UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE NICE
Année 2016/2017

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2017 par

Romain SASSUS
Né le 4 février 1988 à Pau

FACTEURS DE RISQUE DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES IATROGÈNES SOUS CORTICOTHÉRAPIE À FORTE DOSE UTILISÉE DANS LE TRAITEMENT DES POUSSÉES PRÉSUMÉES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES.

Directeur de thèse :Docteur David BENSAMOUN

Membres du Jury

Président:
Monsieur le Professeur Philippe Robert
Assesseurs:
Monsieur le Professeur Guy Darcourt
Monsieur le Professeur Patrick Fenichel
Monsieur le Docteur David Bensamoun
Madame le Docteur Saskia Bresch

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	**M. BAQUÉ Patrick**
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. JOURDAN Jacques
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis

Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Université Nice Sophia Antipolis
Faculté de Médecine

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
M.	GONZALEZ Jean-François	Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)
M.	WELLS Michael	Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

À mes juges:

En préambule, j'adresse mes plus sincères remerciements à l'ensemble du jury de me faire l'immense honneur d'expertiser ce travail de thèse. J'en suis très honoré, et je vous prie de recevoir le témoignage de ma sincère gratitude, et de mon profond respect. Je remercie le Professeur ROBERT de m'avoir fait l'honneur d'accepter le présidence de ce jury ainsi que l'intérêt porté à mon travail. Je remercie mon directeur de thèse David Bensamoun de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, et tiens à le remercier pour la qualité de son enseignement dans son service universitaire et de m'avoir épauler dans ce travail de thèse. Je remercie le Docteur Lebrun-Frenay et le Docteur Cohen d'avoir permit l'élaboration de cette thèse qui regroupe des éléments cliniques à la fois neurologiques et psychiatriques.

À mes parents et mon frère Florent:

Merci de m'avoir soutenu lors de mes études et d'avoir été là quand j'en avais besoin. Merci d'avoir eu confiance et d'avoir cru en moi. Vous m'avez donné la force de réussir et de terminer courageusement ces années universitaires. Vous avez tout ma reconnaissance et mon amour.

À mes grands parents:

Une pensée émue à mon Grand-père qui aurait aimé voir se dérouler l'accomplissement de ces années d'études et à ma Grand-mère qui a su me soutenir durant ce long cursus.

À Sarah :

Depuis le début de notre histoire tu n'as cessé de me rendre heureux. Il faudrait plus que ces quelques lignes pour décrire mes sentiments. C'est désormais vers l'avenir que je me tourne pour le construire avec toi. Je t'aime.

À Paul et Marc:

Merci de m'avoir épaulé pendant toutes ces années Universitaires, d'avoir su être présents dans les moments clés. Que notre amitié et complicité persiste pendant de nombreuses années.

À Albanie, Nicolas, Florian et Clément:

Merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés, rires, joies et fous rire. Vous m'avez donné la force de réussir et de m'épanouir durant ces longues années.

À Dani, Adrien, Simon et Virginie :

Merci pour votre encouragement, votre sincérité et d'avoir cru en moi. Je vous souhaite également un plein épanouissement personnel et professionnel.

À toute l'équipe de Neurologie de l'Hôpital de jour

Merci pour votre accueil et votre gentillesse, aux infirmières, à Patricia, Nicolas et Vincent pour leur collaboration et amitié.

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE.....

I. TROUBLES PSYCHIATRIQUES IATROGÈNES A LA CORTICOTHÉRAPIE.....16

A. Epidémiologie.....16
B. Propriétés.....17
1. Production endogène 17
2. Corticoïdes exogènes 17
3. Indications.....18
a. Pathologies surrénaliennes.....18
b. Pathologies non surrénaliennes.....18
4. Me canismes d'action des Glucocorticoi des.....19
a. Action ge nomique 19
b. Action non ge nomique 19
c. Axe de sécrétion cortisolique.....20
C. Mécanisme de survenue des troubles au cours de la corticothe rapie.....20
1. Aspect neurochimiques et endocriniens.....20
2. Altération de l'hippocampe.....22
D. Durée de l'administration.....23
1. Corticothérapie au long cours.....23
2. Corticothérapie forte dose à court terme.....23
E. Présentation clinique des troubles psychiatriques cortico-induits : complications neuropsychiatriques de la corticothérapie.....24
1. Trouble anxio-dépressif.....25
2. Manie et hypomanie.....26
3 .Troubles psychotiques.....27
4. Suicide et corticothérapie.....28
F. Traitement des troubles psychiatriques iatrogènes.....29
1. Régression et arrêt du traitement.....29
2. Le rôle du Lithium.....29
3. Les Antipsychotiques thymorégulateurs.....29
4. Les Benzodiazépines.....30
5. Les Antidépresseurs.....30

6. Les Antiépileptiques.....30
G. Délai d'apparition des troubles cortico-induits 31
H. Hypercorticisme endogène : le Syndrome de Cushing 32
I. Symptômes à l'arrêt du traitement..... 32

II. SYMPTÔMES PSYCHIATRIQUES ET SCLEROSE EN PLAQUES.....33

A. La Sclérose En Plaques.....33
1. Définition.....33
2. Diagnostic.....33
3. Formes.....36
4. Epidémiologie.....37
5. Evolution.....37
6. Symptomatologie.....38
7. Traitements 39
a. Les poussées..... …..39
b. Traitements de fond 40
B. Troubles psychiatriques chez les patients SEP ….....40
1. Epidémiologie des symptômes psychiatriques chez les patients SEP.....40
2. Dépression et fatigue.....41
3. Hypomanie, Manie , Trouble Bipolaire et Sclérose en Plaques.....43
4. Suicidalité.....44
5. Anxiété.. 44
6. Troubles cognitifs.....45
7. Régulation des émotions et trouble de la personnalité.....46
8. Maladies auto-immunes et troubles de l' humeur.....47
9. Prise en charge des troubles psychiatriques et SEP ….....47

III. FACTEURS DE RISQUE CONNUS DE TROUBLES CORTICO-INDUITS.....49

A. Effet dose-dépendant.....49
B. Le genre.....50
C. L'âge.....50
D. Antécédent personnels et familiaux psychiatriques.....51
E. Antécédents de troubles cortico-induits.....52
F. La durée de la corticothérapie.....52
G. Les troubles de personnalité.....52
H . Abus de toxiques 52

IV. MATERIELS ET METHODES.....54

A. Sélection de la population étudiée.....54
1. Critères d'inclusion 54
2. Critères de non inclusion..... 54
B. Critères d'évaluation.....54
1. Critère principal.....54
2. Critères de jugement secondaire.....55
C . Modalités du déroulement de l'étude.....55
1. Information et collecte du consentement.....55
2. Modalités d'inclusion.....55
3. Traitement par corticothérapie.....56
4. Évaluation après corticothérapie.....56
5. Analyse statistique.....56

V. RÉSULTATS.....57

A. Caractéristiques de la population étudiée.....57
1 . Insomnie.....59
2. Troubles de l'humeur 60
3. Antécédents psychiatriques.....64
4. Addictions.....64
B. Effets Neurologiques et Généraux.....65

C. Chronologie d'apparition des effets..... …..65
D. Troubles de l'humeur et corticoïdes.....66
1. Elévation de l'humeur.....66
2. Labilité émotionnelle et Irritabilite 67
3. Anxiété 68
4. Psychose stéroïdienne.....69
E. Rythme Circadien.....69
1. Troubles du sommeil 69
2 . Asthénie.....69
F. L'âge et les troubles psychiatriques.....70
G. Le genre et les troubles psychiatriques.....70
H. Duré d'évolution de la maladie.....71
I. Les antécédents personnels psychiatriques.....71
J. Les antécédents de trouble psychiatriques cortico-induits.....71
K. Effets cortico-induits et abus de substance.....72
1. Cannabinoïdes et troubles psychiatriques.....72
2. Alcool et trouble psychiatrique.....72
L. Délai d'apparition des troubles.....72

VI. DISCUSSION.......73

A . Apport scienti fique de l'étude.....73
B. Limites de l'étude.....74

VII. CONCLUSION ….....….....76

REFERENCES.....77

RESUME.....89
ANNEXES.....90

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

D'apre s le de cret n°2012-745 du 9 mai 2012 e mis pour l'application de la loi n°2011-2012 du 29 de cembre 2011 relative a la de claration publique d'inte re ts et a la transparence en matie re de sante publique et de se curite sanitaire, je de clare sur l'honneur n'avoir aucun lien direct ou indirect avec les industries pharmaceutiques et n'avoir rec u aucune aide financie re de leur part pour la re alisation de cette the se.

GLOSSAIRE :

ACTH : Adrénocorticotropine

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

CRH : Corticotrope Releasing Hormone/ Corticotropine

CRP : Protéine C Réactive

DS: Dissémination Spatiale.

DT : Dissémination Temporelle

ESPT : Etat de stress post-traumatique

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

IV : Intra-veineux

J 0 : Jour zéro / J 8 : Jour Huit

LCS : Liquide Cérébro-spinal

MNR : Noyau Raphé Médian

NORB : Névrite Optique Rétro-Bulbaire

PO : Per os

SEP : Sclérose En Plaques

SLI : Somatostatine-Like Immunoreceptivity

PREAMBULE

La corticothérapie présente des effets secondaires psychiatriques connus comme anxiété, modification de la qualité de sommeil, troubles de l'humeur, manie, hypomanie ou infléchissement thymique voire épisode psychotique aigu (Brown, 2009) . Les perturbations psychologiques sont particulièrement présentes lors de l'utilisation de corticoïdes à forte dose (Warrington, 2006) et peuvent être un diagnostic différentiel dans l'apparition de ces troubles.

La corticothérapie forte dose présente des indications larges (Philippart , 2006) concernant principalement les maladies de système. Le retentissement des effets secondaires psychiatriques peut être grave et entraver le traitement de la maladie inflammatoire concomitante. Les mécanismes impliquant le système immunitaire dans les pathologies émotionnelles restent encore peu documentés (Louveau A, 2015 ; Leboyer M, 2015) .

La Sclérose En Plaques est une pathologie inflammatoire dont la forme rémittente, évoluant par poussées, nécessite un traitement par corticothérapie en urgence en cas de suspicion de poussée inflammatoire (Le Page E, 2014; Coral, 2017) . Les patients bénéficiant de corticoïdes présentent souvent des effet psychiatriques iatrogènes pouvant dégrader la qualité de vie ou entraver la poursuite du traitement anti-inflammatoire (Le Scanff, 2008; Ricouxa, 2013).

I. TROUBLES PSYCHIATRIQUES IATROGÈNES À LA CORTICOTHÉRAPIE

A. Epidémiologie

Depuis la découverte et l'utilisation des corticoïdes dans les années 1950, de nombreuses études (Fardet L, 2007) se sont intéressées aux effets indésirables des traitements par corticothérapie. Ceux-ci sont nombreux : hypertension artérielle, oedème des membres inférieurs, diabète , dyslipidémie, myopathie, modification du cycle menstruel , troubles trophiques cutanés , prise de poids et lipodystrophie. Peu d'études se sont intéressées aux effets psychologiques des corticoïdes lors de leur utilisation au long cours ou en administration forte dose comme dans le traitement des poussées de la sclérose en plaques . La fragilité des données à ce sujet a été le moteur de l'élaboration de notre travail de recherche.

On estime que 0, 2 à O, 5 % de la population générale reçoit une corticothérapie systémique.
Les troubles décrits dans la littérature courante sont divers et variés tels que l'anxiété, attaque panique, trouble du sommeil, troubles de l'humeur comme l'hypomanie ou ; à l'inverse ; un état dépressif, mais aussi des troubles psychotiques et confusionnels cortico-induits (Hal et al, 1979 ; Ricouxa , 2013). Après leur introduction dans les années 1940, les effets indésirables psycho-comportementaux des corticoïdes ont été rapidement rapportés dans la littérature (Brown 2009). Hench et Kendall ont été les premiers à décrire ces troubles psychiatriques : ils évoquaient un tableau clinique qualifié de souhaitable, car témoin d'une « imprégnation » satisfaisante de l'organisme, associant une état d'excitation psychique euphorique, un sentiment de facilitation des processus intellectuels avec tendance à l'insomnie et logorrhée. En 1952, Delay et coll s'intéressent aux effets psychologiques suite à l'administration d'ACTH et de cortisone. Ils évoquent alors la notion de psychose cortisonique avec éléments confusionnels .

Les taux d'incidence retrouvés dans la littérature varient entre 13% et 62%, cette variabilité reflétant le caractère imprévisible de ces réactions ainsi que l'apparition possible au cours d'une même corticothérapie de ces troubles psychiatriques . Par ordre de prévalence on retrouve la dépression (32%), les troubles du sommeil (25%), la manie (22 %), les épisodes psychotiques (11%) et les épisodes confusionnels (8%) (Warrington, 2006 ; Lewis DA, 1983) .

Les liens entre système inflammatoire et pathologies psychiatriques sont un des axes de recherche actuel en physiologie humaine. Le chapitre ci-après s'intéressera à décrire les causes physiopathologiques probables des symptômes psychiatriques cortico-induits .

B. Propriétés

1. Production endogène :

Brown SEQUART montra en 1856 que l'ablation des glandes surrénales ; lieu de production des hormones stéroïdiennes ; entraîne rapidement la mort à la suite d'une maladie décrite par ADDISSON en 1865 par déséquilibre hydro-électrolytique et trouble du métabolisme glucidique.
Les corticoïdes sont produits au niveau du cortex (la partie superficielle) de la glande surrénale qui produit trois types de corticoïdes :

-dans la zone glomérulée, les minéralocorticoïdes (principalement l'aldostérone) qui agissent dans le régulation de l'eau et du sel , en retenant notamment le sodium et éliminant le potassium.

-dans la zone fasciculée, les glucocorticoides (cortisol) qui ont des propriétés anti-inflammatoires et une action sur le métabolisme protidique et glucidique.

-dans la zone réticulée, les androgènes, qui ont un rôle dans le développement des caractères sexuels (Monassier, 2005).

2. Corticoïdes exogènes :

Il faudra attendre les travaux de Reichstein et de Kendall en 1935 pour isoler la Cortisone (composé E de KENDALL) et l'Hydrocortisone un an plus tard (composé F de Kendall). Leur structures biochimiques furent identifiées en 1938. C'est en 1948 que Kendall et Hench administrent pour la première fois avec succès de la cortisone à une femme atteinte de Polyarthrite rhumatoïde. En 1950 est alors synthétisée l'Hydrocortisone possédant une activité supérieure à celle de la cortisone. En 1954, en parvenant à l'ajout d'une double liaison C1 et C2, est synthétisée la Prednisone à partir de la Cortisone et la Prednisolone à partir de l'Hydrocortisone.

Ils sont utilisés dans de nombreuses maladies, pour leur propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et minéralocorticoïdes. Ils peuvent être administrés par voie orale, voie inhalée (pour l'asthme, les BPCO), locale ou intra-veineuse. Chez le sujet sain, l'absorption de la Prednisone s'effectue dans le haut jejunum avec une biodisponibilite de 90% puis elle est transforme e en Prednisolone, me tabolite actif, suite a une 11-be ta-hydroxylation he patique. En the orie, la prise orale de Prednisolone revient a prendre une forme directement active. Mais des e tudes chez le sujet sain ont montre que le Me thasulfobenzoate de Prednisolone (Solupred) est moins bien absorbe que la Prednisone (Cortancyl) et qu'il a donc une moins bonne biodisponibilite . Ce qui signifie que le pic plasmatique de Prednisolone est plus e leve et plus rapide apre s la prise orale de Prednisone. Dans le sang, les glucocorticoi des circulent majoritairement sous forme lie e a des prote ines de transport : l'albumine qui posse de pour les glucocorticoi des une forte capacite mais une faible affinite et la transcortine qui, a l'inverse, a une faible capacite mais une forte affinite .

Seule la forme libre (soit 10 a 20% des glucocorticoi des plasmatiques) est active. Deux enzymes he patiques semblent e tre responsables de l'e limination de la Prednisolone : la 11-Be ta-hydroxyste roi de de shydroge nase et la 20 Ce toste roi de re ductase.

3. Indications

a. Pathologies surrénaliennes

Dans l'insuffisance surrénalienne chez les maladies d 'Addison on utilise des posologies de 10 à 30mg par jour. Dans l'hyperplasie surrénalienne congénitale, le syndrome de Cushing et l'Hyperaldostéronisme, l'administration de cortisol sert à réguler les hypersécrétions endogènes. L'administration de corticoïdes permet la frénation par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en induisant la re pression de ge nes tels ceux qui codent pour l'Adrénocorticotropine (ACTH) . Il s'agit du phe nome ne a l'origine du re trocontro le ne gatif exerce par le cortisol sur la sécrétion centrale au niveau hypophysaire (Monassier, 2005).

b. Pathologies non surrénaliennes

Il s 'agit de pathologies ou affections:

-Allergique: urticaires géants, oedèmes de Quincke.

-Dermatologiques: dermatoses bulleuses auto-immunes sévères comme pemphigus et pemphigoïde bulleuse

-Respiratoires: BPCO, asthme, fibroses pulmonaires interstitielles diffuses

-Néphrologiques: certaines glomérulonéphrites et syndrome néphrotique

-Hématologique: purpura thrombopénique idiopathique (auto-immune), anémies hémolytiques auto-immunes

-Neurologiques: sclérose en plaques en poussée, oedème cérébral, paralysie faciale, myasthénie, polyradiculonévrite

-Rhumatologiques: rhumatisme articulaire aigu, arthrites

-Ophtalmologiques: uvéite antérieure et postérieure

-Néoplasiques: traitement palliatif des leucémies et des lymphomes, du myélome multiple et cancers avec métastases,

- la Sarcoïdose

Ils sont en fin utilisés lors des transplantation d'organes pour la tolérance du système immunitaire de l'hôte.

4. Me canismes d'action des glucocorticoi des

a. Action ge nomique

Les glucocorticoi des circulent dans le sang sous forme lie e a des prote ines de transport ou sous forme libre. Cette dernie re va se fixer sur le re cepteur des glucocorticoi des, puis cette liaison permet une translocation nucle aire. Une fois dans le noyau de la cellule, il va s'exercer soit une activation soit une inhibition de la transcription selon le ge ne cible (Zhou and Cidlowski, 2005).

Il s'ensuit trois re actions :

-une augmentation de la synthe se des prote ines anti-in flammatoires par trans activation ge nique ;

-une inhibition de la synthe se des prote ines pro-in flammatoires (interleukine 1, 6, TNF alpha) par transrépression ge nique ;

-une diminution de la demi-vie des ARN messagers codant pour les prote ines pro-in flammatoires(Wechsler et al , 1997).

Ils agissent sur les cellules sanguines de la lignée blanche, en limitant la différenciation des macrophages, la production des polynucléaires neutrophiles et le rôle des lymphocytes. Bien que les corticoïdes soient initialement à la base du maintien de l'homéostasie et de l'adaptation cellulaire, une exposition prolongée à des taux de corticoïdes entraîne des modi fications neuro-et physiopathologiques.

b. Action non ge nomique

Les actions non ge nomiques des glucocorticoi des sont moins bien connues mais sont responsables des effets rapides des glucocorticoi des en modi fiant les voies de signalisation intracellulaires par l'interme diaire d'in flux calcique, de MAP kinase (Mitogen-activated Protein kinase), de re cepteurs membranaires, l'inhibition partielle de la contraction musculaire provoquée par l'histamine ou l'acétylcholine dans les modèles expérimentaux, les effets sur les transports ioniques (Wechsler et al , 1997) .

c . Axe de sécrétion cortisolique

La synthèse des corticoïdes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire : le Cortico-releasing facteur (CRF) libéré par l'hypothalamus sous certains facteurs (comme le stress par exemple) est activateur de la libération d'Adrénocorticotropine au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse (l'antéhypophyse) qui stimule la synthèse au niveau de la Corticosurrénale des Glucocorticoïdes et des Minéralocorticoïdes. Les neurones centraux situés dans l'hypothalamus à l'origine de la libération de la corticolibérine (CRF) sont stimulés par des systèmes sus-jacents Gabaergiques, Glutamaergiques, les systèmes catécholaminergiques, les systèmes sérotoninergiques mais aussi par l'axe gonadotrope (Herman, 1997). Le stress, les modi fications environnementales, les taux de cortisol circulants in fluent les neurones hypothalamiques producteurs de corticolibérine (Monassier, 2005). La sécrétion est circadienne : il existe un pic de Corticolibérine tous les matins précédant le réveil et à l'origine d'un pic de Cortisol . Les concentrations plasmatiques de Cortisol suivent un rythme nycthéméral (Oster et al, 2006).

C. Mécanisme de survenue des troubles au cours de la corticothe rapie

1. Aspect neurochimiques et endocriniens

Les mécanisme neurochimiques à l'origine des troubles psycho-comportementaux restent flous . On sait aujourd'hui qu'il existe un lien entre l'activation des systèmes dopaminergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et les corticoïdes. Les troubles psychiatriques que l'on constate chez certains patients sous traitement corticoïde résulteraient, en partie, d'altérations anatomiques et neurochimiques au niveau de certaines régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'humeur, du comportement et de l'état psychique.

Système Cathécolaminergique

On constate, de façon concomitante à l'administration de Prednisone, une diminution dans le liquide cérébro-spinal de plusieurs neurotransmetteurs biologiquement actifs sur le comportement dont la Noradrénaline, la corticotrophine et l'activité Somatostatine-like immunoreceptivity (SLI) (Wolkowitz,1990). Les récepteurs de corticoïdes sont retrouvés en quantité importante au niveau de l'hypothalamus et de la tige pituitaire et, plus faiblement, dans l'hippocampe, le septum et l'amygdale. On peut supposer que l'administration de corticoïdes in flue sur les fonctions attribuées à chacune de ces aires cérébrales à savoir la régulation du comportement, de l'humeur et de la mémorisation.

Systèmes dopaminergique

Des études suggèrent qu'il peut y avoir un lien entre l'activation neuronale des systèmes

dopaminergiques / cholinergiques (Gilad , 1987) et des niveaux élevés de corticoïdes dans le cerveau. Étant donné que, l'activation excessive du système dopaminergique est à la base de la physiopathologie des symptômes maniaques, des troubles psychotiques, et aussi de certaines formes de dépression (épisode dépressif caractérisé avec symptômes psychotiques (F 32.3)),une hypothèse propose que les corticoïdes peuvent entrainer une augmentation des taux de la Dopamine, ce qui pourrait avoir comme conséquence des symptômes maniaques, psychotiques et dépressifs.

Système sérotnoninergique

Dans l'organogenèse du cerveau, le système sérotoninergique provient majoritairement du tronc cérébral : la partie dorsale du noyau raphé (DRN) et la partie médiane du noyau raphé. Ces deux noyaux raphés innervent différentes régions du cerveau. Lors de la constitution du l'hippocampe, son innervation est assurée en majeure partie par la partie dorsale du noyau raphé et est à l'origine de la présence du système sérotoninergique dans la partie ventrale de cette structure. Les neurones issues du MRN projettent sur la partie dorsale de l'hippocampe. Or il a été démontré que les corticoïdes régulent étroitement l'activité du système sérotoninergique dans le noyau raphé (Neumaie, 2000): ceci expliquerait leur rôle dans les modi fications de l'humeur, les fonctions cognitives et comportementales, même dans les corticothérapies à court terme. Les corticoïdes peuvent également entrainer diminution de la sécrétion centrale et périphérique de la sérotonine ce qui peut avoir comme conséquence des symptômes dépressifs. Le rôle de cette amine dans la régulation de l'humeur (Beshay , 1998), des fonctions cognitives et du comportement a depuis longtemps été démontré . L'hypercortisolisme décrit dans les épisodes dépressifs chroniques et résistant (F 33) est actuellement bien documenté dans la littérature(Köhler-Forsberg et al , 2017 ; Setiawan , 2014).

Potentiels évoqués (PEV)et Excitabilité Neuronale

En 2014, Ayache et son équipe s'intéressent à l'excitabilité neuronale (Ayache et al, 2014) induite par les fortes doses de corticoïdes dans le traitement des poussées de Sclérose En plaques. Ils comparent l'amélioration des symptômes moteurs avec les variations de seuil d'excitabilité neuronale (Short Interval Intra cortical Inhibition (SICI), Intracortical facilitation (ICF), Interstimuli Interval (ISIs) , Transcanial Magnetic stimulation) et potentiels évoqués. Ils découvrent des changements rapides dans l'excitabilité des circuits neuronaux corticaux impliqués dans le contrôle moteur, précédant les processus de remyélinisation axonale.

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

2. Altération de l'hippocampe

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

§ Des dommages anatomiques : remodelage et atrophie de l'hippocampe.

§ Des dommages fonctionnels de l'hippocampe : anomalies neuro-endocriniennes, affaiblissement des capacités cognitives, vulnérabilité à des maladies affectives ultérieures (Brown ES , 2007).

L' hypercortilosémie endogène ou exogène serait responsable d'effets cérébraux type : atrophie dendritique et hippocampale, inhibition de la neurogénèse et effets neurotoxiques telles les pertes neuronales liées à un excès de calcium et de glutamate, d'où la défaillance de la mémoire et l'affaiblissement de la plasticité synaptique (Robert M, 2000) .

Dans leur étude, Robert M et son équipe étudient le lien entre l'hypersécrétion cortisolique et la baisse de volume hippocampal apprécié par IRM cérébrale dans trois situations : le syndrome de Cushing, les épisodes dépressifs caractérisés sévères (code CIM F 32) et le syndrome de stress post traumatique (Robert M et al, 2000). Dans un premier temps, ils montrent que les corticoïdes sont responsables d'une diminution du volume de l'hippocampe avec retentissement mnésique et cognitif. Dans un second temps, ils émettent l'hypothèse que l'atrophie de hippocampe pourrait aussi être liée aux symptômes neuropsychiatriques rencontrés dans ces syndromes.

Dans leur étude, Brown et son équipe s'intéressent à 17 patients asthmatiques atteints de maladies rhumatismale recevant une dose journalière moyenne de 15,2 mg/jour de Prednisone pendant une moyenne de 92 jours, en comparaison à un groupe contrôle de 15 patients similaires mais non traités par corticothérapie(Brown ES, 2006). Les auteurs ont rapporté une baisse significative des performances de mémoire épisodique à l'échelle de REY (Rey Auditory Verbal Learning Test) et de la mémoire de travail à l'échelle de the Stroop (Stroop ColorWord Test). Ils ont également retrouvé une réduction du volume des hippocampes chez les patients traités par corticothérapie et une baisse significative du N-AcetylAspartate au niveau temporal, un marqueur de la neurotrophicité.

Une tendance vers une corrélation significative a été retrouvée entre les doses de Predisone administrée et le volume de l'hippocampe droit. Une atrophie de l'amygdale droite a été aussi retrouvée, corrélée avec la durée du traitement de corticoïde (Brown ES, 2009) .

Les patients présentant des troubles de l'humeur d'origine hypercortisolémique, par hypersécrétion endogène ou apports exogènes, auraient un affaiblissement de leurs fonctions cognitives et un faible volume de l'hippocampe, comparativement aux patients ayant un trouble de l'humeur avec une cortisolémie normale. Cette hypothèse manque d'études de neuro-endocrinologie et de neuro-magerie pour l'appuyer (Robert M,2000).

D. Durée d'administration

Très rapidement les études ont montré que les effets sur la sphère psycho-comportementale et thymique étaient différents en fonction de leur durée d'utilisation : prescrits au long cours, ils ont plutôt tendance à induire un in fléchissement de l'humeur (Brown ES, 2009) alors qu'à forte dose sur une courte durée les symptômes s'apparentent à des états d'exaltation thymique et de labilité émotionnelle (Wolkowitz, 1994) .

a. Corticothérapie faible dose au long cours

Dans son étude Canadienne, Patten met en évidence un risque environ trois fois supérieur de développer les symptômes d'un épisode dépressif majeur caractérisé chez les sujets recevant une corticothérapie pendant plus de 12 mois (Patten SB, 2000). Dans une e tude portant sur des sujets soumis a une corticothe rapie orale pendant cinq ans, Reckart et al ont e tudie la fre quence des plaintes psychiatriques : les symptômes le plus fréquemment retrouvés étaient des sympto mes de pressifsproble mes mne siques avec l'insomnie et des troubles mnésiques.

b. Corticothérapie forte dose court terme

Les bolus de corticoïdes sont principalement utilisés dans le traitements des poussées inflammatoire de la Sclérose en Plaques, où il s'agit de bolus de Prednisolone administrée à dose de 1000 mg par jour sous forme intra veineuse passée sur trois heures pendant trois à cinq jours selon l'intensité de la poussée. Naber et al ont étudié la survenue de troubles psychiatriques sur une cohorte de 50 patients traités par corticoïdes forte dose pendant 8 jours pour uvéites. Ils retrouvent une prévalence de 26% d'états hypomaniaques et 12% sur un versant dépressif (Naber et al, 1996).
Dans leur étude prospective, Brown et al s'intéressent à un groupe de 32 patients asthmatiques traités par Prednisone orale 50mg/jour pendant une durée entre 3 et 7 jours. Il évaluent les symptômes thymiques avec The Young Mania Scale, the Brief Psychiatric Rating Scale et The International State Scale. Ils remarquent une augmentation signi ficative des scores dans les échelles de manie après corticothérapie d'une part, et mettent en évidence d'autre part une non corrélation entre les désordres thymiques et pneumologiques (Brown ES, 2002).

Bender et al retrouvent dans leur étude une élévation des symptômes associant anxiété et dépression chez une cohorte de 27 enfants (8-16 ans) atteints d'asthme sévère traités par des fortes doses de prednisone (62 mg/jour) pendant moins de 14 jours. Cela contraste avec les résultats retrouvés chez les adultes. Cependant seuls les affects dépressifs et l'anxiété étaient évalués dans leur étude, il aurait été intéressant de déterminer la co-occurence des symptômes maniaques (Bender B, 1988).

En 2015, Morrow et al s'intéressent à l'incidence des affects dépressifs et (hypo)maniaques chez les patients recevant entre 3 et 5 g par jour de corticoÏdes pour le traitement d'une poussée de Sclérose en Plaques. Les échelles utilisées étaient celles de Beck pour la dépression et la Mood Disorders Questionnaire pour les symptômes d'exaltation thymique. Trois jours après la fin de la corticothérapie les patients étaient réévalués avec les même échelles. Morrow et al ont trouvé une augmentation signi ficative des scores dépressifs à la Beck chez 22,5% des 88 patients inclus et une augmentation des scores hypomaniaques chez 38,2% des sujets inclus. La limite de leur étude est l'absence d'évaluation des symptômes de l'anxiété qui peuvent constituer un lit à la dépression (Morrow SA, 2015).

E. Présentation clinique des troubles psychiatriques cortico-induits : complications neuropsychiatriques de la corticothérapie.

La littérature met en avant les troubles cognitifs , troubles de l'humeur, anxiété mais aussi des états psychotiques cortico-induits avec symptomatologie hallucinatoire. Les effets secondaires psychiatriques s'étendent dans un large spectre de troubles psychopathologiques (Hal et al , 1979 ; Ricouxa, 2013) . Lewis and Smith rapportent une incidence de 5.7% de symptômes psychiatriques sévères en étudiant 13 études impliquant 2555 patients traités par corticoïdes (Lewis DA, 1983) Hal et al s'intéressent à la fréquence d'apparition de ces effets et les classent par ordre décroissant d'apparition dans le tableau suivant (Hall R, 1979) :

Tableau : principaux sympto mes psychiatriques rencontre s avec les traitements corticoi des par ordre de fre quence

1	Labilite de l'humeur
2	Anxie te
3	Distractibilite
4	Insomnie, humeur de pressive, hyper sensorialite .
5	Perplexite , agitation, hallucinations
6	Troubles mne siques transitoires, mutisme
7	Perturbation de l'image du corps apathie, hallucinations visuelles, de lire paranoi aque
8	E moussement affectif, illusions
9	Anorexie, fuite des ide es, discours tangentiel.
10	De personnalisation
11	Ste re otypies

Les chapitres ci-dessous reprennent en détail les différents types de troubles psychiatriques iatrogènes aux corticoïdes.

1. Troubles anxio-dépressifs

Apre s plus de 30 ans d'investigations sur les bases biologiques de la de pression, l'hypercortisolisme reste l'anomalie biologique la plus documente e chez les patients de prime s. Depuis les premiers travaux datant de 1960, la de pression a souvent e te associe e a une augmentation de la se cre tion de cortisol. Les études contrôlées retrouvées dans ce domaine sont souvent biaisées par l'exposition à des facteurs environnementaux psycho-sociaux que constitue la douleur de la maladie pour laquelle la corticothérapie est utilisée, le handicap de celle-ci ou les antécédents personnels et familiaux de dépression.

Dans son étude Canadienne, Patten s'intéresse à une cohorte de 73402 sujets chez qui il évalue les affects dépressifs à l'aide de la « Composite International Diagnostic Interviw (DCI) . Il met en

évidence une risque environ trois fois supérieur de développer les symptômes d'un épisode dépressif majeur caractérisé chez les sujets recevant une corticothérapie pendant plus de 12 mois (Patten SB, 2000).

Dans son enquête transversale, Gift et son équipe compare les affects dépressifs recueillis à l'aide de l'échelle de Beck chez deux groupes de patients, l'un avec corticothérapie et l'autre sans corticothérapie, les deux groupes ayant une gravité similaire pour une BronchoPneumopathie Chronique Obstructive. Un score moyen de dépression a été retrouvé supérieur de façon signi ficative dans le groupe recevant la corticothérapie. Cependant, étant donné qu'il s'agissait d'une étude transversale descriptive, on ne pouvait déterminer si les deux groupes étaient comparables sur le plan des facteurs de risque avant la corticothérapie, ce qui limite l'intérêt de cette étude (Gift, 1989).

2. Épisodes maniaques et hypomaniaques

L'(hypo)manie est le symptôme le plus couramment décrit dans la littérature, avec une incidence variant de 1,3% à 58 % (Achiron et al, 2005; Appenzeller et al, 2008; Brown , 2001; Lewis and Smith, 1983; Ling et al, 1981; Naber et al, 1996; Wada et al, 2001). Rome et Braceland (Rome H.P, 1952) décrivent les premiers en 1952 quatre stades diffe rents de troubles psychiatriques rencontre s avec les traitements corticoi des :

Stade I : Ce stade est caractérisé par une euphorie modérée, une diminution du sentiment de fatigue ainsi qu'une amélioration des capacités de concentration . Dans la majorité des cas, ces manifestations ne sont pas repérées cliniquement, ni par le patient ni par son entourage et parfois même pas par l'environnement médical.

Stade II : Il correspond à une accentuation de ces premières manifestations avec l'apparition de conséquences comportementales et sociales repérables avec, notamment, une excitabilité importante, un sentiment d'élation d'humeur, un trouble de sommeil, des modifications de la conduite alimentaire. Ce stade correspond à un stade d'hypomanie marquée.

Stade III : l'apparition de troubles psychiatriques avérées et reconnaissables, d'ordre thymique soit à type d'état maniaque franc, soit à type d'état dépressif voire mélancolique. Mais d'autres troubles comme notamment les troubles anxieux (trouble obsessionnel compulsif , trouble phobique) peuvent se rencontrer.

Stade IV : Ce stade constitue les manifestations les plus rares rencontre s avec les traitements corticoi des. Il s'agit d'e pisodes psychotiques aigus, souvent caracte rise s par des manifestations confuso-délirantes.

Dans son étude Morrow s'intéresse à l 'apparition de troubles cortico-induits dans le traitement des poussées de sclérose en Plaques . L'auteur explique que 38, 2 % des 88 sujets inclus ayant reçu trois à cinq jours de corticothérapie présente une augmentation des scores à la Mood Disorder Questionnaire (Morrow et al, 2015). En 2002 Brown et al s'intéresse aux effets psychiatriques suites à l'administration de prednisone (supérieure à 40mg/jour) chez 32 patients traités pour asthme. Une élévation signi ficative des scores à l'échelle de Young et à l'international state scale est retrouvée durant les trois à 7 jours de corticothérapie (Brown et al, 2002). Dans leur étude prospective récente portant sur 50 patients traités par corticothérapie pour uvéites et recevant un traitement journalier de (119 +/-41)mg par jour en traitement d'attaque puis (75 +/-22) mg après 8 jours, Naber et al(Naber et al, 1996) ont étudié la survenue d'effets secondaires psychiatriques avant et après l'introduction de la corticothérapie. Si aucun état délirant, psychotique ou démentiel n'a été observé, 26% des patients présentaient un état hypomane.

Les symptômes hypomaniaques peuvent être la conséquence d'une véritable iatrogénie ou être la résultante de l'amélioration clinique de la pathologie chronique corticotraitée et du sentiment de mieux être qui en découle. Cependant, les études citées plus haut diffèrent de la notre par la dose de corticoïdes utilisés (30 à 300 mg/ jour) et la population étudiée.

3. Troubles psychotiques

La survenue d'une psychose cortico-induite est la complication la plus sévère qui puisse découler de ce traitement mais semble aussi la plus rare: les études de la littérature retrouvent une prévalence oscillant entre 1 et 5% des cas (Lewis DA, 1983). Les troubles apparaissent généralement rapidement après la mise sous traitement. Trois types de manifestations coexistent dans ces épisodes délirants:

- d'une part, les manifestations constituées d'un tableau riche en hallucinations, d'illusions et d'interprétations, associés à des angoisses psychotiques pouvant engendrer des troubles du comportement,
- des éléments de confusion avec désorientation temporo-spatiale , trouble de la vigilance
- Des éléments thymiques dépressifs ou maniaques, souvent congruents au délire et pouvant renforcer les troubles du comportement voire passage à l'acte suicidaire.

Les épisodes délirants sont en général de bon pronostic : la réduction ou l'arrêt de la corticothérapie constitue le principal traitement. Si les symptômes psychotiques persistent, il devient nécessaire d'introduire un traitement par neuroleptique. Les états délirants cortico-induits sont souvent décrits dans la littérature sous forme d'étude de cas. Ils peuvent apparaître dès l'utilisation de faibles doses (40 mg) (Hall R, 1979). Hall et Popkin s'interessent à 14 cas de psychose survenues sous stéroïdes. Ils décrivent des épisodes d'agitation anxieuse, dysthymiques associées à des états

dissociatifs et délirants aigus (Hall R, 1979). Dans leur case report, les auteurs s'intéressent à une jeune patiente de 16 ans admise pour ostéotomie maxillaire (Fleming, 2005). Il s'agit d'une patiente libre de tout antécédent psychiatrique. La patiente recevait initialement une première dose 250 mg de Methyprednisolone par voie intra veineuse, puis trois autres doses identiques de Methyprednisolone à 6 heures d'intervalle de chaque. Il s'agissait d'un protocole péri-opératoire pour contenir l'inflammation des tissus. Les auteurs évoquent une symptomatologie paranoïaque avec mécanisme télépathique et syndrome de référence. Les hallucinations auditives étaient marquées avec thématique mégalomaniaque (la patiente avait l'impression de posséder des super pouvoirs) et de filiation (conviction intime d'être enceinte) (Fleming, 2005) .

4. Suicide et corticothérapie

Dans un étude rétrospective s'intéressant à la prescription de corticoides, Laurence Fardet identifie 19 cas de suicide et 90 cas de tentative de suicide chez une population de 370 000 sujets (Fardet, 2011). Les sujets ayant reçu une corticothérapie présentaient un risque de suicide ou de tentative de suicide cinq à sept fois supérieur à la population non exposée (hazard ratio=5.27, 95% CI=3.82–7.29).

Il existerait également un lien entre les tentatives de suicide chez les patients de primes et une augmentation du taux de cortisol, comme le suggerent Bunney et Fawcett en 1982 en montrant une augmentation du 17-hydroxycorticoide urinaire des 24h chez des patients déprimés et suicidaires ils montrent que plus les taux de cortisol urinaires sont élevés et plus fort est le risque suicidaire (Bunnet et Fawcett , 1968).

Dans une étude de cas réalisée en 2016, Carle G et al s'intéressent à la prescription de Methyprednisolone chez une patiente de 50 ans traitée pour une poussée de sclérose en plaques forme rémittente-récurrente. Deux semaines après le traitement de cinq jours, elle tenta de mettre fin à ses jours par ingestion massive de médicaments. Dans les deux mois qui suivent cette tentative les auteurs décrivent des éléments dépressifs d'installation progressive. Ils expliquent qu'un lit dépressif sous jacent non diagnostiqué était certainement déjà présent chez cette patiente et la prescription de corticoïdes aurait alors entrainé l'exacerbation des symptômes et favorisé son passage à l'acte. Enfin, ils concluent qu'un entretien psychiatrique serait souhaitable avant de débuter une traitement corticotrope chez certains patients plus fragiles (Carle et al, 2016).

F. Traitement des troubles psychiatriques iatrogènes

1. Régression et arrêt de la corticothérapie.

La baisse progressive des doses prescrites voire l'arrêt total du traitement corticoïde est le traitement des troubles cortico-induits.

2. Rôle du lithium:

Il est décrit comme un traitement préventif et curatif des troubles cortico-induits. Les candidats potentiels au traitement prophylactique par le lithium sont les patients ayant un antécédent d'épisode psychiatrique cortico-induit et les patients à haut risque de trouble cortico-induit. Dans leur étude Falk et Al s'intéresse à un groupe de patients atteints de sclérose en plaques traités par corticothérapie lors des exacerbations aigues. 27 patients ont reçu un traitement prophylactique à base de lithium en parallèle de la corticothérapie, aucun d'entre eux n'a développé de troubles psychiatrique. Dans la même étude, 44 patients ont été mis sous corticothérapie pour exacerbation de SEP sans traitement prophylactique par Lithium. 14 % d'entre eux ont développé des symptômes psychiatriques (Falk WE, 1979). Cependant il nécessite des précautions d'emploi , notamment pour son risque néphrotoxique. Il faut également faire attention aux désordres sodiques engendrés par les corticoïdes qui augmentent la toxicité du lithium (Saklad S, 1987). Il peut être remplacé par l'acide valproïque ou la carbamazépine (Wada K, 2001).

3. Les antipsychotiques thymorégulateurs

Parmi les études l'Olanzapine est souvent citée dans le traitement des troubles cortico-induits, notamment pour la manie (Goldman LS, 2002). Dans une étude réalisé chez 12 patients présentant des symptômes maniaques ou mixtes secondaires à une corticothérapie, l'olanzapine a été prescrite pendant 5 cinq semaines. A l'inclusion, les patients avaient un score moyen de 15, 25 sur l'échelle deYoung Mania Rating scale (YMRS), pour une dose moyenne de prednisone de 14,4 mg/j. Après avoir reçu l'olanzapine (entre 2,5 et 20 mg, moyenne de 8,5 mg/j) on a assisté à une réduction signi ficative sur l'échelle de la Young (p= 0.002), le RHDSC (Hamilton Rating Scale for Depression) (p = 0.005), et le BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (p =0.006) (Brown ES, 2004). Le Risperdal forte dose possède des effets anti-maniaques et peut être utilisé pour les (hypo)manies cortico-induite. Il fournit une double protection thymique et anti-psychotique, prescrit pendant plusieurs semaines après l'apparition des troubles cortico-induits (Kramer TM, 1999). La Quétiapine (Xeroquel) est aussi retrouvée dans des cas de littérature. Elle peut, à faible dose, potentialiser un antidépresseur mais possède aussi une action anti-maniaque à forte dose(Siddiqui

Z, 2005). Aucun rapport de cas n'a été retrouvé pour la Prescription d'Abilify (Aripirazole) chez les patients présentant des troubles iatrogènes cortico-induits.

Dans notre étude, seule une sujet était sous Abilify failble dose (5 mg) dans l'indication d'un trouble dépressif caractérisé intensité moyenne (F 32.1) .

4. Les Benzodiazépines

On pourra citer l'alprazolam, le clonazepam et le lorazépam dans la prise en charge de l'insomnie et des anxiétés cortico-induites. Leur prescriptions doit être la plus courte possible.

5. Les antidépresseurs

La littérature retrouve des études de cas concernant la prescription d'antidépresseurs sur des troubles cortico-induits. La Fluoxétine est décrite , seule ou potentialisant du Lamictal ou Lihium à visée thymorégulatrice. Dans une étude de cas, Beschay évoque la prescription chez un enfant de 12 ans de prednisone forte dose pendant 7 jours (Beshay H, 1998). Ce dernier présentait des symptômes dépressifs sévères avec irritabilité et violence. La Sertraline, prescrite pour le tableau dépressif a permis une amélioration progressive du contact et régression de la symptomatologie dépressive. L'amélioration de la symptomatologie est à mettre en lien avec l'utilisation d'un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la baisse des concentrations de sérotonine dans le système nerveux central qui serait induit par les corticoïdes.

Dans notre étude, 7 patients étaient sous Antidépresseurs, depuis plusieurs mois voire plusieures années. Les indications retrouvées étaient souvent des épisodes dépressifs d'intensité légère à modérée ou à visée anxiolytique. Nous n'avons pas suivi les patients dans les semaines et mois qui ont succédé la cure de corticoïdes.

6. Les anticonvulsivants

Ils sont prescrits chez certains patients pour les douleurs neuropathiques engendrées dans les poussées de SEP.

Dans leur étude réalisée en 2005, les auteurs comparent l'efficacité de la Phénitoïne à raison de 300 mg/jour versus Placebo chez un groupe de 39 patients recevant une cure de corticothérapie par prednisone pour allergies, symptômes pneumologiques ou rhumatismaux (Brown ES, 2005). Il relèvent, comparativement au placebo, une augmentation plus faible des scores sur l'échelle the Internal State Scale Activation Subscale . Les auteurs concluent que la phénitoïne atténue la

survenue des symptômes maniaques et leur intensité. Il faut noter qu'il s'agit d'une échelle d'auto-évaluation de la manie et que les scores à l'échelle de Young et de RHDSC ont été inchangés (Brown ES, 2005).

Dans notre étude 3 sujets étaient sous traitement anticonvulsivant pour d'autre raison : 2 bénéficiaient de Lyrica pour des douleurs d'allure Neuropathique et une autre était traitée par Dihydan pour risque convulsif. Nous n'avons pas constaté d'effet protecteur chez le sujet sous Dihydan au vue des modifications aux scores et neuro-psychologiques apparues après la cure. Les deux sujets sous Lyrica n'ont pas présenté de modification psychiatrique post cure corticoïdes, ce qui est en faveur du rôle thymorégulateur préventif des antiépileptiques : il reste difficile de parler d'un rôle protecteur dans l'apparition des symptômes psychologiques.

Il paraît également difficile d'évaluer le rôle (protecteur ou non) des traitements psychotropes dans l'apparition des troubles iatrogènes aux corticoïdes, nous manquons de puissance et l'hétérogénéité des patients reste complexe. Cependant, il convient de distinguer les traitements en aiguë pour traiter les symptômes psychiques iatrogènes et les traitement de fond utilisés pour les symptômes associés à la maladie de fond que représente ici la Sclérose En Plaques.

G. Délai d'apparition des troubles cortico-induits

Naber et al s'intéressent aux effets psychiatriques chez un groupe de patients suivis en Ophtalmologie nécessitant une corticothérapie (dose moyenne de prednisone 119/jour) pendant 8 jours. Dans leur étude prospective ils utilisent des entretiens semi-structurés et l'échelle de POMS (Profile of Mood State). Les patients inclus étaient libres d'antécédents psychiatriques. 26% développent des symptômes de manie ou hypomanie, 10% des symptômes dépressifs. Aucun épisode psychotique n'a été constaté. Les auteurs ont relevé que les symptômes psycho-comportementaux apparaissaient dans les 3 premiers jours de traitement et continuaient avec la poursuite de la corticothérapie (Naber D, 1996). Hall et al notent dans leur étude que les effets psycho-comportmentaux apparaissaient à 86 % durant la première semaine (Hall RC, 1979). Dans leur étude, Lewis and Smith ont recensé que dans 43% des cas les symptômes psychiatriques apparaissaient durant la première semaine de traitement et que dans 93 % des cas ils apparaissaient durant les 6 semaines après le début du traitement avec une moyenne de 11 jours (Lewis DA, 1983) .

H. Hypercorticisme endogène : le Syndrome de Cushing

Le lien entre les corticoïdes et les dysrégulations psycho-comportemntales est souvent cité dans le syndrome de Cushing dans lequel on retrouve une incidence entre 20 et 40% de troubles psycho-intellectuels. Parmi eux, la dépression reste la plus fréquente (Michaeland Gibbons, 1963). Elle a e te identi fie e chez 57% des patients en moyenne (Rosario P2015). S'y mêle une prévalence pour les troubles cognitifs et mnésiques avec ralentissement idéo-moteur qui aggravent les symptômes dépressifs. Dans de rares cas ces dépressions peuvent engendrer des tentatives de suicide ou suicide (Starkman M.1981). Les symptômes maniaques ont e te identi fie s dans seulement 27% a 31% (Haskett RF, 1985). La survenue d'état confuso-délirant est associée à des taux élevées de cortisol circulant et se rencontre plutôt lors d'évolution assez longue de la maladie. Des dif ficultés de concentration et troubles mnésiques sont retrouvées chez ces patients ; les taux excessifs de cortisol ayant une neurotoxicité sur l'hippocampe (Brown ES, 2006 ; Brown ES 2009) .

L'hypothèse de la « Cascade des glucocorticoides » est évoquée dans une étude (Lucassen Paul, 2016) : l'hippocampe serait un facteur d'inhibition de la sécrétion de CRH au niveau hypothalamique. La neurotoxicité créée par l'excès de cortisol circulant entrainerait une levée d'inhibition de cet axe avec regain de la sécrétion de CRH et emballement du système. Cette situation est rencontrée dans des états de stress comme la maladie d'Alzheimer, les états de stress post-traumatique, les états dépressifs chroniques/récurrents et le syndrome de Cushing (Sapolsky, 1986).

I. Symptômes à l'arrêt du traitement

Bien que moins documentée, la décroissance d'une corticothe rapie peut être à l'origine de symptômes psychiatriques, notamment lors d'une corticothérapie au long terme et forte dose (Brown ES, 2009). L'arrêt du traitement peut entraîner des symptômes comme des états dépressifs, fatigue persistante et troubles du sommeil. D'autres symptômes comme la manie (Venkatarangram, 1988) ou états psychotiques aigus (Campbell, 1991) ont pu être décrits à l'arrêt du traitement. Les symptômes régressent souvent dès la reprise du traitement corticotrope. L'arrêt des corticoïdes prescripts au long cours peut à l'origine d'une insuf fisance surrénalienne, par suppression d'axe hypothalamo-hypophysaire. Chose intéressante, les insuf fisants surrénaliens de la maladie d'Addison sont souvent déprimés avec fatigue excessive et apathie. Les troubles s'amendent avec l'opothérapie substitutive(Goodmanand Gillman,1980;Kaplanetal.,1980).

II. SYMPTÔMES PSYCHIATRIQUES ET SCLÉROSE EN PLAQUES

A. La Sclérose en Plaques

1 .Définition

Cette maladie a été décrite la première fois par Jean-Martin Charcot en 1868. La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire, affectant la gaine de myéline des cellules du systèmes nerveux central. Elle affecte les cellules du cerveau et de la moelle épinière. Le nom de la Sclérose en Plaque se réfère à des cicatrices (les plaques) retrouvées dans la substance blanche : elle entraîne l'apparition de plaques de démyélinisation au sein de la substance blanche. Lors des poussées la gaine de myéline est détruite mais pas l'axone,entraînant l'altération de la conduction électrique dans l'axone, aboutissant à des signes cliniques variés apparaissant en quelques jours.

Deux évènements cliniques la caractérisent : la poussée et la progression. La poussée (Schumacker et al.,1965) correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de vingt quatre heures, en dehors de tout contexte fébrile, à plus d'un mois de la dernière poussée. La progression est définie par l'aggravation des signes durant six mois et plus. Les rémissions correspondent à la cicatrisation de la plaque avec remyélinisation axonale souvent partielle. Avec le temps les rémissions deviennent moins complètes, entraînant des conséquences fonctionnelles.

2. Diagnostic

Le diagnostic de SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques de dissémination temporelle et spatiale. La symptomatologie révélatrice de la SEP est très variée. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs (45 %), moteurs (20 %), une atteinte du nerf optique (17 %), une ataxie (13 %), une diplopie ou un vertige (13 %) (Weinshenker et al., 1989). (Weinshenker, 1995).

Le diagnostic repose sur l'examen clinique et si nécessaire sur des examens complémentaires. L'analyse du liquide cérébrospinal (LCS) met en évidence une réaction inflammatoire du système nerveux central et élimine un processus infectieux ou néoplasique. La présence d'un index d'immunoglobulines G (IgG) augmenté, d'un profil oligoclonal des IgG permet de démontrer une dissémination spatiale de la maladie. Les potentiels évoqués visuels sont utiles pour prouver cette dissémination. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale peut démontrer non

seulement une dissémination spatiale mais aussi temporelle par la mise en évidence de nouvelles lésions en T2 ou d'images prenant le gadolinium. Des critères diagnostiques ont été établis par Poser en 1983 (Poser et al., 1983) . Il proposait les termes de SEP « définie », « possible », « probable ». Ces critères ne tenaient pas compte de l'IRM qui a actuellement pris une place importante dans le diagnostic de la SEP.

Les difficultés d'utilisation de ces critères, la nécessité d'un diagnostic le plus précoce possible ont amené un groupe d'experts à proposer en 2001 de nouveaux critères diagnostiques dits de «Mc Donald » (McDonald et al., 2001)). Les critères de Mc Donald conservent la notion de dissémination temporo-spatiale tout en intégrant l'IRM. Le diagnostic de SEP repose ainsi sur trois critères :

- La dissémination spatiale :(annexe 1)

Pour affirmer la dissémination dans l'espace, les manifestations de la maladie doivent correspondre à au moins deux lésions distinctes du système nerveux central. Dans le cas contraire, les potentiels évoqués visuels peuvent permettre de détecter un dysfonctionnement infra-clinique de la voie correspondante. L'IRM permet également en cas de lésion unique du système nerveux central d'affirmer la dissémination spatiale.

- La dissémination temporelle :(annexe 2)

La dissémination temporelle nécessite deux épisodes distincts séparés d'au moins trente jours. L'IRM peut être utilisée comme critère de dissémination temporelle. En effet, une nouvelle lésion se rehausse par le gadolinium, quand il existe une rupture de barrière hémato-encéphalique lors de la phase inflammatoire. Cette prise de gadolinium persiste pendant plusieurs semaines. Donc si la première IRM est effectuée plus de trois mois après la poussée initiale, une lésion rehaussée par le gadolinium localisée en dehors de la zone initialement atteinte, prouve la dissémination temporelle. En l'absence de rehaussement, une nouvelle lésion T2 ou une lésion prenant le gadolinium sur une deuxième IRM réalisée trois mois plus tard témoignera de la dissémination dans le temps. Si la première IRM est effectuée moins de trois mois après l'épisode initial, la mise en évidence d'une lésion rehaussée par le gadolinium lors d'une deuxième IRM réalisée trois mois après cet évènement confirmera la dissémination temporelle. En l'absence de lésion visible, une troisième IRM sera effectuée trois mois plus tard. La mise en évidence d'une lésion en T2 ou rehaussée par le gadolinium, lors de cette troisième IRM, suffit à prouver la dissémination temporelle (Annexe 2).

- l'inflammation :

Le critère d'inflammation est rempli lorsque l'analyse du LCS montre une synthèse intrathécale d'IgG. Celle-ci se traduit soit par un index d'IgG augmenté (supérieur à 0,70), soit par la présence de bandes oligoclonales d'IgG détectées par immunofixation sensibilisée ou par focalisation isoélectrique (Andersson et al, 1994).

La combinaison de ces trois critères permet de poser le diagnostic de SEP selon Mc Donald. Cette classification abandonne le terme de « SEP probable » pour ne classer les malades qu'en trois catégories : « SEP », « SEP possible », « non SEP » en fonction du nombre d'épisodes cliniques (poussées) et du nombre de lésions cliniques. D'autre part, les catégories de SEP selon Poser « confirmée par le laboratoire » et « confirmée cliniquement » disparaissent. Le critère d'inflammation est secondaire. En effet, si les deux autres (spatial et temporel) sont présents, le recours à la ponction lombaire (PL) est inutile. L'analyse du LCS prend en revanche toute sa valeur lorsque le critère spatial fait défaut.

Ces crite res ont e te re vise s en 2010 (Polman et al, 2010) (annexe 3). Dans cette re vision, il est propose que les crite res de disse mination temporelle soient revus avec l'ajout des nouvelles le sions en T2 a trois mois. En effet, il a e te observe que la substitution d'une nouvelle le sion prenant le gadolinium a trois mois par une nouvelle le sion T2 augmente la sensibilite du diagnostic sans diminuer la spe ci ficite . Les experts ayant re vise les crite res de Mc Donald pensent que les patients avec syndrome cliniquement isole (SCI) c'est-a -dire avec un premier e ve nement de mye linisant dont l'IRM montre quelques le sions en T2 (trois ou moins) ont plus de risque de de velopper une SEP cliniquement certaine a sept ou dix ans. Cependant, ce raisonnement augmente l'e tablissement de diagnostic de SEP avec un risque plus important de diagnostic incorrect.

Ces nouveaux crite res diagnostiques de la SEP ont pour objectif une simpli fication pour les praticiens, une augmentation de leur sensibilite sans compromettre leur spe ci ficite , et d'inte grer les nouveaux crite res IRM de disse mination temporelle et spatiale mis en œuvre par le groupe MAGNIMS (Magnetic Imaging In Multiple Sclerosis) . Le groupe MAGNIMS de finit l'existence d'une disse mination spatiale par la pre sence d'au moins une le sion T2 dans 2 des 4 localisations conside re es comme caracte ristiques de la SEP: juxta-corticale, pe ri- ventriculaire, infra-tentorielle, au niveau de la moelle e pinie re. Pour les patients ayant une symptomatologie en lien avec une atteinte du tronc ce re bral ou de la moelle e pinie re, les le sions symptomatiques sont exclues des crite res et ne doivent pas e tre comptabilise es . La disse mination temporelle est prouve e par l'apparition d'une le sion en T2 quel que soit le de lai par rapport a l'IRM initiale ou par la pre sence sur l'IRM initiale a la fois de le sions se rehaussant par le gadolinium et de le sions ne se rehaussant pas . Cette deuxie me possibilite e vite d'attendre la deuxie me IRM pour poser le diagnostic de SEP chez certains patients avec un SCI a condition que la prise de gadolinium ne soit pas due a une autre pathologie que la SEP. La re alisation d'une seconde IRM est toujours ne cessaire a fin de confirmer une disse mination temporelle chez les patients n'ayant pas sur l'IRM initiale a la fois des le sions prenant le gadolinium et d'autres pas. Bien que la positivite du LCS (index d'IgG augmente ou pre sence d'au moins deux bandes oligoclonales) soit toujours importante pour le diagnostic de SEP, les experts de cident que chez les patients a LCS positif il n'y a pas lieu d'alle ger les crite res IRM

ne cessaires au diagnostic. Les crite res diagnostiques des formes d'emble e progressives de SEP ont e galement e te modi fie s. Ils imposent une anne e de progression de la maladie et 2 des 3 crite res suivants : preuve d'une disse mination spatiale dans le cerveau : au moins une le sion en T2 dans au moins une zone caracte ristique (pe ri- ventriculaire, juxta-corticale, infra-tentorielle) et/ou preuve de disse mination spatiale dans la moelle e pinie re : au moins deux le sions en T2 dans la moelle e pinie re et/ou un LCS positif (bandes oligoclonales ou index d'IgG e leve)

3. Formes

La forme classique de la sclérose en plaques peut avoir trois modes évolutifs :

-La forme récurrente-rémittente (« relapsing-remitting ») :
Exacerbations alternant avec des rémissions lors desquelles on observe une reprise partielle ou totale ou une stabilité des symptômes. Les rémissions peuvent durer des mois ou des années.

-Forme progressive primaire (« primary progressive »)
La maladie évolue progressivement sans rémissions, mais il peut y avoir des plateaux temporaires pendant laquelle la maladie ne progresse pas. Contrairement à la tendance cyclique, il n'y a pas d'exacerbations claires.

-Forme progressive secondaire : (secondary progressive »)
Cette tendance commence avec des rechutes alternant avec des rémissions, suivie par une progression graduelle de la maladie.

La plupart des patients (85%) sont diagnostiqués avec une forme récurrent-rémittente de SEP au début de la présentation de la maladie et 40 % de forme secondaire progressive continuent à avoir des poussées (Confavreux et al, 2000) .

4. Epidémiologie

En France, ce sont plus de 100 000 individus qui sont touchés par la maladie. Ils sont 400 000 en Europe et 2.3 millions dans le monde (Données épidémiologiques- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). L'âge moyen de début de la maladie se situe entre 25 et 35 ans.

Néanmoins, il existe des formes pédiatriques (âge de début avant 18 ans) et des formes qui débutent après 40 ans. Aujourd'hui, en France, la SEP fait 4 000 à 6 000 nouveaux diagnostiqués chaque année.

Il s'agit de la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du chez le sujet jeune (entre 20 et 40 ans).La distribution de la SEP dans le monde n'est pas liée au hasard. La SEP est plus fréquente dans les régions tempérées que tropicales (Acheson et al, 1960) Ainsi la prévalence brute de la SEP varie d'un maximum compris entre 240 cas pour 100 000 habitants au Canada (2000-2001) (Becket al., 2005) et 224 pour 100 000 dans les iles des Orcades et Shetlands (Warren and Warren,2001) à un minimum de 3 cas pour 100 000 en Afrique du Sud (Kies, 1989). Cette apparente augmentation de prévalence avec la latitude a été appelée le « gradient de latitude » (Kurtzke,1975). Les zones de forte prévalence (>30 pour 100 000) incluent le nord de l'Europe, le nord des Etats-Unis et du Canada, le sud de l'Australie et la Nouvelle Zélande. Les zones de moyenne prévalence (5-30 pour 100 000) comprennent le sud de l'Europe, le sud des Etats-Unis et le nord de l'Australie. Des zones de faible prévalence (<5 pour 100 000) comprennent l'Asie, l'Amérique du sud. A l'intérieur de différents pays, un gradient de latitude est également mis en évidence. La SEP a une prédominance : 70% des nouveaux patients sont des jeunes adultes entre 20 et 40 ans, dont près de deux tiers de femmes(sexe ratio estimé à 2,3 en 2000 dans un étude (AlonsoA et al, 2008)).

5 . Évolution

Quel que soit son mode évolutif, la SEP aboutit souvent vers un handicap. Il est évalué en clinique grâce à une échelle de handicap « Expanded Disability Status Scale » (EDSS) (Kurtzke, 1983) . Cette échelle est ordinale et non linéaire. Elle est basée sur l'examen neurologique et le périmètre de marche. Les scores vont de 0 (aucune anomalie neurologique) à 10 (décès lié à la SEP). Le score 4 témoigne d'une limitation du périmètre de marche supérieure à 500 mètres, 6 d'une aide à la marche et 7 du recours à un fauteuil roulant. Le pronostic global de la SEP est bien connu. Après un temps médian de 8, 20 et 30 ans,surviennent respectivement une limitation du périmètre de marche, la nécessité de marcher avec une canne, le recours à un fauteuil roulant (Confavreux et al., 2003 ; Sayao et al, 2007).

Par ailleurs, plusieurs études sur l'histoire naturelle de la SEP ont mis en évidence des facteurs de mauvais pronostic : un sexe masculin, un âge de début tardif de la maladie, une atteinte des voies longues d'emblée c'est à dire des voies pyramidales, sensitives et cérébelleuses, un début multifocal, une fréquence élevée de poussées pendant les cinq premières années, un intervalle court entre les deux premières poussées, un délai court pour atteindre l'EDSS 4, une forme progressive d'emblée (Confavreux et al, 1980 ; Confavreux et al, 2003) .

A coté de ces formes « classiques » de SEP, il existe des formes dites « bénignes » de SEP définies par un score EDSS inférieur à 3 au bout de 10 ans d'évolution. Ces formes représenteraient 39% des patients dans l'étude de Fisniku (Fisniku et al, 2008). Le seul facteur pronostique de ces formes semble être l'importance du score EDSS à 10 ans. Les facteurs prédictifs classiques de bon pronostic : symptômes initiaux (troubles sensitifs, neuropathie optique), âge jeune au début de la maladie, sexe féminin ne le seraient qu'à moyen terme (5 ans) et perdraient de leur signification au long cours (Sayao et al., 2007).

En 2014, Jacobsen et son équipe publient une étude s'intéressant à l'évolution des IRM cérébraux de patients atteints de sclérose en Plaques (Jacobsen et al, 2014). Ils comparent des imageries faites au moment de l'annonce diagnostique , 5 ans puis 10 ans plus tard. A 5 ans, les patients présentaient une réduction du volume cérébrale, mais plus marqué dans le groupe présentant une forme plus invalidante de la maladie (-3.8% vs -2.0%, $p<0.001$). Les régions imputées étaient la région Corticale et le Putamen. Aucun changement dans la matière blanche n'a été relevé . Au delà de 10 ans d'évolution de la maladie, il y avait une tendance vers une aggravation de la baisse du volume cérébral , plus marquée chez les patients présentant une forme invalidante (-5.5% vs -3.7%, $p=0.015$)).

6. Symptomatologie

La variabilité des lésions dans l'espace et l'apparition de nouvelles plaques inflammatoires dans des zones éparses du SNC est à l'origine de la présence de nombreuses présentations cliniques.

L'examen physique retrouve souvent :

-un syndrome pyramidal inaugural dans 20% des cas avec fatigabilité importante, spasticité et modifications des réflexes ostéo-tendineux.
-une névrite optique rétro-bulbaire dans un tiers des cas, évocatrice de la maladie, entraînant une baisse de l'acuité visuelle rapide et profonde,des douleurs oculaires, un scotome central ou caeco-central avec à la phase aigue un examen ophtalmologique normal (Nicholas J, 2008) .
-des troubles de la sensibilité types paresthésie, fourmillement avec signe de Lhermitte positif.
-une paralysie faciale par atteinte du nerf facial
-un syndrome vestibulaire
-un syndrome cérébelleux .

7. Traitement

a. Les poussées

Une poussée est l'apparition de nouveaux sympto mes neurologiques, la re apparition ou l'aggravation d'anciens sympto mes, de manie re subaigue , pendant plus de 24 heures, en l'absence de fie vre ou d'infection.

Les poussées évoluent spontanément vers la rémission spontanée. Cependant, si elles deviennent invalidantes, elle peuvent recevoir des doses de corticostéroïdes, qui permettent de raccourcir la durée et l'intensité de la poussée. Il s'agit de forte doses de corticoïdes, administrées en bolus. Soit par

- voie intra veineuse : un gramme par jour, passé sur trois heures pendant trois à cinq jours en fonction de l'intensité de la poussée. Il s'agit de Solumédrol un gramme en perfusion veineuse. La pose de perfusion se fait généralement à l'hôpital mais il n'y a pas de différence d'ef ficacité lorsqu'elle est posée à domicile (Le Page E, 2014).
- voie orale : un gramme de Methylprednisolone par jour, initiée généralement à l'hôpital puis à domicile pendant trois à cinq jours. Dans une étude récente, les auteurs montrent l'ef ficacité équivalente de la voie orale par rapport à la voie intra-veineuse (Alam and Kyriakides, 1993). Une autre étude française vient corroborer cette équivalence (Le Page, 2014). Cette dernière, menée en double aveugle, randomisée, a comparé l'ef ficacité et la tolérance de la Méthylprednisolone administrée a forte dose par voie orale ou par voie intraveineuse dans le traitement des pousse es de scle rose en plaques. L'objectif était dévaluer la non infe riorite de l'ef ficacite du traitement par Me thylprednisolone a forte dose (un gramme par jour pendant trois jours) administre par voie orale versus voie intraveineuse, sur la re cupe ration des pousse es de SEP a 28 jours du de but du traitement. Le nombre de patient inclus était de 200.

Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées. Les échanges plasmatiques peuvent être un recours lors des rares poussées sévères ne répondant pas aux fortes doses de Solumédrol intra-veineux. Les flashs de corticoïdes ne modi fient pas l'évolution de la maladie à long terme (Le Page, 2014).

Tous les patients de notre étude présentaient un événement neurologique aigu démyélinisant : il s'agissait soit d'une poussée dans le cadre d'une SEP déjà connue, soit d'une suspicion de poussée de SEP con firmée par la suite par un examen neurologique, d'imagerie, biologique et analyse du LCS.

b. Traitements de fond

Le traitement de fond associe une prise en charge non médicamenteuse comme des séances de kinésithérapie avec des traitements immuno-modulateurs et immunosuppresseurs. Le principal est l' Interféron Béta : il réduit l'intensité des poussées et leur fréquence d'apparition.

B. Troubles psychiatriques chez les patients SEP

1. Epidémiologie des symptômes psychiatriques chez les patients SEP

Ils sont majoritairement représentés par des troubles de l'humeur comme les états dépressifs, les épisodes dysthymiques, l'anxiété généralisée, les attaques panique et la labilité émotionnelle (Laura C, 2008). Ils peuvent entraîner un retentissement sur la qualité de vie, venir entraver les relations socio-professionnelles et altérer l'adhésion aux soins. Les perturbations de l'humeur, du sommeil, l'apparition d'anxiété et l'altération des fonctions cognitives sont fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques.

La relation entre la sep et les troubles psychiatriques est complexe.
Elles semblent dues à plusieurs facteurs qui s'intriquent :
-l'annonce du diagnostic de la maladie et ces perspectives d'évolution vers un handicap fonctionnel
-baisse de la qualité de vie du au handicap lui même
-les lésions anatomiques liées à l'in flammation et à la démyélinisation
-l'intensité des symptômes, la fréquence des poussées
-les traitements de fond : l'interféron Bêta est susceptible d'être à l'origine d'états dépressifs par exemple .

En 1988 Stenager et son équipe s'intéressent à 366 patients connus et suivis pour une Sclérose En plaques: 12 % (34) d'entre eux présentaient des symptômes psychiatriques à leur admission en service de Neurologie. Parmi ces 34 patients, 81 % avaient présenté une première admission psychiatrique en concomitance avec des symptômes neurologiques de leur SEP débutante (Stenager et al, 1988). Il n'est pas rare de retrouver des études de cas dans la littérature : Polittle L et al s'intéressent en 2008 au cas d'un homme de 41 avec diagnostic de SEP remittente-reccurente depuis l'âge de 18 ans et admis en soins psychiatriques après idéations suicidaires dans un contexte de dépression chronique. L'anamnèse retrouvait un état mixte avec dépenses excessives, accélération du discours et de la pensée sur un fond dépressif (Polittle et al, 2008).

2 .Dépression et fatigue

Comme dans d'autres maladies chroniques, caractérisées par un décours incertain, un déclin fonctionnel imprédictible ainsi que par l'absence de thérapie curative ou réparatrice, la dépression est communément rapportée dans la SEP, apparaissant chez 20% à 50% des patients durant le cours de la maladie (Alsaadi T, 1995 ; Samanta Simioni, 2009). Il n'existe pas d'échelle standard spécifique des affects dépressifs dans la Sclérose En Plaques, elle est mesurée à l'aide des échelles validées classiques.

Elle peut être interprétée comme :

- la réponse psychologique au développement d 'un handicap au pronostic incertain
- mais aussi comme une conséquence de l'atteinte cérébrale qu'elle engendre (Morow and al, 2015)

Les données actuelles montrent avant tout une association des troubles dépressifs avec l'activité de la SEP, et leur fréquence est augmentée lors des poussées ou d'une progression du handicap neurologique (Nicholl CR, 2001). Une comparaison avec des patients atteints de lésions spinales traumatiques montre moins de troubles affectifs chez ce type de malades, malgré le fait qu'ils soient d'avantage handicapés que les patients souffrant de SEP (Dalos NP, 1983).

Dans une étude de cohorte récente menée en 2012 , Phil Moore et son équipe incluent 132 patients avec diagnostic de SEP présentant une poussée (Phil Moore, 2012). Ils évaluent les affects anxio-dépressifs à l'aide de l' Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) au moment de la poussée, puis au deuxième et sixième mois suivant la poussée. Ils retrouvent une incidence de symptômes dépressifs au moment de la poussée de 44,5 % et 54,5% de symptômes anxieux. Cependant, le groupe avec un niveau de handicap liée à la poussée neurologique d'un EDSS supérieur à 6 présentait des symptômes dépressifs et d'anxiété au moment de la poussée supérieurs au groupe avec un EDSS inférieur à 6. Les deux groupes montraient une régression des scores à l'échelle de dépression (34,4%) et anxiété (43,8%) réalisée au deuxième mois suivant la poussée, en corrélation avec une baisse de leur EDSS. Mais au sixième mois, Phill Moore montre une tendance à la reprise des symptômes dépressifs malgré une baisse des scores EDSS laissant suggérer qu'une fois les symptômes anxio -dépressifs installés, ceux-ci ont tendance à devenir permanents, évoluant de façon indépendante sur l'évolution du handicap.

Dans leur étude rétrospective (Patten, 2003) les auteurs comparent la prévalence des états dépressifs chez 322 patients atteints de SEP à l'aide de l'échelle Composite International Diagnostic Interview Short Form for Major Depression . Ils retrouvent une prévalence de 25,7% d'états dépressifs chez les patients contre seulement 7,4% chez des patients sains. Cependant, ils montrent

aussi que la prévalence d'états dépressifs chez des patients atteints de maladie chronique autre que la SEP (« Any chronic conditions ») est moins élevée que celle de la SEP : 9,1%. Par analyse multivariée, ils montrent que lorsque la fatigue et les troubles cognitifs sont exclus des échelles, les taux de prévalence d'état dépressifs chez les patients SEP tendent à diminuer de façon signi ficative. Les femmes atteintes de SEP semblent plus enclin à développer des états dépressifs (16,7%) que les hommes (13,5%). La prévalence est plus faible chez les patients âgés de 45 ans (8,4%) que dans le groupe 18-45 ans ou elle atteint 25,7%, . Bien qu'on s'attendrait à voir un prévalence plus élevée chez les patients plus âgés du fait de l'altération de la qualité de vie et du handicap qu'elle occasionne, il semble que l'âge soit plutôt facteur protecteur.

Les tentatives de corréler la présence de dépression dans la SEP avec les lésions cérébrales se sont également révélées inconsistantes. Notons toutefois que certains travaux proposent un lien avec, par exemple, le nombre de lésions du faisceau arqué gauche, une diminution du débit sanguin cérébral à droite ou une diminution du volume cérébral dans les zones fronto-temporales droites. Ces résultats sont autant de pistes suggérant une relation, dans la SEP, entre la dépression et l'existence de dysconnexions cortico-sous-corticales dans les projections vers le système limbique.

Le risque de développer une dépression pour les patients atteints de SEP semble plus élevé que pour pour la population générale: la prévalence varie de 20 à 50% des malades contre seulement 10 à 15% dans la population générale. Ils peuvent être détectés à tous les stades et interfèrent avec d'autres symptômes comme la fatigue et l'altération des fonctions cognitives. Or les symptômes dépressifs sont un déterminant dans l'évolution de la maladie : ils viennent entraver la qualité de vie Alsasdi T, 1995) . Elle est responsable d'un isolement avec repli et perturbe l'adhésion aux soins.
Une étude récente a inclu initialement 236 patients avec un diagnostic de Sclérose en plaques. Ils ont été suivis pendant cinq années d'évolution de la maladie. Les résultats ont montré que 40, 2% des patients présentaient cinq ans après des symptômes d'anxiété, 16% des états dépressifs et 40,3% des signes de fatigue (Simpson S, 2016) .

3. Hypomanie , Manie , Trouble Bipolaire et Sclérose en Plaques

Le trouble bipolaire, pathologie psychiatrique engendrant des épisodes maniaques, apparaîtrait plus fréquemment chez les patients atteints de SEP que dans la population générale (Chwastiak et al, 2007) . Edwards et Constantinescu (2004) s'intéressent à la prévalence du trouble bipolaire chez un groupe de 658 patients Anglais au diagnostic de SEP . Ils retrouvent une prévalence estimée à 0,3 % dans le groupe SEP versus une prévalence à 0,001% dans la population générale (Edwars and Constantinescu, 2004).

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude expliquant clairement le lien existant entre les symptômes

(hypo)maniaques dans la population SEP et un possible trouble bipolaire. Ce lien reste encore incertain et indéterminé mais des cas de trouble bipolaire ont été recensés en association avec la SEP (Kosmidis, 2012), suggérant que à la fois la SEP et le trouble bipolaire seraient issu d'un même dysfonctionnement physiopathologique. On sait que les manifestations thymiques du trouble bipolaire peuvent être inaugurales dans la SEP. On ne connait pas la force de cette association : elles pourraient être dues à des facteurs familiaux, génétiques, environnementaux, à une physiopathologie commune ou à une détérioration cérébrale focale semblable. L'association entre ces deux maladies serait le fruit d'une vulnérabilité commune sur le plan génétique mais aussi d'une colocalisation des lésions intra-cérébrales et d'une dysrégulation du système immunitaire.

Dans une étude cas témoins réalisée de janvier 2011 à novembre 2014 en Italie (Carta, 2014) les auteurs s'intéressent à un groupe de 201 patients atteints de SEP d'âge moyen 38,9 ans et dont l'évolution de la maladie est de 9,4 ans. Ils retrouvent un prévalence de 41,8 % de troubles psychiatriques chez les patients SEP contre 3,85 % dans le groupe contrôle. 27,3 % présentaient des affects dépressifs, 7,5 % présentaient un trouble bipolaire type II, 1,5% présentaient une cyclothymie et seulement 0,99% un trouble bipolaire type I.

La présence de troubles bipolaires au sein des patients SEP est un enjeu diagnostic car le traitement d'une dépression faisant parti d'un tableau bipolaire n''est pas le même qu'une dépression seule : l'administration d'un antidépresseur sur un état dépressif d'un trouble bipolaire ne sera alors pas efficace et pourrait induire des virages maniaques. Les auteurs suggèrent que l'élévation de la suicidalité chez les patients SEP pourraient être en lien à un trouble bipolaire sous estimé et dont l'association avec le risque suicidaire est plus forte qu'une dépression simple.

4. Suicidalité

Certaines études montrent un taux plus élevé de suicide chez les patients atteints de SEP (Stenager E, 1992). Les patients atteints de SEP présentent une réduction de leur espérance de vie par rapport à la population générale. Les principales causes de décès sont retrouvées dans une étude menée par Manouchehrinia en 2015: le risque de décès par infections et maladies respiratoires est de 2,90, celui par atteinte suicidaire de 2,13 et par accident cardio-vasculaire de 1,29 (Manouchehrinia, 2015) .

Une étude Danoise publiée en 2005 s'intéresse au taux de mortalité par suicide dans un cohorte de 10174 patients Danois atteints de SEP suivis de 1953 jusqu'en 1996 (Brønnum-Hansen H, 2005). Les auteurs retrouvent un risque relatif de 2,12 de suicide. Celui-ci est particulièrement important dans la première année suivant l'annonce du diagnostic (RR : 3,15). Dans une étude de nov 2010 (Gaskill, 2010), les auteurs identifient comme principal facteur de risque de suicide l'atteinte

fonctionnelle, c'est à dire le retentissement sur le handicap physique et ce qu'ils appellent la « perte de contrôle des capacités ». Les autres facteurs de risques cités dans l'étude sont la solitude et isolement social, tensions familiales, la perte d'espoir et frustration. Dans une étude menée en 2012, les auteurs mettent en avant l'importance du handicap fonctionnel, la forme d'évolution progressive et le début précoce des troubles (Pompili, 2012). Dans une autre étude, les auteurs identifient des facteurs de risque comme les terrains dépressifs, le repli socio-familial et l'envahissement sur le temps libre mais aussi des facteurs protecteurs comme avoir un but dans la vie, les croyances religieuses et être productif (Strupp J, 2016) . En fin, l'association d'un e tat de pressif, d'un abus d'alcool et d'un isolement social semble pre dire a 85% les intentions suicidaires chez les patients avec SEP (Feinstein, 2002).

Aucun des patients inclus dans notre étude n'était suicidaire ni ne présentait d'antécédent de tentative ou équivalent suicidaire . Deux patients étaient suivis pour des antécédents d'alcoolisme chronique et présentaient des affects dépressifs d'intensité moyenne (F 32. 1).

5. Anxiété

Des changements comportementaux mineurs peuvent apparai tre relativement to t dans le de cours de la SEP et se manifester par une vulne rabilite au stress, de l'anxie te ou une irritabilite nouvelle. On a re cemment rapporte que certains changements pre coces e taient comparables dans leur nature et leur fre quence a ceux que l'on peut observer chez des patients souffrant d'autres maladies chroniques d'origine non neurologique et feraient partie d'un processus re actionnel (Souza, 2007). En 2007, Korostil et Feinstein s'intéressent à un groupe de 140 patients avec un diagnostic de SEP chez qu'ils recherchent des symptômes anxieux à l'aide de la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). La prévalence est estimée à 35,7% dont trouble anxieux généralisé (18,6%) majoritairement, avec attaque de panique (10%) et trouble obsessionnel compulsif (8,6 %). Les sujets ayant présenté de l'anxiété étaient préférentiellement des femmes, avec antécédents de dépression et antécédents d'alcoolisme chronique. Il existerait une association modérée mais significative entre des évènements de vie stressant et l'apparition de poussée, même si on ne peut établir de certitude sur un lien de cause à effet. L'étude de Yamout et al (2010) met en évidence une augmentation du nombre de poussées pendant le conflit Israélo-Libanais de juillet 2006 et du nombre de lésions actives à l'IRM ; comparé à un groupe de sujets atteints de sclérose en plaques ayant réalisé une IRM en-dehors d'une période de conflit armé. Les auteurs ont constaté l'augmentation du nombre de poussées pendant la période allant du 15 juillet au 14 septembre 2006, en rapport avec le début des bombardements israéliens au Liban (12 juillet 2006) et les déplacements de populations par la suite.

6. Troubles cognitifs

L'existence de troubles cognitifs survenant au cours de la SEP est connue depuis la description initiale de la maladie par Charcot, qui évoquait initialement déjà « un affaiblissement marque de la me moire » et « des conceptions lentes » (Charcot, 1868 ; Bergin, 1957). Ce n'est cependant que depuis la fin des anne es 1980 que les recherches consacre es a l'e tude des troubles cognitifs se sont de veloppe es (Lyon-Caen et al, 1986 ; Beatty et al., 1989).

Historiquement, l'approche de la cognition de la SEP s'est mise en place sous l'in fluence de Rao (Arnett PA, 1997) qui, de s les premiers travaux, a calque ses objectifs psychome triques sur ceux applique s a d'autres pathologies neurologiques, de ge ne ratives notamment. C'est ainsi que l'accent a e te mis sur la cre ation de batteries courtes de de pistage des troubles cognitifs de la SEP, telle qu'elle avait pu se re ve ler fructueuse dans la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. D'un point de vue physiopathologique cependant, la SEP ne pre sente pas de site ce re bral dysfonctionnel commun permettant de cibler certaines fonctions supe rieures en lien avec les le sions. A l'heure actuelle, le concept de batterie standardise e permettant le de pistage des troubles de la SEP reste illusoire, en raison de cette he te roge ne ite topographique et e volutive des le sions.

La de mye linisation implique des conductions nerveuses plus lentes ou abolies, ce qui explique un des sympto mes majeurs de la maladie qui est le ralentissement ide o-moteur, ainsi que l'alte ration directe ou indirecte d'autres fonctions qui dominent e galement le tableau cognitif de la SEP, telles que la me moire e pisodique et les fonctions exe cutives. La présence de ces troubles cognitifs est le fruit d'une importante littérature, dont le but est la création de test de dépistage et de suivi chez ces patients. Il semblerait que la prévalence de ces altérations de fonctionnement cognitif oscille entre 40 et 70% (McIntosh Michaelis, 1991). Seuls 10% des patients ne présenteraient pas de trouble cognitif dans les 2 ans qui suivent l'annonce du diagnostic (Ruet, A, 2013). La plainte est initialement subjective, mais les modi fications des processus cognitifs sont à l'origine d'un retentissement important , notamment chez les sujets jeunes (Franklin GM, 1989).

Les domaines touchés dans les fonctions intellectuelles sont la mémoire épisodique, verbale ou visuelle, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions exécutives notamment la mémoire de travail, l'attention, les fluences verbales, le raisonnement conceptuel, la mémoire autobiographique peut également être touchée.

Les e preuves les plus courantes pour e valuer la vitesse de traitement dans la SEP concernent tout d'abord des ta ches de temps de re action auditifs et visuels, ainsi que la PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test). Le SDMT (Symbol Digit Modalities Test) est e galement fre quemment utilise ainsi que le Stroop. La PASAT et le SDMT sont deux e preuves inclues dans la MACFIMS

(Minimal Assessment of Cognitive Function in multiple sclerosis), qui est une batterie destine e a la SEP (Benedict, 2006). Deux e tudes base es sur d'importantes cohortes de patients, toutes formes confondues (n=291 : Benedict et al, 2006 ; n=155 : Einarsson et al. 2006) . indiquent que ce ralentissement concernerait environ 50% des patients (toutes deux mene es avec le SDMT).

7. Régulation des émotions et trouble de la personnalité

Les affections neurologiques peuvent modi fier la capacité à ressentir une expérience émotionnelle. Il en découle par exemple une alexithymie ainsi que des rires et des pleurs pathologiques, notamment en présence de signes cognitifs préfrontaux (Feinstein A, 1999) . La Sclérose en Plaques affecte les fibres de la substance blanche par des lésions locales mais non systématiques, les symptômes qui en résultent s'apparentent à ceux d'une dysconnexion fonctionnelle. Les lésions de la connectivité anatomique commencent à être mieux explorées grâce aux progrès récents de l'imagerie cérébrale, notamment les techniques de Fiber Tracking dérivées des séquences de diffusion IRM (Diffusion tensor imaging-DTO) qui permettent d'apprécier l'intégrité des fibres neuronales.

Les régions limbiques (amygdalienne ou orbito-frontale) sont impliquées dans la régulation des émotions. Ainsi, des lésions situées à ce niveau impliqueraient une activation défectueuse d'indicateurs implicites de réactions émotionnelles. Dans leur étude, Samanta Simioni met en évidence les dif ficultés dans la prise de décision à l'aide de l'Iowa Gambling Task ou Jeu du casino. Les patients atteints de SEP persistaient plus longtemps dans leur prise de décision dans des choix désavantageux. Samanta Simioni explique que ce ralentissement exécutif et décisionnel était associé à une altération de la réactivité émotionelle et une altération des dimensions émotionelles du comportement.

Il semble dif ficile à l'heure actuelle d'établir un pro fil "personnalité SEP". Il apparait un certain déni de l'incapacité physique chez certains patients avec optimisme et sérénité apparente, parralèlement à la durée et à la sévérité de la maladie (Finger S, 1998). Il ne s'agit pas d'anosognosie telle qu'elle apparaît chez certains patients inconscients de leur dé ficit.

8. Maladies auto-immunes et troubles de l'humeur :

Une attention particulière est prêtée depuis quelques années à l'étude du lien possible entre les dysrégulations du systèmes immunitaire (retrouvées notamment dans les pathologies auto-immunes) et les troubles de l'humeur. Les dysfonctionnements du système immunitaire serait liés à l'apparition d'un stress oxydatif qui entrainerait des effets délétères sur les voies de transmissions

des signaux, la neuroplasticité, la résilience cellulaire, entraînant de ce fait une péroxydation des membranes, des protéines et des gènes. Il a été évoqué un lien entre ces processus pathologiques et les dysfonctionnements dans les structures impliquées dans la régulation des émotions, du comportement et des troubles bipolaires notamment.

Une étude récente publiée dans nature (Louveau A, 2015) rapporte la découverte d'un système de drainage lymphatique dans le système nerveux central, ce qui implique que les altérations du système immunitaire périphérique peuvent directement influencer la plasticité cérébrale. Ainsi, il a été montré que les cytokines libérées dans le cadre de la réponse inflammatoire peuvent pénétrer les structures cérébrales et altérer la fonction des neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine et le glutamate, qui jouent un rôle dans la dépression.
Les intrications entre les dysrégulations du systèmes immunitaires et les troubles de l'humeur sont tels qu'on peut aujourd'hui parler d'immunopsychiatrie (Leboyer M. 2015).

9. Prise en charge des troubles psychiatriques et SEP

Il n'existe pas de consensus et que peu d'étude sur la prise en charge des troubles psychiatriques associés à la Sclérose en Plaques. Deux études randomisées se sont intéressées à l'efficacité de la Paroxetine et de la Desipramine (Schiffer et al, 1990; Ehde et al, 2008) : elles ont montré une tendance non significative vers une amélioration des symptômes dépressifs . L'éléctroconvulsivothérapie (Krystal et al, 1997) est également citée pour la prise en charge des états dépressifs sévères. La prise en charge en psychothérapie individuelle ou en groupe est également évoquée: thérapie cognitivo-comportementale (Cosio D et al, 2011).

III. FACTEURS DE RISQUE CONNUS DE TROUBLES PSYCHIATRIQUES CORTICO-INDUITS

A. Effet dose-dépendant

La dose délivrée lors de la corticothérapie semble être un facteur de risque déterminant pour l'apparition de troubles psychiatriques (Ricouxa, 2013) . Il y a 40 ans , The boston Collaborative Drug Sruveillance Program (1972) regroupe 718 patients ayant reçu de la Prednisone pendant des hospitalisations et s'intéresse aux effets psychiatriques consécutifs à la corticothérapie : ils mettent en évidence une augmentation de l'incidence des effets indésirables psychiatriques corrélée à l'augmentation des doses de corticoïdes administrés : 1,3% d'incidence à dose journalière de 40mg/jour, 4,6% pour des doses comprises entre 40 et 80 mg et une incidence de 18,4% pour des doses supérieures à 80mg par jour.

Posologie de Prednisone (mg par jour)	Fre quence de troubles psychiatriques
< 40	1.3 %
40 a 80	4.6%
>80	18.4%

Chan et coll ont rapporte la survenue de troubles psychotiques chez 8% des patients recevant la Prednisone a raison de 90mg/j par rapport a 3% chez des patients recevant uniquement 30mg/j. (Chan, 1981) . Nishimura et al montrent que les 20 patients qui développèrent des troubles psychiatriques traités par corticoïdes dans le cadre d'un Lupus érythémateux disséminé avaient reçu des doses supérieures à 40mg par jour (Nishimura K, 2008) . Parallèlement , Olsenet al ont montré l'existence d'un lien entre les troubles de l'humeur et la dose de corticoïdes reçue en mg/kg par jour, chez des patients suivis pour alopécie pendant 6 semaines de cures (Olsen EA, 1992). Cependant, dans leur étude prospective, Naber et al (Naber et al, 1996) , s'intéressent à 50 patients recevant une corticothérapie à base de fluocortolone (50-300 mg/ day). Bien qu'ils retrouvent une incidence de 36% de troubles hypomaniaques et dépressifs, ils ne retrouvent pas de corrélation entre la dose journalière et l'apparition de troubles de l'humeur.

B. Le genre

Il est actuellement difficile d'identifier le rôle du genre comme facteur de risque de trouble psychiatrique. Les études semblent se contredire à ce niveau, les raisons sont la prédominance du sexe féminin dans les études : on retrouve une prévalence plus élevée de Lupus et Sclérose en Plaques chez les femmes (Hanne F, 2013) que chez les hommes. D'autre part, les femmes sont souvent plus assidues sur l'observance de leur traitement, plus habituées à repérer leur trouble anxieux ou dépressif qu'elles ont pu déjà développer.
Fardet et al mènent en 2012 une étude rétrospective sur la prescription de corticothérapie chez plus de 370000 patients enregistrés sur la base de données épidémiologique en Angleterre. Il y décrivent que les femmes ayant reçues une corticothérapie sont plus à risque de développer une dépression alors que les hommes semblent plus vulnérables aux épisodes de manie, confuso-onirique et désorientation (Fardet L, 2012).

Paradoxalement, dans leur étude prospective, Naber et al ont trouvé qu'il n'y avait pas d'association entre le genre et l'apparition de symptômes psychiatriques chez des patients recevant des corticoïdes pour des troubles ophtalmologiques (Naber et al , 1996) . Hareyh et Watson n'ont pas trouvé pas différence significative dans l'apparition d'effet psychiatrique chez une population traitée par Prednisolone forte dose (100mg/ jour) pour problèmes ophtalmologiques (uvéites, sclérites) (Hayreh et al, 1970).

C. L'âge

Fardet et Petersen mettent en avant dans leur étude rétrospective que le risque de trouble cortico-induit (dépression, épisode maniaque, délirant ou confusionnel) augmente avec l'âge (Fardet et Petersen, 2012). Cependant, dans la même étude l'âge semble être un facteur protecteur contre les comportements suicidaires, et les attaques paniques semblent plus fréquentes dans le groupe de sujets jeunes (18 à 30 ans) . En 2003, dans leur étude rétrospective Patten et al comparent la prévalence des états dépressifs chez 322 patients atteints de SEP à l'aide de l'échelle Composite International Diagnostic Interview Short Form for Major Depression . La prévalence retrouvée est plus faible chez les patients âgés de 45 ans (8,4%) que dans le groupe 18-45 ans ou elle atteint 25,7% (Patten, 2003).

D. Antécédents personnels et familiaux psychiatriques

Lewis L et Pamela montrent avec leur équipe que le risque de dépression, manie, anxiété ou tentative de suicide durant une corticothérapie augmente chez les patients présentant des

antécédents similaires (Lewis and al, 2014). De même, Fardet et Petersen affirment que la présence d'antécédents psychiatriques est un facteur de risque de développer des troubles après une corticothérapie. Selon eux, la présence d'une vulnérabilité psychiatrique sous-jacente est un risque de développer des symptômes similaires sous corticothérapie (Fardet, 2012).

En 2002, Brown et Suppes s' intéressent aux changement thymiques durant les crises d'asthme nécessitant l'utilisation de corticoïdes. 32 patients recevant des doses de 40mg/jour de Prednisone ont été évalués avant, pendant et après la corticothérapie à l'aide des échelles d' Hamilton pour la dépression, la manie de Young et la Brief psychiatrie (Brown, 2002). Les sujets avec des antécédents ou présentant des affects dépressifs avaient un risque moindre de développer des symptômes dépressifs durant la corticothérapie par rapport à ceux sans dépression. Mais, inversement, dans la même étude les auteurs expliquent que les sujets présentant un état de stress post-traumatique montraient une élévation des symptômes dépressifs avec réactivation des éléments mnésiques de stress pendant la corticothérapie. En 2015 Morrow et al montrent également dans une étude incluant 88 sujets traités par corticothérapie forte dose (3 à 5 grammes par jour) pour poussée de Sclérose en Plaques , que 22,5% des sujets incluent présentent une élévation des scores à l'échelle de Beck et qu'un antécédent de dépression et d'altération dans la qualité de vie est prédictif d'une élévation de ces scores (Morrow et al, 2015).

Inversement, en 2016, Warrington et son équipe montrent que le risque n'est pas augmenté en présence d'antécédents psychiatriques (Warrington 2016).

Enfin, nous citerons deux études s'intéressant à une population sans antécédent psychiatrique. La première est une étude conduite par Naber et Al (Naber et al, 1996) dans laquelle 50 patients suivis pour problèmes ophtalmologiques, sans antécédent psychiatrique, reçoivent de forte dose de Methylprednisolone ou Flucortolone (dose moyenne de 119+/-41mg/jour pendant huit jour. Sur ces 50 patients, 26% développent des symptômes maniaques et 10% des affects dépressifs, 3 jours après l'initiation du traitement. Dans la seconde, il s'agissait d'une étude prospective en double aveugle sur 12 volontaires naïfs d'antécédents psychiatriques recevant 80 mg de Prednisone versus placebo pendant 5 jours, Wolkowitz et al (Wolkowitz et al, 1990) trouvent une incidence de 75% de changement psycho-comportementaux, 8 ont décrit des symptômes maniaques et 1 seul des affects dépressifs. Ces deux études montrent la forte prévalence de troubles psychiatriques dans les corticothérapies forte dose, malgré l'absence d'antécédent psychiatrique.

E. Antécédents de troubles cortico-induits

Fardet et Peteren montrent en 2012 dans leur étude que les patients ayant déjà présenté des troubles cortico-induits sont moins à risque de développer des troubles psycho-comportementaux sur les prochaines corticothérapies (hazard ration à 0,67, IC 95% 0,63-0,73). L'explication la plus probable

était que les patient qui avaient déjà expérimenté des troubles cortico-induits étaient plus enclin à repérer la survenue de ces troubles sur une nouvelle corticothérapie et arrêter avec leur prescripteur rapidement la corticothérapie. Fait intéressant, les patients avec des antécédents de troubles psycho-induits avaient tendance à redévelopper les mêmes troubles (Odds ration= 1.32, 95% CI=1.00–1.74) (Fardet L, 2012). Dans notre étude les sujets ayant déjà reçu des corticoïdes avec antécédents d'effets psychiatriques connaissaient les effets secondaires psychologiques : ils semblaient expérimenter les même symptômes à chaque corticothérapie forte dose.

Inversement, Warrington et Bostwick affirment que les antécédents de troubles cortico-induits ne sont pas prédictifs de l'apparition de symptômes au cours des prochaines corticothérapies (Warrington, 2006).

F. La durée de la corticothérapie

Les effets de la corticothérapie ne sont pas les mêmes en fonction de la durée et de la dose de corticoïdes. Prescrits au long cours et faible dose ils semblent avoir un effet dépressogène (Reckart 1990 ; Brown ES , 2009) mais prescrits sur de courte durée à forte dose ils auraient préférentiellement un effet maniaque (Morrow SA, 2015 ; Brown, ES. 2002).

G. Les troubles de personnalité

Il convient d'évoquer le rôle que joue la maladie dans l'apparition d'une fragilité psychologique chez certains patients. Cet aspect semble bien moins documenté dans la revue de la littérature. Il paraît difficile de déterminer si les traits de personnalité sont liés à un terrain pré-existant et accentués par la maladie ou le traitement corticothérapeutique ; ou s'ils sont modulés et façonnés par la maladie : les lésions peuvent ne pas être seulement locales, affecter des voies de signalisation (= tragus) impliquées dans la gestion des émotions, régulation de l'humeur, prise de décision. Dans notre étude, il est difficile d'apprécier les troubles de la personnalité sur un seul entretien d'inclusion.

H . Abus de toxiques

En 2015, Morrow et al mettent en avant dans leur étude un risque 5,6 fois plus élevé d'apparition de symptômes hypomaniaques chez les sujets traités par bolus de corticoïdes dans les poussées de Sclérose en plaques et présentant des antécédents d'abus toxicomaniaques et/ou consommation substances (Majijauna, Alcool) pendant la cure (Morrow SA, 2015).

IV. MATERIEL ET METHODE

A. Sélection de la population étudiée

1. Critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle unicentrique dans laquelle nous avons inclus 43 patients du Centre Hospitalier Universitaire Pasteur à Nice, pris en charge en service d' Hôpital de Jour de Neurologie. La période d'inclusion courait du 14 juin 2016 au 14 janvier 2017. Les critères d'inclusion sont les patients adultes admis à l'Hôpital De Jour de Pasteur Deux avec :

-patient ayant donné leur consentement

- homme ou femme de 18 ans ou plus

-une suspicion de poussée de sclérose en plaques

-définie par l'apparition subaiguë d'un symptôme neurologique pendant plus de 24 h

-confirmée à l'examen neurologique avec cotation par l'échelle EDSS

-et traités par bolus de corticoïdes (Le Page E, 2015) .

2. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas retenu :

-les patients présentant une affection psychiatrique décompensée concomitante

-un antécédent d'AVC récent de moins d'un mois

-une méningite récente (inférieure à 2 mois)

-une utilisation massive et abusive de substances psychodysleptiques (Cannabinoïdes, Dérivés Opiacés, Amphétamnies, Met-amphétamine, Cocaïne) inférieure 3 semaines,

-une corticothérapie débutée il y a moins de quinze jours

-toute modification de moins de quinze jours d'une corticothérapie utilisée au long cours (supérieur à 6 mois) sera un facteur d'exclusion de l'étude.

B. Critères d'évaluation

1. Critère Principal

Il s'agit du changement psycho-comportemental évalué par les scores aux échelles de Manie de Young, Dépression et Anxiété d'Hamilton, entre le jour d'inclusion avant le début de la corticothérapie et le huitième jour. L' évaluation clinique psychiatrique est déterminée lors de

l'entretien clinique d'inclusion et objectivée à l'aide des échelles standardisées de psychiatrie .

2. Critères de jugement secondaires

Nous avons évalué:

- l'amélioration des symptômes neurologiques ayant motivé la corticothérapie
- les effets indésirables au niveau somatiques: hypertension, perturbation du métabolisme glucidique
- le score EDSS
- les changements et perturbations du sommeil au niveau quantitatif et qualitatif
- l'asthénie
- l'âge et le genre
- les antécédents personnels psychiaitrques
- les antécédents psychiatriques cortic-induits
- le délai d'apparition des troubles cortico-induits

C. Modalités du déroulement de l'étude

1. Information et collecte du consentement

Les sujets ont été recrutés lors de la visite en Hôpital de jour de Neurologie avant le début de traitement par corticothérapie. L'ensemble des sujets bénéficiant de corticoïdes durant la période de l'étude ont été inclus. Les informations sur le déroulement de l'étude et ses objectifs étaient données au patient au moment de la visite d'inclusion de façon orale. Le patient avait un délai de réflexion avant de donner son consentement. Les sujets étaient tous majeurs. Une fois le sujet inclus dans l'étude, il avait la possibilité à tout moment de s'en retirer.

2. Modalités d'inclusion

Les évaluations psychiatriques étaient effectuées par le même examinateur : un interne en Psychiatrie. Dans un premier temps, l'évaluation des patients était effectuée avant le début de la corticothérapie. Elle était constituée par la passation d'échelles d'hétéro-évaluation :

- passation de l'échelle de YOUNG pour le dépistage des états hypomaniaques et maniaques (Young et al, 1978) . Un seuil arbitraire défini par un score supérieur ou égal à 7 reflète un état hypomane (Brown et al, 2004). Une différence de 6 points entre les deux évaluations de J0 et J8 est choisie pour refléter un changement cliniquement significatif (Lukasiewicz et al , 2013) .
- l'échelle d'évaluation de la Dépression d'HAMILTON pour la recherche d'affects dépressifs
- passation de l'échelle d'anxiété d'HAMILTON à la recherche de symptômes d'anxiété.

Un questionnaire d'hétéro-évaluation des facteurs de risque recherchés était également réalisé, dans lequel nous avons détaillé l'âge, le genre, le score EDSS le jour d'inclusion, la durée et le mode d'administration de la corticothérapie, les consommations de toxiques (alcool, drogues) les antécédents de troubles cortico-induits, les antécédents psychiatriques et les traitements psychiatriques (passés ou actuels).

3. Traitement par corticothérapie

Les bolus sont une administration de un gramme par jour de Methylprednisolone, pendant trois à cinq jours selon l'intensité de la poussée. Les perfusions de SOLUMEDROL étaient commencées le matin à partir de 9H30 et étaient administrées sur trois heures en moyenne, soit en intra-veineux ;soit per os (Alam T, 1993 ; Burton et al, 2012 ; Chataway et al, 2006; Morrow SA, 2015).

4. Évaluation après corticothérapie

Dans un second temps, l'anamnèse du patient était effectuée au huitième jour (Lewis DA, 1983) par un contact téléphonique entre l'interne en psychiatrie et le patient afin d'établir la présence de symptômes psychiatriques, en accord avec les critères du DSM V (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) . L'interne de psychiatrie était joignable d'emblée dès la passation des questionnaires d'évaluation et disponible pour une consultation avant l'entretien téléphonique à J8 à la demande du patient. Le risque relatif lié à chaque facteur de risque était calculé.

5. Analyse statistique

Les donnés obtenues sont fournies avec leurs moyennes et écarts-type. Un test de Wilcoxon apparié a été utilisé pour comparer les scores aux différentes échelles avant (J0) et après la corticothérapie(J8). Une valeur $p < 0,05$ signifiait que l'on observe une modification significative entre le score à J0 et J8. Les risques relatifs sont fournis avec leur intervalle de confiance et et

calculés selon la méthode décrite par Armitage et Berry (Armitage P et Berry G, 1994) .

V. RÉSULTATS

A. Caractéristiques de la population étudiée

Au total, 43 sujets présentant un processus neurologique démyélinisant ont été inclus après consentement sur une période s'étendant du 14 juin 2016 au 14 janvier 2017. 37 patients (92,5 %) ont reçu trois jours de Solumédrol à raison d'un Gramme par jour et deux patients ont reçu une corticothérapie pendant cinq jours (cinq grammes au total) . La corticothérapie a du être interrompue à la fin du deuxième jour chez une patiente suite à une poussée hypertensive et hyperglycémie nécessitant une hospitalisation. Nous l'avons tout de même inclue au vue de la forte dose (2000 mg) déjà reçue. Nous n'avons inclus que 40 sujets dans l'analyse statistique car 3 n'ont pu être recontactés le huitième jour par téléphone, bien qu'ils ne différaient pas du reste de la population en terme démographique.

Les patients que nous avons inclus avaient entre 18 et 70 ans, présentaient un âge moyen de 40,1 Ans (± 11,3 Ans) , étaient de prédominance féminine 31 femmes (77%). 19 patients (47,5 %) avaient un diagnostic de SEP déjà connu alors que pour les 21 autres (52 %) il s'agissait d'un premier événement démyélinisant . 18 patients (45 %) présentaient des antécédents psychiatriques, parmi eux 14 (77 %) avaient déjà pris ou prenaient un traitement antidépresseur , anxiolytique ou thymorégulateur. Aucun antécédent de tentative de suicide n'a été relevé. 24 patients (60 %) ont déclaré avoir déjà reçu des corticoïdes soit au cours d'une précédente prise en charge de poussée SEP soit dans le cadre d'une autre indication. Parmi eux, 10 ont décrit des antécédents d'effets psycho-comportementaux cortico-induits . Quatre sujets (10 %) ont rapporté des consommations anciennes et/ou récentes de toxiques: deux patients avaient des antécédents d'alcoolisme mais était abstinents au moment de la corticothérapie alors que deux patients étaient fumeurs occasionnels de Cannabinoïdes.

Tableau 1. Caractéristiques de la population (n= 40) et score moyen EDSS [±Ecart-type]:

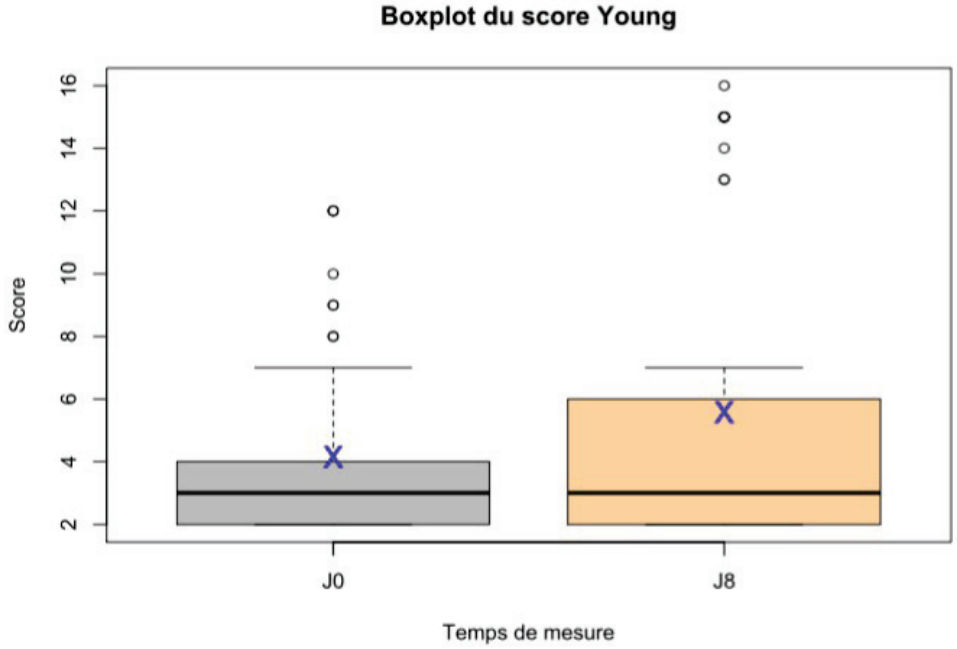
	Absence d'effet secondaire à la Corticothérapie	Présence d'effet psychiatriques secondaire à la corticothérapie	Total
N (%)	13 (32,5%)	27(67,5%)	N =40
Sexe ratio Homme/Femme (%)	3 (7,5%) H / 10 (25 %) F	6 (15%) H / 21 (52,5%)F	N= 40
Nombre de SEP Diagnostiquées avant la Corticothérapie (%)	5 (12,5%)	14 (35%)	N= 19
Antécédents psychiatriques (%)	4 (10%)	14 (35 %)	N = 18
Score EDSS Moyen [ET]	3,35 [ET=1,38]	2,55 [ET =1,08]	
Traitement actuel psychotrope (antidépresseur, antipsychotique, benzodiazépine, hypnotique) (%)	2(5 %)	12 (30 %)	N= 14
Antécédent de trouble cortico-induit (%)	16 (35%)	8 (%)	N = 24

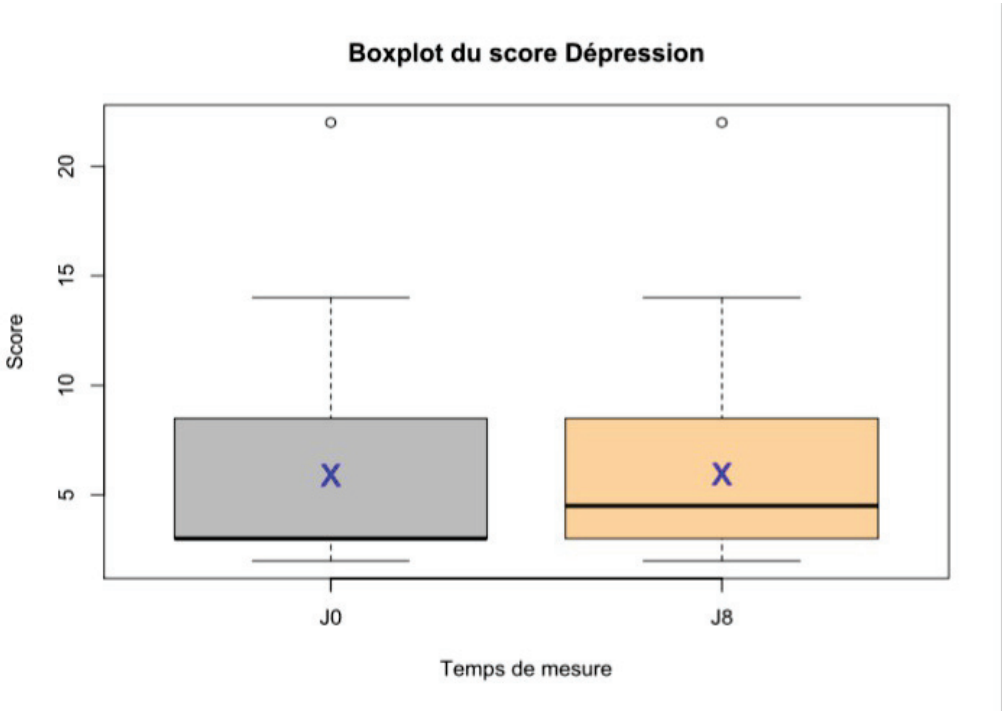
Tableau 2 : Scores obtenus aux échelles (manie de Young, Hamilton anxiété et Hamilton dépression) sur l'ensemble de la population, à J0 et à J8 :

	Moyenne	[ET]	Médiane	Q1	Q3	p-valeur*
Young J0 (N=40)	4,15	[3,18]	3	2	4	0,001
Young J8 (N=40)	5,58	[5,04]	3	2	5,5	
Anxiété J0 (N=40)	6,51	[3,99]	5	3	9	0,019
Anxiété J8 (N=39)	5,1	[2,84]	4	3	7,5	
Dépression J0 (N=40)	5,9	[4,35]	3	3	8,3	0,734
Dépression J8 (N=40)	5,95	[4,28]	4,5	3	8,3	

*Test de Wilcoxon apparié, une valeur $p < 0,05$ équivaut à un score signi ficatif.

Shémas n° 3 : Représentation des scores obtenus aux échelles de Young, Anxiété et Dépression Hamilton (boxplot) :




Boxplot du score Dépression
Score
5
10
15
20
J0
J8
Temps de mesure

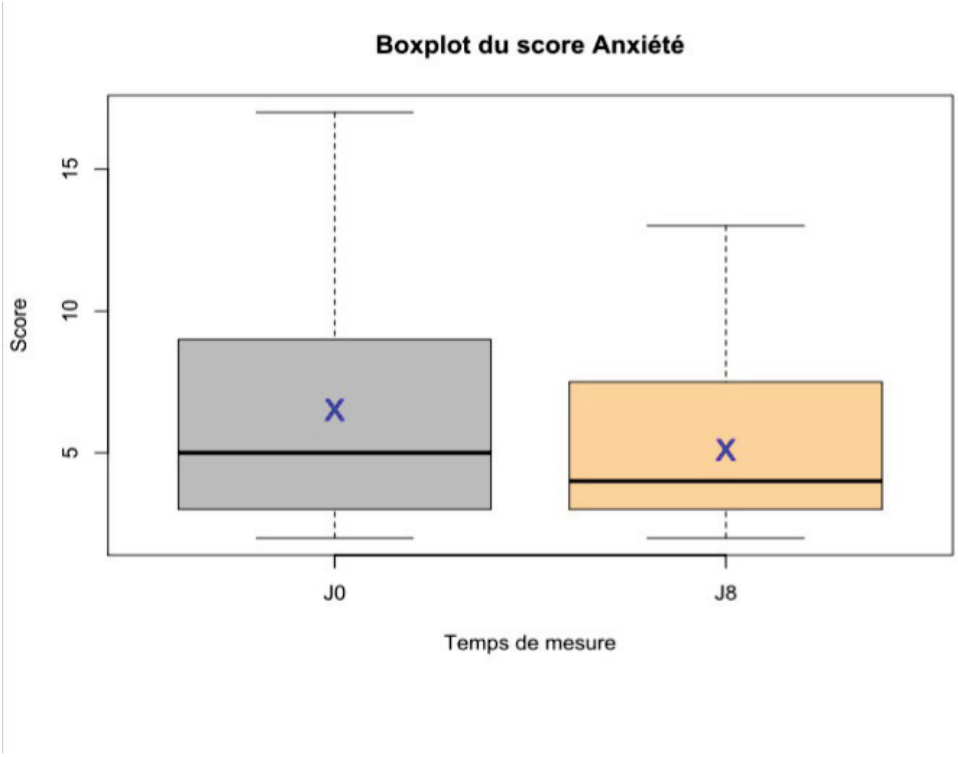
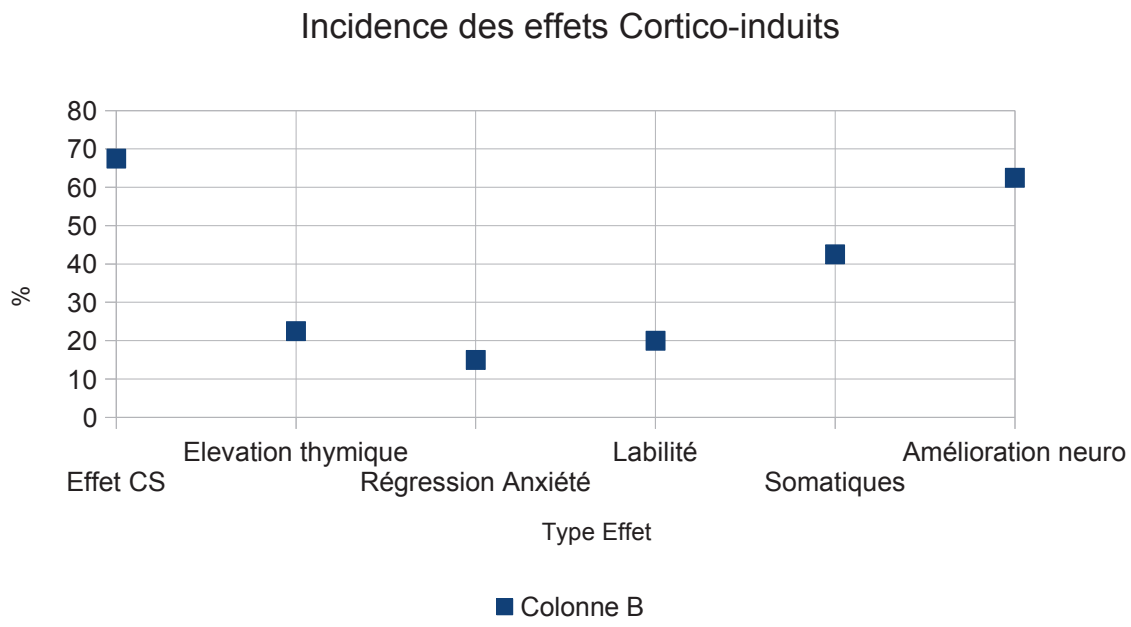

Boxplot du score Anxiété
Score
5
10
15
J0
J8
Temps de mesure

Tableau 4 : Incidence des effets cortico-induits dans la population d'inclusion.



Au total, 27 patients ont présenté des effets psychiatriques, soit une incidence de 67,5 %.

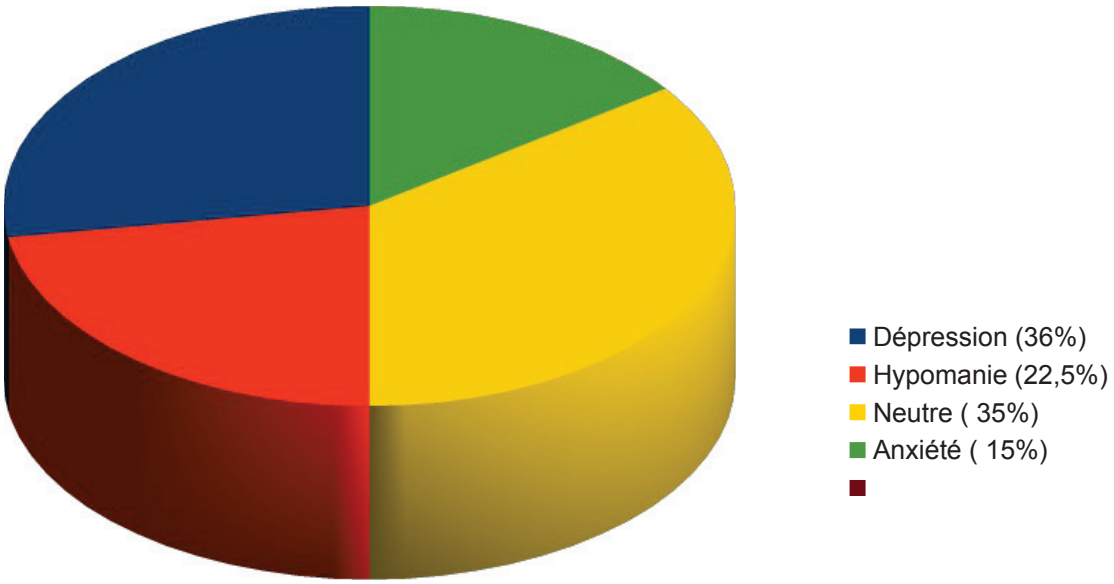
1. Insomnie

Dans la population étudiée, nous avons pu constater que 24 patients (60 %) souffraient de troubles du sommeil évoluant au moins depuis 15 jours. Les causes étaient une participation anxieuse importante en line avec des signes neurologiques sans diagnostic encore établi et/ou des décharges/fourmillements s'intégrant dans le tableau neurologique venant perturber la qualité du sommeil . D'autre part, certains patients pouvaient présenter des troubles du sommeil préexistants s'intégrant dans un état dépressif caractérisé.

2. Troubles de l'humeur

Nous avons constaté qu'avant l'administration de Solumédrol, 9 patients (22,5 %) présentaient un tempérament hypomane (correspondant arbitrairement à un score de Young 7) . La prévalence de sujets présentant des affects dépressifsà l'échelle d'Hamilton Dépression au moment de la poussée était de 36 % dans le groupe d'inclusion : 9 présentaient des symptômes dépressifs légers et 2 patients présentaient des symptômes dépressifs modérés. La prévalence des symptômes anxieux était de 15 % : six patients présentaient un pro fil d'anxiété légère à l'échelle d'anxiété d'Hamilton (score 17) . 14 patients présentaient un pro fil thymique neutre.

Shéma n° 5 : Répartition du groupe d'inclusion à J0 (n=40) .



3. Antécédents psychiatriques

18 sujets (45 %) avaient des antécédents psychiatriques et 14 d'entre eux présentaient des prescriptions de traitement antidépresseur, thymorégulateur et hypnotique au moment de l'inclusion. Aucun patient n'était sous antidépresseur pour des douleurs neuropathiques. Une patiente était sous Dihydan depuis un mois en prévention d'un risque convulsif et deux patients bénéficiaient de Lyrica pour des douleurs d'allure neuropathique. Ces médicaments ont aussi un rôle thymorégulateur, mais nous n'en avons pas tenu compte du fait de la faible durée et de la faible posologie de prescription.

La forte prévalence des antécédents psychiatriques (45 % de la population au moment de l'inclusion) montre la relation étroite entre cette affection neurologique et les modifications de la sphère neuro-psycho-comportementale et rejoint la prévalence décrite dans la littérature (Laura C , 2008). Deux facteurs semblent influencer : d'une part, les conséquences de l'évolution de la maladie

sur le plan moteur, conduisant souvent à un handicap de façon progressive, d'autre part l'inflammation cérébrale : la plupart des maladies inflammatoires sont en lien avec des états dépressifs. L'hypothèse que l'inflammation du tissu cérébral (neurones et cellules de la glie) est à l'origine de dysrégulations du système immunitaire est actuellement documentée (Leboyer M, 2015).

4 . Addictions

Aucune personne n'a déclaré consommer de l'alcool de façon abusive sur les quinze derniers jours précédent l'hospitalisation. Cependant nous avons inclus deux patients aux antécédents d'alcoolisme chronique associés à des antécédents d'anxio-dépression ayant nécessité une prise en charge en cure (clinique ou hospitalisation). Ces deux patients étaient observants sur leur traitement et leur abstinence. De plus ils bénéficiaient d'un suivi psychiatrique régulier. Deux patients ont déclaré consommer régulièrement du cannabis en faible quantité, à la fois pour réguler leur sommeil et à visée festive. Ces consommations de cannabis n'étaient pas associées à une décompensation psychotique ou thymique au moment de l'inclusion. Aucun patient n'a déclaré pendre de drogue dure comme la cocaïne, l'ecstasy.

B . Effets Neurologiques et Généraux

Au niveau somatique, 17 patients (42 %) ont verbalisé avoir eu des effets iatrogènes suite à la corticothérapie, aussi bien intra-veineuse que per os. Parmi ces effets nous avons constaté par ordre de fréquence les bouffées de chaleur souvent associées aux palpitations / tachycardies ; mais aussi des nausées avec parfois vomissements, céphalées et migraines nécessitant traitement symptomatologique. Ils sont apparus dès les premières heures qui ont suivi l'administration du bolus et ont pu persister sur 48-72 heures. Une patiente a fait l'objet d'un arrêt prématuré de la cure à la fin du deuxième jour et a nécessité une surveillance étroite en hospitalisation de Neurologie pour hypertension sur rétention hydrosodée avec hyperglycémie.
Concernant les symptômes neurologiques, 26 patients (soit 65 %) ont déclaré avoir ressenti un début d'amélioration des symptômes neurologiques initiaux . Notons que l'efficacité des corticoïdes sur les symptômes neurologiques est progressive : il faut attendre au moins trois semaines avant de pouvoir juger pleinement leur efficacité sur la poussée . Notre contact téléphonique était le huitième jour après la corticothérapie.

C . Chronologie d'apparition des effets

Lorsque nous avons recontacté les patients il apparaissait que les effets psychiatriques avaient déjà régressé, ce qui coïncide avec les différentes études retrouvées à ce sujet. Les patients ayant

ressenti des effets psycho-comportementaux ont noté leur début d'apparition dès la fin de la perfusion avant même parfois de quitter l'hôpital. Chose remarquable, tous les patients ayant présenté des effets cortico-induits psychiatriques ont su décrire l'apparition des troubles. Nous avons pu constater que le débit de la perfusion semblait jouer un rôle : deux patientes ayant reçu des bolus de quantité identique aux autres mais sur un délai raccourci (pour des raisons d'emploi du temps) ont déclaré avoir ressenti des effets moins d'une heure suivant le début de la perfusion.

D. Troubles de l'humeur et corticoïdes

Tableau 6 : Scores aux échelles de Young, Anxiété et dépression Hamilton chez les patients avec effets iatrogènes psychiatriques sous corticoïdes :

	Moyenne	[ET]	Médiane	Q1	Q3	p-valeur*
Young J0 (N=9)	9,67	[1,94]	9	8	12	0,009
Young J8 (N=9)	14,56	[1,01]	15	14	15	
Anxiété J0 (N=6)	12,17	[3,19]	11	10	14,3	0,035
Anxiété J8 (N=6)	4,5	[1,52]	4,5	3,3	5	
Dépression J0(N=11)	11,27	[4,45]	10	8,5	13	0,593
Dépression J8 (N=11)	10,64	[4,99]	10	7	12,5	

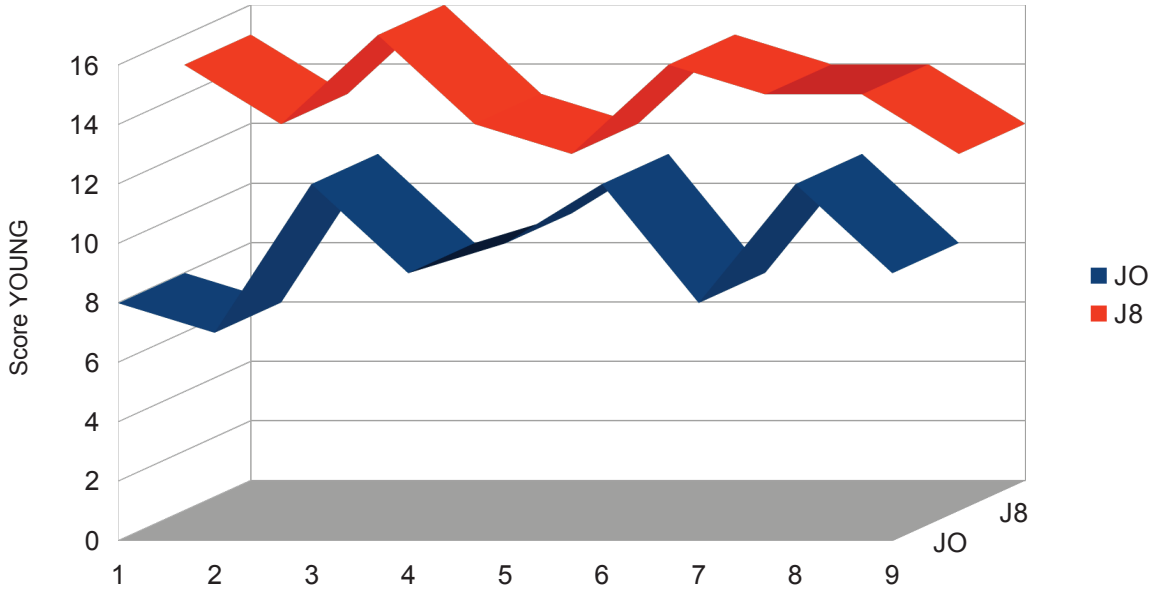
*Test de Wilcoxon apparié

1. Élévation de l'humeur

La moyenne à J0 du score de la manie de Young de l'ensemble de la population était de 4,15 [ET= 3,18] , celle obtenue à J8 était de 5,58 [ET= 5,04]. Un test de Wilcoxon apparié réalisé sur l'ensemble de la population initiale nous permet de décrire une différence signi ficative à l'échelle de Young réalisée entre J0 et J8 correspondant à 1, 43 points (p = 0,001). Cette différence était plus prononcée chez les patients (22, 5%) présentant un score initial $\geq$ 7 chez qui a été observée une élévation signi ficative au huitième jour de la moyenne des scores à la manie de YOUNG correspondant à une différence de 4, 89 points (p= 0, 009). L'élévation des scores à la Young re flétaient au niveau clinique des états hypomaniaques francs. Ces patients ont présenté une

accélération du cours de la pensée avec logorrhée et tachypsychie s'intégrant dans une symptomatologie hypomaniaque, visible dès les premiers jours de la corticothérapie et régressant progressivement dans les jours suivant l'arrêt de la corticothérapie.

Élévation des scores de la Manie de Young à J8



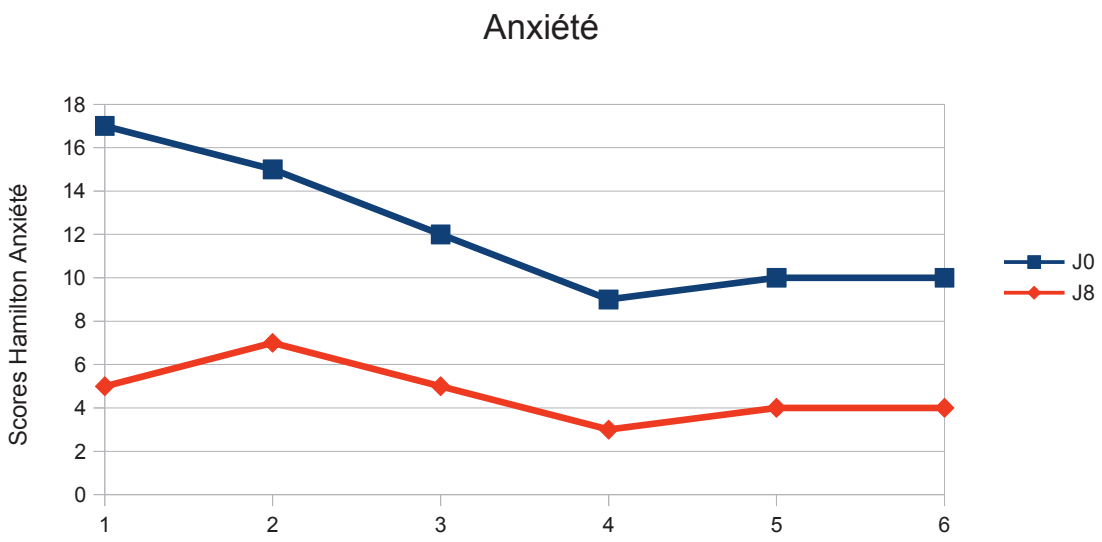
2. Labilité émotionnelle et irritabilite

Le score moyen à J0 à l'échelle de Dépression Hamilton dans la population était de 5, 90 [ET = 4,35], celui obtenu à J8 était de 5,95 [ET= 4,28]. Un test de Wilcoxon montre une différence de 0,05 points non significative (p = 0,734) . De plus, 27, 5 % des patients présentaient initialement des scores plus élevés à la Hamilton Dépression (score moyen = 11,27 ; [ET] = 4,45) correspondant à une symptomatologie dépressive légère à modérée(F 32.0 / F 32.1). Leurs scores Hamilton Dépression n'ont pas été modi fié de façon signi ficative à J8 (score= 10,64, [ET]= 4,99) : une différence non signi ficative (p= 0, 593) de 0, 63 points été observée . Mais 63,6 % de ce groupe présentant des scores initiaux élevés à l'échelle d'Hamilton Dépression a montré des éléments de labilité thymique à J8 . La symptomatologie était plus marquée durant les 72 premières après le début de la corticothérapie et s'amendait dans les jours suivant l'arrêt du traitement.

3. Anxiété

Le score moyen obtenu à J0 sur l'ensemble de la population à l'échelle d'Hamilton anxiété était de 6,51 [ET= 3,99] , celui obtenu à J8 était de 5,1 [ET= 2,84]. Une baisse signi ficative à l'échelle d'Hamilton d'anxiété correspondant à 1,41 points (p = 0,019) était constatée. Cette différence était plus marquée chez les patients (15 %) avec une anxiété initiale $\geq$ 9 (score moyen = 12, 17 ; [ET= 3,19]) . Une régression signi ficative de 7,67 points (p= 0, 035) à l'échelle d'Hamilton Anxiété était obtenue chez ces patients entre J0 et J8 . Cette diminution était visible dès le deuxième jour de corticothérapie avec amélioration du contact et mise à distance de la composante anxieuse.

<u>Régression des Scores d'anxiété à J8</u>



4. Psychose stéroïdienne

Nous n'avons par ailleurs constaté aucune psychose cortico-induite ou état confuso-onirique comme décrit dans certains reports de cas de la littérature . Aucun patient n'a nécessité une hospitalisation en service de psychiatrie pour trouble iatrogène sous corticoïde.

E. Rythme Circadien

1.Troubles du sommeil

27 sujets (67, 5 %) de la cohorte initiale ont déclaré avoir eu des troubles du sommeil dès le premier soir du traitement. Parmi ces troubles nous avons regroupé les difficultés d'endormissement , la réduction du temps de sommeil et les réveils nocturnes . Il s'agit du symptôme le plus communément rapporté. Ceci rejoint les observations dans l'étude de Morin dans laquelle est étudiée la prévalence des effets psychiatriques chez un groupe de 820 patients (74,3 % de femmes, âge médian 49 ans) . Les auteurs expliquent que le trouble psychiatrique le plus fréquent est l'insomnie (n= 441, 50,1 %) (Morin et al, 2015).

Cependant il faut noter un biais non négligeable : les patients admis en Hôpital de Jour présentaient pendant leur poussée des symptômes neurologiques parfois douloureux (douleurs neuropathiques, dysesthésies, céphalées sur NORB) et une anxiété qui entravaient déjà leur qualité du sommeil depuis au moins quelques jours. Il paraît difficile d'apprécier l'imputabilité des corticoïdes dans

l'apparition des troubles du sommeil chez une population dont l'incidence de l'insomnie est déjà élevée . La plupart des sujets inclus étaient en arrêt de travail au moment de la cure : c'est un facteur protecteur de qualité du sommeil.

Les troubles du sommeil semblent avoir été plus marqués chez certains patients dans les jours suivant l'arrêt du traitement alors que certains patients ont très précisément repéré des troubles du sommeil dès le premier soir de la cure. Nous avons demandé aux sujets de ne pas s'auto-médicamenter a fin de ne pas fausser leur qualité de sommeil pendant notre étude.

2 . Asthénie

23 patients ont affirmé avoir ressenti une asthénie importante dès les deux premières heures suivant la fin de la perfusion. Chez ces patients, cet état de fatigue, décrit comme paroxystique et récurrent , était vécu comme un handicap se rajoutant à la poussée. Cette asthénie, invalidante, nécessitait un repos par sommeil compensateur. Les accès paroxystiques de fatigue sont apparus dès les premières heures suivant l'arrêt de l'administration du corticoïde et se poursuivaient pendant les trois à cinq jours après la fin de la dernière dose de Corticoïde.

L'asthénie décrite pourrait être la conséquence d'un arrêt brutal de la corticothérapie, c'est à dire réactionnelle à l'arrêt du système d'activation du stress. Cette hypothèse n'est pas documentée à l'heure actuelle.

F. L'âge et les troubles psychiatriques

La population inclue présentait un âge compris entre 18 et 70 ans, avec un âge moyen de 40,1 Ans (± 11,3 ans). Le risque de voir apparaître des symptômes psychiatriques cliniquement signi ficatifs dans la première tranche 18-40 Ans (20 patients) est de 14 patients (70 %) . Dans le groupe de patients âgés de 41 ans à 70 ans (groupe de 20 patients) nous avons relevé un risque 40%. Le risque relatif calculé était de 0, 57 [IC= 0,31- 1,05] . Cela semble être en faveur du rôle protecteur de l'âge contre l'apparition des troubles cortico-induits comme l'étude de Fardet (Fardet et Petersen, 2012). Dans leur étude rétrospective menée en 2003, Patten et al comparent la prévalence des états dépressifs chez 322 patients atteints de SEP. La prévalence est plus faible chez les patients âgés de 45 ans (8,4%) que dans le groupe 18-45 ans ou elle atteint 25,7% (Patten, 2003).

G. Le genre et les troubles psychiatriques

66% des hommes ont présenté des effets cortico-induits contre 52% chez les femmes. Le risque relatif calculé correspond à 1, 23 [IC = 0,85 – 1,79] . Dans notre étude le sexe féminin semble être un facteur protecteur contre l'apparition d'effets cortico-induits.
Ce résultat ne rejoint pas les données de la littérature dans laquelle les femmes semblent être plus à risque de développer des effets secondaires (Nielsen et al, 1963) . Cependant les résultats décrits dans les différentes études sont souvent biaisés par la prédominance de la population féminine. Nous citerons deux études : celle de Patten et al qui compare la prévalence des états dépressifs chez 322 patients atteints de SEP dans laquelle les femmes atteintes de SEP semblent plus enclin à développer des états dépressifs (16,7%) que les hommes (13,5%) (Patten et al , 2003) . La seconde est celle de Fardet et al qui mènent en 2012 une étude rétrospective sur la prescription de corticothérapie chez plus de 370000 patients enregistrés sur la base de données épidémiologique en Angleterre: ils y décrivent que les femmes ayant reçues une corticothérapie sont plus à risque de développer une dépression alors que les hommes semblent plus vulnérables aux épisodes de manie, confuso-onirique et désorientation (Fardet L, 2012). Dans notre étude nous n'avons pas relevé une prédominance de symptômes maniaques chez les hommes comparée aux femmes. Cependant les symptômes dépressifs étaient plus fréquents chez les femmes.

H. Durée d'évolution de la maladie

Le risque de troubles iatrogènes dans le groupe sans diagnostic établi SEP est de 66% alors que dans le groupe présentant une affection SEP diagnostiquée le risque est de 47%. Le risque relatif correspond à 1,36 [IC = 0,91 – 2,036] . Dans notre étude il semble que les patients présentant des Sclérose en Plaques d'évolution plus ancienne soient moins à risque de développer des troubles sous corticothérapie. Nous manquons de référence de la littérature pour expliquer ce résultat mais il est possible d'imaginer que les patients sans diagnostic clairement établi présentent un terrain de fragilité sous jacent favorisé par le stress, la peur ou le déni de l'annonce diagnostic et les troubles du sommeil .

I. Les antécédents personnels psychiatriques

18 sujets (45 %) de notre étude présentaient des antécédents psychiatriques. Les troubles retrouvés étaient des épisodes dépressifs d'intensité légère à modérée (CIM F 32.0 et F32.1) et un trouble anxieux généralisé. 14 des 18 sujets (77 %) ont présenté des effets cortico-induits et 9 des 22 (40 %) patients sans antécédents ont présenté des effets psychiatriques. Le risque relatif estimé est de 1,90 IC = [1,08- 3,32] .
Dans notre étude il semble que la présence d'antécédents psychiatriques soit un facteur de risque de développer des troubles psychiatriques sous corticothérapie. Ceci rejoint les résultats de Fardet et

Petersen , qui affirment que la présence d'antécédents psychiatriques est un facteur de risque de développer des troubles au cours d'une corticothérapie (Fardet et al, 2007). L'hypothèse est que la corticothérapie vienne exacerber une dépression sous-jacente, majorer la composante anxieuse ou accentuer une labilité émotionnelle déjà présente du fait de l'évolution de la maladie.

J. Les antécédents de troubles psychiatriques Cortico-induits

24 patients avaient déjà bénéficié de corticothérapies avant l'inclusion : 19 affirmaient avoir ressenti des effets sur un antécédent de corticothérapie et 5 ont déclaré ne pas en avoir eu. Huit sujets (42%) ont présenté des effets iatrogènes suite à la nouvelle cure de corticoïdes. Trois ont déclaré ne pas avoir présenté d'antécédents d'effets cortico-induits mais en ont présenté suite au traitement de trois jours de bolus . Le risque relatif calculé est de 0,70 IC = [0,28 – 1,70]. Ceci rejoint les résultats de l'étude de Fardet dans laquelle les patients ayant déjà présenté des troubles cortico-induits sont moins à risque de développer des troubles cortico-induits sur les prochaines corticothérapies (hazard ration à 0,67, IC 95% 0,63-0,73) (Fardet et al, 2012). L'hypothèse est que les patients semblaient plus réceptifs et attentifs à la perception de leur symptômes, ce qui leur permet de mieux gérer leurs émotions et comportement.

H. Effets cortico-induits et abus de substance

1. Cannabinoïdes et troubles psychiatriques

Nous avons noté une régression de la symptomatologie anxieuse (- 12 points à l'échelle d'Anxiété Hamilton) chez le premier consommateur après corticothérapie et l'accentuation de la symptomatologie hypomaniaque chez le second, ce que décrivait Morrow dans son étude (Morrow SA, 2015). Nous ne pouvons faire d'analyse statistique avec si peu de sujet car nous manquons de puissance. Il semble difficile d'évaluer l'association entre les consommations Cannabinoïdes au vue du faible nombre de patients inclus dans notre étude. Une cohorte de plus grande ampleur pourrait permettre d'en apprécier le lien. Aucun patient n'a déclaré pendre de drogue dure comme la cocaïne, l'ecatsy , amphétamines. Nous n'avons pas relevé de consommation excessive d'antidouleur codéïné.

2. Alcool et trouble psychiatrique

Les deux sujets qui présentaient des antécédents d'alcoolisme avec rechutes anxio-dépressives ont

présenté des modifications neuro-comportementales après corticothérapie. Le premier avait un score de Young plus élevé après corticothérapie et le second présentait une labilité thymique plus importante avec irritabilité et crises de larmes inexpliquées.

I. Délai d'apparition des troubles

Dans notre étude le délai moyen d'apparition des symptômes est de 2,19 (+/- 0,69) jours. Ceci correspond aux données de la littérature : dans leur étude, Naber et al rapportent que les patients traités par corticothérapie présentent des troubles psychiatriques cortico-induits moins de trois jours après l'initiation du traitement (Naber and al, 1966). De même, Wolkowitz et al décrivent l'apparition d'une symptomatologie psychiatrique dans les cinq premiers jours après l'initiation du traitement (Wolkowitz, 1990) . Dans leur étude prospective sur 14 patients, Hall et al trouvent que 86 % (12/14) des patients développent des effets indésirables moins d'une semaine après la fin du traitement corticothérapeutique. Enfin, dans leur étude Lewis et Smith montrent que le temps moyen d'apparition des symptômes est de 11, 5 jours, 39 % des effets apparaissant durant la première semaine, 63 % durant la deuxième semaine (Lewis DA, 1983) .
Le délai moyen de régression des troubles dans notre étude est de 5,07 jours (+/- 0,87 jours).

VI. DISCUSSION

A . Apport scientifique de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective s'intéressant à une population traitée par corticoïdes dans le cadre de suspicion de décompensation aiguë de poussée de Sclérose en Plaques, dans laquelle nous comparons l'état psychique de chaque patient avant puis après l'administration de corticoïdes. Cela permet de limiter les facteurs de variabilité entre les patients. De plus, l'incidence des effets psychiatriques (27 patients soit 67,5%) retrouvés coïncide avec les études de la littérature. Tous les patients inclus dans l'étude statistique ont pu être recontactés, seuls trois ont été perdus de vue et n'ont pas été inclus dans l'étude statistique.

Nous n'avons pas constaté d'état maniaque franc cependant les bolus de corticoïdes ont favorisé une élévation du tonus thymique chez les patients présentant initialement un état hypomaniaque. Un score seuil de 7 points à l'échelle de Young pourrait être retenu dans cette étude : l'élévation des

scores à la manie de YOUNG chez les patients avec un score initial ≥ 7 semble majorer la différence des scores à J8 de façon significative (p< 0,009) . Il semble que les corticoïdes exacerbent des symptômes hypomaniaques sous-jacents. Nous avons constaté que chez ces patients s'opéraient une accélération psycho-motrice avec logorrhée majeure sans pour autant désorganisation du discours. Ces éléments thymiques avaient tendance à être majeurs dans les trois premiers jours , persistaient 48 heures puis s'amendaient tout seuls . Nos résultats rejoignent ceux observés dans l'étude de Morrow SA et al en 2015 : l'échelle utilisée pour la description de symptômes (hypo)maniaques est la Mood disorder Questionnaire. 22,5 % de la population présentait à l'inclusion un score élevé moyen de 4,3 [ET= 3,5] correspondant à des symptômes (hypo)maniaques. Trois jours après le bolus de corticoïdes, 38,2 % des sujets présentaient une élévation significative de 2,2 points à l'échelle Mood disorder Questionnaire (p < 0,0001).

La prévalence d'états dépressifs dans le groupe au moment de la poussée correspond aux données de la littérature (Moore P et al , 2012). L'absence de différence significative observée à l'échelle de Hamilton Dépression peut s'expliquer par un délai trop court entre la seconde évaluation à J8 : seule une semaine séparait les deux évaluations . Il est possible d'envisager que les scores auraient été significativement modifiés si l'échelle de Dépression avait été passée un mois, voire six mois plus tard (Moore P et al , 2012). Cependant, nous avons constaté l'apparition d'une labilité thymique majeure chez ces patients : les symptômes présents regroupaient des crises de larme, un changement rapide d'humeur , une irritabilité avec impulsivité et intolérance à la frustration dans certains cas. Il semble que la présence d'un terrain sous-jacent dépressif soit un facteur de risque vers l'apparition d'une difficulté dans la gestion des émotions.

Par ailleurs l'abrasion de la symptomatologie anxieuse ne correspond pas aux données de la littérature. Les scores initiaux élevés peuvent s'expliquer par l'attente des résultats, qu'ils soient biologiques, ou ceux de la ponction lombaire ou encore d'imagerie cérébrale et médullaire. Ils rejoignent les données décrites dans l'étude de Korostil et Feinstein en 2007. La présence de signes neurologiques depuis plusieurs jours associée à l'absence de diagnostic établi semble être un facteur de stress, avec troubles du sommeil associé voire perte appétit chez certains. La régression significative des scores obtenus à l'échelle d 'Hamilton anxiété ne correspond pas aux propriétés de stress des corticoi des. Il est possible d'imaginer que l'amélioration des symptômes neurologiques, l'annonce d'un diagnostic et l'acception de la maladie représentent une composante pour expliquer la réduction du stress.

B. Limites de l'étude

Les échelles utilisées ont l'avantage d'être validées sur le plan international et standardisent les résultats pour l'ensemble des études. Cependant, elles ne sont pas validées chez les patients atteints

de Sclérose En Plaques. De plus, elles présentent comme inconvénient de ne pas entièrement re fléter l'état psychique du patient, seule l'appréciation clinique s'y réfère. Nous n'avons pas retrouvé d'échelle validée spéci fiquement pour la Sclérose en Plaque.

La population que nous avons étudiée ne re flète pas l'ensemble de la population affectée par la Sclérose en plaques. Nos patients étaient en poussée, sur des formes Rémittentes récurrentes ou Secondairement progressive : les formes Progressives d'emblée n'ont pas été inclues. Nous n'avons pas étudié les symptômes neuro-psychologiques à distance des poussées comme l'explique Moore P en 2012 dans son étude (Moore P, 2012 ; Simpson S , 2015).

Les doses de corticoïdes utilisées étaient largement supérieures à la valeur seuil (80 mg) retrouvée dans plusieurs études de la littérature. L'incidence des effets psychiatriques concordent avec les données de la littérature.

13 patients ont déclaré ne pas avoir eu d'effet indésirable. Les limites de cette étude sont les dif ficultés logistiques de revoir chaque patient le huitième jour. L'état clinique du patient a été évalué au Jour Huit par un entretien détaillé mais téléphonique.

Durant l'inclusion il est important de signaler les attentats du 14 Juillet 2016 sur la Promenade des Anglais. Nous n'avons pas inclus de patient dans la semaine du 14 juillet 2016 a fin d'éviter un biais de confusion environnemental (Etat de stress aigu) surestimant ainsi l'échelle d'Hamilton anxiété. Les patients inclus dans les semaines qui ont suivi ne présentaient pas d'état de stress aigu ou post-traumatique.

Les troubles psychiatriques ne sont pas apparus systématiquement chez tout le monde. Certains patients n'ont pas montré d'effet à J8 . Nous manquons peut être de puissance : 40 patients ont pu être inclus mais cette étude pourrait être réalisée sur une cohorte plus importante a fin d'augmenter la puissance .

Nous n'avons pas évalué les symptômes asthéniques avant le début de la corticothérapie. Or c'est un symptômes lié à la Sclérose en Plaques, pouvant être mesuré à l'aide d'échelles (Scales to ASSESS Multiple Sclerosis-Relates Fatigue Dmiensions (Kos et al, 2008) . L'origine de ce symptôme reste à l'heure actuelle indéterminée (Kos et al, 2008) mais il est facile de comprendre qu'il peut représenter un biais de confusion dans l'évaluation des affects dépressifs.

Il faut considérer que certains patients présentant des symptômes dépressifs peuvent s'inscrivent dans une symptomatologie bipolaire. Nous manquons de recul pour les diagnostiquer (Carta, 2014).

VI. CONCLUSION

Les complications psychiatriques de la corticothérapie sont très fréquentes et doivent être recherchées par tous les médecins. La présentation clinique des troubles iatrogènes cortico-induits est polymorphe et complexe : modification de l'humeur, de l'anxiété, irritabilité, troubles du sommeil. D'autres études semblent nécessaires pour comprendre les troubles psychiatriques secondaires à la corticothérapie, et aussi pour pouvoir établir une classification et une prise en charge consensuelle. Nous espe rons que ces travaux de the se apporteront des e le ments permettant de progresser dans l'étude et la prise en charge des troubles iatrogènes sous corticothérapie forte dose dans les poussées de SEP. L'utilisation de corticoïdes forte dose dans le traitement des poussées de Sclérose en Plaques présente des risques d'effets psychiatriques secondaires qu'il convient de repérer , à l'aide d'échelle , dès l'initiation du traitement afin de les prendre en charge très rapidement.

-REFERENCES-

Acheson ED, Bachrach CA. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. Acta Psy- chiatr Scand Suppl 1960;35:132–147.

Achiron,A, Polliack M, Rao S, Barak Y, Lavie M, Appelboim N, Harel Y, 2005. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76 (5), 744–749 76/5/744.

Alons A, Herman MA. Neurology. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. 2008 Jul 8;71(2):129-35.

Alam SM, Kyriakides T, LawdenPK, Newman. Methylprednisolone inmultiplesclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent highdose. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1993;56:1219-1220.

Alsaadi T, El Hammasi K, Shahrour TM. Prevalence of Depression and Anxiety among Patients with Multiple Sclerosis Attending the MS Clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: Cross-Sectional Study. 1995

Andersson, M, Alvarez-Cermeno, J, Bernardi, G Cogato, I, Fredman, P, Frederiksen, J, Fredrikson, ., Gallo, P, Grimaldi, L.M., Gronning, M., et al. . Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57, 897-902. 1994.

AppenzellerS, Cendes F, Costallat, L. 2008. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. Rheumatol. Int. 28 (3), 237–243.

Armitage P ans Berry G. Statistical Methods in Medical Research (3rd ed) . 1994 ; London: blackwell, p 131.

Arnett PA, Rao S, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, et al. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. Neuropsychology 1997; 11(4): 535-544.

Ayache S, Créange A, Farhat WH, Zouari HG, Mylius V, Ahdab R, Abdellaoui M, Lefaucheur JP. Relapses in multiple sclerosis: effects of high-dose steroids on cortical excitability. Eur J Neurol. 2014 Apr;21(4):630-6.

Barkhof F, Filippi M, Miller,D.H, Scheltens P, Campi, A Polman, C.H, Comi G., Ader, H.J, Losseff, N., and Valk, J. 1997. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically de finite multiple sclerosis. Brain 120, 2059-2069.

Bender B, Lerner J. Mood and memory changes in asthmatic children receiving corticosteroids. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1988;27(6):720-725. (98)- Denburg S,

Benedict R, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). Journal of the International Neuropsychological Society 2006; 12(4): 549-558.

Beshay H, Pumariega AJ. Sertraline treatment of mood disorder associated with prednisone: a case report. J Child Adolesc Psychopharmacol. 1998;8(3):187-93.

Borman, Schmallenberg. Suicide following cortisone treatment. J.Amer.Med. Ass. 1951;146:337–338.

Brown S , David A Khan; and Vicki A Nejtek. The psychiatric side effects of corticosteroids .Volume 83, December, 1999 Zeneca Pharmaceuticals .

Brown S, Trisha MD, Khan, David A. ; Carmody, Thomas J. Mood Changes During Prednisone Bursts in Outpatients With Asthma. 2002 Feb;22(1):55-61

Brown S, Chamberlain W, Dhanani N, et al. An open-label trial of olanzapine for corticosteroid-induced mood symptoms. J Affect Disord 2004;83:277–8

Brown E, Stuard G, Liggin JD, et al. Effect of phenytoin on mood and declarative memory during prescription corticosteroid therapy. Bio Psychiatry.2005;57:543-548

Brown E, Beard L, Frol AB, Rush AJ. Effect of two prednisone exposures on mood and declarative memory. Neurobiology of Learning and Memory. 2006;86:28–34

Brown E , Elizabeth Vera,, Alan B , , Dixie J. Woolston, B.S., and Brandy Johnson, B.A.Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. Journal of Affective Disorders. 2007 Apr; 99(1-3): 279–283.

Brown E. Effects of Glucocorticoids on Mood, Memory, and the Hippocampus . 2009 · Annals of the New York Academy of Sciences

Brønnum-Hansen H, Stenager E, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis .J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Oct;76(10):1457-9

Bunney William, Fawcett Jan, Bethesda. Possibility of Biochemical Test for Suicidal Potential. An Analysis of Endocrine Findings Prior to Three Suicides. 1965. The JAMA Network.

Bunney W, Fawcett JA. Bio-chemical research in dépression and suicide in suicidal behavior : Diagnosis and Management. 1968 H.L.P Resnik, Boston, Brown and Company,144.

Budur K, Pozuelo L. Olanzapine for corticosteroid-induced mood disorders. Psychosomatics. 2003;44(4):353

Burton JM1, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J.Cochrane Database. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Databse . Syst Rev. 2012 CD006921.

Campbell, Schubert.. Delirium after cessation of glucocorticoid therapy. Gen. Hosp. Psychiatry 1991. 13: 270–272.

Carta, M.F. Moro, L. Lorefice G. The risk of Bipolar Disorders in Multiple Sclerosis Trincas, E. Cocco, E. Del Giudice, G. Fenu, F. Colom Marrosu, Journal of Affective Disorders 155 (2014)

255–260

Carle , Abgrall-Barbry . Corticotherapy and suicidal behavior: A case report. Encephale. 2016 Jun;42(3):272-6.

Chan L, Oliver DO, Morris PJ. High- and low-dose prednisolone for Transplant. Proc. 1981; 13: 336–338

Chwastiak L, Dawn E. Psychiatric Issues in Lutiple Sclerosis. 2007. Psychiatric Clinic North AM. 30(4):803-817.

Confavreux C, Aimard G and Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain J. 1980.103, 281-300.

Confavreux C, Vukusic S., Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. New Engl. J. Med. 2000. 343 (20), 1430–1438.

ConfavreuxC, Vukusic S and Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain J. 2003. 126, 770-782.

Coral Travener, KarenJensen and Carmen Bell. Corticoids Dosing for Flares in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. MedAsk. 27 ja 2017.

Cosio D, Jin L, Siddique J, et al. The effect of telephone-administered cognitive-behavioural therapy on quality of life among patients with multiple sclerosis. Ann Behav Med 2011.41:227-34.

Dalos NP, Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P. Disease activity and emotional state in multiple sclerosis. Ann Neurol .1983;13:573-7.

Dahl OP, Stordal E, Lydersen S, Midgard R. Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trondelag County.Norway. Mult Scler 2009;15:1495-501.

DeSilva CC, Nurse MC, Vokey K. Steroid-induced psychosis treated with risperidone . Can J Psychiatry. 2002;47:388-389.

Données épidémiologiques- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

Edwards and Constantinescu. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. 2004. Mult Scler 10 (5), 51-57.

Ehde D, Kraft G, Chwistiak L, et al. Efficacy of paroxetine in treat- ing major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. Gen Hosp Psychiatry 2008;30:40-8.

Einarsson U, Gottberg, K., Von Koch, L., Fredrikson, S., Ytterberg, C, Holmqvist, L.W. (2006). Cognitive and motor function in people with multiple sclerosis in Stockholm County. Multiple

sclerosis, 12(3), 340-353.

Falk WE, Mahnke MW, Poskanzer DC. Lithium prophylaxis of corticotropininduced psychosis. JAMA 1979;241:1011–2.

Fardet Blanchon, Perdoncini-Roux , Kettaneh , Tiev , C. Turbelin , Dorleans , J. Cabane , T. Hanslik. Perception par les me decins internistes de la fre quence et de la ge ne induite par les effets inde sirables d'une corticothe rapie syste mique prolonge2008

Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Généreau T, Tolédano C, Lebbé C, Cabane J. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion.Br J Dermatol. 2007 Jul;157(1):142-8. Epub 2007

Fardet L, Petersen I, Nazareth . Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. Am J Psychiatry 2012; 169:491–497

Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. Neurology 2002;59: 674-8.

Feinstein A1, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. . Pathological laughing and crying in multiple sclerosis: a preliminary report suggesting a role for the prefrontal cortex1999 Apr;5(2):69-73.

Finger S.A happy state of mind: a history of mild elation, denial of disability, optimism, and laughing in multiple sclerosis.Arch Neurol. 1998 Feb;55(2):241-50.

Fleming and T.R Flood;Steroid-induced psychosis complicating orthognathic surgery: A case report.British Dental Journal 199, 647 - 648 (2005)

Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, & Heaton RK. Cognitive loss in multiple sclerosis: case reports and review of the literature. Archives of Neurology 1989; 46(2): 162-167.

Gassab, A. Mechri, M. Bacha, N. Gaddour, L. Gaha.. Affective temperaments in the bipolar and unipolar disorders: distinctive profiles and relationship with clinical features. L'Ence phale **(2008)** 34, 477—48

Gaskill A, Foley FW, Kolzet J, Picone MA. Disabil Rehabil. Suicidal thinking in multiple sclerosis.2011;33(17-18):1528-36.

Gift AG, Wood RM, Cahill CA.Int J Nurs Stud., Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. 1989;26(3):281-6.

Gilad GM, Rabey JM, Gilad VH Presynaptic effects of glucocorticoids on dopaminergic and

cholinergic synaptosomes. Implications for rapid endocrine-neural interactions in stress..1987 Jun 22;40(25):2401-8.
Goldman LS, Goveas J. Olanzapine treatment of corticosteroid-induced mooddisorders. Psychosomatics. 2002;43(6):495-497.

Hall RC, Popkin MK, Stickney SK, Gardner ER. Presentation of the steroid psychoses. J Nerv Ment Dis. 1979;167:229-236

Hanne F. Harbo; Ralf Gold and Mar Tintoré. Sex and gender issues in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disrder,2013,6 (4): 237-248

Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. American Journal ofPsychiatry. 1985;142:911-916
Hayreh, S.S. & P.G. Watson.. Prednisolone- 1-stearoylglycolate in scleritis. Br. J. Ophthalmol. 1970 54:394–398.

Jacobsen C1, Hagemeier Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Oct;85(10):1109-15.

Jones K, Ford D, Jones P. A Large-Scale Study of Anxiety and Depression in People with Multiple Sclerosis: A Survey via the Web Portal of the UK MS Register. PLoS One. 2012;7(7):e41910. doi: 10.137
Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiples sclrosis. 2007. Multiple Sclerosis. 13 (&):67_72

Köhler-Forsberg , Buttenschøn.Brain Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and speci fic depressive symptoms in major depression.Behav Immun. 2017 Feb 28. pii: S0889-1591(17)30062-4.

Kos D, Kerckhofs. Origin of Fatigue in multiple Sclerosis : Review of the literature. Neurohabilitation and Neural Repair 22 (1). 2008

Kosmidis, Bozikas, Giannouli. Family comorbidity of bipolar disorder and multiple sclerosis: genetic susceptibility, coexistence or causal relationship. Behav Neurol. 2012; 25(4): 341-9

Kramer T, Cottingham E. Risperidone in the treatment of steroid- induced psychosis . Journal Child Adolescence Psychopharmacologie. 1999;9:315- 316.

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded

disability status scale (EDSS). Neurology 33, 1444-1452.

Krystal A, Coffey C. Neuropsychiatric considerations in the use of electroconvulsive therapy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997;9:283-92.

Laura C. Politte , Jeff C.Huffman , and Theodore A Stern. Neuropsychiatric Manifestations of Multiple Sclerosis. 2008; 10(4): 318–324.

Leboyer M. Is it time for immuno-psychiatry in bipolar disrder and suicidal behaviour Acta Psychiatr Scand. 2015; 132 (3): 159-60

Le Page E, Veillard D, Lebrun C. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non inferioriy trial. The lancet. Volume 386, No. 9997, p974–981, 5 September 2015

Le Scanff, Y. Stephana, A. Arlettazb, H. Portierb, K. Collompb, c. Psychological effects of a short-term prednisolone administration.Science & Sports. Volume 23, Issue 2, April 2008, Pages 91–93.

Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. J. Affect. Disord. 1983; 5: 319–332.

Lewis L. Judd, M.D.Pamela J. Schettler, Ph.D.E. Sherwood Brown, M.D., Ph.D.Adverse Consequences of Glucocorticoid Medication:Psychological, Cognitive, and Behavioral Effects, Am J Psychiatry 2014; 171:1045-1051)

Louveau A, Smirnov I, Keyes et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessel.Nature 2015; 523 (7560) : 337-41)

Lucassen Paul, Pruessner Jens. Neuropathology of stress. 2014; 127 (1): 109-13

International Journal of Methods in Psychiatric Research Int. J. Methods Psychiatr. Res. 22(1): 46–58 (2013) Published online in Wiley Online Library . 10.1002

Lukasiewicz M, GerardS, Besnard A.Young Mania Rating Scale: how to interpret the numbers? Determination of a severity threshold and of the minimal clinically significant difference in the EMBLEM cohort.International Journal of Methods in Psychiatric Research Int. J. Methods Psychiatr. Res. 22(1): 46–58 (2013)

Manouchehrinia A, Tanasescu , Tench Constantinescu . Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios.2016 Mar;87(3):324-31. doi: 10.1136/jnnp-2015-310361. Epub 2015 May 2.

Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., Vollmer, T., 2009. The burden of

mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. Mult. Scler. 15 (3), 385–392.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 50, 121-127.

McIntosh Michaelis, S.A., Roberts, M.H., Wilkinson, S.M., Diamond, I.D., McLellanD.L., Martin,J.P., & Spackman, A.J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. British Journal of Clinical Psychology, 30(4), 333-348.

Morin C, Fardel L. Sytemic glucocorticoid therapy: rik factors for reported adverse events and beliefs about the drugs. A cross sectional online survey of 820 patients.2015.34 (12): 2119-26

Monassier . Les anti-in flammatoires steroidiens . Janvier 2005.Faculte de Me decine de Strasbourg

Morrow S A. ; Stoian, C A; Dmitrovic, J MSc; Chan, S C. ; Metz, L M.. The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis. 2004 American Academy of Neurology pp 1079-1080

Morrow SA, Barr J, Rosehart H **.** Depression and hypomania symptoms are associated with high dose corticosteroids treatment for MS relapses**.** Journal of affective disorders. 2015 Nov 15;187:142-6

Naber D, Sand P, Heigl B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment: a prospective study. Psychoneuro- endocrinology. 1996;21:25-31.

Neumaier J,Timothy J. Sexton, Corticosteroids regulate 5-HT1A but not 5-HT1B receptor mRNA in rat hippocampus. Brain Res Mol Brain Res. 2000 Oct 20; 82(1-2): 65–73.

Nicholas J. Volpe, MD. The Optic Neuritis Treatment Trial :A Definitive Answer and Profound Impact With Unexpected Results. Arch Ophthalmol. 2008; 996-9.

Nishimura K, Harigai M, Omori M, Sato E, Hara M. Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. Psychoneuroendocrinology 2008; 33: 395–403.

Nicholl CR, Lincoln NB, Francis VM, Stephan TF. Assessment of emotional problems in people with mul- tiple sclerosis. Clin Rehabil 2001;15:657-68.

Nielsen JB, Drivsholm A, Fischer F, et al. Long-term treatment with cortico- steroids in rheumatoid arthritis. Acta Med Scand 1963;173:177–183 .

Olsen EA, Carson SC, Turney EA.Systemic steroids with or without topical minoxidil in the treatment ofalopecia areata. Arch Dermatol 1992;128:1467–1473.

Patten SB, C.A. Beck, J.V.A. Williams, C. Barbui, and L.M. Metz .Major depression in multiple sclerosis A population-based perspective. Neurology 2003.61:1524–1527

Patten SB. Exogenous corticosteroids and major depression in the general population. Psychosom Res. 2000 Dec;49(6):447-9

Phil Moore a, Claire Hirst a, Katharine E. Harding Hannah Clarkson , Trevor P. Pickersgill , Neil P. Robertson . Multiple sclerosis relapses and depression. Journal of Psychosomatic Research 73 (2012) 272–276.

Philippart F. Corticotherapy in emergency department: an update. Re animation 15 (2006) 533-539

Polman C, Reingold S., Banwell B., Clanet, M., Cohen, J., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., et al. (2010). Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 69, 292-302.

Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Sera fini G, Amore M, Girardi P. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. J Psychosom Res. 2012 Dec;73(6):411-7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.09.011. Epub 2012 Oct 12.

Polittle Laura, Huffman Jeff, Sterm Theodore. Neuropsychiatric Manifestations of Multiple Sclerosis.2008. Prim Care Companion J Clini psychiatry. 10('):318-324

Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., and Tourtellotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 13, 227-231.

Presynaptic effects of glucocorticoids on dopaminergic and cholinergic synaptosomes 1987 Jun 22;40(25):2401-8.Implications for rapid endocrine-neural interactions in stress.

Prevalence of Depression and Anxiety among Patients with Multiple Sclerosis Attending the MS

Clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: Cross-Sectional Study)

Reckart MD, Eisendrath SJ. Exogenous corticosteroid effects on mood and cognition: case presentations. Int J Psychosom 1990;37(1-4):57–61.)

Recommendations Regarding Corticosteroids in the Management of Multiple Sclerosis Expert Opinion Paper.National Medical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society Treatment Recommendations for Clinicians . 2008

Ricouxa, Guitteny-Collasb, Sauvagetb, Delvota, Pottierc, Hamidouc, Vanelleb. Oral glucocorticoid-induced psychiatric side-effects: Focus on clinical speci ficities, incidence, risk factors and treatment. La Revue de Médecine Interne Volume 34, Issue 5, May 2013, Pages 293–302.

Rome H.P., Braceland F.J., The psychological response to ACTH, cortisone, hydrocortisone, and related steroid substances, The American Journal of Psychiatry,1952.

Robert M, Sapolsky. Glucocorticoi ds and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Archives of General Psychiatry 2000;57(10):925-35.

Rosario Pivonello,Chiara Simeoli, Maria Cristina De Martino, Alessia Cozzolino Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome Front Neurosci. 2015; 9: 129. Published online 2015 Apr 20. doi: 10.3389/fnins.2015.00129).

Ruet A, Deloire M, Charré-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. Neurology, 80(16), 1501-1508

Saklad S. Management of corticosteroid-induced psychosis with lithium. Clin Pharm. 1987;6(3):186)

Sarah Anne Morrowa,, Jennifer Barrb, Heather Roseharta, Sandra Ulchc. Depression and hypomania symptoms are associated with high dose corticosteroids treatment for MS relapses Journal of Affective Disorders. Volume 187, 15 November 2015, Pages 142–1

Samanta Simioni, Myriam Schluep, Jean-Marie Annoni, Markus Gschwind, Patrik Vuilleumier, Jean-Marie Annoni . Modi fications neurocomportemetales secondaires à la sclérose en plaques. Rev Med Suisse 2009; 951-954

Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS.The neuroendocrinology of stress and aging: the

glucocorticoid cascade hypothesis.Endocr Rev. 1986;7:284–301

Endocr Rev. 1986 Aug; 7(3):284-301.

Sayao, A.L., Devonshire, V., and Tremlett, H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. 2007.Neurology 68, 496-500.

Schumacker G.A., Beebe G., Kibler R.F., Kurland, L.T., T.. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. 1965 .Ann N Y Acad Sci 122, 552-568.

Siddiqui Z, Ramaswamy S, Petty F. Quetiapine therapy for corticosteroidinduced mania. Can J Psychiatry 2005;50:77–8.

Silva RG, Tolstunov L. Steroid-induced psychosis: report of a case. J Oral Maxillofac Surg. 1995;53:183-186.

Simpson S , Tan H, Otahal P, Taylor B. Anxiety, depression and fatigue at 5-year review following CNS demyelination. Acta Neurol Scand. 2016 Dec;134(6):403-413. doi: 10.1111/ane.12554. Epub 2016 Jan 12

Simioni S, Schluep M, Annon J-M, Gschwind M, Vuilleumier P. Modi fications neurocomportemetales secondaires à la sclérose en plaques. Rev Med Suisse 2009; 951-954

Setiawan , Wilson. Role of translocator protein density, a marker of neuroin flammation, in the brain during major depressive episodes. JAMA Psychiatry. 2015 Mar;72(3):268-75. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.

Schiffer R, Wineman N. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. Am J Psychiatry 1990;147:1493-7. 20.21.

Snezana Kusljic, B.Sc. (Hons.), h.D.a,b,*, Elizabeth Manias, Ph.D.a,c,d, Andrea Gogos, Corticosteroid-induced psychiatric disturbances: It is time for pharmacists to take notice (2016) 355–360

Souza Lima F, Simioni S, Bruggimann L, et al. Perceived behavioural changes in early multiple sclerosis. Behav Neurol 2007;18:81-90.

Solumedrol :comission de la transparence de la haute autorité de santé. Avis du 29 octobre 2008

Strupp J, Ehmann C, Galushko M, Bücken R1 Perrar KM, Hamacher S, Pfaff H, Voltz R Golla H. Risk Factors for Suicidal Ideation in Patients Feeling Severely Affected by Multiple Sclerosis. J Palliat Med. 2016 May;19(5):523-8. doi: 10.1089/jpm.2015.0418. Epub 2016 Apr 5.

Starkman M. N., Schteingart D. E., Schork M. A. (1981). Depressed mood and other psychiatric

manifestations of Cushing's syndrome: relationship to hormone levels. Psychosom.

Stenager E, Jen sen K. Multiple Sclerosis: correlation of psychiatric admissions to onset of initial symptoms. 1988. Acta Neurologica. Volume 77, Issue 5

The Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. September 1972. American society for Clinical Pahrmacology and therapeutics.

Venkatarangam SH, Kutcher SP, Notkin RM. Secondary mania with steroid withdrawal. Can J Psychiatry. 1988;33:631-632.

Wada K, Yamada N, Yamauchi Y, Kuroda S. Carbamazepine treatment of corticosteroid-induced mood disorder. J Affect Disord 2001;65:315–7.)

Warrington T and Bostwick M. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. Mayo Clin Proc. 2006;81(10):1361-1367 .

Wechsler and Chosidow. Corticoïdes et corticothérapie, Libbey Eurtotext Ed, Condé-sur-noireau, 1997, 175 .

Weinshenker, B.G., and Rodriguez, M. . Epidemiology of multiple sclerosis. In Hanboock of Neuroepidemiology, P. Gorelick, and M. Alter, eds. (New York, Marcel Decker), 1995 pp. 533-564.

Wolkowitz O. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. Psychoneuroendocrinology. 1994;19:233-255.

Wolkowitz, David R, Allen R, Doran et al. Somatostatine-like immunoreceptivity . October 1990 Prednisone Effects on Neurochemistry and Behavior Preliminary Findings Owen M.

Wolkowitz. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. Psychoneuroendocrinology 19:233-255, 1994.

Yamout, B., Itari, S., Hourany, R, SIbaii, A.M. and Yaghi, S. 2010. The effect of war stress on multiple sclerosis exacerbations and radiological disease activity. Journal of the neurological sciences, 288, 42-44.

Young R, Biggs J, Meyer D. 1978. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. Br. J. Psychiatry 133, 429 – 435.

Zhou and Cidlowski. The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses. Steroids. 2005. 70, 407-417.

RÉSUMÉ

Introduction: Les corticoïdes présentent des effets indésirables somatiques et psychiatriques. Leur utilisation dans le traitement des poussées de Sclérose en Plaques nécessite de fortes doses à l'origine de potentiels effets psycho-comportementaux encore peu documentés.

Objectif: il s'agit d'identifier les facteurs de risque à l'origine des effets psychiatriques dans le traitement par corticothérapie forte dose des poussées de Sclérose en Plaque.

Matériel et méthode : les patients ont été inclus au service de l'Hôpital de Jour de Neurologie de Pasteur à Nice. Leur évaluation psychiatrique initiale était composée de la passation des échelles de la manie de YOUNG, d'anxiété d'Hamilton et de Dépression d'Hamilton ainsi que d'un questionnaire d'hétéro-évaluation. Une seconde évaluation était réalisée le huitième jour après l'inclusion à l'aide des mêmes échelles. Nous avons comparé les scores obtenus selon un test de Wilcoxon apparié.

Résultats: sur les 43 patients initiaux, 3 ont été perdus de vue. 67,5% ont présenté des troubles cortico-induits. 22,5% présentaient des scores à J0 supérieurs à 7 à l'échelle de Manie de Young (moy = 9,67, [ET]=1,94) et montraient à J8 une élévation significative de 4,89 points (moy = 14,56; [ET]=1,01) à l'échelle de manie de Young (p=0,009). 6 patients présentant à J0 des scores élevés à l'échelle d'Anxiété Hamilton(moy= 12,17, [ET] =3,19) ont montré une régression de 8,2 points à J8 (moy = 4,5; [ET]= 1,52) significative (p= 0,035) . Les scores de Dépression Hamilton n'ont pas été significativement modifiés après corticothérapie (p = 0,593) mais 27,5% des sujets avec un score moyen de 11, 27 ([ET]= 4,45) ont présenté des éléments de labilité thymique majeure.

Conclusion: les effets psychiatriques secondaires aux corticoïdes restent encore peu documentés. Nous espérons que notre étude a pu apporter des éléments pour les appréhender et les comprendre.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

-ANNEXES-

Annexe1 : Crite res IRM 2010 de Swanton de Disse mination spatiale (DS)

La Dissémination spatiale est de montre e par la pre sence d'au moins 1 le sion T2 dans au moins 2 des 4 zones suivantes :

Pe riventriculaire, Juxta-corticale, Infra-tentorielle ou Moelle e pinie re

- Une prise de gadolinium n'est pas requise pour la DS * En cas de syndrome du tronc ce re bral ou de la moelle e pinie re, les le sions symptomatiques sont exclues des crite res et ne contribuent pas au comptage des le sions.
- En cas de syndrome du tronc ce re bral ou de la moelle e pinie re, les le sions symptomatiques sont exclues des crite res et ne contribuent pas au comptage des le sions.

Annexe 2 : Crite res IRM 2010 de Disse mination temporelle (DT)

La DT peut e tre de montre e par :

1. 1- une nouvelle le sion T2 et/ou une prise de gadolinium sur le suivi IRM quel que soit le de lai par rapport a l'IRM initiale
2. 2- la pre sence simultane e de le sions asymptomatiques prenant le gadolinium et d'autres ne le prenant pas quel que soit le moment de la re alisation de l'IRM

Annexe 3 : Crite res diagnostiques de la SPE selon McDonald et al (2010)

Pre sentations cliniques	Donne es supple mentaires a fin de poser le diagnostic de SEP
2 pousse es avec signes cliniques objectifs de 2 le sions	aucune
2 pousse es avec signes cliniques objectifs d'une le sion **ET** un ante ce dent caracte ristique de SEP (se miologie, e volution)	aucune

2 pousse es avec signes cliniques objectifs d'une le sion	la disse mination dans l'espace pourra e tre retenue si : - l'IRM montre 1 le sion dans 2 des 4 re gions caracte ristiques de SEP (pe riventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, me dullaire*) - ou si le patient pre sente une pousse e dans un autre territoire
1 pousse e avec des signes cliniques objectifs de 2 le sions	La disse mination dans le temps pourra e tre retenue si : - l'IRM montre la pre sence simultane e de le sions asymptomatiques dont certaines sont rehausse es par le gadolinium et d'autres non **OU** la pre sence d'une nouvelle le sion T2 et/ou d'une nouvelle le sion prenant le gadolinium (quel que soit le de lai entre les deux cliche s). - ou si le patient pre sente une nouvelle pousse e
1 pousse e avec des signes cliniques objectifs d'une le sion (SCI)	La disse mination dans l'espace pourra e tre retenue si : - l'IRM montre 1 le sion dans 2 des 4 re gions caracte ristiques de SEP (pe riventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, me dullaire*) - ou si le patient pre sente une pousse e dans un autre territoire La disse mination dans le temps pourra e tre retenue si : - l'IRM montre la pre sence simultane e de le sions asymptomatiques dont certaines sont rehausse es par le gadolinium et d'autres non **OU** la pre sence d'une nouvelle le sion T2 et/ou d'une nouvelle le sion prenant le gadolinium (quel que soit le de lai entre les deux cliche s). - ou si le patient pre sente une nouvelle pousse e
Aggravation progressive de sympto mes neurologiques e vocateurs de SEP (primaire progressive)	Pre sence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manie re re trospective ou dans le cadre d'un suivi) **ET** deux des trois crite res suivants : - mise en e vidence d'une disse mination spatiale au niveau ence phalique (1 le sion T2 dans au moins 1 re gion caracte ristique de la SEP (pe riventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle)) - mise en e vidence d'une disse mination spatiale au niveau me dullaire (2 le sions T2 me dullaires) - Mise en e vidence d'une synthe se intrathe cale d'immunoglobulines (pre sence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)

*si le patient pre sente une symptomatologie me dullaire ou du tronc ce re bral, la/les le sion(s) symptomatiques ne sont pas prise en compte dans ce calcul

Abstract

Introduction. Psychiatric symptoms have known relationship with hypothalamic pituitary axis and are an important part of corticoid based treatment side effects. High intravenous dose of corticoids are commonly use in an emergency context when an inflammatory activation of a multiple sclerosis is suspected. 43 patients suspected of multiple sclerosis relapse were included in the University Hospital of Nice.

Objective. Prevalence of corticotherapy induced psychiatric side effects in a multiple sclerosis suspicion context.

Principal outcome. Mean of intrasubject differences at baseline and eight days after treatment on Young hypomania scale, Hamilton depression and anxiety scale.

Materials ans Methods. 43 patients were included from 14th june 2016 to 14th january 2017 among the patient treated for a suspicion of multiple sclerosis at university hospital of Nice neurology unit. Patients with recent brain stroke (last month), recent meningitidis (last two month), an actual psychiatric disease relapse, recent pharmacotoxicose (three weeks after cannabinoids, opiates, GABA agonists and amphetamines intoxication) and chronic corticotherapy induction or dose modification in the last two weeks were not included. Exclusion criteria were adverse effect with treatment interruption or major medical condition without possible anamnesis at eight day. A medical prospective evaluation was assessed by a psychiatrist at baseline just before treatment administration and eight days after with validated medical scales : Young scale for hypomanic symptoms, Hamilton depression and Hamilton anxiety scale , report of sleep disturbancies was also answered. At baseline, probabilist corticotherapy was administered considering the actual recommandations for suspicion of multiple sclerosis. Methylprednisone was administred during 3 hours at 1 gram each day during three days by intravenous perfusion. Difference in scores are calculated . Non parametric univariate test of Wilcoxon was used to assess the significativity of the difference between symptom expression.

Results. Among 43 patients, 27 patients have shown psychiatric side effects, 22,5% patients showed hypomanic symptoms, 15% anxiety symptoms, 36% depressive symptoms, 67,5% reported sleep disturbances and 57,5% asthenia. Symptoms appeared from 1 hour to 3 days after drug administration. Corticoids are likely to have an hypomanic effect in patient with a higher baseline score on Young scale (4,89 points ; p = 0, 009). Patients with a high score at Hamilton Anxiety scale showed a significant decrease at the eight day (7,67 points, p = 0,035). Patients with a high score at the Hamilton depression (11,27, [ET] = 4,45) showed an important emotional lability.

Conclusion Risk of psychiatric reaction must be taken in account when a probabilist treatment for acute inflammation is indicated. A psychiatric condition should lead to a careful evaluation to avoid manic side effect as mania is a severe medical condition.