



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double

177540

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2004

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 123

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Cyrille RIANI

le 26 Octobre 2004

**MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES DES
HYPERCORTICISMES :
brève revue de la littérature**

Examineurs de la thèse:

| | | | |
|----------------------|---------------------|---|-----------|
| M. J.P. KAHN | Professeur | | Président |
| M. D. SIBERTIN-BLANC | Professeur | } | |
| M. M. KLEIN | Professeur | } | Juges |
| M. P. PANNETIER | Docteur en médecine | } | |



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Cyrille RIANI

le 26 Octobre 2004

**MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES DES
HYPERCORTICISMES :
brève revue de la littérature**

Examineurs de la thèse:

| | | | |
|----------------------|---------------------|---|-----------|
| M. J.P. KAHN | Professeur | | Président |
| M. D. SIBERTIN-BLANC | Professeur | } | |
| M. M. KLEIN | Professeur | } | Juges |
| M. P. PANNETIER | Docteur en médecine | } | |

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Daniel SCHMITT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

| | |
|---|--|
| Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i> | Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i> |
| Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i> | Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i> |
| Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i> | Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i> |
| Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i> | Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i> |
| Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i> | Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i> |
| Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i> | Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i> |
| Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i> | |

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Pierre KAHN
Professeur de psychiatrie d'adultes

Nous vous remercions de nous avoir confié ce
sujet de thèse et d'accepter la Présidence de ce
jury.

Nous tenons à vous témoigner ici de notre
sincère reconnaissance.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

Professeur de pédopsychiatrie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de
juger notre travail.

Nous vous en sommes reconnaissants.
Soyez assuré de notre profond respect.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'endocrinologie et maladies métaboliques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous souhaitons vous témoigner notre profond respect.

A notre Juge

Monsieur le Docteur Pascal Pannetier

Nous vous sommes reconnaissants de votre
accueil au service de Psychiatrie d'Urgence et de
Liaison.

Nous vous remercions d'accepter de juger notre
travail.

Soyez assuré de toute notre gratitude.

A mes parents,

Pour leur soutien permanent

Pour leur patience

Avec toute ma reconnaissance et ma tendresse

A ma sœur,

Pour notre complicité

En témoignage de toute mon affection

A toute ma famille,

Chaleureusement

A Anne,

Pour sa gentillesse

A Olivier

Pour son aide précieuse

A Didier

Pour sa collaboration

A tous mes amis,

Pour tous les bons moments passés et à venir

A l'équipe du SPUL,

Pour sa compréhension

Et bien sur à toi,

Parce c'est toi

Avec tout mon amour

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

SOMMAIRE

| | |
|---|------|
| INTRODUCTION | p.22 |
| HISTORIQUE | p.23 |
| PARTIE I : Rappels | p.31 |
| I. Rappel sur la régulation - synthèse et sécrétion des glucocorticoïdes | p.32 |
| 1. Introduction | p.32 |
| 2. Régulation de la synthèse des glucocorticoïdes | p.32 |
| 2.1. Régulation hypothalamo-hypophysaire | p.32 |
| 2.2. Les récepteurs des glucocorticoïdes | p.35 |
| 2.3. Influences intra- et extra-hypothalamiques | p.36 |
| a. Contrôle humoral | p.36 |
| b. Contrôle neuronal | p.36 |
| 3. Synthèse et sécrétion des glucocorticoïdes | p.39 |
| 3.1 Structure anatomo-physiologique de l'hypothalamus | p.39 |
| a. Disposition anatomique | p.39 |
| b. Les cellules neurosécrétoires | p.39 |
| c. Le système porte hypothalamo-hypophysaire | p.41 |
| 3.2 La Corticotropin Releasing Hormone (CRH) | p.41 |
| a. Structure de la CRH | p.41 |
| b. Localisation de la CRH | p.41 |
| c. Sécrétion de la CRH | p.43 |
| d. Mode d'action de la CRH | p.43 |
| e. Effets biologiques de la CRH | p.43 |
| f. Régulation de la sécrétion | p.45 |
| 3.3 L'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) | p.45 |
| a. Structure de l'ACTH | p.45 |

| | |
|---|------|
| b. Localisation de l'ACTH | p.46 |
| c. Sécrétion de l'ACTH | p.46 |
| d. Mode d'action de l'ACTH | p.46 |
| e. Effets biologiques de l'ACTH | p.46 |
| 3.4 Physiologie des glucocorticoïdes | p.47 |
| a. Biosynthèse des hormones corticosurréaliennes | p.47 |
| b. Transport sanguin du cortisol | p.49 |
| c. Catabolisme des glucocorticoïdes | p.49 |
| d. Propriétés physiologiques des glucocorticoïdes | p.50 |
| α. Actions métaboliques des glucocorticoïdes | p.50 |
| β. Actions des glucocorticoïdes sur les tissus | p.50 |
| e. Mode d'action des glucocorticoïdes | p.52 |
| II. Effets des glucocorticoïdes sur le système nerveux central | p.54 |
| 1. Le système limbique | p.54 |
| 1.1 Définition | p.54 |
| 1.2 Généralités-Historique | p.54 |
| 1.3 Anatomie du système limbique au sens large | p.55 |
| 2. Action des glucocorticoïdes sur l'hippocampe | p.55 |
| 2.1 Les études | p.56 |
| a. Etudes chez l'animal | p.56 |
| b. Etudes chez l'homme | p.56 |
| α. Etudes dans le syndrome de Cushing | p.56 |
| β. Etudes dans les corticothérapies | p.58 |
| 2.2 Corticoïdes et hippocampe : l'hypothèse neurotoxique | p.59 |
| III. Corticoïdes et corticothérapie | p.63 |

| | |
|---|------|
| 1. Introduction | p.63 |
| 2. Historique | p.64 |
| 3. Indications de la corticothérapie | p.66 |
| 3.1 La cure courte | p.66 |
| 3.2 La cure prolongée | p.66 |
| 3.3 Principales indications de la corticothérapie | p.66 |
| 4. Principales complications de la corticothérapie | p.67 |
| 5. Mode d'action des glucocorticoïdes | p.69 |
| 6. Propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes | p.70 |
| 6.1 Effets anti-inflammatoires. | p.70 |
| 6.2 Effets immunosuppresseurs et sur le système immunitaire. | p.71 |
| 6.3 Induction de l'apoptose par les glucocorticoïdes : utilisation en chimiothérapie anti-cancéreuse. | p.72 |
| PARTIE II : Manifestations neuropsychiatriques des hypercorticismes | p.73 |
| I. Hypercorticismes endogènes | p.74 |
| 1. Rappels | p.74 |
| 1.1 Historique et épidémiologie | p.74 |
| 1.2 Expression clinique et biologique du syndrome de Cushing | p.75 |
| 1.3 Diagnostic positif du syndrome de Cushing | p.75 |
| 1.4 Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing | p.76 |
| 1.5 Etiologies du syndrome de Cushing | p.77 |
| 1.6 Diagnostics différentiels | p.77 |
| 1.7 Traitement du syndrome de Cushing | p.79 |
| 2. Manifestations neuropsychiatriques des syndromes de Cushing | p.79 |
| 2.1 Fréquence | p.79 |

| | |
|--|------|
| 2.2 Délai d'apparition | p.80 |
| 2.3 Description des manifestations neuropsychiatriques | p.81 |
| A. Troubles de l'humeur | p.81 |
| a. Troubles dépressifs | p.81 |
| b. Hypomanies et manies | p.83 |
| B. Les autres troubles psychiatriques | p.84 |
| a. Troubles anxieux | p.84 |
| b. Idées délirantes | p.85 |
| c. Irritabilité | p.85 |
| d. Troubles psychotiques | p.85 |
| C. Troubles cognitifs | p.85 |
| D. Troubles du sommeil | p.86 |
| 2.4 Déterminisme des troubles neuro-psychiatriques dans les hypercorticismes endogènes | p.87 |
| 2.5 Hypothèses étiopathogéniques des troubles psychiatriques au cours du syndrome de Cushing | p.88 |
| 2.6 Principe de prise en charge et évolution | p.93 |
| A. Principe de prise en charge | p.93 |
| a. Correction de l'hypercortisolisme | p.93 |
| b. Prise en charge psychiatrique | p.93 |
| α. Prise en charge psychothérapique | p.94 |
| β. Prise en charge médicamenteuse | p.94 |
| c. Prise en charge sociale | p.95 |
| B. Evolution | p.95 |
| 2.7 Résumé | p.96 |

| | |
|---|-------|
| II. Troubles neuropsychiatriques au cours des corticothérapies | p.99 |
| 1. Epidémiologie | p.99 |
| 2. Suicide et corticothérapie | p.100 |
| 3. Récapitulatif des principales études portant sur les troubles psychiatriques lors d'une corticothérapie | p.101 |
| 4. Classifications des troubles psychiatriques induits par la corticothérapie | p.103 |
| 5. Variété des symptomatologies | p.105 |
| 6. Clinique des troubles psychiatriques | p.107 |
| 6.1 Les signes d'imprégnation | p.107 |
| 6.2 Les symptômes d'alarme | p.108 |
| 6.3 Les signes cardinaux à la période d'état | p.108 |
| A. Troubles de l'humeur. | p.108 |
| a. Hypomanie ou manie | p.108 |
| b. Syndromes anxio-dépressifs | p.109 |
| B. Psychose cortisonique | p.109 |
| 6.4 Manifestations au sevrage | p.111 |
| 6.5 Abus de corticoïdes | p.112 |
| 7. Troubles cognitifs et confusionnels | p.112 |
| 7.1 Description | p.113 |
| 7.2 Relation doses-effets | p.114 |
| 7.3 Diagnostic | p.115 |
| 7.4 Principe de prise en charge et évolution | p.115 |
| 8. Cas particuliers | p.116 |
| 8.1 Cas particulier des enfants | p.116 |
| 8.2 Cas particulier de la femme enceinte | p.117 |

| | |
|---|-------|
| 9. Déterminisme des effets psychiques secondaires | p.117 |
| 9.1 Molécule administrée | p.118 |
| 9.2 Mode d'administration | p.119 |
| 9.3 Posologie | p.120 |
| 9.4 Durée de la prescription | p.121 |
| 9.5 Associations médicamenteuses | p.122 |
| 9.6 Terrain | p.123 |
| A. Sexe | p.123 |
| B. Antécédents psychiatriques ou de corticothérapie | p.123 |
| C. Age | p.124 |
| D. Maladie systémique | p.125 |
| 10. Modalités de prise en charge | p.127 |
| 10.1 Modalités non spécifiques | p.127 |
| 10.2 Spécificité de la prise en charge | p.129 |
| A. Arrêt de la corticothérapie | p.129 |
| B. Réduction progressive des doses de corticoïdes | p.130 |
| C. Fractionnement des doses | p.130 |
| D. Recours à des thérapeutiques alternatives | p.130 |
| E. Mise en place simultanée d'un traitement psychotrope | p.131 |
| a. Anxiolytiques | p.131 |
| b. Neuroleptiques | p.131 |
| c. Thymorégulateurs | p.133 |
| d. Antidépresseurs | p.134 |
| F. Sismothérapie | p.135 |
| G. Hospitalisation | p.135 |

| | |
|---|-------|
| 11. Prévention | p.136 |
| 11.1 Posologie minimale efficace | p.136 |
| 11.2 Fractionnement journalier des doses | p.136 |
| 11.3 Prescription d'un traitement alterné | p.136 |
| 11.4 Utilisation de psychotropes | p.137 |
| 11.5 Information au patient | p.138 |
| 11.6 Cas du sujet âgé ou fragilisé | p.138 |
| 12. Evolution. | p.138 |
| 13. Résumé | p.139 |
| CONCLUSION : | p.142 |
| BIBLIOGRAPHIE | p.148 |

INTRODUCTION

Les progrès considérables réalisés dans les domaines de l'endocrinologie, la neurologie, l'immunologie ou encore l'imagerie ont permis la mise en évidence d'interactions de plus en plus fines entre le système nerveux central et les systèmes endocrinien et immunologique.

L'étude des manifestations neuropsychiatriques des hypercorticismes, qu'ils soient endogènes (syndrome de Cushing) ou iatrogènes (corticothérapie), concentre l'éventail des problèmes posés par ces interactions et présente un intérêt dans le sens où les statuts hormonaux et psychiques, semblent liés par un mécanisme commun ou au moins intriqué.

La participation des mêmes neuromédiateur et des régulations interactives expliquant la parenté des causes, des symptômes cliniques et des modifications biologiques.

En fonction des études, 50 à 80 % des patients souffrant d'un syndrome de Cushing présenteraient un épisode dépressif majeur répondant aux critères diagnostiques du DSM-IV (3).

Les corticoïdes sont largement prescrits dans des indications très variées et concernent souvent des affections chroniques justifiant d'une prescription au long cours. Ces thérapeutiques puissantes et efficaces ont aussi leurs effets indésirables. Dès 1952, trois ans après que Hench ait rapporté les effets des corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde, Clark et son équipe décrivaient les effets psychiatriques secondaires à leur utilisation (36).

Pourtant les données concernant les manifestations neuropsychiatriques des hypercorticismes et des corticothérapies restent peu nombreuses et font souvent l'objet de controverses.

Dans ce travail, après un bref aperçu historique des intrications entre la psychiatrie et l'endocrinologie, nous nous intéresserons à la régulation de la synthèse des glucocorticoïdes et à leurs effets sur le système nerveux central.

Dans une seconde partie, nous résumerons au moyen d'une revue de la littérature, les données actuelles concernant les manifestations psychiatriques survenant au cours des hypercorticismes endogènes et des traitements par corticoïdes.

Nous exposerons pour terminer quelques propositions pour la prise en charge thérapeutique dans un cadre pluridisciplinaire.

HISTORIQUE

C'est dans une communication intitulée : « Des troubles psychiques par perturbation des glandes à sécrétion interne », présentée à Dijon en 1908, que Laignel-Lavastine introduisit le concept d'endocrinologie psychiatrique (55)

Par la suite, sous l'impulsion de Bleuler notamment, on admit que les modifications psychopathologiques observées au cours des maladies de Graves, d'Addison et de Cushing étaient secondaires aux endocrinopathies.

Pourtant les intrications entre les deux disciplines sont encore plus anciennes.

A la fin du XIXème siècle et au début du XXème siècle, le concept d'homéostasie et la physiologie des émotions sont devenus assez précis pour fonder le concept même de stress :

- Le concept d'homéostasie prend son origine dans les travaux de Claude Bernard (79):

« Tous les mécanismes vitaux, aussi variables soient-ils, n'ont qu'un seul objectif, celui de préserver constantes les conditions de vie de l'environnement interne »

(Claude Bernard 1878).

- Dans les années 1884-1887, James et Lange suggèrent que l'émotion serait à rechercher dans les perturbations viscérales, notamment cardio-vasculaires, consécutives aux événements du milieu et les aspects cognitifs seraient de fait secondaires aux modifications physiologiques.

- Leur thèse a été réfutée de façon critique par W. B. Cannon (1927) qui défend la séquence inverse : les émotions seraient, à l'origine, cognitives et non viscérales (11)

Cannon objective, chez l'animal, les effets de la crainte ou de la frayeur sur les principales fonctions physiologiques et situe l'émotion au centre de la composante adaptative. Ses expériences montrent notamment que, sous l'effet d'une émotion violente, le système nerveux provoque une élévation de la sécrétion d'adrénaline et implique de façon durable le sympathique (145)

Dans la théorie de Cannon, l'excitation orthosympatique généralisée contribuerait à maintenir l'homéostasie du milieu intérieur (11)

Mais plusieurs auteurs ont fait remarquer que, sous certains aspects, cette réaction n'était pas nécessairement favorable à la mobilisation des ressources optimales de l'organisme : c'est le cas par exemple, de la sécrétion d'adrénaline qui peut avoir des effets circulatoires plutôt négatifs et même provoquer une glycogénolyse musculaire (11).

- C'est en 1950 que fut décrit par H. Selye, le syndrome général d'adaptation encore appelé stress (64)

Selye découvre, en effet, que tout agent stressant (froid, douleur, infection...) susceptible de perturber l'homéostasie de l'individu, déclenche une série de réactions visant à la rétablir.

De fait, si l'agression se présente de façon durable et répétée, elle a sur l'organisme une action profonde se déroulant en trois phases successives (11) :

- ✓ Au début, dans la phase d'alarme, le sujet réagit par une excitation orthosympatique généralisée qui s'accompagne d'une activation du cortex surrénalien avec décharge de glucocorticoïdes.
- ✓ Ensuite, si l'agression perdure, le stade d'alarme fait place à une réaction d'adaptation où l'organisme retrouve un nouvel état d'équilibre face à l'agent stressant.
- ✓ Enfin, toujours soumis à cette agression, l'organisme faiblit et ses résistances diminuent. Cette phase dite d'épuisement (avec diminution du poids, altérations tissulaires généralisées, perte des défenses immunitaires et éventuellement décès) surviendrait, selon Selye, lorsque l'organisme a dépensé toute son énergie d'adaptation sous l'action exagérément prolongée du stress.

En fait, il apparaît plutôt que les systèmes endocriniens continuent à s'adapter en augmentant leur production hormonale et/ou en s'habituant à l'agent stressant mais que, globalement, ces réactions persistantes finissent par user l'organisme (11).

Dès 1928, les travaux de Scharrer et Scharrer sur les propriétés endocriniennes de certaines cellules de l'hypothalamus, puis ceux de Harris, dans les années 1940, sur le système porte hypophysaire, avaient permis de clarifier les mécanismes par lesquels le cerveau contrôle l'hypophyse antérieure.

De l'étude initiale des troubles mentaux associés aux endocrinopathies, l'intérêt des psychiatres cliniciens et des chercheurs s'est progressivement porté, dans le dernier tiers du 20^{ème} siècle, sur l'étude des symptômes endocriniens au cours des affections psychiatriques.

Cette démarche a généré tour à tour enthousiasme et scepticisme.

- ✓ Enthousiasme, car il devenait possible d'avoir des critères para cliniques validant la nosographie : c'est ce qui correspond à la démarche des années 1970-1980 où l'on cherchait des marqueurs spécifiques d'entités cliniques. Le test à la dexaméthasone pour la mélancolie en est l'exemple type (2)(30).
- ✓ Scepticisme, car on s'est vite rendu compte qu'il était impossible de valider un marqueur biologique alors qu'une définition clinique valide n'existait pas (55).

Au cours des dernières décennies, les connaissances de plus en plus vastes en neurologie, en endocrinologie, en immunologie et les progrès de l'imagerie fine ont permis la mise en évidence d'interactions de plus en plus fines entre les différents systèmes (système neurologique, endocrinien, immunologique).

On sait aujourd'hui, que le système immunitaire, longtemps considéré comme autonome et chargé de la défense de l'organisme contre les agents pathogènes, s'intègre en réalité dans un vaste ensemble constitué par le système nerveux et endocrinien.

En raison d'une interaction constante dans le processus de neuro-immunomodulation, toute modification de l'un des systèmes, physiologique ou non, retentit sur les deux autres.

Le premier laboratoire de « neuropsych-immunologie » a été créé en 1965 à l'université de Stanford.

Les différents modèles (neurologique, endocrinologique, immunologique, psychiatrique) y ont gagné en complexité, mais sont également riches en promesses thérapeutiques.

PARTIE I : rappels

I. Rappel sur la régulation – synthèse et sécrétion des glucocorticoïdes

1. Introduction

La synthèse des glucocorticoïdes met en jeu un système anatomo-fonctionnel comprenant :

- Le système hypothalamo-hypophysaire responsable de la sécrétion de la Corticotropin Releasing Hormone (CRH)
- Les surrénales responsables de la sécrétion des glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et des androgènes

Ces groupements interagissent par le biais d'un rétrocontrôle réciproque (ou feedback), en utilisant des messagers hormonaux transporté par le sang.

2. Régulation de la synthèse des glucocorticoïdes

2.1 Régulation hypothalamo-hypophysaire [cf figure 1 p 34].

La CRH d'origine hypothalamique, en se fixant sur les cellules corticotropes de l'anté-hypophyse conduit à la sécrétion d'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH).

La sécrétion de l'ACTH est pulsatile et obéit à un rythme nyctéméral.

La fixation de l'ACTH sur les cellules corticosurréaliennes conduit à l'activation de plusieurs étapes de la stéroïdogénèse, et à la sécrétion du cortisol.

Comme celle de l'ACTH la sécrétion du cortisol se fait selon un rythme nycthéméral. Le cortisol exerce une rétroaction négative sur la libération de CRH et d'ACTH selon trois modalités (55)(79):

- Un rétrocontrôle rapide (de quelques minutes)
- Un rétrocontrôle intermédiaire et lent (de quelques heures à quelques jours), impliquant deux types de récepteurs.

Le contrôle central de la synthèse et de la sécrétion d'ACTH s'exerce principalement par les peptides hypothalamiques, corticotropin-releasing hormone (CRH) et arginine vasopressine (AVP) qui stimulent sa sécrétion. La CRH exerce probablement le rôle essentiel dans ce contrôle.

Le cortisol inhibe à la fois la CRH et l'AVP, constituant ainsi une boucle de rétrocontrôle négative de l'axe corticotrope (7).

Enfin, le cortisol exerce aussi une action de rétrocontrôle négatif sur l'ACTH et inhibe donc l'axe corticotrope, tant au niveau hypophysaire qu'hypothalamique (7).

Par ailleurs, l'arginine vaso-pressine (43)(78) stimule la production d'ACTH et l'ocytocine l'inhibe.

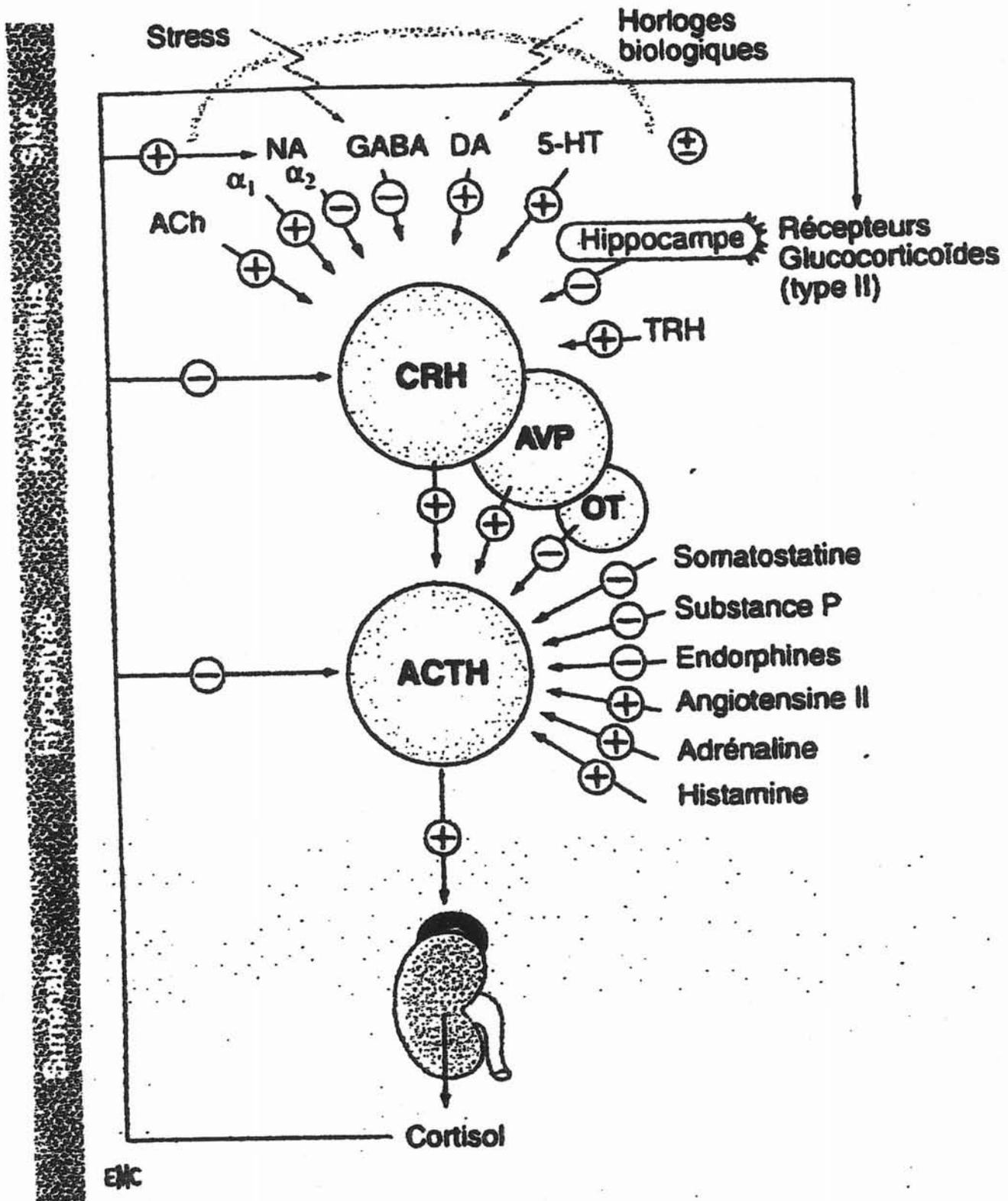


Figure 1 : Voies de contrôle de la fonction corticotrope (55)

L'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien est sous le contrôle stimulateur des systèmes monoaminergiques du tronc cérébral. L'action de la 5-HT s'exerce via les récepteurs 5-HT1A, 5-HT2C et 5-HT4. En retour, la corticostérone (B) établit un rétrocontrôle rapide au niveau hypophysaire, intermédiaire au niveau hypothalamique et lent au niveau hippocampique via les récepteurs GR et MR.

2.2 Les récepteurs des glucocorticoïdes.

Ces récepteurs, qui ont une localisation intracellulaire, existent en fait sous deux formes : R1 et R2 (27)(158)

- Les récepteurs de type I (anciennement dénommés minéralocorticoïdes) :

Ils sont présents principalement dans le système limbique avec une forte affinité pour l'aldostérone et les glucocorticoïdes (43)(79)(149) Ils sont donc saturés par des taux hormonaux faibles (55)(158) Ils interviennent notamment pour réguler l'activité basale des corticoïdes et vraisemblablement les rythmes circadiens (43).

Avec l'âge l'hippocampe perd 50% de ses sites de liaison de type I (122)

- Les récepteurs de type II (anciennement dénommés glucocorticoïdes) :

Ils ont une distribution plus diffuse dans le système nerveux central (149) On les retrouve dans l'hypothalamus, le cortex préfrontal et le système limbique (43)(55)(79) D'affinité faible pour les glucocorticoïdes et encore plus faible pour l'aldostérone, ils ne réagissent qu'aux fortes concentrations de glucocorticoïdes.

Les récepteurs de type 2 ne sont impliqués que lorsque les taux circulants de glucocorticoïdes augmentent, comme lors du stress, afin d'inhiber la réponse d'ACTH et de CRH (55).

Ils diminuent aussi avec l'âge dans l'hippocampe et cette baisse serait associée avec une baisse d'efficacité du rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur la fonction corticotrope ce qui se manifeste par des taux élevés de stéroïdes plasmatiques et une réponse prolongée au stress (122)

Selon Mac Ewen, il existerait un lien entre le nombre de récepteurs et l'efficacité des mécanismes de rétrocontrôle. L'expression de ces récepteurs serait contrôlée par les corticostéroïdes et leur excès provoquerait une baisse par le phénomène de « down – régulation ». A l'opposé, leur expression serait stimulée par les systèmes monoaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques (79)

2.3 Influences intra et extra hypothalamiques.

a. Contrôle humoral [cf figure 1 p 34]

Plusieurs substances peuvent agir directement sur l'hypothalamus pour moduler la sécrétion de la CRH :

- Substances stimulatrices de la sécrétion :
 - ✓ l'angiotensine II (64)(78)
 - ✓ la cholécystokinine (64)(78)
 - ✓ les interleukines 1, 2 et 6 (7)(64)(78)
 - ✓ le « Tumor Necrosis Factor » TNF Alpha(64)
 - ✓ l'hypoglycémie (78)
 - ✓ neuropeptide Y (89)
- Substances inhibitrices de la sécrétion :
 - ✓ la substance P (78)

b. Contrôle neuronal [cf figure 2 p 37]

LA FONCTION CORTICOTROPE

Récepteurs pour la 5-HT

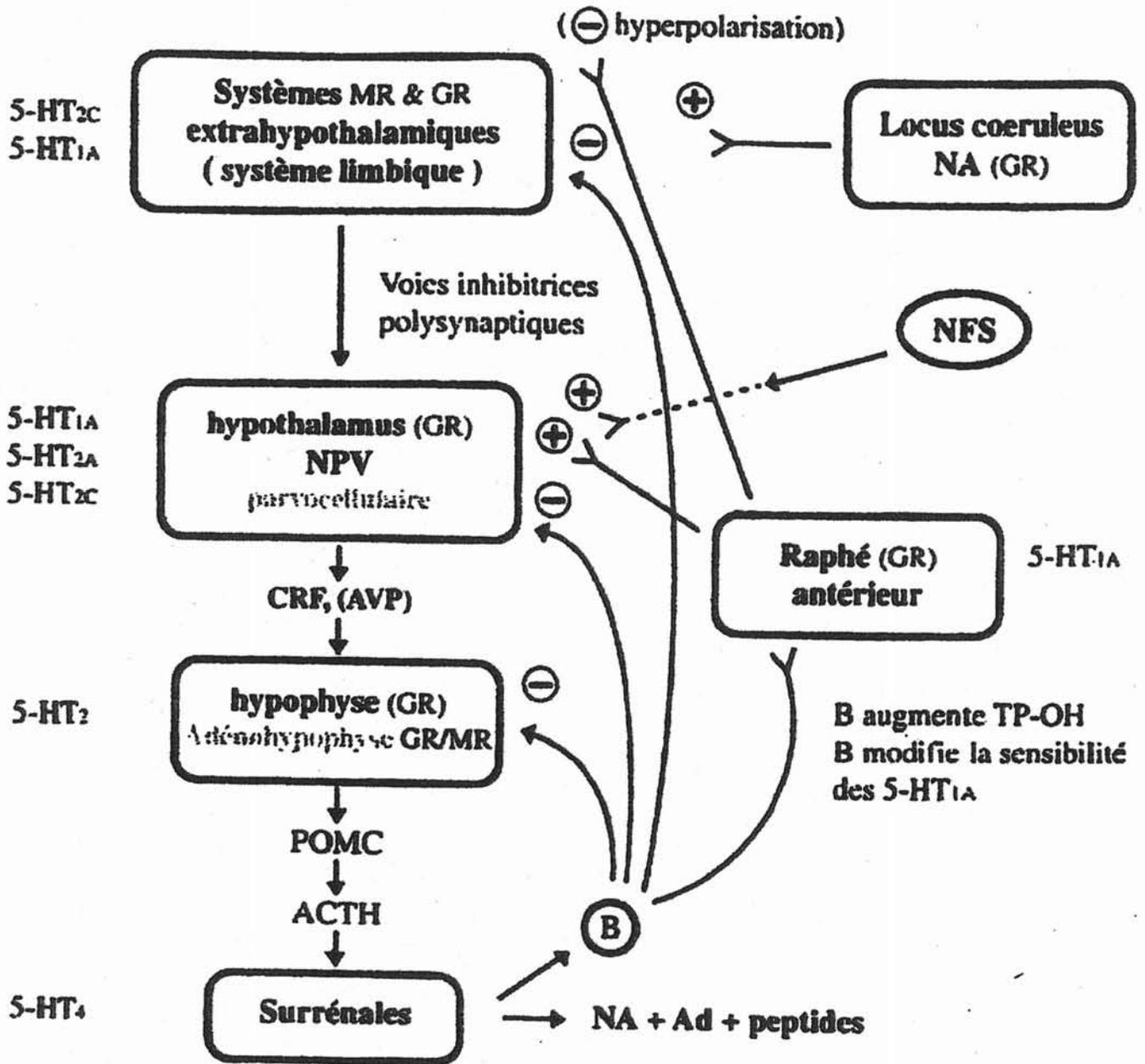


Figure 2 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. (79)

Les flèches accompagnées de signes + et - indiquent respectivement les voies de stimulation et d'inhibition. SNC : système nerveux central extra-hypothalamique ; Na : noradrénaline ; GABA : acide gamma-aminobutyrique ; DA : dopamine ; 5-HT : sérotonine ; AVP : arginine-vasopressine ; OT : ocytocine.

Le noyau paraventriculaire reçoit des afférences du système limbique et des systèmes monoaminergiques localisés dans le tronc cérébral : adrénérgiques (noyau du faisceau solitaire), noradrénérgiques (locus coeruleus) et sérotoninergiques (noyau raphe dorsalis).

Les systèmes monoaminergiques ont une action stimulatrice qui s'exerce à tous les niveaux de l'axe corticotrope.

En retour, la libération de corticostérone contrôle la transmission sérotoninergique centrale.

L'hippocampe est à l'origine d'une action inhibitrice sur la fonction corticotrope (22).

L'axe corticotrope est régulé par l'hippocampe, l'amygdale, le noyau de la strie terminale (149).

Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur les neurones du locus coeruleus (89)

Le locus coeruleus exerce en retour une action noradrénérgique sur le noyau paraventriculaire (89).

Ainsi :

- ✓ l'acétylcholine
- ✓ la sérotonine
- ✓ les catécholamines

Stimulent la sécrétion de CRH (43)(64)(79)(89)

- ✓ Les opioïdes endogènes (89)
- ✓ le GABA (43)(78)(89)

Inhibent la sécrétion de CRH.

3. Synthèse et sécrétion

3.1 Structure anatomo-physiologique de l'hypothalamus.

a. Disposition anatomique [cf figure 3 p 40]

L'hypothalamus est formé de noyaux cellulaires bien individualisés disposés de façon symétrique par rapport à la cavité médiane du IIIème ventricule. Le toit du ventricule est formé par le corps calleux, la cavité se rétrécit en entonnoir vers le bas. En arrière, elle est fermée par la glande pituitaire. En avant, la cavité jouxte le chiasma optique (78).

b. Les cellules neurosécrétoires (5)(78)

Elles forment les parois du IIIe ventricule. Les corps cellulaires sont groupés en noyaux parfaitement identifiables.

- Les noyaux supra-optique et paraventriculaire, contrôlent la sécrétion de l'hormone antidiurétique, et leurs axones descendent vers la tige pituitaire et la post-hypophyse.
- L'éminence médiane, la partie ventrale de l'hypothalamus et la zone prémamillaire se partagent les neurones sécrétant les hormones hypophysiotropes (=neurones neurosécrétoires parvocellulaires) commandant les sécrétions de FSH-LH, TSH, STH, ACTH-MSH et prolactine.

Ces neurones hypothalamiques ne se projettent pas jusque dans le lobe antérieur de l'hypophyse, mais sont très proches des capillaires du système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire.

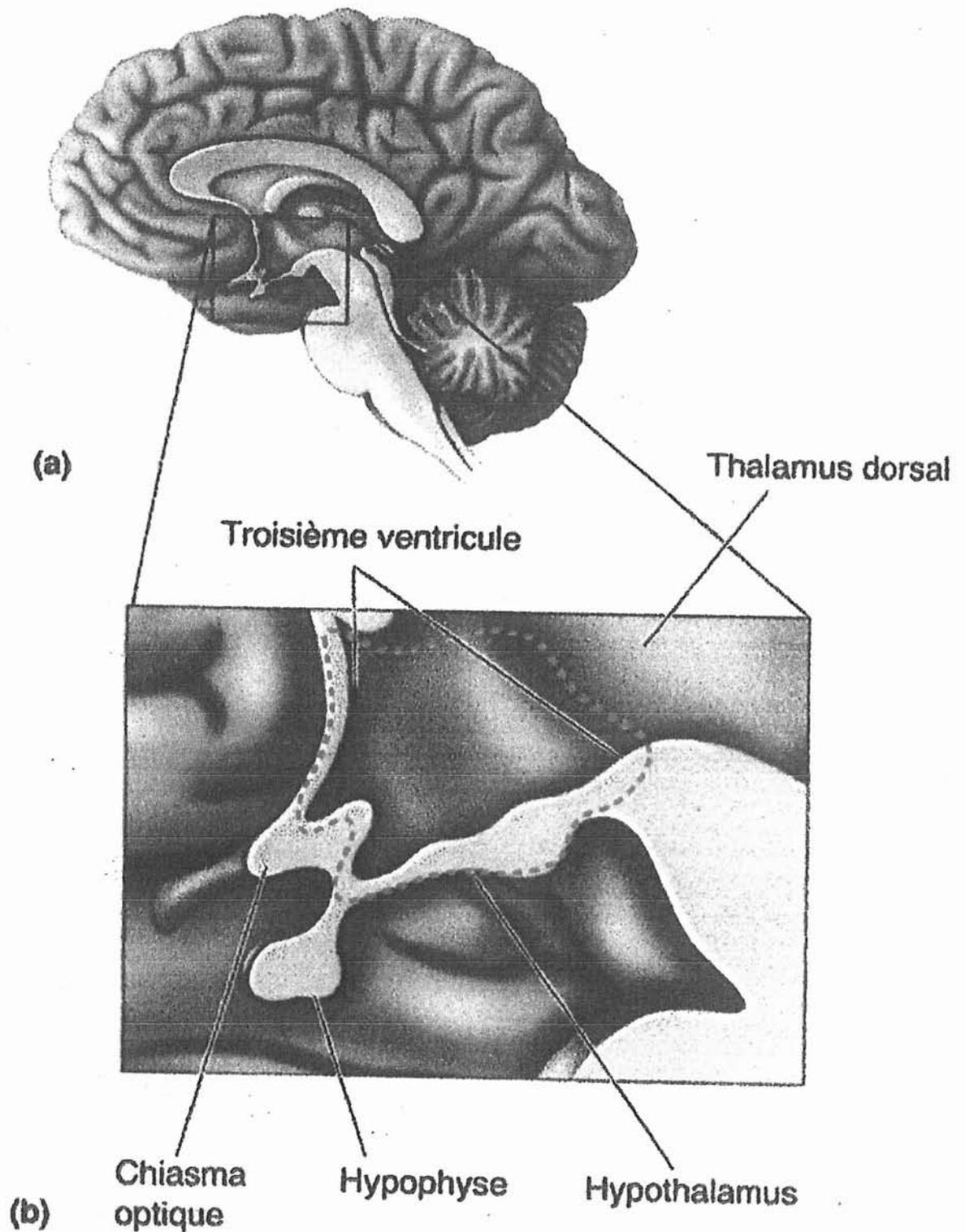


Figure 3 : Localisation de l'hypothalamus et de l'hypophyse.(5)

(a) Représentation sur une coupe sagittale de cerveau humain

(b) L'hypothalamus forme la paroi du troisième ventricule et il se situe juste sous le thalamus dorsal. Les lignes en pointillé indiquent les limites approximatives de l'hypothalamus.

c. Le système porte hypothalamo-hypophysaire [cf figure 4 p42]

Il s'agit d'un système veineux situé entre le plexus hypothalamo-infundibulaire dans lequel se déversent les neurohormones et un autre système capillaire situé dans l'antéhypophyse.

3.2 La Corticotropin Releasing Hormone (CRH).

a. Structure de la CRH.

Isolée en 1981, il s'agit d'un polypeptide synthétisé à partir d'un précurseur, la pro-CRH (78).

b. Localisation de la CRH.

La CRH est synthétisée dans le noyau paraventriculaire.

L'arginine-vasopressine, la neurophysine et la TRH sont également localisées au même endroit.

Les études immuno-histo-chimiques et en Radio Immuno Assay (RIA) ont révélé que ce peptide est distribué de façon hétérogène au sein du système nerveux central des mammifères. De hautes concentrations en CRH sont retrouvées dans l'hypothalamus mais aussi dans d'autres régions du cerveau : noyaux autonomes du tronc cérébral et plusieurs aires limbiques dont le noyau ventro-pyramidal (43).

On trouve également de la CRH en dehors du système nerveux central (tractus digestif et placenta).

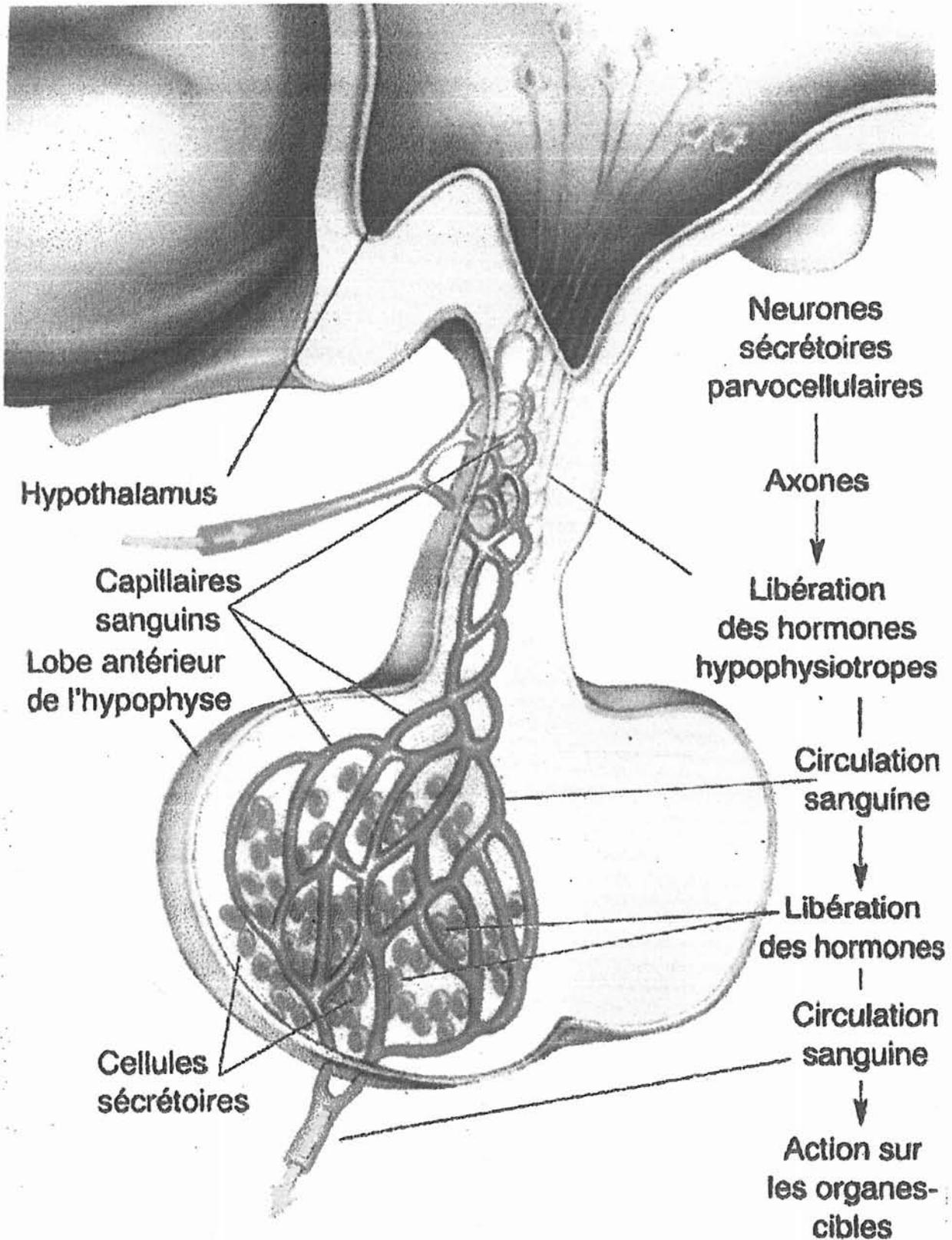


Figure 4 : Cellules neurosécrétoires parvocellulaires de l'hypothalamus.(5)

Les cellules neurosécrétoires parvocellulaires sécrètent des hormones hypophysiotropes dans un réseau de capillaires sanguins spécialisé dénommé porte hypothalamo-hypophysaire. Ces hormones ainsi introduites dans la circulation sanguine atteignent le lobe antérieur de l'hypophyse, où elles stimulent ou inhibent la sécrétion des hormones hypophysaires à partir des cellules sécrétoires.

c. Sécrétion de la CRH.

La sécrétion de CRH est contrôlée par au moins deux types de stimulations (55):

- le stress
- une horloge biologique responsable du rythme circadien de l'axe corticotrope

La concentration plasmatique de CRH est faible (2 à 28 pg/ml) et sa demi-vie est de soixante minutes (78).

d. Mode d'action de la CRH.

La CRH se fixe sur des récepteurs des cellules corticotropes et mélanotrope du lobe antérieur de l'hypophyse. Elle agit alors en stimulant la transcription du gène codant pour une protéine : la pro-opiomélanocortine (POMC).

Le mécanisme d'action de la CRH serait AMPc dépendant mais le rôle du Ca^{++} serait également très important (78).

La spécificité des récepteurs à la CRH ne serait pas absolue. La noradrénaline posséderait 50% et l'arginine vasopressine 30% de cette activité stimulante sur l'ACTH.

e. Effets biologiques.

La CRH provoque une augmentation de la POMC, qui est ensuite hydrolysée en plusieurs peptides dont l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) et la β -LPH (ou

β -lipotropine). L'ACTH est ensuite clivée en α MSH et en CLIP (corticotropin-like-intermediate-lobe peptide) et la β -LPH en γ -LPH et en β -endorphine.

Il existe d'autres effets de la CRH en dehors de l'activation de l'axe hypophyso-surrénal et également observés lors du stress (78)(89) :

- augmentation de l'activité du système nerveux sympathique
- blocage de la sécrétion de LH
- diminution de la sécrétion de STH
- effet antipyrétique
- diminution des sécrétions intestinales
- stimulation de la respiration
- modifications comportementales : éveil, appétit, sexualité, cycle menstruel, activité motrice

Réponse physiologique au stress (43)(64) :

La stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien encore appelé axe corticotrope ou axe du stress constitue la seconde mais également la plus forte à moyen terme, manifestation de la réponse à un stress initial.

Elle entraîne la libération massive de glucocorticoïdes (cortisol) par les corticosurrénales.

La première réponse au stress aigu est effectuée par l'ensemble fonctionnel, constitué du système sympathique et médullo-surrénalien dont l'activation entraîne la libération synaptique immédiate de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses et la

sécrétion dans le sang circulant d'adrénaline et dans une moindre mesure de noradrénaline à partir des médullosurréales.

Ces catécholamines entraînent l'augmentation rapide de la fréquence cardiaque, de la force de contraction systolique avec redistribution du sang viscéral au profit des muscles.

Simultanément, elles induisent de puissants effets métaboliques (par le biais de la glycogénolyse et de la lipolyse) favorisant la mobilisation de l'énergie disponible au service de l'action.

f. Régulation de la sécrétion.

Elle est essentiellement exercée par le taux circulant des glucocorticoïdes, particulièrement le cortisol. Le freinage exercé par le cortisol sur la CRH agit en quelques minutes : la sécrétion d'ACTH induite par la CRH est ainsi bloquée, mais la sécrétion basale persiste (78)

3.3 L'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH).

a. Structure de l'ACTH

Il s'agit d'un peptide comprenant 39 acides aminés. Il est issu de l'hydrolyse de la POMC.

b. Localisation de l'ACTH

L'ACTH est synthétisée dans les cellules de la corticosurrénale.

c. Sécrétion de l'ACTH

Elle est pulsatile et obéit à un rythme nycthéral. La fréquence des pics sécrétoires est d'environ 40 par 24 heures (78).

La sécrétion est la plus basse (nadir) dans la première moitié de la nuit. Il existe un effet inhibiteur des premières heures du sommeil avant un accroissement rapide au voisinage de l'éveil. Le maximum sécrétoire (acrophase) se situe entre 6 et 10 heures du matin (55).

d. Mode d'action de l'ACTH

La fixation de l'ACTH sur les cellules corticosurréaliennes stimule l'adénylate cyclase membranaire et, par voie de conséquence, la production d'AMP cyclique et la protéine kinase A.

e. Effets Biologiques de l'ACTH

Il résulte de fixation de l'ACTH sur les cellules corticosurréaliennes, une stimulation de la croissance cellulaire et une activation de plusieurs étapes de la stéroïdogénèse, faisant intervenir notamment le cytochrome P450.

L'ACTH a d'autres effets : elle stimule notamment la lipolyse dans les cellules adipeuses.

3.4 Physiologie des glucocorticoïdes.

a. Biosynthèse des hormones corticosurréaliennes [cf figure 5 p 48]

Les hormones corticosurréaliennes sont des stéroïdes. On en distingue 3 groupes :

- Les glucocorticoïdes : cortisol et accessoirement cortisone
- Les minéralocorticoïdes : aldostérone et accessoirement corticostérone
- Les androgènes : déhydroépiandrostérone (DHA) et son sulfate (SDHA), et Δ^4 -androsténone.

L'aldostérone est sécrétée par les cellules de la zone glomérulée de la surrénale. Les glucocorticoïdes et les androgènes par les cellules des zones fasciculées et réticulées.

Les deux étapes initiales de la biosynthèse sont communes aux trois groupes :

- L'étape initiale, mitochondriale, se fait majoritairement à partir du cholestérol. Il est hydrolysé en 20 et 22 puis une scission, catalysée par la 20-22 desmolase conduit à la pregnénolone.
- La pregnénolone sort de la mitochondrie, et elle est transformée dans le cytosol en progestérone par deux enzymes.

Puis les voies de biosynthèse se différencient pour les trois groupes.

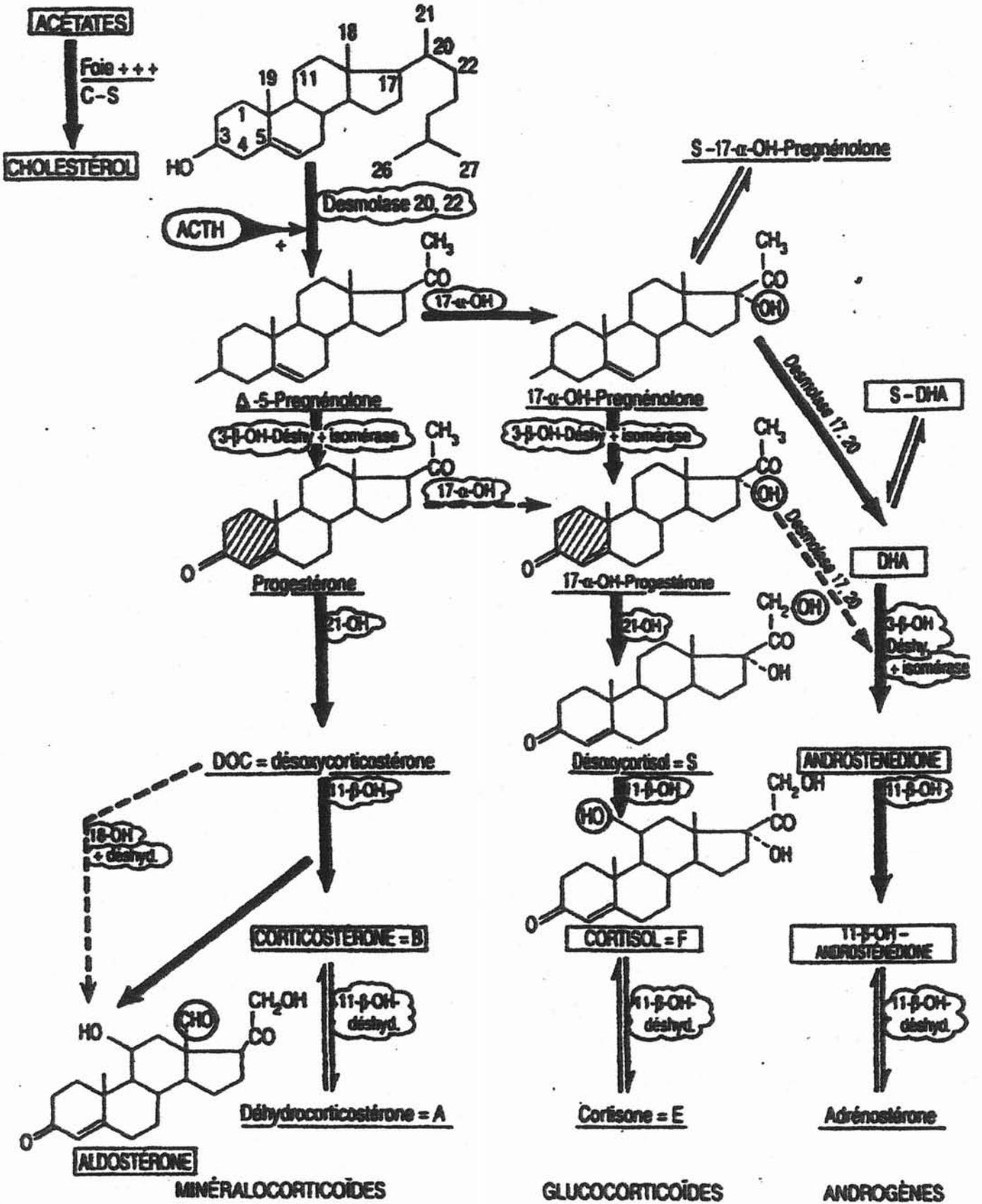


Figure 5 : Biosynthèse des hormones corticosurrénales.(78)

b. Transport sanguin du cortisol.

- La forme libre du cortisol (5 à 10% du cortisol plasmatique) est immédiatement disponible pour pénétrer dans les cellules et activer les récepteurs.
- La forme liée constitue une forme de réserve. Deux sortes de protéines lient les stéroïdes :
 - ✓ les protéines spécifiques qui ont une grande affinité pour les hormones mais une faible capacité de liaison. Le cortisol est en majeure partie lié à une α_2 -globuline spécifique : la transcortine ou CBG (Cortisol Binding Globulin).
 - ✓ l'albumine, dont l'affinité est faible et la capacité de liaison importante.

c. Catabolisme des glucocorticoïdes

Le cortisol et la cortisone sont essentiellement métabolisés par le foie où ils subissent trois réductions successives.

La demi-vie plasmatique du cortisol est de l'ordre de 60 minutes.

Tous les métabolites obtenus sont rendus hydrosolubles par conjugaison hépatique, ce qui facilite leur élimination dans les urines.

Le cortisol libre urinaire (CLU) constitue un bon reflet de la sécrétion journalière de glucocorticoïdes.

d. Propriétés physiologiques des glucocorticoïdes

α . Actions métaboliques des glucocorticoïdes (78)

- Action sur le métabolisme protidique.

Le cortisol inhibe les synthèses protéiques et stimule le catabolisme protidique.

- Action sur le métabolisme glucidique.

Le cortisol favorise la néoglucogenèse et diminue la consommation périphérique du glucose par action antagoniste vis à vis de l'insuline.

- Action sur le métabolisme lipidique.

Les glucocorticoïdes diminuent la lipogenèse et favorisent la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux.

- Action sur le métabolisme hydroélectrolytique.

A faible dose, le cortisol augmente la filtration glomérulaire et l'excrétion du sodium dans les urines.

A forte dose, il exerce des effets comparables aux minéralocorticoïdes (rétention du sodium, excrétion du potassium, réabsorption des bicarbonates).

Le cortisol exerce un effet antagoniste de l'hormone antidiurétique.

- Action sur le métabolisme calcique et l'os.

Les glucocorticoïdes entraînent une baisse de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de la calciurie.

β . Actions des glucocorticoïdes sur les tissus (43)(78)(79)

- Action sur les cellules sanguines.

Le cortisol stimule l'érythropoïèse (augmentation des polynucléaires neutrophiles, baisse des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles).

- Actions anti-inflammatoire et anti-immunitaire.

Les glucocorticoïdes s'opposent à tous les mécanismes impliqués dans l'inflammation et inhibent les manifestations d'hypersensibilité retardée, les effets provoqués par la sérotonine et l'activité des cellules immunocompétentes.

- Actions cardiovasculaires.

Le cortisol potentialise l'effet vasoconstricteur des catécholamines et par action sur les récepteurs de l'aldostérone, il entraîne une rétention hydrosodée et une élévation de la tension artérielle.

- Actions sur le système nerveux central.

Les stéroïdes sont des hormones liposolubles passant librement la barrière hématoencéphalique.

Le cortisol a tendance à augmenter l'excitabilité du système nerveux central et à stimuler l'appétit. En outre, il diminue la réponse de l'hypophyse antérieure aux hormones hypothalamiques et notamment la réponse de la TSH à la TRH et celle des gonadotrophines à la LHRH.

Les glucocorticoïdes interagissent avec :

- ✓ Le système noradrénergique.

Les corticoïdes sont capables d'inactiver les récepteurs α -adrénergiques, avec pour effet d'inhiber certains effets postsynaptiques de la noradrénaline (43)

- ✓ Le système sérotoninergique.

Les corticoïdes peuvent inhiber le fonctionnement des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT1A (43).

- ✓ Le système GABA-ergique.

L'action des corticoïdes sur les récepteurs GABA a pour effet de diminuer leur nombre en particulier dans l'hippocampe, peut être par phénomène de désensibilisation (43).

e. Mode d'action des glucocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes pénètrent par diffusion passive dans les cellules cibles et se lient avec des récepteurs spécifiques. Ces récepteurs appartiennent à une superfamille de protéines nucléaires hydrosolubles qui régulent la transcription des gènes impliqués dans la réponse hormonale.

Une fois lié à son récepteur, le glucocorticoïde (GR) influencera la synthèse protéique par au moins quatre mécanismes différents (123) :

- En l'absence de ligand, les récepteurs aux glucocorticoïdes sont confinés au comportement cytosolique et liés à des « heat shock proteins » (HSP). En présence d'un glucocorticoïde, il y a dissociation du complexe GR-HSP et liaison du GR avec son ligand. Le complexe peut alors migrer au niveau nucléaire et interagir avec certaines portions de l'ADN, appelées GRE (Glucocorticoid Responsive Elements). Les GRE sont des courtes portions d'ADN localisée au niveau de régions promotrices de certains gènes. Les protéines codées par ces gènes seront alors induites en réponse à l'administration de glucocorticoïdes, c'est le cas par exemple des enzymes régulant la gluconéogenèse.

- Selon un modèle analogue à celui évoqué dans la partie précédente, l'activité de certains gènes peut également être réprimée suite à l'interaction du GR avec certains GRE, appelés nGRE, pour négativeGRE.
- En plus de ces effets qui ont lieu au niveau de la liaison du GR à l'ADN, le GR interagit directement et fonctionnellement avec certains facteurs de transcription. Les facteurs de transcription sont des protéines qui se lient en amont de l'ADN de certains gènes, régulant la transcription du génome. Un facteur de transcription particulièrement impliqué dans l'action des glucocorticoïdes est le facteur nucléaire κ B (NF- κ B), qui est directement inhibé suite à son interaction avec le GR. Ce facteur de transcription ne pourra donc plus activer l'expression de certains gènes, ce qui a pour conséquence une inhibition de la synthèse de protéines dont l'expression est normalement régulée par le NF- κ B.
- Les glucocorticoïdes peuvent également agir en déstabilisant l'ARN messager (ARNm). Il a été ainsi démontré que l'hypertension induite par les corticostéroïdes est en bonne partie due à une déstabilisation de l'ARNm codant pour la NO synthétase endothéliale, enzyme responsable de la synthèse de l'oxyde nitrique et qui confère des propriétés vasodilatatrices à l'endothélium. En réduisant la stabilité de l'ARNm codant pour cette enzyme, la synthèse de NO sera plus basse, ce qui se traduit par une hypertension systémique.

II. Effets des glucocorticoïdes sur le système nerveux central

1. Le système limbique

1.1 Définition

Concept anatomo-fonctionnel imprécis désignant un ensemble de structures cérébrales, corticales et sous-corticales, interconnectées, situées dans la partie médiane du cerveau, et présumées participer à des fonctions plus « primitives » que celles du néocortex (48).

1.2 Généralités-Historique (5)(48)(54)

Dans un article publié en 1878, le neurologue Paul Broca décrit sous le nom de grand lobe limbique, l'ensemble formé par la circonvolution du corps calleux ou gyrus cingulaire et la circonvolution parahippocampique ou 5^e temporale (T5), le tout formant un anneau cortical entourant les commissures inter-hémisphériques.

Pour Broca, le grand lobe limbique s'intègre dans l'appareil, l'ensemble constitue le rhinencéphale.

Par la suite, les travaux de Papez en 1937 mettent en évidence un circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire dont la fonction mnésique est aujourd'hui fort probable.

Les travaux ultérieurs, vont permettre de dégager la notion de système limbique en tant qu'ensemble anatomique et fonctionnel impliqué dans l'élaboration des conduites émotionnelles, mnésiques et comportementales.

Les recherches de la fin des années 1950 montreront le rôle prépondérant de l'amygdale, plus que de l'hippocampe, dans les troubles émotionnels.

1.3 Anatomie du système limbique au sens large

Il comprend cinq structures principales :

- L'appareil olfactif
- La formation hippocampique, constituée par :
 - ✓ L'hippocampe proprement dit (ou corne d'Ammon)
 - ✓ Le gyrus dentatus
 - ✓ Le subiculum
- L'amygdale
- La région septale
- Le grand lobe limbique de Broca

Cinq structures y sont rattachées fonctionnellement :

- L'hypothalamus
- Les noyaux limbiques du thalamus : noyau antérieur et noyau dorso-médian
- Le ganglion de l'habénula
- Les aires limbiques du mésencéphale
- Les aires limbiques néo-corticales et principalement le cortex orbito-frontal

2. Action des glucocorticoïdes sur l'hippocampe

Les effets des corticoïdes s'exerceraient de manière spécifique sur les fonctions cognitives mettant en jeu l'hippocampe et le lobe temporal (65).

Des déficits portant sur les épreuves de mémoire verbale (association de mots couplés et épreuves de rappel) ont pu être corrélés avec la cortisolémie et le degré d'atrophie

hippocampique mesuré par résonance magnétique (IRM) chez des patients atteints de la maladie de Cushing, avec normalisation des performances après guérison, ainsi qu'au cours des corticothérapies.

2.1 Les études

a. Etudes chez l'animal

Les données sont controversées.

Des études chez l'animal montrent après exposition aux corticoïdes des modifications réversibles ou non de la taille de l'hippocampe (99).

En revanche, dans une étude portant sur l'administration de fortes doses d'hydrocortisone, pendant 1 an, à un groupe de macaques âgés, en comparaison à un groupe contrôle, Leverenz ne retrouve pas de différence de taille de l'hippocampe ou de perte neuronale (93).

b. Etudes chez l'homme

α . Etudes dans le syndrome de Cushing

Dans trois études Starkman (135)(136)(137) s'est intéressé au volume hippocampique et aux troubles cognitifs de patients souffrant d'un syndrome de Cushing.

La première étude (135) porte sur 12 patients souffrant d'un syndrome de Cushing, dont la durée d'évolution était estimée entre 1 et 4 ans. Chez 3 des 12 patients, le volume de l'hippocampe mesuré en IRM était en dehors des 95% de l'intervalle de

confiance rapporté dans la littérature. Le volume de l'hippocampe était négativement corrélé avec la cortisolémie et il existait une corrélation significative entre le volume de l'hippocampe et les mesures aux tests cognitifs.

La seconde étude (136) porte sur le volume de l'hippocampe avant et après traitement chirurgical chez 22 patients présentant une maladie de Cushing. L'auteur conclue en une augmentation du volume de l'hippocampe corrélée à la diminution de la cortisolémie.

Enfin, la troisième étude (137), incluant 24 patients traités pour un syndrome de Cushing, conclue en une amélioration des fonctions cognitives accompagnant l'augmentation de volume de l'hippocampe après normalisation de la cortisolémie.

Mauri (102) rapporte également des déficits portant sur les fonctions cognitives chez 25 patients souffrant d'un syndrome de Cushing avec une amélioration après traitement de l'affection causale.

En revanche, Forget (60) ne rapporte pas d'amélioration significative au plan des fonctions cognitives, une année après le traitement chirurgical chez 13 patients souffrant d'un syndrome de cushing.

L'étude de Bourdeau (14) portant sur 38 patients souffrant d'un syndrome de Cushing (dont 21 patients présentant une maladie de Cushing) conclut à une perte de volume cérébrale partiellement réversible après correction de l'hypercorticisme.

β. Etudes dans les corticothérapies

Dans une étude en double aveugle, des troubles de la mémoire déclarative ont été observés dans un groupe de volontaires sains ayant reçu uniquement 4 à 5 jours de dexaméthasone ou de prednisone par rapport à un groupe ayant reçu un traitement placebo. Sept jours après la dernière dose de dexaméthasone, les sujets auraient retrouvé des performances normales aux tests (108).

Dans une autre étude, De Quervain retrouve une diminution du flux sanguin cérébral dans le lobe temporal de sujets sains après administration d'hydrocortisone, associée à une diminution des performances mnésiques (46).

Wilner (156) a décrit chez un patient recevant de la prednisone pendant 5 ans après une transplantation cardiaque une réduction de volume de l'hippocampe d'environ 20 % par rapport à un groupe témoin constitué par le même auteur pour une autre étude.

Dans une étude plus récente, Brown (25) conclut à une diminution du volume de l'hippocampe associée à une atteinte de la mémoire déclarative.

Il convient néanmoins d'être prudent dans ce domaine, puisque les résultats des différents travaux sont parfois contradictoires (24)(106).

De plus les différentes études présentent de nombreux biais méthodologiques, portant notamment sur la taille des échantillons, le recrutement, la différence entre les structures mesurées (inclusion ou non de l'amygdale), les différents outils diagnostiques(24)(25)(29).

2.2 Corticoïdes et hippocampe : l'hypothèse neurotoxique (65)

De nombreux arguments font de l'hippocampe l'une des structures cérébrales les plus plastiques, particulièrement vulnérable aux effets du stress comme à ceux du vieillissement, mais aussi à l'ischémie, aux crises d'épilepsie, aux traumatismes crâniens, et aux taux élevés de cortisol(5).

Des auteurs ont émis l'hypothèse d'une action neurotoxique liée à la sécrétion excessive de corticoïdes sur la formation hippocampique(65).

Pour Mac Ewen et Sapolski, l'hippocampe serait l'un des principaux sites de régulation de feed-back des glucocorticoïdes (100)(121).

L'exposition prolongée à des concentrations élevée de glucocorticoïdes entraînerait une altération des neurones hippocampiques qui, en cascade, désensibiliserait l'axe corticotrope à la rétroaction négative exercée par les glucocorticoïdes, en générant une sécrétion accrue de ceux-ci (122).

Dès les années 1960, Landfield et son équipe ont mis en évidence que les troubles cognitifs et la perte neuronale des cellules pyramidales de l'hippocampe, observées au cours du vieillissement chez le rat, pouvaient être retardés par une surrénalectomie réalisée au milieu de la vie, avec opothérapie substitutive à faibles doses (65).

Plus récemment, l'équipe de la Rockefeller University (New York) a décrit chez les rats une atrophie des dendrites apicaux des neurones pyramidaux de la région CA3 au cours différents modèles de stress ou après administration répétée de corticostérone durant 3 semaines. Ces modifications morphologiques apparaissent initialement réversibles mais la poursuite du même traitement au-delà de 12 semaines induit la mort neuronale (65).

L'atrophie dendritique des neurones CA3 peut être bloquée par (65) :

- des substances qui inhibent la libération ou les effets du glutamate (phénytoïne, par exemple)
- Un agoniste N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA)
- Un agent qui stimule la recapture de la sérotonine tel que la tianeptine (Stablon®)

Des doses élevées de corticoïdes réduisent les mécanismes de potentialisation à long terme au niveau des neurones hippocampiques et augmentent les phénomènes d'hyperpolarisation dépendant du calcium (65).

En fait, de nombreux mécanismes lésionnels se conjuguent vraisemblablement à l'action délétère d'une élévation chronique des taux de corticostéroïdes liée à un stress pathologique (65) :

- Aggravation des phénomènes d'excitotoxicité cellulaire
- Diminution de la sécrétion du facteur neurotrophique de croissance
- Altération de la neurogenèse hippocampique

Enfin, les effets plastiques et/ou toxiques des corticoïdes concernent de nombreuses autres régions du cerveau, en particulier le cortex préfrontal (65).

En ce qui concerne la dépression, ce modèle de neurotoxicité par l'action des corticoïdes ne pourrait s'appliquer qu'au cadre de maladies dépressives d'installation précoce, à fort potentiel de récurrence ou chroniques, ou encore au troubles bipolaires. Seules ces conditions pathologiques sont susceptibles de s'accompagner d'un hypercortisolisme chronique par emballement au feedback négatif des corticoïdes (65).

D'autre part, les premiers travaux neuropathologique qui ont étudié la formation hippocampique, à la recherche d'indices histologiques permettant de valider l'action neurotoxique des glucocorticoïdes médiée par le stress, sont négatifs (65).

Hypothèse corticoïde de la dépression (65).

Elle est issue de deux observations principales :

- Augmentation de la sécrétion périphérique de corticoïdes lors de la dépression (8)(29)(114)
- La mise en évidence d'interaction entre les corticoïdes et la sérotonine (65)(79)

auxquelles s'ajoute entre autre :

- L'implication concomitante des corticoïdes et des antidépresseurs dans les phénomènes de plasticité cérébrale

Dans cette hypothèse, le premier mouvement serait dépressif. Schématiquement :

- l'excès chronique de libération périphérique de corticostéroïdes serait la cause de l'installation de l'état dépressif
- le stress active la sécrétion de corticostéroïdes
- les corticoïdes inhibent la transmission sérotoninergique centrale
- chez un individu dont la transmission sérotoninergique est chroniquement inhibée par les corticoïdes et/ou vulnérabilisée, la sommation de stress récurrents entraînerait l'installation d'un état dépressif, qui témoignerait de la faillite de l'organisme dans l'organisation de ses stratégies de défense contre le stress (65).

Cette hypothèse trouverait arguments clinique dans le fait que les hypercortisolismes primaires ou iatrogène s'accompagnent fréquemment de symptômes anxio-dépressifs, dont la sévérité a été corrélée avec le taux de production de corticostéroïdes, et qui régressent à l'abaissement des taux de cortisol après traitement de la maladie ou interruption des corticoïdes exogènes (65)(109)(137).

Elle s'appuie également sur les données en faveur de l'interaction des corticoïdes et de la sérotonine dans la modulation des états affectifs. L'hippocampe semble occuper une place centrale dans ces interactions. Les contacts synaptiques entre les fibres sérotoninergiques et les neurones à CRH ont été caractérisés. L'interaction entre les récepteurs 5-HT 1A, (co-localisés en abondance dans l'hippocampe avec les deux types de récepteurs aux corticoïdes) et les corticoïdes a montré que l'inhibition des récepteurs 5-HT 1A par les corticoïdes pourrait avoir un rôle central dans la dépression (65)(79).

III. Corticoïdes et corticothérapie

1. Introduction

Peu de molécules ont initialement soulevé plus d'espoir et d'enthousiasme que les glucocorticoïdes. Peu de thérapeutiques ont par la suite suscité autant de réserves en raison de leurs effets secondaires, de la crainte d'une corticodépendance et des difficultés de sevrage rencontrées au cours de la prescription prolongée.

Les corticoïdes sont largement prescrits dans des indications très variées et il y aurait dix millions de nouvelles prescriptions chaque année aux Etats-Unis (157).

On entend par glucocorticoïdes tout stéroïde naturel ou de synthèse capable d'agir sur le métabolisme intermédiaire des glucides, des lipides et des protides.

Le chef de fil des glucocorticoïdes est l'hormone naturelle : le **cortisol**.

Les glucocorticoïdes sont non seulement des hormones endogènes circulantes synthétisées dans le cortex surrénalien et indispensable au maintien de l'homéostasie de l'organisme, mais ce sont également des médicaments dont l'efficacité thérapeutique n'est plus à démontrer.

Il existe 2 grandes indications des glucocorticoïdes (GC). Les GC naturels (cortisol ou hydrocortisone) sont utilisés en thérapeutique substitutive (insuffisances surrénaliennes aiguës ou chroniques) alors que leurs analogues de synthèse

constituent de très puissants modulateurs des réponses immunitaires et inflammatoires.

Les molécules de synthèse utilisées en thérapeutique ont été modifiées afin d'augmenter l'affinité pour le récepteur du cortisol et de réduire très nettement l'affinité pour le récepteur minéralocorticoïde. Par rapport au cortisol, l'action de ces drogues sur l'équilibre hydroélectrique est donc nettement réduite.

Les pathologies concernées par ces indications sont fréquemment chroniques.

Ces thérapeutiques puissantes et efficaces ont aussi leurs effets indésirables.

La fréquence et la durée de ces prescriptions rendent nécessaire la connaissance de leurs effets iatrogènes.

2. Historique (15)(33)(124).

C'est Claude Bernard qui révéla l'importance des « sécrétions » pour le maintien de la composition du milieu intérieur.

Dès la deuxième moitié du 19^{ième} siècle Thomas Addison, en Angleterre, a décrit les conséquences physiopathologiques des anomalies surrénaliennes chez l'homme (Addison 1855), la plupart des atteintes étant d'origine tuberculeuse.

Puis, le rôle vital des glandes surrénales a été affirmé par les expériences de surrénalectomie effectuées chez l'animal par le physiologiste Français Charles-Edouard Brown-Séquard (1856).

Durant la première moitié du 20^{ième} siècle, les hormones surrénaliennes ont été isolées et la dualité de leur action sur le « sucre » et le « sel » était décrite dès 1930.

En 1934, Edward Calvin Kendall aux USA et Tadeusz Reichstein en Suisse ont isolés la cortisone à partir de surrénales de cadavres.

Douze ans plus tard apparaît le premier corticoïde de synthèse et c'est en 1949 que Philip Showalter Hench rapporte les effets des corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde.

Ainsi en 1949, la mise en évidence des effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde a valu, un an plus tard, à Hench de partager avec Kendall et Reichstein le Prix Nobel de Médecine et Physiologie.

En 1950, Joseph Fried a réalisé la synthèse de l'hydrocortisone, et Fried et Sabo, celle de la fludrocortisone en 1953. La synthèse de la prednisone et de la prednisolone a eu lieu en 1955.

C'est ensuite dans le domaine des voies d'administrations que les progrès de la corticothérapie ont été réalisés, permettant aussi la mise au point de schémas thérapeutiques.

Au cours des années 1980, ont été précisées les étapes de l'action moléculaire et cellulaire des corticoïdes avec la purification du récepteur et les découvertes concernant sa structure et sa régulation. Par la suite, les mécanismes d'induction et d'inhibition de la transcription des différents gènes par les glucocorticoïdes ont pu être mis en évidence.

Ces progrès n'ont cependant pas encore permis l'élaboration d'analogues capables de dissocier les effets anti-inflammatoires bénéfiques des effets adverses.

3. Indications de la corticothérapie

3.1 La cure courte (15)

La durée de la cure courte est comprise entre 5 et 10 jours et en moyenne de 7 jours à la posologie de 1mg/kg/j chez l'adulte et de 0,5 mg /kg/j chez l'enfant.

Elle trouve son champ d'application pour le traitement de nombreuses pathologies courantes.

Le but de la cure courte est d'agir sur l'inflammation aiguë.

3.2 La cure prolongée (15)

Elle correspond à des traitements dont la durée est supérieure à 3 mois consécutifs.

3.3 Principales indications de la corticothérapie (15)(124)

□ En urgence

- Le syndrome de détresse respiratoire aiguë
- L'œdème de Quincke
- Le choc anaphylactique

□ Indications endocriniennes

- L'insuffisance surrénale aiguë
- L'insuffisance surrénale chronique primaire
- L'insuffisance surrénale chronique secondaire (d'origine hypophysaire)
- L'hyperplasie surrénalienne congénitale

□ Indications non endocriniennes

- Affections rénales : syndrome néphrotique (sauf amyloïdose), glomérulonéphrite...
- Affections rhumatologiques : lupus érythémateux disséminés, polymyosite, granulomatose de Wegener, artérite temporale, polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse...
- Affections allergiques : urticaire, dermatite atopique, manifestations allergiques de l'appareil respiratoire...
- Affections neurologiques : myasthénie, sclérose en plaques...
- Affections ophtalmologiques : conjonctivite, kératite (à l'exception des atteintes herpétiques)
- Affections dermatologiques
- Affections pneumologiques : asthme...
- Affections intestinales : maladie de Crohn
- Affections cancéreuses : lymphomes, leucémies aiguës et chroniques
- Greffes d'organes hétérologues
- Divers : œdème cérébral, sarcoïdose, ...

4. Principales complications de la corticothérapie (Scheen1996)

➤ Atteintes cutané-muqueuses et graisseuses

- Aspect cushingoïdes, lipomatose
- Acné, hirsutisme, vergetures, purpura
- Fragilisation et déchirures cutanées

➤ Atteintes osseuses et musculo-tendineuses

- Ostéoporoses, ostéonécrose aseptique
- Myopathie, rupture tendineuse

➤ Manifestations endocrino-métaboliques

- Rétention hydrosodée, hypokaliémie, hypertension
- Diabète sucré, hyperlipidémie
- Retard de croissance, aménorrhée
- Insuffisance surrénalienne (sevrage)

➤ Atteintes digestives

- Ulcères, perforations, hémorragie digestives
- Diverticulite sigmoïdienne

➤ Sensibilité aux infections

- Surinfection
- Réveil d'infection enclose

➤ Atteintes neuro-sensorielles

- Insomnie, agitation, tremblement
- Troubles psychiques
- Cataracte, glaucome

C'est en 1952, trois ans après que Hench ait rapporté les effets des corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde, que Clark et son équipe ont décrit des effets psychiatriques secondaires à leur utilisation (36). Ensuite, Delay (44), Ritchie (119), Brody (17) ont rapportés différentes observations signalant des troubles du comportement et de l'humeur chez des sujets traités par corticoïdes.

5. Mode d'action des glucocorticoïdes (123).

L'action des corticostéroïdes a longtemps été expliquée par l'observation qu'une protéine, la lipocortine, était exprimée en réponse à l'administration de glucocorticoïdes. Cette protéine possède la propriété d'inhiber la phospholipase A2, dont l'activation conduit à la libération d'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes. Mais les effets cellulaires des glucocorticoïdes sont bien plus complexes, car de nombreuses autres protéines sont produites suite à l'administration de glucocorticoïdes.

Une fois libérés, les corticoïdes agissent au niveau de certaines cellules cibles en se liant avec des récepteurs cytosoliques. En effet, les corticostéroïdes sont des substances lipophiles pouvant facilement traverser les membranes avant de gagner leurs cibles. Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) est exprimé dans la plupart des types cellulaires, alors que le récepteur aux minéralocorticoïdes (MR) est localisé spécifiquement au niveau de certains tissus (épithélium rénal, côlon, glandes salivaires, cœur et cerveau). Ces deux récepteurs font partie de la super famille des récepteurs nucléaires. Ceux-ci possèdent des sites de fixation pour les différents ligands (naturels ou synthétiques)[cf tableau 1].

Tableau 1 : Comparaison des activités de corticostéroïdes représentatif (9).

| Composé | Activité anti-inflammatoire | Rétention sodée | Durée d'action | Dose équivalente p.o. ou i.v. (mg) |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------|------------------------------------|
| Cortisol | 1 | 1 | C | 20 |
| Cortisone | 0,8 | 0,8 | C | 25 |
| Fludrocortisone | 10 | 125 | C | |
| Prednisone | 4 | 0,8 | I | 5 |
| Prednisolone | 4 | 0,8 | I | 5 |
| 6 α -méthylprednisolone | 5 | 0,5 | I | 4 |
| Triamcinolone | 25 | 0 | L | 0,75 |
| Bétaméthasone | 25 | 0 | L | 0,75 |
| Dexaméthasone | | | | |

Durée d'action : C, courte (demie-vie biologique de 8 à 12 heures), I, intermédiaire (12-36 heures), L, longue (36-72 heures).

6. Propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes (9)(15).

6.1 Effets anti-inflammatoires

Les glucocorticoïdes exercent leur action simultanément à plusieurs étapes du processus inflammatoire et en empêchent les manifestations cliniques que sont la fièvre, la rougeur, l'œdème et la douleur.

- Ils agissent sur la phase précoce du processus inflammatoire en inhibant la production de facteurs chimiotactiques et de cytokines proinflammatoires comme l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-1 (IL-6), le TNF α (Tumor Necrosis Factor- α) et l'interleukine8 (IL-8), diminuant ainsi l'afflux des macrophages et des granulocytes sur le site inflammatoire. De plus, les GC

diminuent la sécrétion de substances vasoactives telles que la sérotonine et l'histamine et s'opposent ainsi à l'augmentation de la perméabilité capillaire.

- Les GC peuvent aussi inhiber l'expression des molécules d'adhésion, ce qui limiterait la migration des cellules phagocytaires à travers la barrière endothéliale.
- Les GC agissent également lors de la phase effectrice de la réaction inflammatoire

6.2 Effets immunosuppresseurs et sur le système immunitaire

Ces effets sont exploités en thérapeutique dans le traitement de maladies auto immunes telles que le lupus érythémateux ou la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que la prévention du rejet de greffes d'organes.

Plusieurs étapes de l'activation du système immunitaire serait la cible des GC (9).

- Les GC régulent négativement la présentation de l'antigène via une diminution de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité à la surface des cellules présentatrices de l'antigènes ainsi que la synthèse d'IL-1 β et d'IL-6.
- Ils inhibent la prolifération lymphocytaire en diminuant la production d'IL-2.
- La dexaméthasone diminue l'activité du promoteur de l'interféron (IFN)- α , impliquée dans l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, et régule négativement l'expression d'une protéine participant à la lyse apoptotique des cellules cibles par les lymphocytes T cytotoxiques.

6.3 Induction de l'apoptose par les glucocorticoïdes : utilisation en chimiothérapie anti-cancéreuse

L'apoptose est une forme de mort cellulaire naturelle qui va de pair avec la prolifération afin d'assurer le maintien de l'homéostasie tissulaire des organismes multicellulaires. Cette mort cellulaire se caractérise par une diminution de volume cellulaire, une condensation de la chromatine sur l'espace périnucléaire, une fragmentation de l'ADN, la formation de « micelle cytoplasmique » appelés corps apoptosique et ce en l'absence de toute rupture de la membrane cellulaire.

L'effet cytolytique des GC a été exploité en clinique, en particulier dans le traitement de nombreuses néoplasies lymphoïdes.

Cet effet lytique serait dû à l'induction de « gènes de mort » par le GC ou à la répression de facteurs ou de gènes indispensables à la survie des cellules (9).

**PARTIE II : Manifestations
neuropsychiatriques des
hypercorticismes**

I. Hypercorticismes endogènes

On désigne sous ce terme les états chroniques d'hypercortisolisme observés au cours du **syndrome de Cushing**.

La description des troubles psychiques qui surviennent au cours des endocrinopathies avait déjà été le fait des cliniciens du XIXème siècle, qui observaient chez leurs patients affectés de pathologies évoluant au long cours, le développement de toute une variété de symptômes psychiques.

Parmi les complications neuropsychiatriques des maladies endocriniennes, celles des hypercorticismes sont les plus fréquentes.

1. Rappels

1.1 Historique et épidémiologie

La maladie de Cushing a été décrite par Cushing en 1932.

Dans sa description princeps de la maladie, Cushing faisait déjà état de manifestations psychiatriques (40).

L'incidence de l'hypercortisolisme est estimée à 3 cas/million/an (31).

La femme âgée de 20 à 45 ans est le terrain le plus fréquent du syndrome de Cushing.

Parmi les différentes causes d'hypercortisolisme, la maladie de Cushing est la plus fréquente.

1.2 Expression clinique et biologique du syndrome de Cushing (78)(141).

- Manifestations cliniques :

- ✓ Obésité facio-tronculaire avec érythrose faciale, amyotrophie des ceintures, vergetures pourpres prédominant à la racine des membres.
- ✓ Hypertension artérielle fréquente, le plus souvent modérée.
- ✓ Aménorrhée, stérilité, impuissance.
- ✓ Virilisme lorsque existe une sécrétion excessive d'androgènes.

- Manifestations biologiques :

- ✓ Intolérance au glucose par insulino-résistance
- ✓ Le diabète avéré est rarement observé
- ✓ L'hypokaliémie est symptomatique des formes sévères de syndromes de Cushing paranéoplasiques

1.3 Diagnostic positif du syndrome de Cushing (12)(31)(78)

- Arguments cliniques

- Dosages hormonaux

Taux élevé du cortisol plasmatique mais surtout rupture du rythme circadien avec persistance de taux élevés tout au long du nyctémère.

Elévation du cortisol libre urinaire (CLU) des 24 heures.

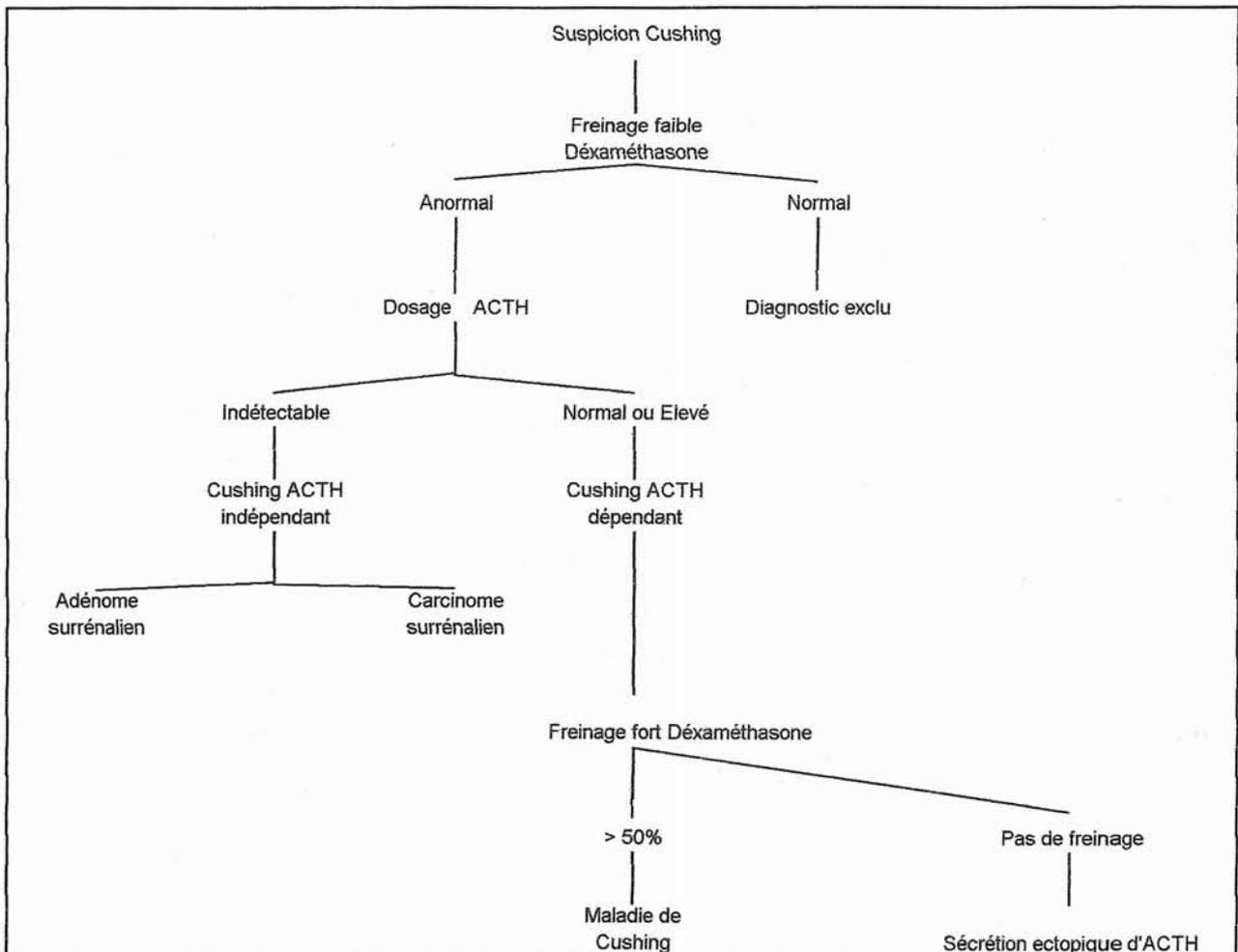
- Exploration dynamique

Absence de freinage au test de freinage « minute » (dosage du cortisol matinal après la prise de 1 mg de Dexamétasone la veille vers 23 heures).

1.4 Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing

- Arguments cliniques
- Tests dynamiques

Diagnostic du syndrome de Cushing dans les formes typiques (12) (Arbre décisionnel)



- Arguments morphologiques.

1.5 Etiologies du syndrome de Cushing (55)(78)(88)(141)

Il peut s'agir :

- D'une maladie de Cushing, ou syndrome de Cushing d'origine haute (65-70%) :

La maladie de Cushing est la principale cause de syndrome de Cushing ACTH-dépendants.

Elle est caractérisée par une sécrétion exagérée d'hormone corticotrope (adreno-cortico-trophic hormone ou ACTH) liée à un adénome parfois une hyperplasie des cellules corticotropes de l'antéhypophyse. Il existe alors une hyperplasie bilatérale des surrénales.

- D'un syndrome de Cushing d'origine basse :

- ✓ soit par hyperfonctionnement surrénalien consécutif à une tumeur maligne (5%) ou bénigne (15%) de la surrénale, soit plus rarement par hyperplasie nodulaire d'une ou des deux surrénales.
- ✓ soit du fait de l'existence d'un syndrome paranéoplasique avec sécrétion ectopique d'une substance ACTH like par une tumeur bronchique, pancréatique ou thymique (10-15%). Il peut s'agir également d'un carcinome médullaire de la thyroïde ou encore d'un phéochromocytome.

1.6 Diagnostics différentiels (78)

- L'hypercorticisme iatrogène.
- L'hypercorticisme factice.

- Les hypercortisolémies sans hypercorticisme, il peut s'agir :
 - ✓ des obésités de l'adolescent (55)
 - ✓ des états de dénutrition sévère, notamment au cours de l'anorexie mentale (55)(89)(91)
 - ✓ de l'alcoolisme chronique (55)(89)
 - ✓ de la dépression endogène sévère (22)(55)(89)

Pour Tabarin (141), le diagnostic différentiel avec une maladie de Cushing débutante et /ou d'intensité modérée peut être délicat dans une situation communément dénommée pseudo-syndrome de Cushing. Cette situation correspond plus particulièrement aux patients dépressifs lorsque ceux-ci sont également obèses (et donc plus volontiers hypertendus et diabétiques), ou aux personnes éthyliques qui présentent nombre d'anomalies morphologiques compatibles avec l'hypercorticisme.

En présence d'un pseudo-syndrome de Cushing, pour Tabarin, seule l'épreuve du temps et/ou la rétrocession des anomalies biologiques avec la cure de l'anomalie causale (sevrage éthylique, traitement antidépresseur adapté) permettent de retenir, in fine, le diagnostic.

En attendant ce diagnostic différé, il est possible de réunir un faisceau d'arguments clinique et biologique en faveur du pseudo-syndrome.

1.7 Traitement du syndrome de Cushing

Il dépend de l'étiologie (12)(78)(141).

- Utilisation des anticortisoliques de synthèse qui bloquent la synthèse des stéroïdes surrénaliens en réalisant une véritable surrénalectomie chimique :
 - ✓ L'Op'DDD ou mitotane
 - ✓ Le kétoconazole
 - ✓ L'aminogluthétimide
 - ✓ La métyrapone
- Chirurgie :
 - ✓ Surrénalectomie totale uni- ou bilatérale
 - ✓ Adénomectomie ou hémi-hypophysectomie par voie trans-sphénoïdale
- Radiothérapie ou chimiothérapie

2. Manifestations neuropsychiatriques des syndromes de Cushing

2.1 Fréquence

La fréquence des troubles neuropsychiatriques dans les syndromes de Cushing varie de 50 à 90 % selon les études et les méthodologies utilisées (12)(14)(88).

Elle est appréciée de façon différente selon que l'on prend en compte tous les patients qui manifestent au moins un symptôme psychique (anxiété, insomnie) ou seulement

ceux qui présentent un syndrome psychiatrique constitué. Les travaux utilisant les critères diagnostiques internationaux d'épisode dépressif sont peu nombreux.

De plus, le syndrome de Cushing étant une maladie peu fréquente, il s'agit le plus souvent de petites séries.

Cependant, ces chiffres resteraient supérieurs à ceux rapportés dans d'autres pathologies chroniques (12). Bien que la prévalence de la comorbidité dépression et pathologie organique, varie d'une étude à l'autre. A titre d'exemple, les symptômes affectifs et cognitifs de la dépression seraient présents chez 36% de diabétiques (92).

2.2 Délai d'apparition

Les troubles psychiatriques peuvent survenir à tout moment de l'évolution du syndrome de Cushing (118) et parfois dominer le tableau clinique. Ils peuvent dans certains cas être révélateurs de la maladie.

Leur survenue précoce, voire inaugurale, peut rendre difficile le diagnostic de la pathologie endocrinienne (12)(141).

Plusieurs publications font état de troubles psychopathologiques graves pouvant être révélateurs de l'affection, sous forme notamment d'hallucinations, de conduites suicidaires ou de syndromes confusionnels (12)(90)(118).

Pour Laupies et Arnaldi, la dépression peut-être une des manifestations précoces de la maladie de Cushing (3)(90).

Haskett (76) rapporte des manifestations psychiatriques ayant précédées la maladie à type de dépression majeure, d'éthylisme ou de manifestations cyclothymiques.

Dans l'étude de Kelly, le diagnostic d'épisode dépressif majeur aurait précédé l'apparition des symptômes du syndrome de Cushing dans 12 % des cas (85).

2.3 Description des manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations psychopathologiques au cours des syndromes de Cushing n'ont pas de trait symptomatique spécifique et leur gravité est variable, allant de formes modérées à des atteintes psychiatriques parfois très sévères (12)(55)(141).

De plus, elles diffèrent d'un sujet à l'autre et parfois chez un même sujet d'un moment à l'autre de la maladie (118).

Tous les auteurs soulignent l'absence de trait symptomatique particulier en dehors d'une relative résistance aux traitements psychiatriques usuels.

Les troubles de l'humeur, au premier rang desquels, on retrouve les syndromes dépressifs, sont les troubles les plus représentés avec une fréquence allant de 50 à 80% (3)(12)(55)(88)(89).

D'autres manifestations psychiatriques sont également décrites, mais avec une moindre fréquence : troubles anxieux, idées délirantes, hallucinations.

A. Trouble de l'humeur

a. Troubles dépressifs

Ils font pour certains partie intégrante du tableau clinique des syndromes de Cushing (52).

Pour Krivitzky (88), la dépression est une complication majeure et représente un risque vital de l'évolution des syndromes de Cushing.

La revue de la littérature retrouve les syndromes dépressifs, dans leur forme modérée, comme étant les plus fréquents.

L'irritabilité serait alors au premier plan avec une variation rapide de l'humeur.

Pour Starkman (139), l'humeur dépressive débute de façon soudaine au début ou au cours de la journée, est d'intensité variable allant d'une simple tristesse à un sentiment de perte d'espoir. Les épisodes durent en général de un à trois jours, et reviennent de manière cyclique mais sans périodicité bien établie (139).

Une humeur dépressive est rapportée chez 47 des 50 sujets inclus dans l'étude de Mazet (104) et chez l'ensemble des sujets étudiés par Haskett (76).

Dans l'étude d'Haskett (76), 83 % des 30 patients ont présenté au moins une fois au cours de leur maladie endocrinienne un syndrome dépressif (16 remplissaient les critères d'un trouble unipolaire et 9 celui d'un trouble bipolaire). De plus, les troubles maniaques ou hypomaniaques ont précédé les symptômes dépressifs chez 8 des 9 patients.

Dans une étude portant sur 209 patients (78 % de femme) souffrant d'un syndrome de Cushing, Kelly (85) rapporte que le diagnostic de dépression est porté chez 57 % des patients.

Dans une étude portant sur 162 patients souffrant d'un syndrome de Cushing, Fava (58) pose le diagnostic d'épisode dépressif majeur chez 54% des patients.

Des états mélancoliques ont été décrits et les idées suicidaires seraient présentes chez 10 % des patients (12)(51)(141).

Starkman (138) rapportent que 2 des 33 patients inclus dans leur étude ont fait une tentative de suicide.

Pour Dorn (51)(52), le trouble thymique le plus fréquent est la dépression atypique (avec irritabilité, hyperphagie et hypersomnie). Pour l'auteur, la dépression atypique se retrouve chez plus de 50 % des patients et les épisodes dépressifs majeurs ne représenteraient que 12% des cas.

Des manifestations dépressives sont observées chez près de 50 % des patients souffrant de syndrome de Cushing (42)(132)(133)(134).

Le chiffre de 50 à 80 % de troubles dépressifs est proposé par Arnaldi dans le résumé de la conférence de consensus d'octobre 2002, portant sur le diagnostic et les complications du syndrome de Cushing (3).

b. Hypomanies et manies

Les syndromes maniaques ou hypomaniaques sont beaucoup plus rares que les syndromes dépressifs (3)(88), voire exceptionnels (55) au cours des syndromes de Cushing.

Pourtant, la fréquence de 5 à 10 % est le plus souvent retenue (12)(146).

Starkman et ses collaborateurs décrivent une élation de l'humeur et une hyperactivité, avec tendance à la mégalomanie, logorrhée et hyperactivité motrice chez plusieurs de

leurs patients, ainsi que le cas d'un patient ayant présenté un épisode maniaque avec idées délirantes paranoïdes (139).

Les symptômes constatés au cours des épisodes maniaques sont pour Haskett (76), une irritabilité plus qu'une euphorie, une hyperactivité, une logorrhée, une tachypsychie, une mégalomanie, un comportement désinhibé et une insomnie.

Un état hypomane est rapporté chez 7 des 50 patients inclus dans l'étude de Mazet (104).

Dans l'étude de Kelly (85), le diagnostic de manie ou d'hypomanie est porté chez 3% des patients.

B. Les autres troubles psychiatriques

a. Troubles anxieux

Mazet rapporte une anxiété chez 48 des 50 sujets inclus dans son étude (104).

Dans l'étude de Kelly (85), le diagnostic est porté chez 12 % des patients.

Dans ces études, il n'est pas précisé si le trouble anxieux est isolé ou associé à un syndrome dépressif.

Selon Tran, un trouble anxieux généralisé serait présent chez 79 % des patients présentant un syndrome dépressif (146).

b. Idées délirantes

Elles sont rapportées chez 3 des 50 sujets inclus dans l'étude de Mazet. (104).

Tran (146) rapporte le cas d'un patient ayant présenté un état paranoïaque au cours de l'évolution fatale d'une maladie de Cushing.

c. Irritabilité

C'est pour Starkman (139) le symptôme le plus précoce et il serait parallèle à la prise de poids.

De nombreux auteurs soulignent également sa fréquence (76)(134)(141).

d. Troubles psychotiques

Ils sont avant tout pour Arnaldi (3) une complication d'un état maniaque ou dépressif sévère.

Kelly (85) fait état de 8% de troubles psychotiques dans son étude.

C. Troubles cognitifs

Les troubles des fonctions cognitives sont rapportés par de nombreux auteurs au cours des hypercorticismes endogènes (85)(102)(134)(135)(136)(137).

Pour Starkman, les atteintes cognitives sont présentes chez 30 à 66% des patients (135)(138).

Les auteurs décrivent :

- des difficultés de concentration,
- une inattention,
- une distractibilité,
- des difficultés concernant le raisonnement et la compréhension de nouvelles informations.
- des troubles de la mémoire

Les troubles cognitifs sont rapportés à une atteinte de la mémoire déclarative et seraient compatibles avec un dysfonctionnement hippocampique (55)(85)(102)(134)(135)(136)(137).

Il faut citer la possibilité de survenue de syndromes confusionnels (55)(85)(138), parfois révélateur de la maladie, en particulier chez des sujets âgés (12).

D. Troubles du sommeil

Les patients présentant un syndrome de Cushing se plaindraient fréquemment de troubles du sommeil (62)(129).

Starkman rapporte une insomnie du milieu de nuit ou du petit matin chez 50 % des sujets de son étude (139).

L'insomnie serait modérée chez 70 % des patients et plus sévère chez 30 % d'entre eux avec une incidence des apnées du sommeil évaluée à 32%.

De plus, chez les non-apnéiques, l'architecture du sommeil serait différente de celle de sujet contrôle, avec raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal comparable à celle observée dans les dépressions (12).

2.4 Déterminisme des troubles neuropsychiatriques dans les hypercorticismes endogènes

Les données de la littérature sont contradictoires, en ce qui concerne les facteurs de risque psychiatrique des syndromes de Cushing, et concernent essentiellement le risque dépressif. L'âge, le sexe féminin et le taux de cortisol plasmatique sont les plus fréquemment retrouvés.

Dans l'étude de Fava (58), portant sur 162 patients présentant une maladie de Cushing, la fréquence de la dépression est associée de manière significative à l'âge et au sexe féminin. De plus, il retrouve une corrélation entre la gravité des signes cliniques de la maladie et l'importance des manifestations dépressives.

Pour Sonino, la fréquence et la gravité des dépressions majeures sont corrélées à l'âge, au sexe féminin, au taux de CLU avant traitement du syndrome de Cushing, à la gravité clinique du syndrome de Cushing (132).

Les antécédents psychiatriques personnels et familiaux sont diversement appréciés.

Par ailleurs, certains auteurs se sont interrogés sur l'existence d'un lien entre l'étiologie du syndrome de Cushing et la survenue de troubles thymiques :

Dans l'étude de Cohen (38), parmi les 21 patients ayant une localisation haute, 20 présentent des troubles psychiatriques, tandis que seulement 5 en présentent parmi les 18 ayant une forme basse. Un résultat comparable est noté par Starkman (139) et Mazet (104).

En revanche, pour Haskett (76), il n'y aurait pas de lien entre le caractère haut ou bas du syndrome de Cushing et la survenue de troubles psychiatriques.

Sonino (131) retrouve 62 % de dépressions majeurs dans un groupe de 66 personnes souffrant d'un syndrome de Cushing sans observer de différence selon l'étiologie ACTH dépendante ou indépendante.

Kelly ne retrouve pas de différence significative entre la sévérité de la dépression et le type de syndrome de Cushing (85).

Cependant, Kelly note que les manifestations psychotiques semblent significativement plus représentées dans les syndromes de Cushing liés à une tumeur maligne surrénalienne.

2.5 Hypothèses étiopathogéniques des troubles psychiatriques au cours du syndrome de Cushing

Différentes hypothèses ont été proposées :

- **Dépression et maladie organique**

Toutes les maladies chroniques ayant un impact sur le quotidien du patient, et notamment sur son autonomie, sont susceptibles de se compliquer par un état

dépressif. D'une manière générale, les personnes multipliant les contacts avec le système de santé, ont un plus grand risque de développer des troubles affectifs. Par rapport à la population générale, le risque dépressif est pratiquement multiplié par deux chez les sujets présentant une affection organique (92).

Dans cette perspective, la dépression survenant au cours de l'évolution d'un syndrome de Cushing, pourrait être notamment secondaire à l'atteinte narcissique liée aux modifications corporelles et au changement de l'image du corps du patient.

Le diagnostic de dépression chez un patient souffrant d'une pathologie organique est souvent difficile, pour plusieurs raisons :

- L'attention du clinicien est focalisée sur le problème organique.
- La détresse du patient peut être considérée comme légitime, donc normale.
- Le médecin a l'impression que le traitement de la maladie organique suffira à faire disparaître la dépression.
- Le patient peut avoir du mal à exprimer sa souffrance psychique
- L'expression de la clinique dépressive peut être trompeuse.

Dans ce contexte il est probablement nécessaire de considérer attentivement des symptômes ambigus, et de rechercher au cours des entretiens des signes plus révélateurs, comme des sentiments dépressifs, des modifications récentes du caractère ou une tristesse de l'humeur. La prise en compte des troubles de l'affectivité associés à une maladie organique est fondamentale, car ils entraînent une altération de la qualité de vie, des relations sociales et familiales et qu'ils sont à l'origine d'une aggravation réciproque des deux pathologies.

▪ Rôle des évènements de vie traumatiques

Les évènements de vie traumatiques dans l'enfance ont été incriminés dans la survenue à l'âge adulte d'un syndrome de Cushing et d'une dépression.

Dans cette hypothèse, l'existence de stress répétitifs jouerait un rôle majeur, par stimulation de l'axe corticotrope.

Cohen (38) fait état dans son étude portant sur des sujets souffrant d'un syndrome de Cushing, de l'existence de facteurs de risque pour le développement d'une dépression ultérieure. Il s'agit d'antécédents de séparation ou de deuil précoce dans l'enfance retrouvés chez 17% des patients et d'antécédents familiaux de dépression et/ou de suicide constatés chez 27 % des patients.

Mazet (104) rapporte chez des patients, l'existence de stress physiques et de conflits psycho-affectifs répétés et/ou prolongés dans les semaines ou les mois précédant le diagnostic de syndrome de Cushing d'origine haute.

Sonino (131), dans une étude prospective de 66 patients consécutifs, comparés à 66 sujets sains, retrouve que les malades souffrant d'un syndrome de Cushing d'origine haute, avaient connu davantage de stress, de deuils, d'évènements fortuits pénibles que les témoins.

Ainsi la pérennisation d'un stress pourrait entraîner un hyperfonctionnement cortico-surrénalien et une perturbation du rétrocontrôle cortisolique avec pour conséquence l'apparition d'un syndrome de Cushing d'origine haute.

En revanche, les facteurs de stress auraient un rôle modeste dans le déclenchement des syndromes de Cushing d'origine basse, ce qui serait compatible avec l'observation d'une fréquence moindre de troubles psychiatriques rencontrés dans cette localisation (118).

▪ Hypothèses biologiques

Plusieurs hypothèses donnant un rôle central à la CRH, à l'ACTH et au cortisol dans la genèse des troubles psychiatriques des syndromes de Cushing ont été proposées.

Celles portant sur l'ACTH ou la CRH donnent des résultats contradictoires et peu probants.

Parmi ces 3 hypothèses, celle de l'influence directe de l'hypercortisolisme au niveau cérébral serait la plus vraisemblable pour Borson Chazot (12).

En effet, le parallélisme entre la sévérité des symptômes neuropsychiatriques et l'importance des manifestations cliniques et biologiques de la maladie est souligné par plusieurs auteurs (51)(133).

L'hypothèse serait celle d'une activation permanente des récepteurs aux glucocorticoïdes qui serait à l'origine des manifestations neuropsychiatriques des syndromes de Cushing.

Sonino insiste lui sur le rôle possible de la sérotonine dans l'activation de l'axe corticotrope, non seulement au niveau des cellules corticotropes, mais aussi au niveau central sur la CRH. Le stress chronique serait susceptible d'entraîner une sensibilisation des récepteurs 5HT₂, et de moduler le rétrocontrôle des corticoïdes sur l'axe corticotrope, rendant celui-ci plus actif. Cette hypothèse expliquerait la fréquence des syndromes dépressifs observés au cours des syndromes de Cushing par inhibition de la fonction des récepteurs 5HT₁ secondaire à l'activation et à la densification des récepteurs 5HT₂ (89).

L'hypothèse d'un continuum syndromique entre syndrome de Cushing et syndrome dépressif a été évoquée et serait le témoin d'un même dysfonctionnement du système limbique (76)(118)(139).

▪ **Autres hypothèses :**

- rôle des neuropeptides

Des auteurs, comme Davis (118), ont suggéré qu'un excès de β endorphine pourrait contribuer à l'émergence de symptômes thymiques dans le syndrome de Cushing.

- rôle de la mélatonine

L'intervention de la mélatonine dans le syndrome de Cushing et dans la dépression a également été proposée. On observe en effet, une baisse du taux de mélatonine et un taux élevé de cortisol dans le syndrome de Cushing et dans certains troubles thymiques (118).

2.6 Principe de prise en charge et évolution

A. Principe de prise en charge

a. Correction de l'hypercortisolisme

Pour la plupart des auteurs, le traitement le plus efficace des troubles dépressifs des hypercorticismes resterait la normalisation de la cortisolémie après traitement chirurgical (3)(52)(55)(88)(132).

Les symptômes neuropsychiatriques s'amenderaient parallèlement à

- la régression de l'hypercortisolémie (104)
- la normalisation du taux urinaire de cortisol libre (42)

b. Prise en charge psychiatrique

Bien que le traitement étiologique de l'affection causale représente le traitement le plus efficace des troubles thymiques pour de nombreux auteurs, il paraîtrait étonnant de se contenter d'un traitement purement étiologique chez des patients en souffrance psychologique.

La prise en charge psychiatrique repose sur des propositions psychothérapeutiques, médicamenteuses et sociales.

α. Prise en charge psychothérapique

- prise en charge cognitive et comportementale
- psychothérapies de soutien
- psychotérapies d'inspiration analytique

β. Prise en charge médicamenteuse

- Traitement antidépresseur

Les antidépresseurs seraient moins efficaces dans les troubles thymiques survenant au cours de l'évolution d'un syndrome de Cushing. Ils constituent pourtant, une option envisageable avant la mise en place d'une thérapeutique étiologique adaptée (3).

Les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont proposés (3).

- Traitement anxiolytique

Benzodiazépine (clonazepam) à doses adaptées parfois antipsychotiques conventionnels sédatifs.

- Traitement hypnotique

Les traitements médicaux inhibant la synthèse de stéroïdes permettraient également une amélioration thymique (3)(55)(88).

De plus, pour Krivitzky (88), un traitement antidépresseur inefficace à l'acmé du syndrome de Cushing peut devenir efficace après correction du trouble hormonal.

c. Prise en charge sociale

Il est possible qu'elle ait déjà été entreprise, le thérapeute pourra toutefois s'assurer qu'elle est bien mise en place.

B. Evolution

Malgré le traitement de l'hypercortisolisme, de nombreux patients présentent des symptômes « résiduels » dans la première année suivant le traitement chirurgical et quelque fois plus longtemps encore.

Ces symptômes sont des troubles des relations sociales et interpersonnelles, une anxiété, une irritabilité, et chez les enfants une baisse des performances scolaires (3).

Dorn (51) a suivi 33 patients présentant un syndrome de Cushing avant, puis 3 mois, 6 mois et 1 an après correction de l'hypercorticisme :

- Avant le traitement, 66,7% des patients présentaient des troubles psychopathologiques, au premier rang desquels, il rapporte le diagnostic de dépression atypique.
- Après le traitement, il rapporte une diminution significative des troubles psychopathologiques à 53,6 % à 3 mois, 36 % à 6 mois et 24,1 % à 12 mois.

Pour Sonino (133), la présence d'un syndrome dépressif majeur est un facteur de rechute de la maladie de Cushing, présente dans 43% des succès et dans 71% des échecs après chirurgie hypophysaire avec une médiane de recul de 7 ans ($p < 0,005$).

Un suivi à long terme paraît donc fondamental car certains troubles peuvent persister ou même s'aggraver.

Dorn observe une discrète majoration de la fréquence d'idées suicidaires et d'attaques de panique après correction de l'hypercortisolisme (51).

Arnaldi (3) propose la recherche de signes d'anxiété, de symptômes dépressifs et d'idées suicidaires lors des consultations auprès de tous les patients souffrant d'une maladie de Cushing et proposent de les orienter vers une consultation psychiatrique si nécessaire.

Il préconise par ailleurs une information aux patients et à leur famille, quant à la possible persistance de difficultés cognitives et psycho-sociales après traitement.

2.7 Résumé

Des troubles psychiatriques peuvent survenir à tout moment de l'évolution du syndrome de Cushing et pourraient parfois dominer le tableau clinique.

Ces troubles ne présentent pas de trait symptomatique particulier et sont essentiellement représentés par la dépression dans sa forme modérée, bien que des formes sévères mélancoliques aient été décrites. Les syndromes maniaques seraient rares, voire exceptionnels.

D'autres troubles sont rapportés avec une moindre fréquence (anxiété, irritabilité, trouble du sommeil), mais les travaux utilisant les critères internationaux d'épisode dépressif sont peu nombreux si bien qu'il est parfois difficile au vu de la littérature de

faire la distinction entre ce qui relèverait de symptômes isolés et ce qui relèverait d'une comorbidité dépressive ou du syndrome dépressif en lui même.

Des troubles cognitifs (trouble de la mémoire et de la concentration) sont rapportés par la plupart des auteurs.

Des interactions complexes entre l'affection endocrinienne et les troubles de l'humeur se manifestent à plusieurs niveaux :

- Dans la psychogenèse de la maladie de Cushing où des événements de vie traumatiques précéderaient fréquemment l'extériorisation d'un syndrome de Cushing, essentiellement dans la forme classique ACTH dépendante.
- Dans la fréquence des dépressions émaillant l'évolution d'un syndrome de Cushing. La dépression serait observée dans 50 à 80% des cas.
- Les données évolutives sous traitement soulignent que la dépression est plus accessible au traitement de la maladie hormonale qu'au traitement antidépresseur, et que l'amélioration du syndrome dépressif est corrélée à la correction des désordres biochimiques observés.

Cependant, les données issues de la littérature sont peu abondantes et la dispersion observée dans les chiffres avancés pourrait être liée à des différences méthodologiques. De plus, le syndrome de Cushing étant une maladie peu fréquente, les études portent souvent sur des petites séries.

Le traitement étiologique est pour de nombreux auteurs le traitement le plus efficace des syndromes dépressifs survenant au cours de l'évolution d'un syndrome de

Cushing. Les symptômes s'amenderaient parallèlement à la régression de la cortisolémie.

Pourtant :

- Les données évolutives font état de la persistance de troubles cognitifs et de la recrudescence de certains troubles psychiatriques après le traitement du syndrome de Cushing.
- Il serait réducteur de se limiter à un traitement étiologique chez les individus en souffrance psychique.

Si bien que parallèlement à la prescription de psychotropes, une prise en charge psychothérapeutique et sociale devrait être proposée.

II. Troubles neuropsychiatriques au cours des corticothérapies : Hypercorticisme exogène ou iatrogène

Le syndrome de Cushing est défini comme un hypercortisolisme endogène permanent, non freinable. La prise surtout prolongée ou répétée de corticoïdes ou cours de diverses affections est susceptible de réaliser le même tableau clinique (88).

1. Epidémiologie

Il existe dans la littérature une grande disparité de l'incidence des troubles psychiatriques au cours des corticothérapies.

Elle est estimée entre 5,7 et 50 % par Senon (126).

Pour Lewis et Smith, la prévalence des troubles oscille entre 13 et 62 % (94).

Dans une étude portant sur les complications psychiatriques chez 126 sujets de plus de 65 ans traités par corticothérapie pour maladie de Horton (57), Fauchais estime l'incidence des troubles psychiatriques à 20 %.

La grande disparité observée dans les fréquences d'effets indésirables des troubles psychiatriques liés à la corticothérapie proviendrait en partie de la variabilité des paramètres méthodologiques utilisés (42).

- Les signes mineurs (ou signes d'imprégnation) concernent 75% des patients dans certaines séries (127)(148).
- Les troubles majeurs (registre thymique ou délirant) concernent environ 5% des sujets (82)(94)(148)(155).

2. Suicide et corticothérapie

Il est parfois difficile de distinguer iatrogénie psychiatrique et dépression induite par une maladie chronique et invalidante. Pourtant de véritables dépressions liées à la corticothérapie ont été décrites, celles-ci pouvant être grévées d'un risque suicidaire important.

Pour de nombreux auteurs, les tendances suicidaires doivent être prises en compte chez les patients traités par corticothérapie (12)(35)(88).

La méta-analyse de Généreau fait état de deux tentatives de suicides (66).

Selon de Carvalho et Coursimau, 3 % des psychoses cortisoniques se compliquent d'une tentative de suicide (42).

3. Récapitulatif des principales études portant sur les troubles psychiatriques lors d'une corticothérapie .

Tableau 1 : Récapitulatif des principales études portant sur les troubles psychiatriques lors d'une corticothérapie (19)(20).

| Etudes | Sujets de l'étude | Type d'études | Nombre | Dose (mg)* | Symptômes observés | Durée de la corticothérapie |
|--|--|--|-----------------------------|------------|--|-----------------------------|
| Boston (1972) (13) | Pathologies variées | Prospective | 676 | 32 | 2% d'épisodes psychotiques, 1% d'euphorie | Non précisée |
| Smyllie & Connolly (1989) (130) | Asthme | Rétrospective | 550 sujets et 499 contrôles | < 10 | 2% de troubles mentaux | Long terme |
| Gift et al. (1989) | Maladie pulmonaire chronique obstructive | Prospective – groupe contrôle non traité par corticothérapie | 20 sujets et 20 contrôles | 20-40 | Syndromes dépressifs | 10 à 14 jours |
| Wolkowitz et al. (1990) | Volontaires sains | Prospective | 80 | 80 | 75% de modifications comportementales peu sévères | 5 jours |
| Naber et al. (1996) (107) | Uvéites | Prospective | 50 | 119 | 26% d'épisodes maniaques et 10 de syndromes dépressifs | 8 jours |
| Khan et al. (1999) (86) | Asthme | Prospective | 32 | 40 | Augmentation des syndromes maniaques | 7 à 14 jours |
| Wada et al. (2000) | Pathologies variées | Rétrospective | 9 | + de 80 | 9/9 épisode maniaque ou hypomaniaque et 8/9 syndrome dépressif | + de 20 ans |

* doses moyennes journalières converties en équivalent prednisone.

Dans une étude portant sur les effets secondaires psychiatriques des corticostéroïdes chez un groupe de patients asthmatiques recevant une corticothérapie au long cours, Smyllie (130) retrouve l'existence d'un trouble psychique chez 2% des patients traités versus 3% dans le groupe témoin. Pour Brown (20), la faible posologie (< 10 mg/j chez 353 des 550 patients inclus dans l'étude) et le recueil rétrospectif des données où seuls les symptômes sévères étaient notés pourraient expliquer ses résultats.

Gift retrouve une augmentation significative de syndromes dépressifs dans un groupe de patients atteint d'une maladie pulmonaire chronique obstructive recevant 20 à 40 mg/jour de prednisone pendant 10 à 14 jours, en comparaison à un groupe témoin ne recevant pas de corticoïde. Le groupe traité obtient des scores significativement plus élevés que le groupe témoin à l'échelle de dépression de Beck ($P < 0.01$).

Wolkowitz a étudié les effets des corticoïdes dans un groupe de volontaires sains ($N = 12$) recevant 80 mg/jour de prednisone pendant 5 jours. La plupart des sujets ont rapporté une baisse ou une élévation de l'humeur, une irritabilité, une labilité de l'humeur, une augmentation du tonus, une anxiété ou une impression de dépersonnalisation.

Dans une étude prospective portant sur 50 patients sans antécédent psychiatrique traités par corticothérapie pour uvéites et recevant un traitement journalier de prednisolone à la dose moyenne de 119 ± 41 mg en dose d'attaque, puis 75 ± 22 mg après 8 jours, Naber (107) s'est intéressé à la survenue d'effets secondaires psychiatriques, ainsi qu'aux performances mnésiques avant et après introduction de la

corticothérapie. Dans cet échantillon, 26% ont présenté un état maniaque et 10 % un syndrome dépressif, mais aucun état délirant, psychotique ou démentiel n'a été constaté. Dans tous les cas, les symptômes se sont développés les trois premiers jours.

Dans une étude prospective, Khan (86) s'est intéressé au devenir de 32 patients asthmatiques qui ont reçu pendant 1 à 2 semaines un traitement à la dose de 40mg/jour de prednisone. Il retrouve une augmentation significative des symptômes maniaques ou hypomaniaques aux scores de l'échelle de manie de Young, mais pas d'augmentation des troubles dépressifs à l'échelle de Hamilton chez ces patients.

Dans une étude rétrospective portant sur 9 patients ayant présenté plus d'un épisode de modification thymique induite par la corticothérapie, Wada (153) rapporte que 85 % des épisodes étaient en premier lieu de type maniaque.

Les deux études les plus récentes montreraient une prépondérance des symptômes de type maniaque lors de corticothérapie.

4. Classifications des troubles psychiatriques induits par la corticothérapie

Compte tenu de l'évidence des troubles psychiques sous corticothérapie et de l'hétérogénéité de ses troubles, les auteurs ont très tôt éprouvé le besoin d'outils permettant de les cataloguer.

Nous citerons pour mémoire, la classification de Rome et Braceland (120)

Ils classent les effets psychiques de corticoïdes en quatre niveaux de gravité croissante :

- Niveau 1 : modification de l'humeur de type expansif
- Niveau 2 : augmentation de l'intensité des symptômes entraînant un état hypomaniaque
- Niveau 3 : symptômes névrotiques
- Niveau 4 : troubles psychotiques

Actuellement, les classifications des troubles psychiques induits par la corticothérapie se résument pour Assaf (4) en deux types :

- D'une part, les classifications habituellement utilisées en médecine, où les effets secondaires sont regroupés dans un cadre nosographique tel qu'il est proposé par l'ICD-10 (37) ou le DSM-IV (47).
- D'autre part, les classifications fonctionnelles où l'on distingue les signes d'imprégnations, les symptômes d'alarme et les psychoses cortisoniques (148).

Les classifications fonctionnelles tendent à montrer pour Assaf, qu'il existerait un continuum syndromique entre les différents effets secondaires psychiatriques des corticothérapies.

5. Variété des symptomatologies.

Senon décrit 3 grands types de manifestations psychopathologiques sous corticothérapie (127) : les manifestations immédiates, les manifestations au sevrage et les manifestations différées (Tableau 2)

Tableau 2 : Manifestations psychopathologiques sous corticothérapie selon Senon (127).

| Manifestations immédiates (fréquentes à rares) | Manifestations au sevrage (fréquentes) | Manifestations différées (rares) |
|--|--|--|
| Episodes maniaques ou hypomaniaques (fréquents) | Etats dépressifs | Etats dépressifs |
| Etats dépressifs (fréquents) | Attaques de panique | Syndromes pseudo-déméntiels |
| Etats mixtes (fréquents) | | Risque de dépendance du fait de l'action psychostimulante des fortes posologies de corticoïdes |
| Troubles confusionnels (fréquents) | | |
| Psychoses hallucinatoires (rares) | | |
| Troubles d'allure pseudo-déméntielle (rares) | | |
| Anxiété généralisée (rare) | | |

Selon Ling, les manifestations les plus classiquement retrouvées sont les troubles de l'humeur (96).

Dans le cadre d'un suivi de pharmacovigilance en 1981, il retrouve parmi les 55 patients ayant présentés des effets secondaires psychiatriques sur les 718 contrôlés :

- 40% de troubles dépressifs

- 31% de troubles maniaques
- 11% de troubles bipolaires
- 16 % de troubles psychotiques avec hallucinations, idées délirantes, stupeur, voire catatonie
- dans 2% des cas, il s'agissait d'un état agitation psychomotrice avec anxiété

En raison du petit nombre de cas, ces chiffres ne sont qu'indicatifs, cependant un grand nombre de publications postérieures à 1981 les reprennent.

Lewis et Smith (94) rapportent dans leur revue de la littérature sur 79 cas :

- 40 % d'états dépressifs (dont 24 % avec une composante psychotique)
- 28 % d'états maniaques (dont 20 % avec une composante psychotique)
- 8 % d'états mixtes
- 14 % d'états délirants aigus
- 10 % d'états confusionnels

Ismail (80) retrouve:

- 25 % de troubles du sommeil
- 32% d'états dépressifs
- 22 % d'états maniaques
- 11 % d'épisodes psychotiques
- 8 % d'épisodes confusionnels

De nombreux auteurs s'accordent sur la nature polymorphe des troubles psychiatriques induits par la corticothérapie.

L'expression des troubles psychiques induits par la corticothérapie est variable sur le plan de la sémiologie, mais aussi de l'intensité (12)(42).

Mais les troubles de l'humeur sont pour la plupart des auteurs, les manifestations les plus fréquentes (12)(19)(115)(127).

Les épisodes maniaques et hypomaniaques seraient les plus fréquents (17)(153) d'après les études les plus récentes.

Pour de nombreux auteurs, les patients bénéficiant d'une corticothérapie au long cours présenteraient surtout des épisodes dépressifs (20)(68) alors que ceux bénéficiant d'une corticothérapie de courte durée présenteraient essentiellement des épisodes maniaques (21)(71)(107)(116).

6. Clinique des troubles psychiatriques

6.1 Les signes d'imprégnation

Ils sont pour Vanelle ou Ling, les témoins d'une imprégnation adaptée de l'organisme par les corticoïdes (96)(148).

Ils se traduisent par un état de subexcitation de type euphorique, une diminution de la fatigabilité avec tendance modérée à l'insomnie (42).

Le sujet décrirait une facilitation intellectuelle. Un sentiment d'aisance et de facilité serait ressenti par le sujet, similaire à une ivresse légère (de Carvalho).

Cet état serait le plus souvent bien toléré, d'autant qu'il fait suite à l'asthénie secondaire à la pathologie initiale.

En revanche, les tests psychométriques montrent dès ce stade, une diminution mesurable de l'efficacité intellectuelle avec trouble de la concentration, distractibilité et troubles de la mémoire portant sur les faits récents (127).

6.2 Les symptômes d'alarme (42)(127)

La symptomatologie est plus franche et considérée comme pathologique. Elle laisse craindre la survenue de la complication majeure : la psychose cortisonique.

Une majoration des signes d'imprégnations peut aboutir à la constitution d'un tableau maniaque franc ou à l'émergence de manifestations anxio-dépressives. Une note confusionnelle est souvent associée.

6.3 Les signes cardinaux à la période d'état

A. Troubles de l'humeur

a. Hypomanie ou manie

On retrouve des épisodes maniaques francs avec agitation psychomotrice intense.

Le plus souvent, il s'agit d'épisodes hypomaniaques avec des signes d'atypicité.

Les états mixtes seraient fréquents avec alternance d'angoisse dépressive et d'euphorie (127).

b. Syndromes anxio-dépressifs

La clinique des syndromes anxio-dépressifs observée au cours d'une corticothérapie ne présente pas de caractéristique clinique particulière :

Selon Kriwitsky (88), la dépression est plus rarement observée au cours des hypercorticismes iatrogènes qu'au cours des syndromes de Cushing.

Les troubles thymiques ont des retentissements sur le comportement dont il faut prévenir les risques : fugues, passage à l'acte impulsif, raptus anxieux ou suicidaire (127).

B. Psychose cortisonique (steroid psychosis pour les anglo-saxons)

La psychose cortisonique représente selon les études entre 0,8 et 10 % des patients traités avec une moyenne située à 5 % (42)(89)(148).

Bien que faisant suite le plus souvent à une phase prodromique de quelques heures ou quelques jours, elle peut aussi survenir d'emblée.

Il faut pourtant savoir porter le diagnostic lorsque les symptômes apparaissent plusieurs semaines ou mois après le début du traitement (jusqu'à 210 jours).

L'arrêt du traitement n'empêche pas sa survenue ultérieure.

Inversement, la constatation d'effets indésirables psychiques lors d'une première cure n'implique pas nécessairement une récurrence lors d'un traitement ultérieur, même si elle légitime une surveillance clinique particulière.

Elle est caractérisée par une très grande variabilité dans son expression et son évolution. Pour Juglard (82), elle se caractérise par un grand polymorphisme non pas tant d'un patient à l'autre mais surtout chez le même patient.

Le dénominateur commun semble être un syndrome confusionnel sur lequel vient se greffer un tableau thymique et/ou psychotique aigu.

Pour Senon (127), la triade classique associe des manifestations d'allure maniaque, avec élation et agitation psychomotrice, des signes dépressifs, avec aboulie, irritabilité et apragmatisme, et des troubles confusionnels, associant perplexité anxieuse, aprosexie et délire onirique intensément vécu et agi avec hallucinations visuelles intermittentes prédominant en début de nuit.

Les formes graves constituent un véritable tableau de psychose délirante aiguë, que Delay a rapproché du tableau des psychoses puerpérales (148), par la présence d'une agitation psychomotrice, d'un délire polymorphe et d'hallucinations psychosensorielles (126).

Le tableau complet de la « steroid psychosis » des auteurs anglo-saxons se rapproche de la bouffée délirante de l'école française, associant un délire à thèmes polymorphes avec hallucinations polysensorielles, interprétations et intuitions délirantes, agitation

psychomotrice, souvent associée à des troubles dysthymiques avec une tonalité maniaque de l'humeur (127). Des crises comitiales sont également rapportées.

Assaf (4) rapporte le cas d'un homme de 70 ans ayant présenté une bouffée délirante se répétant trois jours consécutifs 6 heures après l'injection de 80 mg de méthylpredisolone et disparaissant sans traitement psychotrope plusieurs heures plus tard, pour se répéter à l'injection suivante. La réduction de la posologie a permis la disparition des symptômes.

Pour l'auteur, ce cas plaide contre l'idée d'un continuum syndromique. Il considère plutôt que chaque patient a quelques risques de présenter des effets secondaires psychiques de la corticothérapie avec une prédisposition à tel ou tel symptôme. Cette prédisposition se déclinerait comme dépendante de l'individu, de la posologie, de la pathologie initiale, mais aussi du contexte.

6.4 Manifestations au sevrage

Le sevrage est souvent à l'origine de troubles neuropsychiques et psychiatriques (12)(49)(61).

Les troubles dépressifs sont les plus fréquents, marqués par une asthénie, une aboulie, un apragmatisme (4)(127).

D'autres troubles psychiatriques ont été décrits :

- états maniaques (152)
- idées délirantes, épisodes psychotiques brefs (28)
- trouble panique ou recrudescence anxieuse (4).

Ces manifestations au sevrage se distinguent des complications cortico-induites décrites précédemment.

Les troubles psychiques liés au manque sont souvent améliorés ou stoppés par la réintroduction de la corticothérapie (28)(49).

Les antidépresseurs tricycliques amélioreraient les symptômes dépressifs ou l'asthénie apparaissant durant le sevrage (49)(61).

Selon De Carvalho, le sevrage aux corticoïdes doit être progressif en dehors même des risques somatiques (42.).

6.5 Abus de corticoïdes

Les effets euphorisants, dynamisants, de facilitation et de bien être pourraient être recherchés par certains patients et être à l'origine d'un abus de corticoïdes.

En effet, des études décrivent le cas de patients abusant de corticoïdes (18)(69)(140).

Il existe pour Ismael, une réticence de la part de certains patients à diminuer les doses du fait de la disparition du sentiment d'euphorie ressenti lors de la corticothérapie (80).

7. Troubles cognitifs et confusionnels

Les troubles cognitifs survenants au cours d'une corticothérapie sont décrits de longue date (36).

7.1 Description

Les capacités intellectuelles sont constamment réduites avec une distractibilité, des troubles de l'attention et de la mémoire.

Plus rarement apparaissent des signes confusionnels avec une aprise (perte de la faculté d'attention volontaire), des difficultés d'orientation et une diminution de la fluidité idéique et verbale (127).

Pour Mauri, la corticothérapie entraîne des troubles du codage et de la récupération d'informations. Il retrouve chez les patients traités par corticothérapie, des difficultés à discriminer les informations nouvelles de celles antérieurement fixées lors de tests d'évaluation cognitive (102).

Les troubles cognitifs présentés par les patients, porteraient sur la mémoire verbale ou déclarative (97)(109).

Des troubles cognitifs sévères ont été décrits :

Varney (151) rapporte les cas de 6 patients âgés de 25 à 65 ans qui ont présenté une atteinte cognitive sévère mais réversible, incluant des troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire verbale, alors qu'ils étaient traités par des doses journalières de 20 à 100 mg de prednisone.

Stoudemire (140) fait état du cas d'une femme de 40 ans souffrant d'une maladie asthmatique qui a présenté un état de désorientation avec une désorganisation du discours avec une dose journalière de 100 mg de prednisone.

Varney expose le cas d'un homme de 70 ans ayant présenté un tableau démentiel réversible après arrêt de la corticothérapie. L'originalité du cas présenté par Varney tient en l'existence d'anomalies électroencéphalographiques qui sont apparues à la phase aiguë du tableau démentiel et ont disparu avec l'amélioration clinique (150).

7.2 Relation doses-effets

Newcommer rapporte des troubles mnésiques réversibles pour de fortes doses d'hydrocortisone (160 mg/j soit 40 mg/j prednisone équivalent), mais pas pour de faibles doses (40mg/j soit 10 mg/j prednisone équivalent) (109).

Les corticoïdes entraînent au plan cognitif des troubles mnésiques aussi bien au décours de corticothérapies en cures courtes (107), que de corticothérapies au long cours (83)(111).

Selon Assaf, un syndrome confusionnel avec une désorientation peut apparaître brutalement malgré une prescription au long court (4).

7.3 Diagnostic

Le diagnostic de troubles cognitifs iatrogènes est difficile devant un tableau d'allure pseudo-déméntielle apparaissant quelques semaines à quelques mois après le début d'une corticothérapie.

Pour Senon, l'apparition d'une détérioration cognitive au décours d'une corticothérapie chez un patient sans trouble intellectuel antérieur doit faire suspecter la corticothérapie et impose la plus grande prudence avant de porter le diagnostic de démence de type Alzheimer (127).

Keenan insiste sur l'importance d'une évaluation des capacités cognitives avant l'instauration d'une corticothérapie à fortes doses au long cours (84).

7.4 Principe de prise en charge et évolution

Il n'existerait pas de traitements efficaces spécifiques des troubles cognitifs.

Cependant, des études chez l'animal montrent que les molécules qui favorisent la recapture de la sérotonine ou inhibent la sécrétion des glutamates (phénytoïne) auraient un rôle préventif voire même un effet réversible sur les lésions de l'hippocampe (22).

Les troubles cognitifs régressent en plusieurs jours ou plusieurs semaines après l'arrêt de la corticothérapie (151).

Les troubles cognitifs seraient dose-dépendant et réversibles avec la réduction ou l'interruption de la corticothérapie (19)(109)(150).

8. Cas particuliers

8.1 Cas particulier des enfants

Les données de la littérature concernant les troubles psychiatriques rencontrés chez les enfants au cours d'une corticothérapie sont rares.

Les études ont des résultats comparables à ceux retrouvés chez les adultes et montrent une labilité thymique et une irritabilité (6)(53).

Une hyperactivité psychomotrice décrite initialement, ne serait pas confirmée par des études standardisées (6), qui retrouvent principalement des troubles cognitifs portant sur les capacités mnésiques. Les scores concernant l'attention, l'impulsivité et l'hyperactivité ne seraient pas modifiés.

D'autres auteurs relèvent une symptomatologie dépressive avec une irritabilité, une fatigabilité, des troubles du sommeil (75).

Arnaldi (3) rapporte chez les enfants des troubles obsessionnels-compulsif au cours de corticothérapie.

Bender trouve une augmentation significative des symptômes anxieux et dépressifs dans un groupe d'enfants asthmatiques âgés de 8 à 16 ans recevant de fortes doses (moy = 62 mg/j) de prednisone, en comparaison d'un groupe recevant de faibles doses (moy = 3 mg/j) (6).

Comme chez les adultes des états psychotiques ont été rapportés :

Dawson rapporte le cas d'un enfant de 8 ans, asthmatique, qui a présenté un épisode psychotique bref après un traitement par prednisone per os. Les premiers signes présentés étaient une hyperactivité avec agressivité et bizarrerie après deux jours de traitement. L'épisode a été rapidement résolutif après l'interruption de la corticothérapie (41) associé à la prescription de diazepam per os.

Selon De Carvalho, les effets secondaires psychiques des corticoïdes chez les enfants s'inscrivent le plus souvent dans le cours de pathologies chroniques, elles-mêmes associées à des troubles anxieux et comportementaux (42).

Les auteurs soulignent l'importance d'identifier chez les enfants les troubles cortico-induits du fait de leurs conséquences sur la vie affective, sociale et scolaire de l'enfant.

8.2 Cas particulier de la femme enceinte

Des précautions seraient à prendre chez la femme enceinte.

Johnson a rapporté le cas d'une femme qui a présenté une psychose gravidique induite par les corticoïdes (81).

9. Déterminisme des effets psychiques secondaires

Les données sont souvent contradictoires.

Les troubles psychiques observés au cours d'un traitement par corticoïdes sont habituellement considérés comme plus fréquents chez la femme de 40 à 50 ans avec

des posologies élevées, mais il ne semble pas exister de réels facteurs prédictifs de décompensation psychiatrique.

9.1 Molécule administrée

Des décompensations psychiques ont été décrites pour tous les corticoïdes utilisés, qu'ils soient naturels ou de synthèse (42)(82)(109).

L'ACTH, la cortisone et la prednisone sont les trois produits les plus incriminés, mais ils sont également les plus prescrits (42).

L'effet psychostimulant général semble toutefois plus prononcé avec la dexaméthasone et moindre avec les dérivés de la prédnisolone (82)(115), ce qui serait confirmé par les études électroencéphalographiques de Watanabe (154).

La bétaméthasone est considérée comme mieux tolérée, bien que des symptômes psychotiques aient été rapportés (142).

En revanche, pour Seifritz, la survenue d'effets secondaires psychiatriques est plus fréquente avec les glucocorticoïdes de synthèse (125).

Seifritz rapporte l'histoire d'une femme de 48 ans substituée par cortisone après une surrénalectomie bilatérale dans le cadre d'un syndrome de Cushing. L'existence de poussées hypertensives a amené l'équipe à remplacer la cortisone par de la prednisone. En quelques mois, la patiente a développé un état dépressif majeur sévère avec symptôme psychotique. Le retour à la molécule initiale a permis une régression rapide, totale et définitive de la symptomatologie.

Dans une étude de Fauchais (57), la fréquence des complications psychiatriques de la corticothérapie chez 126 sujets de plus de 65 ans présentant une maladie de Horton est trois fois supérieure sous traitement par prednisone que sous prednisolone (28% vs 8,7%, $p = 0,004$), alors que les prescriptions initiales de prednisone et de prednisolone étaient identiques à la fois en ce qui concerne les posologies quotidiennes et la durée du traitement d'attaque.

Le traitement par prednisone exposerait le sujet âgé à des effets indésirables psychiques plus sévères, vraisemblablement en raison de sa meilleure biodisponibilité (15)(72).

En revanche, le type de molécules prescrites n'est pas reconnu comme un facteur de risque pour d'autres auteurs (20)(23)(34).

9.2 Mode d'administration

Des manifestations psychiques indésirables ont été décrites avec toutes les voies d'administration des corticoïdes (34)(82), mais la voie générale serait le plus fréquemment à l'origine des effets secondaires.

Pour De Carvalho et Coursimaux, la voie générale est le plus souvent responsable des troubles car les doses prescrites y sont généralement plus élevées (42).

Cependant, il ne faudrait pas négliger les autres voies d'administration.

En effet, différents cas dans la littérature rapportent de troubles psychiatriques survenus après utilisation de corticoïdes inhalés chez des enfants (95), mais aussi chez des adultes (71) (116).

Enfin, les voies intra-articulaire, percutanée et par collyre sont également incriminées (39)(42).

9.3 Posologie

L'incidence des effets secondaires psychiatriques est pour la plupart des auteurs considérée comme corrélée à la posologie (4)(6)(20)(23)(32)(80)(87).

Ils considèrent généralement que la fréquence des troubles psychiatriques augmente sensiblement dès que la posologie excède 40 mg d'hydrocortisone ou 10 mg de prednisolone.

En 1972, une étude de grande envergure (13) s'est intéressé au devenir de 676 patients sans antécédent psychiatrique, traités par prednisone pour des pathologies diverses, et ce en fonction de la posologie quotidienne.

Les investigateurs ont retrouvé une augmentation statistiquement significative des perturbations psychiques, parallèle à la dose moyenne journalière de prédnisone.

Parmi l'ensemble des patients traités, 3% ont présenté une complication psychiatrique aiguë.

- Pour une posologie inférieure à 40 mg/jour, 1,3% ont présenté des complications psychiatriques.
- Entre 40 et 80 mg ce sont 4,6% des patients

- Et au delà de 80 mg, 18,4% ont présenté des troubles psychiatriques.

Une seconde revue (130) confirme que la prednisone à faibles doses (moins de 20 mg/j) ne serait statistiquement pas associée à une augmentation d'effets secondaires psychiatriques.

Pour Olsen (112), les modifications thymiques sont le seul effet systémique des corticothérapies qui soit corrélé avec le dosage ($p=.008$).

Bien que la plupart des études ne retrouve pas d'effet psychique des corticoïdes avec de faibles doses (6) (45), les effets psychiatriques peuvent concerner de faibles posologies (34)(42)(101).

Le risque de voir se développer des réactions psychotiques serait particulièrement élevé chez les sujets traités par de fortes doses de méthylprednisolone après une atteinte de la moelle épinière (147).

Enfin, la dose seuil équivalente à 40 mg/j de prednisone chez l'adulte est également retrouvée chez l'enfant et l'adolescent (154).

9.4 Durée de la prescription

Selon De Carvahlo, le délai d'apparition des troubles psychiatriques après l'instauration d'un traitement par corticoïde est variable d'un sujet à l'autre (42).

Lewis et Smith (94), dans leur revue de la littérature, rapportent une très large dispersion (1 à 210 jours) dans le délai d'apparition des troubles psychiques.

Cependant les décompensations sont majoritairement précoces (11 jours en moyenne) :

- 39 % dès la première semaine,
- 62 % avant la fin de la deuxième,
- 89 % pendant les six premières semaines de traitement par corticoïdes.

Les complications surviennent généralement après 1 mois de traitement, mais peuvent être retrouvées plus précocement, dès la première semaine (74)(105)(148) voire même pendant les trois premiers jours (107).

En moyenne pour Assaf (4), les complications psychiques de la corticothérapie débutent durant les 6 premiers jours.

Pour de nombreux auteurs, la revue de la littérature ne permet pas de montrer une relation significative entre la durée de prescription et l'apparition des symptômes psychiatriques (82).

9.5 Associations médicamenteuses

Certaines associations potentialisent la survenue de troubles psychiques

- dérivés de l'ergot de seigle, dopaminomimétiques (59)
- psychostimulants
- antidépresseurs tricycliques

9.6 Terrain

Si l'incidence des troubles demeure essentiellement liée à la posologie, les facteurs de personnalité et les antécédents prémorbides sont diversement appréciés selon les auteurs (105)(115)

A. Sexe

Les femmes sont sur-représentées (58 %) dans les différentes études publiées (4)(42)(94)(110).

Mais les femmes sont également, d'une façon générale, plus exposée que les hommes à la survenue de troubles anxieux et thymiques (127).

La prépondérance des études montrant un plus grand risque pour les femmes pourrait être également dû au fait que les maladies qui nécessitent une corticothérapie sont plus fréquentes chez les femmes (94).

Pour Naber, il n'y a pas de différence significative en fonction du sexe (107).

B. Antécédents psychiatriques ou de corticothérapie

Dans la revue de la littérature de Lewis et Smith, 17% des sujets ont des antécédents psychiatriques avérés et 52% une personnalité pathologique.

Des antécédents psychiatriques personnels (67) ou familiaux constituent pour certains un facteur de risque accru, d'autres travaux plus récents ne confirment pas cette hypothèse (4)(82)(148).

Pour de Carvalho, la plupart des études, bien que limitées par leurs biais méthodologiques, semblent s'opposer à l'idée commune d'une contre-indication à la corticothérapie sur un terrain psychiatrique (42).

Pour plusieurs auteurs, une décompensation psychique antérieure induite par les corticoïdes n'est pas une contre-indication absolue à une nouvelle corticothérapie (42)(73)(82)(94).

Cependant, de nombreux auteurs insistent sur l'attention particulière que le clinicien devra porter en cas de corticothérapie à forte dose ou durable chez les malades ayant des antécédents de trouble panique, de trouble bipolaire ou de bouffée délirante (42)(127).

C. Age

D'après Lewis et Smith, l'âge n'est pas un facteur de risque pour le développement d'un syndrome psychiatrique au cours d'une corticothérapie (94).

Cette notion est confirmée par De Carvalho et Coursimau, pour qui, tous les âges sont représentés, la distribution étant sans particularité et similaire à celle des patients traités par corticoïdes (42).

Cependant, pour certains auteurs, l'incidence globale des troubles psychiatriques pendant un traitement par corticoïdes serait plus élevée chez le sujet âgé (42)(57).

Cette observation pourrait être mise en rapport avec la vulnérabilité de l'hippocampe face au processus de vieillissement (42).

Par ailleurs, selon Senon, les troubles psychiatriques sont rares chez les sujets jeunes recevant des corticoïdes, mais dans ce type de population, les filles sont également plus sensibles que les garçons (127).

D. Maladie systémique

L'incidence d'une symptomatologie psychiatrique sévère sous corticoïdes est estimée à 5 %, pour la plupart des pathologies, que ce soit les hémopathies malignes, la sclérose en plaques, les colites ulcéreuses, les maladies rhumatismales (94)(148)(155).

Pourtant, le risque de décompensation psychiatrique serait plus important lors du traitement corticoïde d'affections telles que les collagénoses et notamment le lupus érythémateux disséminé ou le pemphigus (4)(42)(94).

Denburg (45) trouve une augmentation significative de troubles de l'humeur chez les patients porteur d'un lupus érythémateux disséminé recevant 0,5 mg/jour de prednisone.

Sergent a suivi 28 patients présentant un lupus érythémateux disséminé et recevant une corticothérapie : 15 d'entre eux, soit 57 % ont présenté des troubles psychiatriques

nécessitant la réduction ou l'arrêt des corticoïdes, ainsi que la prescription d'un traitement psychotrope symptomatique (34)(82).

Dans son étude, Matsukawa (103) rapporte que 5 des 7 tentatives de suicide chez des patients souffrant de lupus érythémateux disséminé ont eu lieu durant la corticothérapie.

Pour d'autres auteurs, la fréquence des troubles psychiatriques des patients porteurs d'un lupus érythémateux disséminé traités par corticoïdes est estimée à 20 %, et ne serait pas due aux corticoïdes (77).

Mais le lupus érythémateux s'accompagne de fréquentes atteintes neurologiques centrales qui peuvent être intrinsèquement à l'origine d'une symptomatologie psychiatrique (34)(42)(57).

Dans une étude prospective portant sur 92 patients souffrants d'un lupus érythémateux disséminé et traités par corticothérapie, Chau rapporte une fréquence de trouble psychotique chez 5% des patients quelque soit la dose et la voie d'administration des corticoïdes. Par ailleurs, après avoir rappelé que la présence de l'anticorps antiribosone P pourrait être associé à l'existence d'une symptomatologie psychotique dans cette population, il rapporte que dans son étude seule l'hypoalbuminémie était corrélée significativement avec l'apparition de trouble psychotique (34).

10. Modalités de prise en charge

10.1 Modalités non spécifiques

Devant un état d'agitation, de confusion, ou délirant aigu il convient de réaliser :

- Un entretien avec l'entourage du patient afin de rechercher :
 - ✓ Début et date de l'évolution des troubles
 - ✓ Des antécédents médicaux et psychiatriques
 - ✓ L'existence d'un traitement pris de manière régulière ou occasionnelle
 - ✓ Une prise de toxiques
- Un entretien avec le patient
 - ✓ L'environnement doit être le plus calme possible
 - ✓ Il convient de s'adresser au patient calmement
 - ✓ L'attitude doit être empathique
- Un examen clinique
 - ✓ Il doit être complet et rigoureux, appareil par appareil
 - ✓ Il doit être conduit avec l'idée que l'étiologie est organique, et qu'il s'agit le plus souvent d'une urgence nécessitant un geste thérapeutique immédiat en milieu spécialisé
- Un bilan paraclinique en urgence comprenant au minimum :

Numération Formule Sanguine (NFS), VS, créatinine, urée, calcémie, glycémie capillaire, ionogramme sanguin, alcoolémie, recherche de toxiques (sang et urines), radiographie de thorax, électrocardiogramme, oxymétrie de pouls, prise de température et selon le contexte

hémocultures, mesure de monoxyde de carbone dans l'air expiré,
ponction lombaire, électroencéphalogramme, scanner cérébral

Que ce soit aux urgences, au domicile du patient, ou dans un service d'hospitalisation, le médecin devant une confusion mentale ou un état d'agitation, devra préciser le but de sa présence, se montrer avant tout rassurant, disponible et savoir prendre son temps. Aux urgences, il faut isoler le patient au calme, dans une pièce éclairée, permettant une surveillance continue.

Lorsque l'agitation et l'angoisse sont trop intenses et ne cèdent pas, il faudra soulager le patient par un traitement sédatif, qui facilite également l'examen clinique.

La sédation pharmacologique est préférable à une contrainte physique qui peut majorer les troubles du comportement.

L'hospitalisation en milieu spécialisé peut être nécessaire devant un risque de passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif.

Plusieurs arguments peuvent être retenus en faveur de l'imputabilité iatrogénique (113) :

- Relation temporelle entre la survenue des manifestations psychiatriques et la prise de corticoïdes
- Examen clinique normal
- Examens paracliniques normaux

- Résolution rapide de l'épisode avec retour à l'état antérieur et critique de l'épisode à l'arrêt du traitement
- Absence d'antécédents psychiatriques
- Absence d'arguments en faveur d'une autre étiologie pouvant expliquer la survenue d'un syndrome psychiatrique

10.2 Spécificité de la prise en charge

Stratégies thérapeutiques envisageables

Elles sont à discuter en fonction de la gravité et l'évolution des manifestations psychiatriques, de la sévérité de la pathologie initialement traitée et de l'existence ou non d'alternatives thérapeutiques à la corticothérapie.

La prise en charge des troubles psychiques implique une action coordonnée de la part du somaticien et du psychiatre de liaison dans l'appréciation des antécédents psychiatriques du malade, le recueil des symptômes d'alerte et la détermination d'une conduite à tenir (50).

A. Arrêt de la corticothérapie

C'est la première mesure à réaliser, bien qu'elle soit souvent difficile à mettre en œuvre dans le cas de pathologies requérant une corticothérapie.

B. Réduction progressive des doses de corticoïdes (26)(57)(82)

La diminution de la posologie doit être discutée, bien qu'elle soit rarement possible dans la réalité (4).

La plupart des perturbations psychiques cortico-induites d'intensité modérées disparaissent le plus souvent après diminution ou arrêt de la corticothérapie (23)(42).

Pour Brown (19), le traitement des troubles psychiatriques induits par corticothérapie doit débiter par une réduction ou une interruption des doses en évitant autant que faire ce peut l'association à d'autres thérapeutiques ayant leurs propres effets secondaires.

C. Fractionnement des doses

Certains auteurs proposent de donner les corticoïdes un jour sur deux et le matin afin de reproduire le rythme nyctéméral et de limiter les troubles du sommeil (42).

D. Recours à des thérapeutiques alternatives

Brown (19), préconise également le recours à des thérapeutiques alternatives aux corticoïdes dans le traitement de certaines maladies inflammatoires (exemple : méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde).

E. Mise en place simultanée d'un traitement psychotrope.

Les formes sévères nécessitent un traitement spécifique. Ainsi, pour de nombreux auteurs, le traitement est avant tout symptomatique (20)(23)(57).

Il existe peu de données dans la littérature, concernant l'efficacité des traitements (lithium, neuroleptique, électroconvulsivothérapie). (21)

a. Anxiolytiques (57)

Le recours aux anxiolytiques est préconisé dans les formes à composantes anxieuses

- Benzodiazépines
- Hydroxyzine (Atarax®)

b. Neuroleptiques

Ils sont le traitement de choix ou en tout cas le plus fréquemment prescrit.

Ils sont indiqués en première intention pour les formes délirantes, mais aussi pour les formes à composante thymique (42).

- formes délirantes

- ✓ Neuroleptiques classiques

Les phénotiazines sont les plus fréquemment cités (4)(42)

- Chlorpromazine (Largactil®) (57)
- Thioridazine (Melleril®) (26)
- Cyaménazine (Tercian®) (57)

Mais aussi :

Halopéridol (Haldol®) (35), flupentixol (Fluanxol®), pimozide (Orap®), zuclopenthixol (Clopixol®)

- ✓ Neuroleptiques atypiques ou antipsychotiques

Ils présentent l'avantage d'une meilleure tolérance clinique.

- Risperidone (Risperdal®) (127).
- Olanzapine (Zyprexa®) (21)(70).

- Formes à composante thymique (42)

Brown (21) rapporte le cas d'une jeune femme de 21 ans traitée depuis 3 mois par une dose journalière de 30 mg de prednisolone pour un asthme sévère et chez qui des variations sévères de l'humeur avec idées suicidaire ont été traitées de façon efficace par 2,5 mg d'olanzapine le soir.

c. Thymorégulateurs (144)

- Lithium

Téao (144) rapporte le cas de deux femmes de 24 et 66 ans ayant présenté un épisode dépressif lors d'un traitement par prednisone. La première était traitée par 40 mg/j de prednisone pour une sclérose en plaque et la seconde à la dose de 50 mg/j pour une périartérite noueuse. L'auteur rapporte une amélioration thymique avec un traitement de 600 mg/j de lithium pour la première et 300 mg/j pour la seconde. Il note également l'absence de rechute après arrêt de la lithothérapie malgré la poursuite de la corticothérapie à doses plus faibles (20 mg/j dans le premier cas et 35 mg/j dans le dernier). Dans le premier cas, il rapporte une rechute au plan thymique après arrêt de la lithothérapie jugulée par la reprise de lithium, sans rechute après un nouvel arrêt du lithium.

Les modalités d'initiation et de surveillance de la lithothérapie ne présentent pas d'autres caractères particuliers que ceux utilisés dans les troubles bipolaires.

- Carbamazépine (Tégréto[®])

Elle est proposée dans le traitement des troubles de l'humeur cortico-induits chez des patients présentant une contre-indication au traitement par lithium (57)(144)(153).

Wada (153) rapporte le cas d'une jeune femme de 19 ans sans antécédents personnels ou familiaux psychiatriques ayant présenté alternativement des troubles maniaques puis dépressifs lors du traitement initial, puis des rechutes, d'un syndrome néphrotique traité par méthylprednisolone. Après plusieurs traitements psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, benzodiazepines) peu efficaces, un traitement par carbamazépine à la dose de 300 mg/j augmenté à 600 mg en deux semaines a permis une amélioration thymique sans nouvelle décompensation psychiatrique malgré la réintroduction des corticoïdes.

En revanche, la carbamazépine est à éviter pour certains (19) du fait de son interférence avec le métabolisme de certains corticostéroïdes.

- Valpromide (Dépamide®) (127), Valproate de sodium (1)(98)

Ils sont également proposés en cas de contre-indication au lithium.

d. Antidépresseurs

Pour la plupart des auteurs, le recours aux antidépresseurs est à proscrire (148).

Les antidépresseurs seraient inefficaces, voire délétères, surtout les antidépresseurs tricycliques (41)(42)(73)(94).

- Lewis et Smith (94), ont rapporté le cas de 6 patients ayant reçu des antidépresseurs tricycliques dans le cadre de troubles dépressifs cortico-induit et où l'état d'aucun ne se serait amélioré.

- Hall (73) fait état d'une aggravation des troubles (agitation, trouble psychotique, difficulté de concentration) chez 4 de leurs patients, amélioré par l'arrêt du traitement tricyclique et l'introduction de neuroleptiques.

Pour Brown (19), au vu du peu de données concernant l'efficacité des antidépresseurs dans les syndromes dépressifs chez les patients bénéficiant d'une corticothérapie, les antidépresseurs doivent être évités en première intention.

En revanche, s'ils doivent être prescrits, ils préconisent la prescription d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (exemple : fluoxétine (Prozac®) 20 mg/jour) plutôt que le recours aux antidépresseurs tricycliques.

F. Sismothérapie

Pour Fricchione, la sismothérapie est indiquée dans les formes majeures en seconde intention en cas de résistance aux neuroleptiques (61).

Lewis et Smith (94) rapportent une amélioration clinique pour tous les sujets traités par électroconvulsivothérapie.

G. Hospitalisation

La prise en charge thérapeutique des formes sévères peut nécessiter une hospitalisation de courte durée avec un suivi psychiatrique.

L'hospitalisation en milieu psychiatrique est parfois nécessaire (26)(57).

11. Prévention

Plusieurs principes ont été proposés bien qu'il n'existe pas de facteur prédictif clairement définis.

11.1 Posologie minimale efficace

Le seul consensus portant sur la prévention des troubles psychiques induits par la corticothérapie concerne la posologie du traitement.

La posologie minimale efficace doit être recherchée, les décompensations psychiques étant unanimement décrites comme doses dépendantes (32)(42)

11.2 Fractionnement journalier des doses

Glynne-Jones a suggéré l'idée d'un fractionnement des doses quotidiennes en s'inspirant de l'histoire d'une jeune patiente (maladie de Hodgkin) ayant présenté un épisode délirant aigu, après administration par erreur, en prise unique de son traitement par prednisolone, qu'elle prenait habituellement en quatre fois. Le fractionnement des doses s'est accompagné d'une rétrocession de la symptomatologie psychique sans rechute ultérieure. Mais cette idée n'a pas été approfondie (42).

11.3 Prescription d'un traitement alterné

La prescription d'un traitement alterné, avec prise de corticoïdes un jour sur deux a été proposée par Sharfstein qui s'est inspiré du cas d'un homme de 44 ans, traité par

prednisone à la dose de 60 mg un jour sur deux, pour une granulomatose de Wegener. Le jour où il prenait son traitement, sa famille rapportait une hyperactivité, le jour suivant, il devenait calme et même asthénique (128).

11.4 Utilisation de psychotropes

Certains auteurs ont préconisé une prévention des manifestations psychiques liées à l'administration de très fortes doses de corticoïdes par la prescription de psychotropes : Chlorpromazine (largactil®) (10), Valproate de Sodium (Dépakine®) (1).

Pour certains auteurs, un traitement préventif par lithium peut être proposé lorsque la reprise d'une corticothérapie est nécessaire chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques lors de corticothérapies antérieures(56)(148).

Pour Falck (56), le lithium serait intéressant chez les patients ayant des antécédents psychiatriques cortico-induits ou ceux dont le terrain est particulièrement à risque.

Falk (56) a rapporté le cas de 27 patients traités pour un lupus érythémateux disséminé, n'ayant pas présentés de troubles sévères de l'humeur sous corticoïdes alors qu'ils étaient traités par carbonate de lithium. En revanche parmi 44 patients ne recevant pas de lithium et traités pour la même maladie, 6 auraient présenté un état maniaque ou dépressif avec signes psychotiques.

En pratique un tel traitement est rarement utilisé. Il ne peut être que l'objet d'une décision consensuelle, d'autant que les antécédents de troubles psychiatriques au décours d'une corticothérapie ne serait pas un facteur de risque de récurrence (4).

11.5 Information au patient

Dans une étude portant sur des sujets soumis à une corticothérapie orale pendant 5 ans, Reckart rapporte que dans plus de 80% des cas, les patients n'avaient pas été informés des risques de survenue d'effets secondaires psychiques(117).

Pour Brown (19), tous les patients devant bénéficier d'une corticothérapie systémique doivent être avertis de l'existence de possibles effets secondaires incluant des modifications comportementales.

Pour les mêmes auteurs, en raison du délai d'apparition rapide des effets collatéraux, les patients sous corticothérapie doivent bénéficier d'une consultation dans la semaine suivant l'institution du traitement, consultation au cours de laquelle les troubles de l'humeur devraient être recherchés au même titre que les effets aduerses somatiques.

11.6 Cas du sujet âgé ou fragilisé

Certains auteurs proposent une adaptation de la posologie des doses d'attaque avec une réduction des doses chez les sujets fragiles ou très âgés (32).

12. Evolution

L'évolution spontanée est favorable en quelques semaines (90 % des sujets verraient les troubles régresser pour disparaître en 6 semaines), mais pour Vanelle, environ 3 à 4% des individus présentent une évolution continue ou récurrente (82)(148).

Selon De Carvahlo (42) :

- 93% des patients obtiennent une guérison complète
- 4% s'améliorent incomplètement et voient leur symptomatologie perdurer
- 3% des formes sévères se compliquent d'un passage à l'acte suicidaire

Enfin, Fauchais (57) fait état dans son étude, de 2 situations où l'intensité des troubles aurait favorisé l'institutionnalisation.

13. Résumé

Les corticoïdes sont largement prescrits dans des indications très variées. Les pathologies concernées par ces indications sont fréquemment chroniques et justifient une prescription au long cours. Comme souvent ces thérapeutiques ont aussi leurs effets indésirables. Si les complications somatiques de la corticothérapie sont aujourd'hui assez bien connues, il en est autrement des complications psychiatriques. Bien que la survenue de complications psychopathologiques soit unanimement reconnue, les publications sur le sujet sont peu fréquentes. De plus, les résultats de ces études font souvent l'objet de controverses, due en partie à la variabilité des paramètres méthodologiques utilisés.

Néanmoins, certaines données de la littérature font l'objet d'un consensus. Elles concernent :

- La fréquence de survenue d'effets psychiatriques. Les signes mineurs surviennent dans environ 75% des cas. Ils ont été repérés initialement par différents auteurs comme le reflet d'une imprégnation correcte au traitement. Ils peuvent aller d'un sentiment d'aisance et de facilité ressenti par le sujet à un état de subexcitation psychique. Une majoration des signes d'imprégnation

peut laisser craindre la survenue de la complication majeure : la psychose cortisonique.

- L'expression des complications psychiatriques. Elle est polymorphe d'expression variable sur le plan de la sémiologie, mais aussi de l'intensité. Les troubles de l'humeur seraient prédominants et les études les plus récentes vont dans le sens d'une prépondérance des symptômes maniaques.
- La posologie de la corticothérapie. S'il ne se dégage pas de consensus quant à la molécule administrée, le mode d'administration, la durée de la prescription, l'incidence des effets secondaires psychiatriques est pour la plupart des auteurs corrélée à la posologie. Ils considèrent que le risque augmenterait au delà de 40 mg d'hydrocortisone ou 10 mg de prednisolone par jour.
- Le terrain. Les femmes seraient plus souvent atteintes et le risque serait plus important dans certaines affections telles que les collagénoses. En revanche, ni l'âge, ni les antécédents psychiatriques, ni les antécédents de troubles psychiatriques cortico-induits ne semblent représentés une contre-indication à la prescription de corticoïdes. Une surveillance particulière à la recherche de symptômes d'alarmes est pourtant préconisée.
- L'existence de troubles cognitifs. Si l'euphorie et la tachypsychie sont probablement responsables d'une certaine distractibilité, les troubles mnésiques pourraient être liés à une atteinte de l'hippocampe.
- L'information au patient. Pour plusieurs auteurs, tous les patients bénéficiant d'une corticothérapie devraient être avertis de l'existence de possibles effets secondaires psychiatriques et cognitifs.
- La recherche d'une étiologie organique devant un tableau d'agitation, de confusion ou délirant, avant d'évoquer une complication iatrogène.

Concernant le traitement des troubles psychiatriques induits par la corticothérapie, la réduction voire l'arrêt du traitement est la première mesure à réaliser. Ces mesures permettent dans la grande majorité des cas la disparition de la symptomatologie psychiatrique. Cependant, l'interruption de la corticothérapie dans le cadre de pathologies chroniques évoluant au long cours est souvent impossible. Dans les formes plus sévères un traitement symptomatique doit être débuté.

CONCLUSION

En nous intéressant aux manifestations neuropsychiatriques survenant au cours des corticothérapies et des syndromes de Cushing, nous avons comme a priori de retrouver des données abondantes et bien codifiées sur le sujet.

Cet a priori reposait sur au moins deux idées :

- La première tenait au fait que ces troubles ont été décrits de longue date.
- La seconde du fait qu'ils sont unanimement rapportés comme fréquents par les psychiatres comme par les endocrinologues.

Pourtant, à l'issue de cette brève revue de la littérature, les données concernant ces troubles nous sont apparues comme limitées, et ce pour plusieurs raisons :

- Les publications sur le sujet sont souvent anciennes.
- Dans les publications les plus récentes, les données, et particulièrement les données épidémiologiques, sont fondées sur des sources également plus anciennes. C'est pourquoi il nous a été parfois difficile de conclure en terme d'estimation de la fréquence des troubles neuropsychiatriques au cours des hypercorticismes. Les données les plus anciennes et les plus rapportées dans les publications ne prennent pas en compte des paramètres comme les progrès thérapeutiques ou les critères diagnostiques actuels.

Par ailleurs, les données qu'elles soient épidémiologiques, cliniques ou thérapeutiques, sont souvent peu critiquées.

L'usage des antidépresseurs tricycliques en est un bon exemple. En effet, au travers de la littérature, il conviendrait de ne pas les prescrire en première intention dans les épisodes dépressifs survenant au cours des corticothérapies. Pourtant cette contre

indication relative trouve son origine dans des publications anciennes et reposant sur un faible nombre de cas.

- Les cas uniques sont fréquents et, s'ils sont de toute évidence importants pour mieux comprendre ces troubles, ils ne permettent en aucun cas d'en tirer des conclusions plus générales.

Les limites des travaux portant sur le sujet sont également d'ordre méthodologique.

En effet :

- Les études portent le plus souvent sur de petites séries.
- Il existe un manque de cohérence entre les différents travaux, puisque les études récentes font appel à des outils validés et standardisés, ce qui n'était pas le cas des études plus anciennes. Ainsi nous pouvons regretter le manque d'uniformité dans les critères diagnostiques utilisés, mais aussi dans la terminologie employée. A titre d'exemple, les termes d'états dépressifs, de syndromes anxio-dépressifs, de troubles dépressifs, d'épisodes dépressifs majeurs sont souvent utilisés sans distinction. Il nous a été également difficile de faire la distinction entre ce qui relevait d'un symptôme évoluant pour son propre compte et ce qui pouvait être un symptôme rattaché à un regroupement syndromique. C'est le cas, par exemple, de l'irritabilité ou de l'anxiété.
- Enfin, nous nous sommes interrogés sur les biais liés au recrutement dans les études. En effet, dans certaines études sont inclus sans distinction, des patients sans antécédent psychiatrique et des patients aux antécédents d'affections unipolaires ou bipolaires.

Les données évolutives sont également peu abondantes. On peut s'étonner d'ailleurs, à la lecture de la loi du 4 mars 2002, que les questions concernant l'information au patient sur les risques psychiatriques de la corticothérapie soient si rarement évoquées.

Les hypothèses étiopathogéniques des troubles psychiatriques des hypercorticismes sont nombreuses et aucune à l'heure actuelle n'est prévalente.

Nous pouvons pourtant nous étonner de remarquer que l'hypothèse d'une comorbidité entre deux pathologies distinctes, la maladie dépressive et le syndrome de Cushing n'est que rarement évoqué.

La question d'un continuum syndromique dans les manifestations psychiatriques des hypercorticismes a été soulignée. Pourtant on peut se demander, s'il n'existerait pas schématiquement deux grandes formes de ces manifestations :

- la première correspondrait à ce que certains auteurs définissent comme une imprégnation normale aux corticoïdes.
- la seconde ne serait elle pas la décompensation d'un trouble psychiatrique sous jacent révélé par la prise de corticoïdes ?

Dans la première hypothèse, il s'agirait d'une imprégnation « normale », et elle pourrait être la résultante d'une interaction entre le cortisol et les différents neuromédiateurs.

Dans la seconde, l'apparition d'une pathologie psychiatrique relèverait d'autres interactions dont les mécanismes intimes ne sont pas élucidés.

Enfin, nous pouvons nous questionner sur ce qu'il en est de la vulnérabilité à la dépression ou à la maladie bipolaire ?

De nombreuses questions restent en suspens. Ainsi, la question des troubles neuropsychiatriques survenant aux cours des corticothérapies sur les terrains de maladies comme la sclérose en plaques ou le lupus érythémateux disséminé fait souvent abstraction du vécu psychopathologique de ces affections chroniques ou de la dimension iatrogénique de ces maladies.

Au regard de ces différentes limites, nous regrettons l'absence d'études prospectives randomisées de grandes envergures, qui sans doute permettraient, d'une part une meilleure connaissance de ces troubles et d'autre part de proposer au patient une prise en charge plus spécifique.

Cependant, à l'issue de ce travail, nous pouvons retenir plusieurs éléments significatifs :

Les manifestations neuropsychiatriques des hypercorticismes sont fréquentes. Elles sont très polymorphes, touchant aussi bien l'affectivité que les fonctions cognitives. Elles n'ont pas de trait symptomatique spécifique et leur gravité est variable, allant de formes modérées à des atteintes psychiatriques parfois très sévères pouvant représenter un risque vital.

Les troubles thymiques sont les manifestations psychiques les plus fréquentes des hypercorticismes.

Les syndromes dépressifs sont retrouvés majoritairement au cours de l'évolution des syndromes de Cushing. Les épisodes hypomaniaques ou maniaques seraient plus fréquents au cours des corticothérapies, au moins lors de cures courtes, les troubles dépressifs restant plus fréquemment retrouvés lors de cures prolongées.

Au regard de la littérature, le meilleur traitement des troubles psychiques survenant au cours des hypercorticismes serait la prise en charge du désordre hormonal lors de la maladie de Cushing, et l'arrêt ou la réduction de la posologie lors des corticothérapies.

Enfin, pour conclure, nous rappellerons que les relations entre les pathologies endocriniennes et les troubles psychiques sont encore source de nombreuses questions.

L'axe hippocampo-hypothalamo-hypophysio-surrénalien est le sujet de nombreuses recherches sur le stress et les mécanismes adaptatifs mis en jeu, l'anxiété, la dépression, les phénomènes de plasticité neuronale, la mémoire.

Par ailleurs, les glucocorticoïdes et la régulation de leur synthèse occupent une part importante de l'approche psychobiologique de la dépression, comme en témoigne une série d'études faisant état de l'amélioration de syndromes dépressifs avec des traitements anticortisoliques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBAS A., STYRA R.
Valproate prophylaxis against steroid induced psychosis.
Can J Psychiat, 1994, 39 (3), p. 188-189.
2. ARANA G.W., ROSS J.B., ORNSTEEN M.
The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry.
Arch Gen Psychiatry, 1985, 42, p. 1193-1204.
3. ARNALDI G., ANGELI A., ATKINSON A.B. et al.
Diagnosis and complications of Cushing's syndrome : a consensus statement.
J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (12),p. 5593-5602.
4. ASSAF E., LEMONNIER E., ALLILAIRE J.F.
Bouffée délirante aiguë sous corticothérapie : à propos d'un cas.
Annales Médico-Psychologiques, 1998, 156 (7), p. 502-504.
5. BEAR M.F., CONNORS B.W., PARADISO M.A.
Neurosciences à la découverte du cerveau.
Edition Pradel, 1997, 654 p.
6. BENDER B.G., LERNER J.A., KOLLASCH E.
Mood and memory changes in asthmatic children receiving corticosteroids.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1988, 27, p. 720-725.
7. BERTHERAT J.
Corticothérapie et fonction surrénalienne.
Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition, 10-015-A-20, 2002, 6p.
8. BHAGWAGAR Z., HAFIZI S., COWEN P.J.
Increase in Concentration of Waking Salivary Cortisol in Recovered Patients
With Depression.
Am J Psychiatry, 2003, 160 (10), p. 1890-1891.
9. BIOLA A., PALLARDY M.
Mode d'action des glucocorticoïdes.
Presse médicale, 2000, 29 (4), p. 215-223.
10. BLOCH M., GUR E., SHALEV A.
Chlorpromazine prophylaxis of steroid-induced psychosis.
Gen Hosp Psychiat, 1994, 16 (1), p. 42-44.
11. BOISACQ-SCHEPENS N., CROMMELINCK M.
Les conduites émotionnelles.
In :Neuro-Psycho-Physiologie.
Paris, Masson, 1996, p. 85-102.
12. BORSON-CHAZOT F., SASSOLAS S.
Complications neuropsychiatriques des hypercorticismes.
Inform Psychiat, 1996, 72 (1), p. 47-52.

13. Boston Collaborative Drug Surveillance Program.
Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage.
Clin Pharmacol Ther 1972, 13, p. 694-698.
14. BOURDEAU I., BARD C., NOEL B., et al.
Loss of Brain Volume in Endogenous Cushing's Syndrome and Its Reversibility after Correction of hypercortisolism.
The Journal of Clinical endocrinology & Metabolism, 2002, 87 (5), p. 1949-1954.
15. BRION N., GUILLEVIN L., LE PARC J.M.
La corticothérapie en pratique.
Paris, Masson, 1998, 376 p.
16. BRION N., PIBAROT M., ATIENZA P., et al.
Pharmacocinétique comparée de la prednisone et du méthylsulfate de prednisolone après administration orale.
Presse Med, 1988, 17, p. 569-571.
17. BRODY S.
Psychiatric observations in patients treated with cortisone and ACTH.
Psychosom Med, 1952, 14, p. 94-103.
18. BROWN E.S.
Chemical dependence involving glucocorticoids.
Ann Clin Psychiatry, 1997, (3), p. 185-187.
19. BROWN E.S., CHANDLER P.A.
Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy.
Primary Care Companion J Clin Psychiatry, 2001, 3 (1), p. 17-21.
20. BROWN E.S., KHAN D.A., NEJTEK V.A.
The psychiatric side effects of corticosteroids.
Ann Allergy Asthma Immunol, 1999, 83 (6 Pt 1), p. 495-503 quiz 503-504.
21. BROWN E.S., KHAN D.A., SUPPES T.
Treatment of corticosteroid-induced mood changes with olanzapine [Letter].
Am. J. Psychiatry, 1999, 156 (6), p. 968.
22. BROWN E.S., RUSH A.J., MAC EWEN B.S.
Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids : Implications for mood disorders.
Neuropsychopharmacology, 1999, 21, p. 474-484.
23. BROWN E.S., SUPPES T.
Mood symptoms during corticosteroid therapy : a review.
Harv Res Psychiatry, 1998, 5 (5), p. 239-256.
24. BROWN E.S., VARGHESE F.P., Mac EWEN B.S.
Association of Depression with Medical Illness : Does Cortisol Play a Role ?
Biol Psychiatry, 2004, 55, p. 1-9.

25. BROWN E.S., WOOLSTON D.J., FROL A., et al.
Hippocampal volume, streptocopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy.
Biol Psychiatry, 2004, 55, p. 538-545.
26. CACOUB P., DELACROIX I., GATEL A., et al.
Les complications de la corticothérapie.
Concours médical, 1996, 118 (36-37), p. 2588-2593.
27. CALFA G., KADEMIAN S., CESCHIN D., et al.
Characterization and functional significance of glucocorticoid receptors in patients with major depression : modulation by antidepressant treatment.
Psychoneuroendocrinology, 2003, 28, p. 687-701.
28. CAMPBELL K.M., SCHUBERT D.S.P.
Delirium after cessation of glucocorticoid therapy.
Gen Hosp Psychiatry, 1991, 13, p. 270-272.
29. CAMPBELL S., MARRIOTT M., NAHMIAS C.
Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression : a Meta-Analysis.
Am J Psychiatry, 2004, 161, p. 598-607.
30. CARROL B.J., FEINBERG M., GREDEN J.F., et al.
A Specific Laboratory Test for the Diagnosis of Melancholia.
Arch Gen Psychiatry, 1981, 38, p. 15-22.
31. CHABRE O., BERTHERAT J.
Diagnostic d'un syndrome de Cushing ACTH-dépendant.
Médecine Clinique endocrinologie & diabète décembre, 2003, p. 70-76.
32. CHAGNON A.
Complications psychiatriques de la corticothérapie.
Concours Médical, 2002, 39, p. 2553-2554.
33. CHAST F.
Histoire de la corticothérapie.
In : *Corticoïdes et corticothérapie*
Ed.Hermann, 1997, p. 1-5.
34. CHAU S.Y., MOK C.C.
Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythemathosus.
Neurology, 2003, 61 (1), p. 104-107.
35. CHENG S.K., TSANG J.S., KU KH., et al.
Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SRAS) during the acute treatment phase : a serie of 10 cases.
Br J Psychiatry, 2004, 189, p. 359-360.

36. CLARK L.D., BAUER W., COBB S.
Preliminary observations on mental disturbances occurring inpatients under therapy with cortisone or ACTH.
Engl J Med, 1952, 246, p. 205-216.
37. Classification internationale des Troubles Mentaux et des Troubles du Comportement (ICD-10), Organisation Mondiale de la Santé.
Masson, Paris, 1993.
38. COHEN SI.
Cushing's syndrome. A psychiatric study of twenty nine patients.
Brit J Psychiatr, 1980, 136, p. 120-124.
39. CONNET G., LENNY W.
Inhaled budesonide and behavioural disturbances.
Lancet, 1991, 338 (8767), p. 634-635.
40. CUSHING H.
The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).
Bull J Hopk Hosp, 1932, 50, p. 137-195.
41. DAWSON K.L., CARTER E.R.
A steroid-induced acute psychosis in a child with asthma.
Pediatr Pulmonol, 1998, 26, p. 362-364.
42. DE CARVALHO W., COURSIMAUX L.
Potentialités psychotropes des médicaments anti-inflammatoires.
Encéphale du praticien, 1997, 23 (HS 1), p. 49-57.
43. DELAFOSSE J.Y., REYNAUD M.
Dépression et axe corticotrope.
Perspective psy, 1997, 36 (4), p. 312-321.
44. DELAY J., BERTAGNA L., LAURAS A.
ACTH, cortisone et psychisme.
Presse Med, 1954, 62, p. 1037-1039.
45. DENBURG S.D., CARBOTTE R.M., DENBURG J.A.
Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum, 1994, 37 (7), p. 1311-1320.
46. DE QUERVAIN D.J.F., HENKE K., AERNI A. et al.
Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe.
Eur J Neurosci, 2003, 17, p. 1296-1302.

47. Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorder (DSM-IV).IVth édition.
The American Psychiatric association,
Washington, 1995.
48. Dictionnaire des sciences cognitives. Sous la direction de G. Tiberghien.
Ed Armand Colin/VUEF, 2002, 336 p.
49. DIXON R.B., CHRISTY N.P.
On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome.
Am J Med, 1980, 68, p. 224-230.
50. DOHERTY M., GARSTIN I., MAC CLELLAND R.J., et al.
A steroid stupor in a surgical ward .
Brit J Psychiat, 1991, 158, p. 125-127.
51. DORN L.D., BURGESS E.S., DUBBERT B. et al.
Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome : 'atypical' or
melancholic features.
Clin Endocrinol (Oxf), 1995, 43 (4), p. 433-442.
52. DORN L.D., BURGESS E.S., FRIEDMAN T.C., et al.
The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after
correction of hypercortisolism.
J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82 (3), p. 912-919.
53. DRIGAN R., SPIRITO A., GELBER R.D.
Behavioural effects of corticosteroids in children with acute lymphoblastic
leukemia.
Med Pediatr Oncol, 1992, 20, p. 13-21.
54. DUBRET G. , COUSIN F.R.
Système limbique.
In : Eléments d'anatomie et de physiologie du système nerveux central.
Flammarion médecine-science, 1985, p. 123-144.
55. DUVAL F.
Endocrinologie et psychiatrie.
Encycl Méd Chir, Psychiatrie, 37-640-A-10, 2003, 28 p.
56. FALK W.E., MAHNKE M.W., POSKANZER D.C.
Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis.
J Am Med Assoc, 1979, 241, p. S1011-1012.
57. FAUCHAIS A.L., BOIVIN V., HACHULLA E., et al.
Complications psychiatriques de la corticothérapie chez le sujet âgé de plus de 65
ans traité pour maladie de Horton.
Rev Med Interne, 2002, 23 (10) p. 828-833.

58. FAVA G.A., BOSCARO M., FALLO F., SONINO N.
Clinical correlates of major depression in Cushing's disease.
The Endocrine Society, 77th annual meeting, 1995, P2, p.168.
59. FISHER G., PELONERO A.L., FERGUSON C.
Mania precipitated by prednisone and bromocriptine.
Gen Hosp Psychiat, 1991, 13 (5), p. 345-346.
60. FORGET H., LACROIX A., COHEN H.
Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome.
Psychoneuroendocrinology, 2002, 27, p. 367-383.
61. FRICCHIONE G., AYYALA M., HOLMES V.F.
Steroid withdrawal psychiatric syndromes.
Ann. Clin. Psychiatry, 1989, 1(2), p.99-108.
62. FRIEDMAN T.C., GARCIA-BORREGUERO D., AKUET C.N., et al.
Decreased delta-sleep and plasma delta-sleep inducing peptide in patients with Cushing's syndrome.
Neuroendocrinology, 1994, 60, p. 626-634.
63. GALINOWSKI A., CANCEIL O.
Facteurs neurobiologiques de risque.
In : Aspects évolutifs de la dépression, sous la direction de Lempérière T.
Paris : Masson, 1996, p 51-73.
64. GALINOWSKI A., LOO H.
Biologie du stress.
Annales Médico Psychologiques, 2003, 161, p. 797- 803.
65. GALLARDA T.
Stress, dépression et troubles cognitifs.
In : Stress, pathologies et immunité sous la direction de THURIN JM.,
BAUMANN N.
Flammarion Médecine-Science, 2003, p.125-133.
66. GENEREAU T., CABANE J.
Bénéfices des corticoïdes dans le traitement de la maladie de Horton et de la pseudopolyarthrite rhizomélique : avantages et inconvénients. Une méta-analyse.
Rev Med Interne, 1992, 13 (5), p. 387-391.
67. GERSHON E.S., HAMOVIT J., GUROFF J.J. et al.
A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal contrôle probands.
Arch Gen Psychiatry, 1982, 39 (10), p. 1157-1167.

68. GIFT A.G., WOOD R.M., CAHILL C.A.
Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease.
Int J Nurs Stud, 1989, 26, p. 281-286.
69. GOLDBERG R.L., WISE T.N.
Corticosteroid abuse revisited.
Int J psychiatry med, 1986-87, 16 (2), p.145-149.
70. GOLDMAN L.S., GOVEAS J.
Olanzapine treatment of corticosteroid-induced mood disorders.
Psychosomatics, 2002, 43 (6), p. 495-497.
71. GOLDSTEIN E.T., PRESKORN S.H.
Mania triggered by steroid nasal spray in a patient with stable bipolar disorder[Letter].
Am J Psychiatry, 1989, 146 (8), p. 1076-1077.
72. HACHULLA E., BOIVIN V., PASTUREL-MICHON U., et al.
Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis.
Clin Exp Rheumatol 2001, 19 (2), p. 171-176.
73. HALL R.C.W., POPKIN M.K., STICKNEY S.K., et al.
Presentation of the Steroid Psychoses.
J Nerv Ment Dis, 1979, 167 (4), p. 229-235.
74. HALL T.C., CHOI O.S., ABADI A., et al.
High-dose corticosteroid therapy in Hodgkin's disease and other lymphomas.
Ann Intern Med, 1967, 66, p. 1144-1153.
75. HARRIS J.C., CAREL C.A., ROSENBERG L., et al.
Intermittent high dose corticosteroid treatment in childhood cancer.
J Am Acad Child Psychiatry, 1986, 25, p. 120-124.
76. HASKETT R.F.
Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome.
Am J Psychiatr, 1985, 142, p. 911-916.
77. HAY E.M., BLACK D., HUDDY A., et al.
Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum, 1992, 35 (4), p. 411-416.
78. HAZARD J., PERLEMUTER L.
Endocrinologie
Paris, Masson, 2000, 484 p.

79. HERY F.
Interactions entre la fonction corticotrope et la transmission sérotoninergique dans le contexte de la filiation stress, anxiété et dépression.
Séminaire de psychiatrie biologique, 1999, 29, p. 5-28.
80. ISMAIL K., WESSELY S.
Psychiatric complications of corticosteroid therapy.
Br J Hosp Med, 1995, 53 (10), p. 495-499.
81. JOHNSON I.
Steroid-induced prepartum psychosis.
Br J Psychiatry, 1996, 169, p. 522-526.
82. JUGLARD G., FAVRE J.D.
Troubles psychiatriques et corticothérapie : revue de la littérature à propos d'un cas.
Synapse, 1991, 72, p. 45-53.
83. KEENAN P.A., JACOBSON M.W., SOLEYMANI R.M., et al.
Commonly used therapeutic doses of glucocorticoids impair explicit memory.
Ann NY Acad Sci, 1995, 761, p. 400-402.
84. KEENAN P.A., JACOBSON M.W., SOLEYMANI R.M., et al.
The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease.
Neurology, 1996, 47 (6), p. 1396-1402.
85. KELLY W.
Psychiatric aspects of Cushing's syndrome.
QJM, 1996, 89 (7), p. 543-551.
86. KHAN D.A., BROWN E.S., SUPPES P., et al.
Mood changes during prednisone bursts for asthma.
Am J Respir Crit Care med, 1999, 159 : A 919.
87. KLEIN J.F.
Adverse psychiatric effects of systemic glucocorticoid therapy.
Am Family Physic, 1992, 46 (5), p. 1469-1474.
88. KRIVITZKY A.
Endocrinopathies et syndromes dépressifs.
Neuro-psy, 2000, numéro-spécial, p. 52-58.
89. KRIVITZKY A.
Endocrinopathies et syndromes dépressifs.
In : Dépression et comorbidités somatiques sous la direction de Thérèse Lempérière.
Masson, 2003, p189-213.

90. LAUPIES V., TERRA J.L., MOULIN P. REMOND J.
A propos d'un cas de maladie de Cushing à révélation psychiatrique.
Nervure, 1992, 5 (2), p. 37-40.
91. LEDUC T., CLAUSTRAT B., BRUN J., et al.
Anomalies de l'axe cortico-surrénalien au cours de l'anorexie mentale.
Nervure, 1997, 10 (7), p. 17-23.
92. LEMPERIERE T.
Dépression et comorbidités somatiques.
In : *Dépression et comorbidités somatiques sous la direction de Thérèse Lempérière.*
Masson, 2003, p. 1-17.
93. LEVERENZ J.B., WILLKINSON C.W., WAMBLE M., et al.
Effect of chronique high-dose exogenous cortisol on hippocampal neuronal number in aged nonhuman primates.
J Neurosci, 1999, 19, p. 2356-2361.
94. LEWIS D.A., SMITH R.E.
Steroid induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of literature.
J Affective Disord, 1983, 5, p. 319-332.
95. LEWIS L.D., COCHRANE G.M.
Psychosis in child inhaling budesonide [Letter].
Lancet, 1983.
96. LING M.H., PERRY P.J., TSUANG M.T.
Side effects of corticosteroid therapy. Psychiatric aspects.
Arch Gen Psychiatry, 1981, 38 (4), p. 471-477.
97. LUPIEN S.J., MAC EWEN B.S.
The acute effect of corticosteroids on cognition : integration of animal and human model studies.
Brain Res Rev, 1997, 24, p. 1-27.
98. LUTTMANN R.J., FRESE A., ERFURTH A.
Corticosteroid-induced acute mania during a cluster headache episode.
Cephalalgia, 2001, 21, p. 852-854.
99. MAC EWEN B.S.
Effects of adverse experiences for brain structure and function.
Biol Psychiatry, 2000, 48, p. 721-731.
100. MAC EWEN B.S., GOULD E.A., SAKAI R.R.
Vulnérabilité de l'hippocampe aux effets protecteurs et destructeurs des glucocorticoïdes en relation avec le stress.
Br J Psychiatr, 1992, 160 (suppl 15), p. 18-23.

101. MAC KEY S., EISNDRATH S.
Adverse reaction to dental corticosteroids.
Gen. Dentist, 1992, 40 (2), p. 136-138.
102. MAURI M., SINPHORIANI E., BONO G., et al.
Memory impairment in Cushing s' disease.
Acta Neurol Scand, 1993, 87, p. 52-57.
103. MATSUKAWA Y., SHIGEMAS S., HAYAMA T. et al.
Suicide in patients with systemic erythematosus : a clinical analysis of seven suicidal patients.
Lupus, 1994, 3, p. 31-35.
104. MAZET P., SIMON D., LUTON J.P., et al.
Syndrome de Cushing : symtomatologie psychique et personnalité de cinquante malades.
Nouv Press Méd, 1981, 10 (31), p. 2565-2570.
105. MAZUMDAR P.K., NAJIB M.A., VARMA S.L.
Steroid induced rare bipolar mood disorder.
Eur Psychiat, 1995, 10 (5), p. 264-265.
106. MULLER M.B., LUCASSEN P.J., YASSOURIDIS A., HOOGENDIJK W.J.G., et al.
Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of human hippocampus.
Eur J Neurosci, 2001, 14, p. 1603-1612.
107. NABER D., SAND P., HEIGL B.
Psychological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment : a prospective study.
Psychoneuroendocrinology, 1996, 21 (1), p. 25-31.
108. NEWCOMER J.W., CRAFT S., HERSHEY T., et al.
Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adulte humans.
J Neurosci, 1994, 14, p. 2047-2053.
109. NEWCOMMER J.W., SELKE G., MELSON A.J. et al.
Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment.
Arch Gen Psychiatry, 1999, 56 (6), p. 527-533.
110. NIELSEN J.B., DRIVSHOLM A., FISHER F. et al.
Long-term treatment with corticosteroids in rheumatoid arthritis.
Acta Med Scand, 1963, 173, p. 177-183.

111. OLIVIERI R.L., SIBILIA G., VALENTINO P., et al.
Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand, 1998, 97, p. 366-369.
112. OLSEN E.A., CARSON S.C., TURNEY E.A.
Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata.
Arch. Dermatol, 1992, 128, p. 1467-1473.
113. PAONE A.
Les complications psychiatriques des corticoïdes chez l'adulte.
Marseille, Thèse pour le doctorat de médecine, 1999, 66 p.
114. PARKER K.J., SCHATZBERG A.F., LYONS D.M.
Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression.
Hormones and behaviour, 2003, 43, p. 60-66.
115. PAULINO P.
Troubles psychiatriques d'origine médicamenteuse
Encyclopédie médico-chirurgicale (Psychiatrie 37875 B 10). Editions techniques, 1993, Paris.
116. PHELAN M.C.
Beclomethasone mania [Letter].
Br J Psychiatry, 1989, 155, p. 871-872.
117. RECKART M.D., EISENDRATH S.J.
Exogenous corticosteroid effects on mood and cognition : case presentation.
Int J Psychosom, 1990, 37 (1-4), p. 57-61.
118. RIGAUD-MONNET A.S.
Les troubles psychiatriques au cours du syndrome de Cushing.
Ann Psychiatr, 1993, 8 (2), p. 110-116.
119. RITCHIE E.A.
Toxic psychosis under cortisone and corticotropin.
J Ment Sci, 1956, 102, p. 830-837.
120. ROME H.P., BRACELAND F.J.
The psychological response to ACTH, cortisone, hydrocortisone, and related steroid substance.
Am J Psychiatry, 1952, 108, p. 641-651.
121. SAPOLSKY R.M.
Glucocorticoids and hippocamp damage.
Trends Neurosci, 1987, 10, p. 346-349.

122. SAPOLSKY R.M., KREY L.C., MAC EVEN B.S.
The Neuroendocrinology of Stress and Aging : The Glucocorticoid Cascade Hypothesis.
Endocrin Rev, 1986, 7p. 284-301.
123. SCHAAD N.
Mode d'action des glucocorticoïdes.
Médecine et hygiène, 2000, 58, p. 1758-1761.
124. SCHEEN AJ.
La corticothérapie : un demi-siècle de heurs et malheurs.
Rev Med Liege, 1996, 51 (1), p. 111-115.
125. SEIFRRITZ E., HEMMETER U., POLDINGER W., et al.
Differential mood response to natural and synthetic corticosteroids after bilateral adrenalectomy : a case report.
J Psychiat Res, 1994, 28 (1), p. 7-11.
126. SENON J.L., LAFAY N., PADET N.
Les pharmacopsychoses.
L'encéphale, 2003, XXIX, p. 8-11, cahier 2.
127. SENON J.L., RICHARD D., ROBLLOT P., et al.
Effets secondaires neuropsychiques des corticoïdes.
Ann Psychiatr, 1998, 13 (1), p. 49-56.
128. SHARFSTEIN S.S., SACK D.S., FAUCI A.S.
Relationship between alternative-day corticosteroid therapy and behavioral abnormalities.
J Am Med Assoc, 1982, 248, p. 2987-2989.
129. SHIPLEY J.E., SCHTEINGART D.E., TANDON R., STARKMAN M.N.
Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease.
Sleep, 1992, 15, p. 514-518.
130. SMYLLIE H.C., CONNOLY C.K.
Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease : a retrospective study of patients in the Brompton hospital.
Thorax, 1968, 234, p. 571-581.
131. SONINO N., FAVA G.A., BOSCARO M.
A role of life events in the pathogenesis of Cushing's disease.
Clin Endocrinol, 1993, 38, p. 261-264.
132. SONINO N., FAVA G.A., RAFFI A.R., et al.
Clinical correlates of major depression in Cushing's disease.
Psychopathology, 1998, 31, p. 302-306.

133. SONINO N., ZIELEZNY M., FAVA G.A.
Risk factors and long term outcome in pituitary-dependant Cushing's disease.
J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81, p. 2647-2652.
134. SPADONE C., GUEJ F.
Dépression et troubles endocriniens.
Séminaire de psychiatrie biologique, 1997, 27, p. 303-343.
135. STARKMAN M.N., GEBARSKI S.S., BERENT S., SCHTEINGART D.E.
Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome.
Biol Psychiatry, 1992, 32, p. 756-765.
136. STARKMAN M.N., GIORDANI B., GEBARSKI S.S., et al.
Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease.
Biol Psychiatry, 1999, 46 (1), p. 1595-1602.
137. STARKMAN M.N., GIORDANI B., GEBARSKI S.S., et al.
Improvement in Learning Associated with Increase in Hippocampal Formation Volume.
Biol Psychiatry, 2003, 53, p. 233-238.
138. STARKMAN M.N., SCHTEINGART D.E.
Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome : relationship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone level.
Arch. Intern. Med., 1981, 141, p. 215-219.
139. STARKMAN M.N., SCHTEINGART D.E., SCHORK M.A.
Depressed mood and other psychiatric manifestations of Cushing's syndrome : relationship to hormone level.
Psychosom Med, 1981, 43 (1), p. 3-18.
140. STOUDEMIRE A., ANFINSON T., EDWARDS J.
Corticosteroid-induced delirium and dependency.
Gen Hosp Psychiatry, 1996, 18, p. 196-202.
141. TABARIN A.
La maladie de Cushing.
Endocrinology et Métabolisme, Juin 2000, 209 p.
142. TAKASATO Y., ARAI T., OTHA Y.
A case of steroid psychosis associated with bethamethasone .
Brain & Nerve, 1992, 44 (10), p. 913-916.
143. TERAO T., MIZUKI T., OHJI T., ABE K.
Antidepressant effect of lithium in patients with systemic lupus erythematosus and cerebral infraction, treated with corticosteroid.
Brit J Psychiat, 1994, 164 (1), p. 109-111.

144. TERAO T., YOSHIMURA R., SHIRATSUCHI T., et al.
Effects of lithium on steroid-induced depression.
Biol psychiatry, 1997, 41, p. 1225-1226.
145. THURIN J.M.
Définition et aspects du stress.
In : *Stress, pathologies et immunité*. Sous la direction de THURIN J.M.,
BAUMANN N.
Flammarion, 2003, p. 15-23.
146. TRAN M., ELIAS A.N.
Severe myopathy and psychosis in a patient with Cushing's disease
macroadenoma.
Clinical Neurology and Neurosurgery, 2003, 106, p. 1-4.
147. TRAVLOS A., HIRSCH G.
Steroid psychosis : a cause of confusion on the acute spinal cord injury unit.
Arch Phys Med & Rehab, 1993, 74 (3), p. 312-315.
148. VANELLE J.M., AUBIN F., MICHEL F.
Les complication psychiatriques de la corticothérapie.
Rev Prat 1990, 40 (6), p. 556-558.
149. VARGHESE F.P., BROWN E.S.
The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder : A
Brief Primer for Primary Care Physicians. *Primary Care Companion*
J Clin Psychiatry, 2001, 3 (4), p. 151-155.
150. VARNEY N.R.
A Case Reversible Steroid Dementia.
Archives of Clinical Neuropsychology, 1997, 12 (2), p. 167-171.
151. VARNEY N.R., ALEXANDER B., MAC INDOE J.H.
Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis.
Am J Psychiat, 1984, 141, p. 369-372.
152. VENKATARAGAM S.H.M, KUTCHER S.P., NOTKIN R.M.
Secondary mania with steroid withdrawal.
Can J Psychiatry, 1988, 33, p. 361-362.
153. WADA K., YAMADA N., YAMAUCHI Y., et al.
Carbamazepine treatment of corticosteroid-induced mood disorder.
Journal of Affective Disorders, 2001, 65, p. 315-317.
154. WATANABE T.K., SYLVESTER C.E., MANALIGOD J.M.
Mania or panic associated with dexamethasone chemotherapy in adolescents.
J Adolescent Health, 1994, 15 (4), p. 345-347.

155. WECHSLER B., ETIENNE S., CHOSIDOW O., et al.
Corticothérapie en cure prolongée : de la théorie à la pratique.
Encyclopédie médico-chirurgicale (Thérapeutique 25155 A 10), 1991.
156. WILNER A.P., DE VARENNES B., GREGOIRE P.A., et al.
Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy After Heart Transplantation.
Ann Thorac Surg, 2002, 73, p. 1965-1967.
157. WOLKOWITZ O.M.
Adrenal steroid disorders in psychiatric practice.
Am Psychiatric Asso Ann Psychiatry Symposium, 1996, 17A : 64.
158. YOUNG E.A., LOPEZ J.F., MURPHY-WEINBERG V., et al.
Mineralocorticoid receptor function in major depression.
Arch Gen Psychiatry, 2003, 60, p. 24-28.

VU

NANCY, le **24 septembre 2004**

Le Président de Thèse

Professeur **J.P. KAHN**

NANCY, le **24 septembre 2004**

Le Doyen de la Faculté de Médecine
par délégation

Professeur **H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **28 septembre 2004**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE LA THESE :

Les progrès considérables réalisés dans les domaines de l'endocrinologie, la neurologie, l'immunologie ou encore l'imagerie ont permis la mise en évidence d'interactions de plus en plus fines entre le système nerveux central, les systèmes endocrinien et immunologique.

L'étude des manifestations neuropsychiatriques des hypercorticismes, qu'ils soient endogènes (syndrome de Cushing) ou iatrogènes (corticothérapie), concentre l'éventail des problèmes posés par ces interactions et présente un intérêt dans le sens où les statuts hormonaux et psychiques, semblent liés par un mécanisme commun ou au moins intriqué.

Pourtant les données concernant les manifestations psychiatriques des hypercorticismes restent peu nombreuses et font souvent l'objet de controverses.

Après un rappel sur la régulation de la synthèse des glucocorticoïdes et leurs effets sur le système nerveux central, l'auteur fait une brève revue de la littérature et résume les données actuelles concernant les manifestations psychiatriques survenant au cours des hypercorticismes endogènes et des traitements par corticoïdes. Il expose pour terminer quelques propositions pour la prise en charge thérapeutique dans un cadre pluridisciplinaire.

TITRE EN ANGLAIS :

Neuropsychiatric side-effects of hypercortisolism : brief review of the literature.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2004

MOTS CLEFS :

Glucocorticoïdes, syndrome de Cushing, corticothérapie, manifestations neuropsychiatriques.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54500 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex