sargent John S., Michael D. "Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Therapy and prognosis" *Am J of Medicine, Volume 58, Issue 5, May 1975, Pages 644-654*
- (58). Brown ES, Suppes T, Khan DA, Carmody TJ 3rd. Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:55-61.
- (59)- Brown ES, Chamberlain W, Dhanani N, et al. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. *J Affect Disord* 2004;83:277-81.
- (60)- Blazer DG 2nd, Petrie WM, Wilson WP. Affective psychosis following renal transplant. *Dis Nerv Syst* 1976;37:663-7.
- (61)- Siddiqui Z, Ramaswamy S, Petty F. Quetiapine therapy for corticosteroid-induced mania. *Can J Psychiatry* 2005;50:77-8.

- (62)- Wada K, Yamada N, Suzuki K, et al. Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: a clinical characteristics and treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:261-7.
- (63)- Wada K, Yamada N, Yamauchi Y, Kuroda S. Carbamazepine treatment of corticosteroid-induced mood disorder. *J Affect Disord* 2001;65:315-7.
- (64)- Wyszynski AA, Wyszynski B. Treatment of depression with fluoxetine in corticosteroid-dependent central nervous system Sjogren's syndrome. *Psychosomatics* 1993;34:173-7.
- (65)- Brown ES, Frol A, Bobadilla L, et al. Effect of lamotrigine on mood and cognition in patients receiving chronic exogenous corticosteroids. *Psychosomatics* 2003;44:204-8.
- (66)- Terao T, Mizuki T, Ohji T, Abe K. Antidepressant effect of lithium in patients with systemic lupus erythematosus and cerebral infarction, treated with corticosteroid. *Br J Psychiatry* 1994;164:109-11.
- (67)-Terao T, Yoshimura R, Shiratuchi T, Abe K. Effects of lithium on steroid-induced depression. *Biol Psychiatry* 1997;41:1225-6.
- (68)-Ahmad M, Rasul FM. Steroid-induced psychosis treated with haloperidol in a patient with active chronic obstructive pulmonary disease [letter]. *Am J Emerg Med* 1999;17:735.
- (69)-DeSilva CC, Nurse MC, Vokey K. Steroid-induced psychosis treated with risperidone. *Can J Psychiatry* 2002;47:388-9.
- (70)- Cornic. F., Caroli. F. *Les troubles cognitifs induits par les traitements glucocorticoïdes* PSN. Volume 4, Number 2 / octobre 2006
- (71)-Noureddine Ayadi , Mohamed Rami Cheikhrouhou, Hypomanie sous corticothérapie. À propos de 50 cas. *Thérapie*, Volume 62, Numéro 5, Septembre-Octobre 2007.

- (72)-Goldman LS, Goveas J. Olanzapine treatment of corticosteroid-induced mood disorders. *Psychosomatics*. 2002;43(6):495-497.
- (73)- Budur K, Pozuelo L. Olanzapine for corticosteroid-induced mood disorders. *Psychosomatics*. 2003;44(4):353.
- (74)-Andrew J. Muzyk, Shannon Holt, .*Corticosteroid psychosis: Stop therapy or add psychotropics?* *Current Psychiatry* Vol. 9, No. 1 janvier 2010.
- (75)- Herguner S, Bilge I, Yavuz Yilmaz A, et al. Steroid-induced psychosis in an adolescent: treatment and prophylaxis with risperidone. *Turk J Pediatr*. 2006;48:244-247.
- (76)-Kramer TM, Cottingham EM. Risperidone in the treatment of steroid-induced psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9:315-316.
- (77)-Falk WE, Mahnke MW, Poskanzer DC. Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *JAMA*. 1979;241:1011-1012.
- (78)- Sabet-Sharghi F, Hutzler JC. Prophylaxis of steroid-induced psychiatric syndromes. *Psychosomatics*. 1990;31(1):113-114.
- (79)- Merrill W. Case 35-1998: use of lithium to prevent corticosteroid- induced mania. *N Engl J Med*. 1999;340(14):1123.
- (80)- Himelhoch S, Haller E. Extreme mood lability associated with systemic lupus erythematosus and stroke successfully treated with valproic acid. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(6):469-470.
- (81)- Abbas A, Styra R. Valproate prophylaxis against steroid induced psychosis. *Can J Psychiatry*. 1994;39(3):188-189.
- (82)- Brown ES, Stuard G, Liggin JD, et al. Effect of phenytoin on mood and declarative memory during prescription corticosteroid therapy. *Bio Psychiatry*. 2005;57:543-548.

- (83)- Brown ES, Frol AB, Khan DA, et al. Impact of levetiracetam on mood and cognition during prednisone therapy. *Eur Psychiatry*. 2007;22: 448-452.
- (84)-Preda A, Fazeli A, McKay BG, et al. Lamotrigine as prophylaxis against steroid-induced mania. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(10):708-709.
- (85)- Ginsberg DL, Sussman N. Gabapentin as prophylaxis against corticosteroid-induced mania. *Can J Psychiatry*.2001;44:455-456.
- (86)- Michael A. Cerullo, MD Corticosteroid-induced mania: Prepare for the unpredictable Vol. 5, No. 6 / June 2006
- (87)- Saklad S. Management of corticosteroid-induced psychosis with lithium. *Clin Pharm*. 1987;6(3):186.
- (88)- Wysenbeek Arjeh J. Acute central nervous system complications after pulse steroid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 1990;17(12):1695-96.
- (89)- Gift AG, Wood RM, Cahill CA. Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Stud*. 1989;26:281-286
- (90)- Yoshihisa Matsumoto, Ken Shimizu, "Suicide Associated with Corticosteroid Use During Chemotherapy: Case Report" *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2010 40(2):174-176; doi:10.1093/jjco/hyp134
- (91)- Stiefel F, Breitbart W, Holland J. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest*. 1989 ; 7(5):479-491.
- (92)-E.Sherwood Brown, Ph.D., M.D., Mood and cognitive change during systemic corticosteroid therapy .*Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 3 :1,February 2001.
- (93)- The Boston Collaborative Drug Surveillance Programme.Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage .*Clin Pharmacol Ther*1972 ; 13 :694-698.

- (94)-Khan DA, Brown ES, Suppes T, et al. Mood changes during prednisone bursts for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 ; A 919.
- (95)-Gift AG, Wood RM , Cahill CA, depression and somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Stud* 1989 ;26 :281-286.
- (96)- Chan L, French M, Oliver D, Morris P. High- and low-dose prednisolone. *Transplant Proc.* 1981;13(1):336-338
- (97)- Bender B, Lerner J, E. K. Mood and memory changes in asthmatic children receiving corticosteroids. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1988;27(6):720-725.
- (98)- Denburg S, Carbotte R, Denburg J. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1311-1320.
- (99)-Swinburn C, Wakefield J, Newman S, Jones P. Evidence of prednisolone induced mood change ('steroid euphoria') in patients with chronic obstructive airways disease. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26(6):709-713.
- (100)- Gilad G, Rabey J, Gilad V. Presynaptic effects of glucocorticoids on dopaminergic and cholinergic synaptosomes. Implications for rapid endocrine-neural interactions in stress. *Life Sci.* 1987;40(25):2401-2408.
- (101)-Beshay H, Pumariega A. Sertraline treatment of mood disorder associated with prednisone: a case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1998;8(3):187-193.
- (102)- Sutor B, Wells L, Rummans T. Steroid-induced depressive psychosis responsive to electroconvulsive therapy. *Convuls Ther.* 1996;12(2):104-107.
- (103)- Wada K, Yamada N, Sato T, et al. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics.* 2001;42(6):461-466.

- (104)- Falk WE, Mahnke MW, Poskanzer DC. Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *JAMA* 1979;241:1011-2.
- (105)- *Michael A. Cerullo, MD* Corticosteroid-induced mania: Prepare for the unpredictable. *THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE*. Vol. 5, No. 6 / June 2006.
- (106)- Ginsberg DL, Sussman N. Gabapentin as prophylaxis against steroid-induced mania. *Can J Psychiatry* 2001;46:455-6.
- (107)- Schodert M et al. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques .Paris, Frison-Roche Ed 1989-451.
- (108)-Cours de rhumatologie .DCEM3 .Pr Olivier MEYER.
- (109)- Guide pratique de la corticothérapie. 1983 : 45-48. Harrewyn, JM Branche, 1, Paris-Houde ISH, 90p.
- (110)- From Stress to strength. R. S. Eliot. Bantam, New York, 1994.
- (111)- Axelrod ; Reisine ; Stress hormones: their interaction and regulation Science,1984, Vol 224, Issue 4648, 452-459.
- (112)- Zapata, Eva; Castiella, Agustin,.Corticosteroid-induced mania in a patient with autoimmune hepatitis.European Journal of Gastroenterology & Hepatology: April 2010 - Volume 22 - Issue 4 - pp 500-501.