

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



TROUBLES PSYCHIATRIQUES LIÉS
AU TRAITEMENT DE L'HÉPATITE CHRONIQUE C :
étude longitudinale sur 12 mois

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur HAFIDI Hicham
Né le 19 Février 1970 à ERFOUD

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : PSYCHIATRIE

Sous la direction de :
Professeur RAMMOUZ ISMAIL

Juin 2012

PLAN

Résumé	3
Introduction	5
Revue de la littérature	7
I-TROUBLES PSYCHIATRIQUES CHEZ LES PATIENTS SEROPOSITIFS	
AU VHC ET SOUS TRAITEMENT ANTIVIRAL (IFNalpha) :.....	7
A-MANIFESTATION SPSYCHIATRIQUES	7
1- Dépression.....	9
2- Conduites suicidaires	11
3- Troubles anxieux	12
4- Etats maniaques.....	14
5- Troubles psychotiques	16
6- Troubles cognitifs	17
7- Altération de la qualité de vie	18
B-FACTEURS DE RISQUE.....	19
1 -Facteurs liés au traitement antiviral.....	19
2-Facteurs liés au patient.....	19
C-IMPUTABILITE DES TOUBLES PSYCHIATRIQUES	21
1-L'hépatite C et les troubles psychiatriques	21
2- Pathogénie des troubles psychiatriques	
sous interféron alpha	22
II-LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES	25
1 .Prise en charge psychothérapeutique.....	25
2. Prise en charge médicamenteuse	25

2-1-Dépression.....	26
2-2-Etats maniaques.....	30
2-3-Recommandations générales.....	31
Matériels et méthodes.....	35
I-Objectifs :	35
II-Méthodologie	35
A. Population étudiée	35
B. Outils de mesures	37
C. Recueil et analyse des données	39
Résultats	40
Discussion	54
Conclusion	62
Références bibliographiques.....	63

RESUME

Introduction :

Le traitement de l'hépatite C repose actuellement sur l'association de l'interféron pégylé alpha (IFN Peg) et de la ribavirine, permettant d'obtenir une guérison chez plus de 50 % des malades. Ce traitement occasionne cependant de nombreux effets secondaires, notamment psychiatriques, qui sont un motif fréquent de diminution posologique ou même d'arrêt thérapeutique, compromettant ainsi les chances d'obtenir une éradication virale.

Le but de notre travail est évaluer prospectivement les symptômes dépressifs , l'anxiété et les facteurs de risque de dépression chez les patients atteints d'hépatite C chronique (HCC) traités avec la thérapie combinée interféron pégylé alpha avec la ribavirine (PEG-IFN- α + RBV). Ainsi une revue de la littérature sera faite dans le but de comparer nos résultats avec les autres études internationales.

Malades et méthodes :

C'est une étude prospective descriptive et analytique réalisée sur une période allant de juillet 2007 à avril 2010, incluant 30 patients atteints d'hépatite C chronique (HCC) traités avec la thérapie combinée interféron pégylé alpha avec la ribavirine (PEG-IFN- α + RBV).

Nos patients ont été évalués à l'aide des instruments standardisés : Le MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) ; l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAS : Hamilton Anxiety Scale) et l'inventaire de Beck de dépression (BDI : Beck Depression Inventory) avant le début du traitement et à 1, 3, 6 et 12 mois de traitement.

Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de 57,03 ans (écart-type 11,3), légère prédominance féminine avec (un sexe ratio 0,87). La prévalence des symptômes dépressifs est de 36,6 %, avec un pic au 1^{er} mois de traitement (dépression modérée et sévère), l'incidence de l'anxiété est de 23,3 % (anxiété sévère et modérée). La dépression majeure et le risque suicidaire ont nécessité l'arrêt du traitement chez 2 patients. Les facteurs de risque de leur survenue n'ont pas été identifiés dans notre série, bien que, l'âge et le sexe féminin ont une association mais sans lien significatif.

Conclusion :

La clinique des troubles psychiatriques survenant sous INF Peg est atypique, la survenue de symptômes dans ce contexte doit amener à une évaluation du patient par un psychiatre, dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire.

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite C (HVC), par sa fréquence et sa sévérité potentielle, est un véritable problème de santé publique. Sa prévalence au Maroc serait de 0,9 à 1,2% [1].

Le traitement de l'hépatite C repose actuellement sur l'association de l'interféron pégylé alpha (IFN Peg) et de la ribavirine, permettant d'obtenir une guérison chez plus de 50 % des malades [2, 3]. Ce traitement occasionne cependant de nombreux effets secondaires, notamment psychiatriques, qui sont un motif fréquent de diminution posologique ou même d'arrêt thérapeutique, compromettant ainsi les chances d'obtenir une éradication virale [4]. Ces manifestations psychiatriques sont le plus souvent des troubles de l'humeur, d'allure dépressive, pouvant décompenser des troubles psychiatriques préexistants mais également survenir chez des sujets sans antécédents. La prévalence globale des troubles dépressifs est estimée entre 20 et 40 %. Les auteurs s'accordent globalement sur un chiffre de 30 % [5, 6,7]. On retrouve aussi fréquemment de l'anxiété, des troubles du sommeil, une labilité émotionnelle, de l'irritabilité [2], des troubles du caractère, des passages à l'acte impulsif notamment suicidaires et médicolégaux [8] et la possibilité de survenue d'épisode maniaque, mixte voire psychotique aiguë [9,10]. Ces troubles peuvent survenir à tout moment lors du traitement et peuvent persister, voire survenir, après l'arrêt du traitement [2]. Le mécanisme à l'origine de ces effets indésirables n'est pas élucidé. Il est reconnu, par ailleurs, que des signes

dépressifs ou des troubles de l'humeur peuvent être inhérents à l'infection par le VHC elle-même. L'IFN Peg est le principal responsable de la survenue de troubles psychiatriques, alors que la ribavirine aurait un rôle modeste [7].

Psychiatres et psychologues, sont souvent confrontés à de telles situations et appelés par leurs hépatologues pour donner leur expertise à propos de certaines questions bien précises :

- Faut-il démarrer le traitement antiviral chez un patient ayant une hépatite C, et qui avait des antécédents de troubles de l'humeur ou des troubles psychotiques ?
- S'agit-il vraiment d'un trouble de l'humeur ou un trouble anxieux caractérisé à la constatation de certains symptômes caractéristiques fréquemment observés en début du traitement ?
- Quand faut-il arrêter le traitement antiviral en cas de survenue d'une complication psychiatrique assez grave ?

Dans cette optique là, nous avons mené ce travail au sein du service de gastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès et dont les objectifs étaient d'une part d'évaluer la prévalence des troubles psychiatriques chez des malades atteints de l'hépatite C et traités par l'IFN ainsi que leur description et d'autre part de rechercher des facteurs de risques de ces complications psychiatriques.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I-TROUBLES PSYCHIATRIQUES CHEZ LES PATIENTS

SEROPOSITIFS AU VHC ET SOUS TRAITEMENT ANTIVIRAL

(IFNalpha) :

A- MANIFESTATIONS PSYCHIATRIQUES : [11, 5, 6, 2]

Des manifestations psychiatriques très variées ont souvent été rapportés au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C et de son traitement antiviral par l'IFN α . Elles peuvent apparaître a tout moment : durant la phase aiguë ou la phase chronique de la maladie, deux a trois semaine après l'instauration du traitement antiviral jusqu'à six mois après son arrêt.

Il existe des troubles psychiatriques associés à l'infection par le VHC même avant le traitement notamment les troubles de l'humeur et les troubles liés à l'abus de substance.

Ces troubles psychiatriques sont susceptibles d'être réactionnels à l'annonce de la maladie, d'être secondaire à l'infection elle-même et à ses conséquences somatiques directe ou indirecte. Il s'agit essentiellement de troubles dépressifs et anxieux chez les patients souffrant d'une hépatite C non traité, avec une prévalence qui oscille entre 22 à 28 % pour les troubles dépressifs et 10 à 25% pour les troubles anxieux selon différentes études. Ces troubles sont le plus souvent difficiles à caractériser car imprévisibles et fluctuants dans le temps. La symptomatologie est

atypique : composante anxieuse manifeste, fatigue excessive, labilité émotionnelle, agitation psychomotrice, irritabilité, troubles du sommeil, troubles du caractère et passages à l'acte. Des manifestations neuropsychiatriques sont presque constamment observées au cours du traitement par IFN α : il s'agit principalement de troubles anxieux, de troubles de l'adaptation et de troubles dépressifs.

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

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

Ces manifestations sont à l'origine d'une mauvaise observance ou de l'arrêt prématuré du traitement et de répercussions sociales, familiales et professionnelles.

1- Dépression :

La dépression peut être réactionnelle à l'annonce d'une séropositivité ou d'une évolution de la maladie (aggravation, décision thérapeutique, rémission, guérison). Ils peuvent apparaître immédiatement à l'annonce d'une évolution clinique ou après une période de latence et une apparente sérénité initiale. Il paraît évident que ces évolutions ou que toute initiation thérapeutique (le patient devient malade symboliquement ou par le fait des effets secondaires du traitement alors qu'il n'avait aucun symptôme préalablement) sont responsables d'un bouleversement psychique imprévisible dans son intensité et dans son expression.

Ces annonces favorisent l'émergence des angoisses de mort ou d'abandon, des craintes concernant les douleurs et les souffrances que la maladie et ses traitements vont occasionner, d'une culpabilité quant aux conduites à risques ayant entraîné cet état ou d'une volonté inébranlable de réparation si le patient se considère «victime » de situations à risque. Les étapes et les modes de structuration destinés à la récupération d'un équilibre psychique seront très individuels mais nécessiteront une intervention tierce objective et informative qui permettra aux croyances fantasmatiques de courber l'échine devant la réalité des faits. Les deuils narcissiques, sociaux, familiaux et professionnels imposent la recherche de bénéfices secondaires qu'il convient de discuter hors de leur aspect péjoratif dans une démarche de soins. Cette dernière permettra au patient de choisir les conditions sociales et familiales optimales dans lesquelles il souhaite suivre son traitement [2].

Selon plusieurs études, la dépression est la manifestation sévère la plus fréquente au cours de l'infection par le VHC et au cours du traitement antiviral. Sa prévalence est significativement élevée chez les patients atteints de l'hépatite

chronique non traité allant de 0 à 58,6% par rapport à celle de la population générale. En outre, la prévalence de dépression induite par l'interféron alpha est de 0 à 52% [6].

Cette variabilité est probablement le reflet de doses différentes mais surtout de la sensibilité et de la spécificité des instruments de mesure de la dépression.

Certaines études définissent la dépression comme étant un symptôme unique et d'autres comme un syndrome englobant des symptômes émotionnels, cognitifs et neurovégétatifs. Tout de même, la dépression était diagnostiquée par des échelles conçues pour la mesure de la sévérité des symptômes dépressifs. En règle générale, la prévalence de la dépression durant le traitement est élevée, lorsque celle-ci était évaluée comme un symptôme unique ou par le score des échelles d'évaluation plutôt par les critères de manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Cette diversité des chiffres émerge aussi de la confusion qui peut y avoir entre les symptômes somatiques de la dépression et les symptômes de l'hépatite C tel que l'asthénie, anorexie [7].

Il est important de préciser que, la dépression qui survient sous IFN alpha correspond à un trouble de l'humeur induit par une substance, dont le diagnostic requiert des critères précis comme ceux édictés par le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV). Ainsi la présence pendant une durée minimum de 2 semaines d'au moins 5 des 9 symptômes cités au dessous est nécessaire, en outre, un des symptômes doit être une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir.

1. humeur dépressive présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours

2. diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, pratiquement toute la journée et presque tous les jours.

3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours

5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours

6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours

7. Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée

8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours

9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes.

2-Conduites suicidaires :

Plusieurs rapports des cas ont rapportés la survenue des idées suicidaires, tentatives de suicide et de suicide au cours du traitement de l'hépatite C et après son arrêt. Janssen et al, ont rapporté la survenue de 2 cas de tentatives de suicide et 1 cas de suicide durant et après le traitement antiviral. Fukunishi et al. ont également rapporté un cas de tentative de suicide chez une femme sans antécédents psychiatriques. Dans ces tentatives de suicide qui ont été décrit, l'arrêt de la thérapie antivirale était associé à la disparition des symptômes dépressifs et des idées suicidaires [12, 13, 7].

Aussi bien que Janssen et al. ont rapporté une prévalence de tentatives de suicide de 1,5% (3 cas sur 215 malades atteints d'hépatite chronique C traités par IFN) et une mortalité liée à ces tentatives de suicide de 0,4%. Par comparaison, dans 15 centres européens, la prévalence des tentatives de suicide était de 0,2% et celle de la

mortalité était de 0,1% chez des malades traités par l'IFN. Riffelt et al, ont colligé la prévalence des tentatives de suicide chez 306 malades d'hépatite chronique C durant le traitement par l'IFN. La prévalence des tentatives de suicide était de 0% durant les 6 à 12 mois de traitement contre 1,3% (5 cas sur 306) dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Ces données étayaient l'hypothèse que la prévalence des tentatives de suicide chez les malades infectés par VHC et traités par IFN alpha, était supérieure à celle observée dans une population générale. Cela suggérait également que des complications psychiatriques graves notamment des tentatives suicidaires pouvaient survenir dans les mois suivant l'arrêt de l'IFN [8, 12]. Ces pulsions suicidaires semblent s'inscrire dans 3 dimensions cliniques principales : complication d'un syndrome dépressif sévère, contexte confusionnel ou encore dans le cadre d'un trouble de contrôle de pulsion.

En pratique, la prévention d'un tel risque s'avère difficile en l'absence de facteurs prédictifs clairement identifiés, sachant que, dans près d'un tiers des cas décrits, on ne retrouve aucun antécédent psychiatrique tant personnel que familial.

Néanmoins, certains auteurs soulignent l'importance de trouble comorbides aggravants : l'alcoolisme ou encore la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

Par ailleurs, le risque suicidaire ne semble pas directement corrélé ni à la voie d'administration, ni à la dose d'interféron alpha, puisqu'on le retrouve aussi dans les posologies élevées [14, 15].

3-Troubles anxieux :

Les troubles anxieux selon la classification psychiatrique du DSM-IV comprennent les troubles suivants : le trouble panique sans agoraphobie, trouble

panique avec agoraphobie, agoraphobie sans antécédent de trouble panique, phobie spécifique, phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif, état de stress post traumatique, état de stress aigu, anxiété généralisée, trouble anxieux du à une affection médicale générale, trouble anxieux induit par une substance, trouble anxieux non spécifié (16).

Suivant la classification psychiatrique du DSM-IV, au cours de l'hépatite chronique virale C traitée par IFN alpha, on peut distinguer 2 types de troubles anxieux :

- Les troubles anxieux directement liés à la maladie générale (hépatite chronique C) Ils sont souvent au premier plan quand le diagnostic de l'hépatite virale C a été posé. Les symptômes peuvent comprendre une anxiété généralisée, des attaques de panique ou des obsessions ou des compulsions (critère A). Le clinicien doit établir que les symptômes sont étiologiquement liés à l'affection médicale générale par mécanisme physiologique (critère B). La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental (critère C) et ne survient pas exclusivement au cours d'un delirium (critère D). Enfin, la perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère E) [16].

Ainsi, les données disponibles sur la prévalence des troubles anxieux chez les séropositifs au VHC indiquent que celle-ci est moins élevée que celle des troubles dépressifs [17].

- Les troubles anxieux directement induits par une substance (IFN).

Ils associent 5 critères. Ce sont des symptômes anxieux prononcés (critère A) que l'on estime être dûs aux effets physiologiques directs du médicament (critère B).

En fonction du contexte, la perturbation peut comprendre une anxiété prononcée, des attaques de panique, des phobies ou des obsessions ou des compulsions. Ces symptômes ne sont pas expliqués par un trouble anxieux non induit par une substance (critère C) et ne surviennent pas exclusivement au cours d'un delirium (critère D). Enfin, la perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (critère E) [16].

En revanche dans la littérature, les troubles anxieux induits par l'IFN sont rares, un seul cas de trouble obsessionnel compulsif a été rapporté chez un patient sous traitement antiviral dont son apparition avait coïncidé avec l'augmentation de la dose de l'IFN et persistant à l'arrêt de celui-ci [18]. Ainsi que, Maunder et al. ont rapporté trois observations originales de syndrome de stress post traumatique (PTSD) : deux correspondant à des réactivations de troubles anciens, le troisième, pauci symptomatique, semblant véritablement induit par l'interféron en l'absence d'autre cause retrouvée [19].

4- Etats maniaques :

Plusieurs cas d'épisodes maniaques secondaires au traitement par l'IFN alpha ont été rapportés dans la littérature. il est difficile de savoir si ces troubles thymiques doivent être considéré comme des simple effets secondaires d'un traitement ou comme révélateurs d'une maladie maniaco-dépressive. Ces épisodes ont été observés en cours de traitement, comme dans les suites d'une rupture ou d'un arrêt thérapeutique. Les mécanismes restent mal élucidés. En fait, l'interféron alpha modulerait la libération de dopamine pré-synaptique mésocortico-limbique et provoquerait un hypo-dopaminergisme à ce niveau. Dans le cas d'une interruption

de ce traitement, il y aurait une hyperactivité dopaminergique rebond, susceptible de provoquer un épisode maniaque [2].

La prévalence des symptômes maniaques est sous-estimé ou négligée jusqu'à présent vu que la plupart des études se focalisent sur la symptomatologie dépressive. Néanmoins, la manie induite par l'IFN alpha occupe un spectre allant de symptômes hypomaniaques à une manie psychotique. Ainsi que une étude prospective portant sur 93 patients présentant une hépatite chronique C traité par l'IFN pégylé alpha et la ribavirine, a été montré que 30 malades ayant présenté des troubles psychiatriques au cours du traitement antiviral ceux-ci correspondaient, selon les critères du DSM-IV à une manie /hypomanie irritable dans 18 cas (60%) et à une dépression avec composante maniaque dans les 12 autres cas [9]. Onyike et al. ont rapporté un cas de manie psychotique caractérisée par l'exaltation, l'irritabilité, l'impulsivité, générosité, insomnie, hypersexualité et des idées délirantes de grandeurs, après quelques semaines du traitement par l'IFN pégylé alpha et la ribavirine [20].

Par ailleurs, la manie peut être secondaire à la prise d'un traitement antidépresseur dans le cadre d'un « virage maniaque ». Certains auteurs ont rapportés la survenue des épisodes maniaques après l'administration d'un traitement antidépresseur (citalopram) de la dépression induite par l'IFN chez des patients séropositifs au VHC [20, 21]. Des manies psychogènes « de deuil » peuvent également survenir à l'annonce d'une séropositivité, lors d'une instauration thérapeutique, lors de l'annonce d'une aggravation clinique, d'un échec thérapeutique, voir même d'une rémission ou d'une guérison. Elles s'expliquent par

tous les remaniements psychologiques brutaux que nécessitent ces évolutions, et qui imposent au patient un deuil narcissique important et impossible à anticiper.

Il est difficile de classer ces troubles dans les maladies maniaco-dépressives ou le trouble bipolaire. Sont-ils un effet secondaire médicamenteux sans lendemain ou révèlent-ils une maladie sous-jacente, Leur classification au sein du trouble bipolaire se fera en fonction des antécédents familiaux, de l'intensité des troubles et de l'évolution dans le temps de la maladie [2].

5-Troubles psychotiques :

Dans la littérature, les troubles psychotiques ont été décrits comme des complications rares du traitement de l'hépatite C par l'IFN alpha. Cependant, ces troubles sont parfois graves nécessitant l'arrêt du traitement antiviral et une prise en charge spécialisée rapide.

Dans une étude rétrospective ancienne, il a été montré que, parmi les 121 patients ayant l'hépatite C chronique, 9 patients (sans antécédents psychiatriques ou d'éthylisme ou de toxicomanie) ont présenté des symptômes psychotiques durant le traitement par l'IFN alpha. Ces troubles ont été spontanément réversibles à l'arrêt du traitement dans certains cas et après un traitement neuroleptique dans d'autres cas [8,22]. Alors que, Pemey et al, ont noté 2 cas de psychoses de survenue brutale au 4ème mois de traitement, d'après une étude rétrospective porté sur 167malades séropositifs au VHC. Dans ces deux cas, il y avait dans les antécédents une consommation excessive d'alcool et une toxicomanie intraveineuse [22].

En revanche, certains auteurs ont rapporté, dans des rares cas, un délire de persécution et des hallucinations auditives, qui sont apparus chez des patients ayant des antécédents psychiatriques [8, 22, 23].

Récemment, Lucas et al. ont également rapporté un cas de trouble psychotique survenant au début du 2^{ème} mois du traitement par l'IFN pégylé alpha et la ribavirine, pour lequel, un traitement neuroleptique à base de Risperidone à raison de 2mg a été instauré sans réduction des doses ni interruption du traitement antiviral. Une rémission complète des troubles psychotiques après un mois de leur survenue a été obtenue. Il avait dans ces antécédents un trouble de personnalité de type paranoïaque et n'avait pas d'antécédents psychiatriques familiaux. Ces auteurs ont suggéré la possibilité que la personnalité de type paranoïaque puisse contribuer à l'apparition des troubles psychotiques durant le traitement antiviral. Ainsi, ils ont démontré qu'il est possible de continuer le traitement antiviral et d'obtenir une réponse virologique chez les patients qui développent des troubles psychotiques en instaurant un traitement neuroleptique adéquat (22).

6-Troubles cognitifs :

Des troubles cognitifs liés à l'infection par le virus de l'hépatite C ont été fréquemment rapportés. Des études ont été réalisées pour objectiver ces troubles.

Les domaines les plus touchés sont la mémoire, la concentration et la réalisation de tâches complexes. Ainsi, des troubles cognitifs associés au traitement par l'IFN α ont été décrits, notamment les troubles de la mémoire et de l'attention. Ceux-ci ne semblent pas être corrélés au degré de l'hépatite, ni aux troubles de l'humeur induite par l'IFN. La majorité des troubles cognitifs induits par l'IFN disparaissent dans les 8 semaines après l'arrêt de l'IFN, tandis que les troubles de l'attention peuvent persister au delà de 8 semaines. Le mécanisme impliqué reste mal connu.

En fait, il a été montré que l'IFN α entraîne un hypométabolisme au niveau du cortex frontal qui peut contribuer à un dysfonctionnement cognitif. En plus de l'hyperactivité de l'axe corticotrope entraînant une augmentation du cortisol qui endommage certaines cellules au niveau de l'hippocampe et l'IL-1 induite par l'IFN α réduit l'afflux du calcium au niveau des cellules de l'hippocampe aboutissant à des troubles de la mémoire [25 ,26,27].

7-Altération de la qualité de vie :

La qualité de vie est fréquemment compromise lors des maladies chroniques, donc au cours de l'hépatite chronique virale C. En effet la connaissance du diagnostic d'hépatite virale C est souvent responsable d'un bouleversement psychoaffectif. Celui-ci peut rester « muet » ou s'exprimer par différents symptômes somatiques ou psychiques. Plusieurs études ont évalué la qualité de vie liée à l'infection virale C à partir de la réalisation de questionnaires permettant d'analyser l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de connaître les bénéfices apportés par le traitement antiviral. Les traitements antiviraux de l'hépatite C produisent des effets secondaires importants qui retentissent sur la vitalité du patient, son fonctionnement social et sa capacité à travailler ou à réaliser d'autres activités.

L'arrêt du traitement en cours est causé par sa mauvaise tolérance et pourrait être le reflet de son impact sur la qualité de vie du patient (3,8 à 27,1 % selon le type et la durée du traitement). En dépit de ces effets secondaires, une amélioration de la qualité de vie a été démontrée chez les patients répondant au traitement. Au contraire, chez les sujets non répondeurs, il y a une diminution de la qualité de vie [28, 5].

B-FACTEURS DE RISQUE

La fréquence et les conséquences potentielles graves des troubles psychiatriques induits par l'IFN alpha incitent à prévenir leur survenue. Néanmoins, peu d'éléments permettent d'identifier les sujets à risque de développer une complication psychiatrique. Les données de la littérature sont limitées et souvent contradictoires. Les facteurs de risque peuvent être subdivisés en deux :

1)-Facteurs liés au traitement antiviral :

- La dose, la durée et la voie d'administration (29)

Il existe une forte susceptibilité aux effets psychiatriques secondaires lorsque l'IFN était utilisé à forte dose et par voie intraveineuse ou par voie intracérébroventriculaire. Mais, l'impact de la forme d'IFN sur le risque de la dépression reste mal connu (2). En revanche, la différence entre les effets secondaires psychiatriques de l'IFN alpha 2b et IFN pégylé 2b n'était pas statistiquement significative (30).

- La ribavirine :

La ribavirine peut contribuer aux effets psychiatriques induits par l'IFN. Récemment, Raison et al ont montré que l'utilisation de la ribavirine à des doses en fonction du poids est prédictive de développement des symptômes dépressifs modéré à sévère durant le traitement par l'INF et la ribavirine [31].

2)-Facteurs liés au patient :

- Age avancé et le sexe féminin :

Certaines études ont suggéré que les femmes sous INF sont plus vulnérables aux troubles de l'humeur et anxieux que les hommes. D'autres n'ont pas trouvé que

le sexe était un facteur de risque. D'après une étude de Horikawa et al. L'âge avancé était un facteur de risque de la dépression induite par l'IFN [34, 5].

- Antécédents de lésions cérébrales :

Des troubles graves de type psychotique ont été observés chez les malades ayant des antécédents d'atteinte neurologique centrale (29).

- Antécédents d'éthylisme ou de toxicomanie (29, 15) Bacq et al. ont suggéré que, lors d'un traitement par IFN chez des malades ayant des antécédents d'éthylisme ou de toxicomanie, il existerait un risque élevé de reprise de l'intoxication (éthylisme ou toxicomane). Celui-ci pourrait apparaître comme le témoin de manifestations anxio-dépressives liées au traitement, conduisant le malade à reprendre son intoxication.

- Antécédents psychiatriques personnels ou familiaux (36)

Des études ont montré que le fait de présenter des traits de personnalité à type (d'impulsivité, dépressivité), une consommation régulière d'alcool, des antécédents de tentative de suicide et des scores élevés sur une échelle (MADRS, SDS), des antécédents de rupture du traitement pour trouble dépressif pourraient être des facteurs de risque d'apparition des troubles de l'humeur sous traitement antiviral. Pour d'autres, l'apparition de troubles psychiatriques lors de la bithérapie semble indépendant de tout trouble préexistant (31, 9). Par ailleurs, une étude prospective portant sur des patients séropositifs au VHC traités par bithérapie sans antécédents psychiatriques a montré que l'expression des symptômes maniaques et hypomaniaques dans leur vie est susceptible d'être un facteur de risque de dépression (37).

A cet égard, il reste difficile à anticiper l'apparition des troubles psychiatriques lors de la bithérapie antivirale d'où la nécessité d'une évaluation psychiatrique [2].

C-IMPUTABILITE DES TOUBLES PSYCHIATRIQUES :

1-L'hépatite C et les troubles psychiatriques :

Comme nous avons signalé en introduction, l'infection par le VHC s'accompagne d'une prévalence accrue de la dépression, et ceci en dehors de tout traitement antiviral. Devant des troubles thymiques survenant en cours de traitement (notamment en début de prise en charge) il est donc indispensable d'examiner le rôle qu'a pu avoir le VHC lui-même avant d'incriminer l'IFN α .

Cependant, il n'est pas facile d'imputer au VHC des troubles neuropsychiatriques [32].

Etant donné, le manque de moyens méthodologiques d'établir les étiologies de ces troubles psychiatriques et la connaissance que le VHC appartient à la famille des virus neurotropes, les chercheurs ont mis en question si le VHC avait un effet direct sur le système nerveux central. En utilisant l'imagerie cérébrale fonctionnelle, Forton et al. ont montré une élévation significative du ratio choline/créatine au niveau des ganglions basales et la substance blanche chez des patients infectés par VHC, par comparaison avec des volontaires sains et des sujets atteints d'hépatite B. Cette élévation était non liée à l'encéphalopathie hépatique ni aux antécédents d'abus des drogues par voie intraveineuse (25). Ainsi que, d'autres auteurs ont objectivé une diminution du ratio N-acétylaspartate /créatine au niveau de la substance grise de la région occipitale chez des patients atteints d'hépatite C. Ces données ont suggéré qu'un mécanisme biologique pourrait être à la base des

altérations de fonctions cognitives rapportées dans l'infection chronique par VHC (38, 39). Par ailleurs, D'autres hypothèses sont envisagées concernant le mécanisme d'action du VHC au niveau cérébral. Comme dans l'infection par le VIH, le VHC peut passer la barrière hémato-encéphalique, via les monocytes qui s'introduisent dans les cytokines) dans la physiopathologie des troubles de l'humeur.

2- Pathogénie des troubles psychiatriques sous interféron alpha :

En élaborant différentes hypothèses [2] :

- Hypothèses monoaminergiques

Le rôle majeur des systèmes de neuromodulation monoaminergiques (noradrénaline, dopamine et sérotonine) dans la physiopathologie des troubles thymiques fait l'objet d'un large consensus. Ainsi, l'impact de l'administration de l'IFN sur ces systèmes a fait l'objet de nombreuses études.

En sachant que l'interféron alpha est une variété de cytokines ayant la capacité à activer la production d'autres cytokines, endogènes (notamment des interleukines comme l'IL-1, IL-6, IL-2, INF γ et le facteur de nécrose tumoral (TNF α) qui peuvent contribuer aux symptômes neuropsychiatriques (40 ,32,2). Aussi bien, une étude portant sur des patients ayant l'hépatite C chronique a montré que durant le traitement antiviral il y 'avait une corrélation significative entre l'augmentation de la concentration de l'IL-6 et le développement des symptômes dépressifs et anxieux (41).

Plusieurs auteurs ont mis en valeur le rôle central de la déplétion de a sérotonine dans la dépression induite par l'IFN. Ainsi que les cytokines ont de puissant effets sur le métabolisme de la sérotonine, par l'induction de l'indolamine 2,3 dioxygénase (IDO) entraînant une déplétion en tryptophane (précurseur de la

sérotonine). Cet enzyme (IDO) est le 1er enzyme de dégradation du tryptophane dans la voie kynurénine puis quinolinique, au détriment de la voie de sérotonine.

Lorsque l'IDO induite, les concentrations en tryptophane sont diminuées et la synthèse de la sérotonine s'en trouve réduite. C'est ainsi que plusieurs groupes de chercheurs ont montré, chez des sujets porteurs d'une hépatite C chronique, que la mise en route d'un traitement par l'IFN, s'accompagne d'une part, d'une augmentation de la ratio Kyn /Trp ce qui signe une activation du système IDO et, d'autre part, de l'augmentation des scores de dépression et d'anxiété mesurés. En ce qui concerne les autres systèmes mono-aminergiques, l'IFN semble avoir un effet amphétamine-like (libération de la dopamine) se manifestant lors des premières administrations, suivi d'une diminution du tonus dopaminergique en administration chronique. Certains patients développent des tremblements et une rigidité après exposition à l'IFN α . Ces signes de déplétion dopaminergique sous

IFN α sont importants à considérer car celle-ci s'accompagne classiquement de syndromes dépressifs pouvant être massifs si la déplétion est brutale. L'IFN α entraîne également des modifications du système noradrénergique (32).

- Hypothèses neuroendocriniennes

L'IFN α a des effets neuroendocriniens, il entraîne une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire adrénérgique (HPA) par une action sur la libération de CRH (corticotropin releasing hormon) et arginine vasopressive. Ce qui entraîne une augmentation de l'ACTH et du cortisol plasmatique. Une étude de la réponse de l'axe HPA à l'IFN α a montré que les patients qui développent un épisode dépressif majeur au cours du traitement présentent, dès la première administration d'IFN α , une augmentation significativement plus élevée de l'ACTH et du cortisol dans les

trois heures suivant l'injection de l'IFN par comparaison aux patients dont l'humeur reste stable au cours du traitement. Cette réponse de l'axe HPA à la première administration de l'IFN α est de près associée au développement des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs (42).

Par ailleurs, l'IFN α peut entraîner une altération de la fonction thyroïdienne qui est susceptible de contribuer au développement ou à l'exacerbation des symptômes neuropsychiatriques. D'où la nécessité d'une surveillance de la fonction thyroïdienne avant et durant le traitement antiviral de l'hépatite C [40,43], les sujets les plus sensibles à ces effets sont les femmes et les personnes présentant des anticorps antithyroperoxidase (anti-TPO)[44].

En l'occurrence, la voie des kynurénine aboutit à la formation de composés neurotoxiques (3-hydroxykynurénine, quinolinate produit principalement par microglia et macrophage) capables de perturber la régulation de l'humeur via une stimulation exagérée des récepteurs glutaminergiques N-méthyl-D -aspartate (NMDA). Elle aboutit aussi à des composés neuroprotecteurs (Acide kynurénique produit par les astrocytes) qui va réduire la neurotoxicité par son effet antagoniste des récepteurs NMDA. Ainsi, les micoglias affectent négativement la fonction neuroprotectrices des astrocytes .

De plus, l'imagerie cérébrale fonctionnelle fournit à l'heure actuelle un ensemble de données préliminaires importantes sur les mécanismes physiopathologiques à l'origine des troubles psychiatriques sous IFN α . Juengling et al. ont étudié l'effet de l'administration de l'IFN sur l'activité cérébrale et le développement de la dépression chez des sujets séropositifs au VHC. En utilisant la tomographie par émission de positrons, qui a été effectué avant et après 12 semaine

de traitement par l'IFN, ont noté un hypo métabolisme bilatérale au niveau du cortex préfrontal. Ce hypométabolisme est en corrélation avec les changements dans les scores de Beck de dépression. Ils ont supposé que l'hypométabolisme au niveau du cortex préfrontal est un facteur prédisposant au syndrome neuropsychologique associé à l'IFN. Ainsi que Tanaka et al. Ont suggéré qu'une diminution de débit sanguin cérébral régional peut contribuer à l'altération neuropsychologique induite par l'IFN [45].

II-LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES :

1-Prise en charge psychothérapeutique :[46]

Cette prise en charge associe essentiellement une approche psychothérapeutique (thérapie de soutien, thérapies cognitives et comportementales, thérapie d'inspiration analytique...), un traitement médicamenteux et un accompagnement social. Elle doit permettre, entre autres, d'offrir au patient un soutien et une possible anticipation de sa situation clinique, une remise en question de ses croyances, une fois confronté à la réalité des faits, et un dialogue autour des bénéfices secondaires susceptibles de faciliter les deuils que la maladie occasionne.

2. Prise en charge médicamenteuse

L'instauration d'un traitement psychotrope est très utile à la prise en charge, qu'elle soit préventive ou curative. Néanmoins, il est nécessaire de choisir des médicaments compatibles avec la situation clinique et qui n'interfèrent pas ou peu avec le traitement antiviral et le métabolisme hépatique.

2-1-Dépression :

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'utilisation des traitements antidépresseurs chez des sujets présentant une dépression sous IFN α . Les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) apparaissent comme les molécules de choix en raison de leur efficacité et de leur profil de tolérance bien établie. Les antidépresseurs recommandés sont le citalopram (Seropram®), la sertraline (Zoloft®), la tianeptine (Stablon®), le milnacipran (Ixel®) et la viloxazine (Vivalan®) (89). Ainsi, récemment une étude contrôlée randomisée a montré que l'administration de citalopram à raison de 20 mg /j chez des patients séropositifs au VHC ayant développé une dépression au cours du traitement antiviral l'hépatite C et traité par l'IFN α et la ribavirine était efficace et ces patients ont pu terminer leur traitement antiviral [47].

Il est important de rappeler qu'en pratique un délai d'au moins quinze jours est nécessaire avant de pouvoir juger l'efficacité d'un traitement antidépresseur et tous les antidépresseurs peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients bipolaires. En revanche, Horikawa et al. ont noté une amélioration de la dépression induite par l'IFN après l'utilisation de neuroleptique à faible dose (sulipride 150mg/j) [34]. Concernant la durée de traitement antidépresseur, aucun essai contrôlé n'est disponible, mais des syndromes dépressifs ainsi que des tentatives de suicide ont été rapportés après l'arrêt du traitement antiviral et notamment dans les six mois qui suivent son arrêt. Par conséquent, si le traitement par antidépresseur est bien toléré et efficace, il est recommandé de le maintenir tout au long du traitement antiviral pendant les quatre

à six mois qui suivent son arrêt. Toutefois, dans le cas d'un patient ayant des antécédents de dépression (dépression récurrente), il peut être nécessaire de prolonger le traitement par antidépresseur, ce qui nécessite un avis spécialisé.

L'arrêt de l'antidépresseur doit se faire de manière progressive afin de limiter le risque de syndrome de sevrage. Il est recommandé de prévenir le patient du risque potentiel de rechute et l'informer de la nécessité de consulter rapidement en cas de réapparition des signes [48].

L'intérêt d'un traitement préventif de la dépression au cours du traitement antiviral de l'hépatite chronique C reste encore peu étudié avec des résultats contradictoires. Musselman et al. a montré dans une étude randomisée prospective en double insu l'intérêt d'un traitement préventif par paroxétine (Déroxat®) chez des sujets ayant un mélanome malin traité par IFN α . Il retrouve une forte diminution de l'incidence d'un épisode dépressif chez les sujets traités par paroxétine (11 contre 45 %), une diminution de l'intensité des symptômes anxiodépressifs et par conséquent une diminution du risque d'arrêt de l'interféron [49]. Dans l'hépatite chronique C, des études récentes aboutissent à des résultats contradictoires. Dans l'une, l'administration de citalopram est associée à une réduction de l'incidence de la dépression associée au traitement antiviral, alors que dans les deux autres, il n'avait pas de différence du taux de la dépression dans les deux groupes (placebo versus paroxétine)[49]. Actuellement, l'intérêt d'un traitement préventif doit être discuté avec le psychiatre au cas par cas selon le rapport bénéfice/risque.

1. Compte tenu du taux élevé de la dépression sous interféron

- ü Informer le patient du risque de la dépression durant le traitement antiviral
- ü Eduquer le patient à reconnaître les symptômes de la dépression

ü Expliquer au patient les options thérapeutiques disponibles si une dépression apparaît au cours de traitement antiviral

2. Avant l'instauration de la bithérapie, une évaluation psychiatrique doit être effectuée chez les patients ayant des :

ü Antécédents de dépression ou un épisode dépressif actuel

ü Antécédents d'hospitalisation psychiatrique

ü Antécédents d'abus de substance ou d'alcool

ü Antécédents familiaux de dépression ou de tentative de suicide

ü D'autres facteurs de dépression (maladies chroniques, prise des médicaments à risque dépressogène)

3. Lorsqu'il existe une dépression caractérisée au moment d'entreprendre le traitement antiviral :

ü Il faut d'abord traiter la dépression ; une fois celle-ci contrôlée, l'IFN peut être entrepris

ü Une fois le traitement entrepris, une surveillance étroite à la recherche d'une rechute est impérative⁴. Surveillance étroite chez les patients ayant des antécédents d'éthylisme et de toxicomanie pour dépister une éventuelle rechute ou une dépression

5. Pendant la surveillance des signes et des symptômes de la dépression

ü Évaluer régulièrement la dépression en utilisant des instruments psychométriques tels que, (BDI), (ZSDS), ou (CES-D).

ü A chaque consultation, rechercher les idées suicidaires

ü Une élévation des scores de dépression doit conduire à une évaluation de la dépression en utilisant les critères de DSM-I

ü Une attention particulièrement focalisée sur certains symptômes : irritabilité importante, impulsivité, agressivité, humeur triste, anhédonie, culpabilité, désespoir

6. En cas de survenue d'une dépression au cours de la thérapie antivirale

ü Traiter la dépression par les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine

ü L'IFN peut être poursuivi si celle-ci n'est pas sévère

ü En l'absence de réponse aux antidépresseurs, la dose d'IFN doit être diminuée, si encore pas de réponse, l'arrêt temporaire de l'IFN doit être envisagé

ü En cas de dépression sévère (psychose, suicide), l'IFN doit être interrompu et une évaluation psychiatrique s'impose

2-Troubles anxieux :

Les symptômes anxieux sont développés approximativement chez 10% à 20% des patients sous interféron. Il reste non clair, s'ils font partie de la présentation de la dépression induite par l'IFN ou s'ils surviennent de façon séparée. Les troubles anxieux induits par l'IFN avaient une bonne réponse aux antidépresseurs sérotoninergiques, mais d'autres molécules peuvent être efficace, tel que les benzodiazépines (Oxazépam, Alprazolam) qui ont une demi vie courte. En revanche l'utilisation des benzodiazépines chez les patients ayant des antécédents d'abus de substance exige de précautions particulières, en raison de leur risque de dépendance. Gabapentin est un nouvel antiépileptique à métabolisme hépatique, possédant des propriétés anxiolytiques, il pourrait être un traitement de choix dans le traitement de l'anxiété induite par l'IFN [50].

2-2-Etats maniaques :

En raison de l'absence de toxicité hépatique établie, les sels de lithium représentent le thymorégulateur à privilégier chez les patients infectés par le VHC. Il est rappelé, cependant, que les sels de lithium peuvent entraîner des perturbations de la fonction thyroïdienne et qu'à ce titre, un contrôle de la fonction thyroïdienne doit être pratiqué avant d'initier le traitement. En cas d'hypothyroïdie, celle-ci doit être corrigée. La potentialisation de ces effets en cas d'association à l'interféron alpha n'est pas connue. Malgré les interactions hépatiques d'autres thymorégulateurs (carbamazépine et valproate), ils ont été utilisés dans le traitement de la manie induite par l'IFN. Ainsi, l'utilisation des neuroleptiques classiques (Halopéridol) ou des nouveaux neuroleptiques (olanzapine, rispéridone) dans le traitement de la manie psychotique a été rapporté. Cependant, des perturbations du bilan hépatique ont été fréquemment observées notamment en début de traitement par olanzapine. La prudence est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une perturbation du bilan hépatique avant l'instauration de ce traitement. En revanche, aucune étude n'a été faite dans le contexte d'évaluation d'un traitement préventif de la manie induite par l'IFN [48].

Par ailleurs, quelques recommandations ont été formulées pour la prise en charge du premier épisode maniaque chez les patients séropositifs au VHC et traité par l'IFN.

1. Envisager de poursuivre le traitement antiviral tant que la manie a été traitée ; réduire la dose ou arrêter l'IFN en cas d'épisode maniaque sévère

2. la manie peut être traitée par des neuroleptiques classiques ou par les nouveaux antipsychotiques, lithium, gabapentin, ou carbamazépine, valproate doivent être utilisé avec précaution en raison de la toxicité hépatique

3. décision de reprise d'un traitement antiviral après la rémission de l'épisode maniaque est discutée

4. Les médicaments psychotropes doivent être continués si reprise de traitement antiviral

5. les médicaments psychotropes peuvent être arrêtés avant la fin d'un mois de la rémission de l'épisode maniaque si l'IFN a été arrêté.

6. les médicaments psychotropes doivent être arrêtés précocement après achèvement du traitement antiviral

7. Le suivi doit être maintenu durant 6 à 12 mois après l'arrêt des médicaments psychotropes

8. Le suivi psychiatrique au long cours est indiqué chez les patients présentant des symptômes persistants ou une maladie psychiatrique préexistante.

2-3-Recommandations générales : [48]

Des recommandations concernant l'évaluation et la prise en charge des manifestations psychiatriques chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C et traités par l'IFN et la ribavirine, ont fait l'objet de quelques documents publiés dans la littérature. En effet, la prise en charge autour du malade doit être mise en place avant même l'initiation du traitement anti-hépatite C, doit être poursuivie tout au long du traitement et dans les mois qui suivent son arrêt.

1-Avant l'instauration du traitement antiviral :

- ü Mener un interrogatoire du patient à la recherche d'éventuels antécédents psychiatriques en particuliers (dépression, tentative de suicide, trouble bipolaire)
- ü Demander l'avis d'un psychiatre avant d'initier le traitement anti-hépatite C, en cas de mise en évidence :
 - ü d'antécédent de trouble psychiatrique ayant nécessité l'hospitalisation du patient ou une consultation spécialisée.
 - ü de traitement par thymorégulateur ou antipsychotique dans l'année écoulée
 - ü d'antécédent de troubles psychiatriques lors d'un traitement antérieur par l'interféron alpha.
- ü Demander l'avis d'un addictologue avant de débiter le traitement, en cas d'usage à risque de drogues (abus, dépendance) dans l'année écoulée.
- ü Réaliser une évaluation de l'état psychiatrique actuel du patient à la recherche notamment d'un épisode dépressif caractérisé, d'un risque suicidaire, d'un trouble bipolaire (alternance de phases d'exaltation et de phases dépressives), d'un trouble du comportement (agressivité, impulsivité, irritabilité et hyperémotivité), d'un usage à risque actuel de drogues.
- ü Stabiliser l'état psychiatrique du patient avant la mise en route du traitement antiviral.
- ü Informer le patient et son entourage sur :
 - ü les effets indésirables liés au traitement antiviral.
 - ü le risque de modification de l'humeur, de dépression, d'irritabilité, d'auto ou Hétéro-agressivité, d'impulsivité, de troubles du sommeil, de fatigue

ü L'importance de prévenir un professionnel de la santé mentale dès que ces symptômes surviennent.

2-Pendant le traitement anti-hépatite C

ü Surveiller l'état psychiatrique du patient régulièrement pendant toute la durée du traitement antiviral, afin de détecter et prendre en charge de manière précoce et adaptée toute modification de l'état habituel du patient.

ü Faire des consultations rapprochées, si possible toutes les deux semaines, durant les premiers mois de traitement.

ü Assurer une surveillance particulière pour les patients déjà traités par antidépresseur, thymorégulateur, antipsychotique ou anxiolytique.

ü Rechercher, lors de la survenue de troubles du comportement (irritabilité, impulsivité, agressivité, hyperémotivité), la présence d'autres troubles psychiatriques associés, notamment un épisode maniaque ou hypomaniaque et/ou la consommation concomitante de drogues.

ü Utiliser en première intention un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) pour traiter les épisodes dépressifs modérés à sévères. Privilégier les sels de lithium pour traiter les épisodes (hypo)maniaques.

ü Contacter rapidement un psychiatre en cas de:

ü verbalisation d'idées suicidaire

ü manifestations d'agressivité envers l'entourage perturbant la vie familiale ou sociale ou troubles significatifs du comportement

ü présence de signes (hypo)maniaques (euphorie, agitation excessive)

ü persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs

ü en cas de demande spontanée du patient

ü et de manière générale dès qu'il existe un doute

3- Après le traitement antiviral

ü Poursuivre une surveillance étroite de l'état psychiatrique du patient même après l'arrêt du traitement antiviral.

ü En cas de traitement par antidépresseur, maintenir le traitement pendant les quatre à six mois qui suivent l'arrêt du traitement antiviral.

ü Informer le patient et son entourage sur :

ü la possibilité de survenue ou d'aggravation de troubles psychiatriques même après l'arrêt du traitement antiviral

ü la nécessité de consulter rapidement si de tels troubles sont observés.

MATERIEL ET METHODES

I-OBJECTIFS :

Les objectifs de cette étude étaient d'une part d'évaluer de façon prospective la prévalence et la nature des troubles psychiatriques chez les patients atteints d'hépatite C et traités par l'IFN alpha, d'autres part de dépister d'éventuels facteurs prédictifs de survenue de ces troubles.

II-METHODOLOGIE :

A- Population étudiée :

Le travail a été réalisé au sein du service de gastroentérologie du CHU HASSAN II de Fès, entre Mars 2007 et Avril 2010.

La population est constituée des sujets porteurs d'une hépatite chronique virale C ayant consulté durant la période d'étude, bénéficiant d'un premier traitement par l'IFN alpha (sujets naïfs).

L'hépatite chronique C a été diagnostiquée sur des critères biologiques (présence d'ARN VHC et anticorps anti VHC positifs dans le sérum), dont le traitement était l'association de l'IFN α pégylé (Pégasys® 180 μ g ou Viraferon® 1,5 μ g/kg/sem. en sous-cutané une fois par semaine) ou de l'IFN α standard et de ribavirine (Rébétol®, Copégus®) pendant 6mois à 12mois en fonction du génotype viral.

Les malades ont été suivis par un médecin hépatogastro-entérologue et un médecin psychiatre. Une consultation médicale pré thérapeutique avait lieu avant la mise en route du traitement par IFN alpha. Après explication des objectifs au patient et le recueil de son consentement éclairé, une évaluation psychiatrique complète a été réalisée. Elle a comporté un entretien avec le Mini international neuropsychiatric interview (MINI), qui a permis de déterminer les troubles psychiatriques, antérieurs et actuels, à l'aide des critères diagnostiques du DSM-IV. L'évaluation psychiatrique a également comporté l'utilisation d'instruments d'évaluation quantitative de :

- L'évaluation de l'humeur a été effectuée en phase pré thérapeutique à l'aide de l'échelle d'évaluation de dépression de Beck Dépression Inventory(BDI), et aussi à un mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois du traitement.
- L'évaluation de l'anxiété a été effectuée en phase pré thérapeutique à l'aide
- de l'échelle d'évaluation de la sémiologie anxieuse de Hamilton (HAM-A), et aussi à un mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois du traitement.

Ont été inclus tous les patients consultants au sein de l'unité d'hépatogastro- entérologie ayant une HVC et candidat à un traitement antiviral.

Ont été exclus tous les patients qui avaient une co-infection avec l'hépatite virale B ou une co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine, également les patients qui avaient une Insuffisance viscérale (hépatique, rénale), ceux qui ont interrompu leur traitement antiviral pour des raisons autres que psychiatrique et également ceux qui ne pouvaient pas se procurer le traitement par manque de moyens.

B- Outils de mesures :

1) Le MINI : [51]

Le MINI est un outil qui permet d'identifier les troubles suivants selon les critères du DSM-III-R et de la CIM-10 : l'épisode de dépression majeure, la dysthymie, les épisodes maniaques, le trouble panique, l'agoraphobie, la phobie simple et la phobie sociale, l'anxiété généralisée, le trouble obsessionnel compulsif, les troubles psychotiques, le risque suicidaire, l'abus d'alcool et l'alcoolodépendance, l'abus et la dépendance de drogues, l'anorexie mentale, la boulimie, l'état de stress post traumatique et la personnalité antisocial.

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

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

Il a été traduit dans plus de 40 langues dont l'anglais, l'arabe et le français (traduction française : Sheehan et Lecrubier).

2) L'échelle d'anxiété de Hamilton (HAMA) : [52]

La HAMA a été présentée par Hamilton en 1959, comme instrument permettant l'évaluation quantitative de l'anxiété névrotique. En 1976, elle a été incluse par le NIMH dans le "ECDEU Assessment Manuel". Elle a été traduite en français par P. Pichot. Enfin, en 1982, Snaith et coll. en ont dérivé une échelle à six items, la "Clinical Anxiety Scale", qu'ils considèrent comme supérieure à la HAMA.

On considère généralement une note inférieure à 17 correspond à une anxiété légère, qu'une note entre 18 et 24 correspond à une anxiété modérée, et qu'une note entre 25 et 30 correspond à une anxiété majeure.

3) Inventaire de dépression de Beck (BDI) : [53, 54]

Il s'agit d'un inventaire de mesure de profondeur de la dépression qui a été développé par Beck à partir de 1962. Plusieurs versions existent : la version originale comprend 21 items, une version étendue de 25 items a été proposée par P. Pichot (pour une présentation de ces formes cf. Cottraux, Bouvard et Légeron, 1985).

La forme abrégée a été développée par Beck à partir de 1972. Une étude récente a montré l'utilité du BDI dans le dépistage de la dépression chez les usagers de drogues et traités pour hépatite C chronique, mais il reste peu spécifique. [54]

- ü 0-4 : pas de dépression
- ü 4-7 : dépression légère
- ü 8-15: dépression modérée
- ü 16 et plus : dépression sévère

C-Recueil et analyse des données

Les données étaient recueillies sur des fiches d'exploitation préalablement imprimées puis saisies sur un fichier Excel qui regroupait l'ensemble des paramètres décrits. L'analyse statistique a consisté tout d'abord en une description de notre échantillon selon les caractéristiques sociodémographiques, les caractéristiques de l'HVC, les antécédents psychiatriques, comorbidités, MINI avant et actuel, scores BDI et Hamilton avant l'instauration du traitement antiviral à 1 mois, 3 mois, 6 mois et à

12 mois L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel épi-info 5.3.1. Nous avons utilisé le test de chi2 pour la comparaison de pourcentage et en cas de conditions d'utilisation du test de chi2 non vérifiées nous avons utilisé le test de Fisher. Pour la comparaison des moyennes nous avons utilisé le test de Student ou d'ANOVA, et en cas de non vérification des conditions d'utilisation du test de Student, nous avons utilisé le test non paramétrique Kruskal-Wallis. Un $p < 0.05$ a été considéré comme significatif.

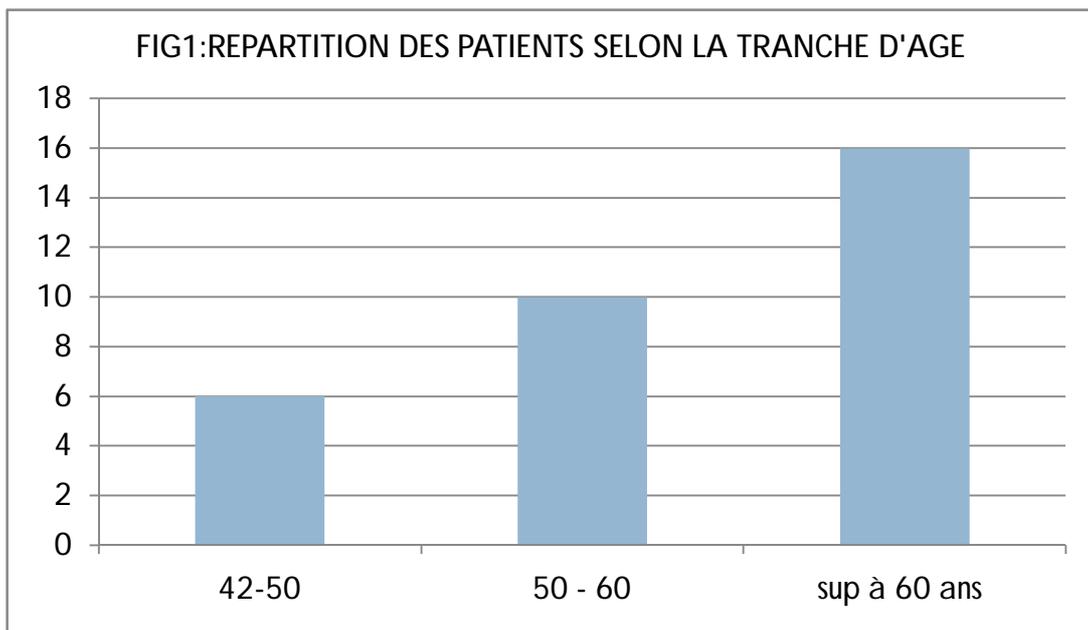
RESULTATS

A-Résultats descriptifs :

a-Caractéristiques sociodémographiques

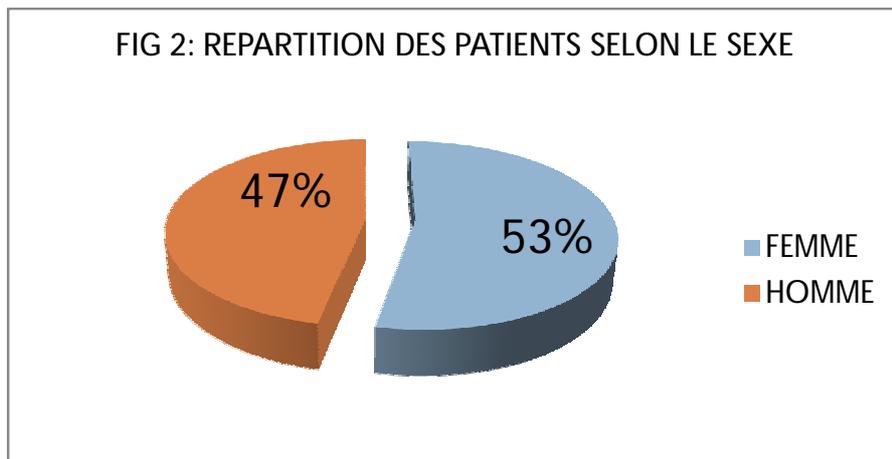
1-L'âge

- L'âge moyen des patients est de 57,03 ans écart type 8,426.
- Les extrêmes d'âge sont de 42 ans et 70 ans. (fig1)



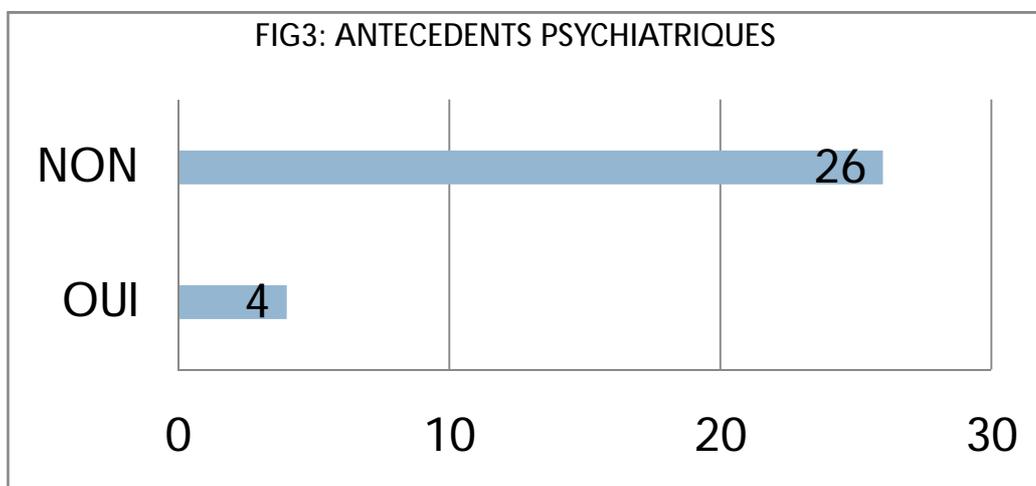
2-Le sexe :

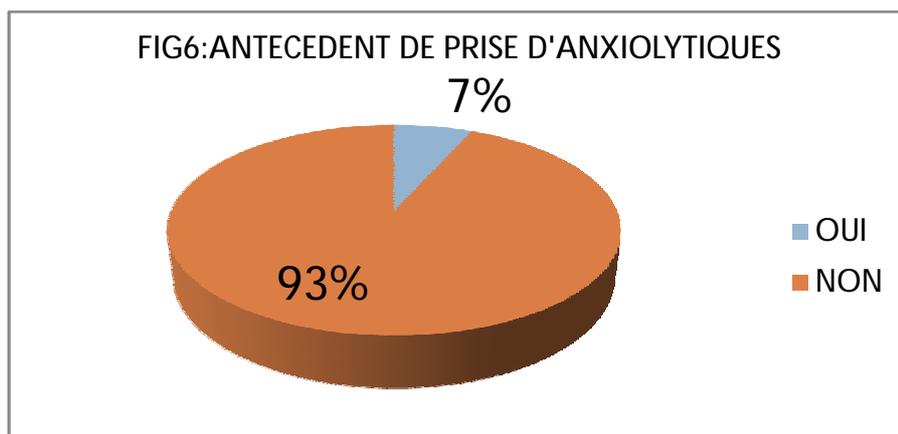
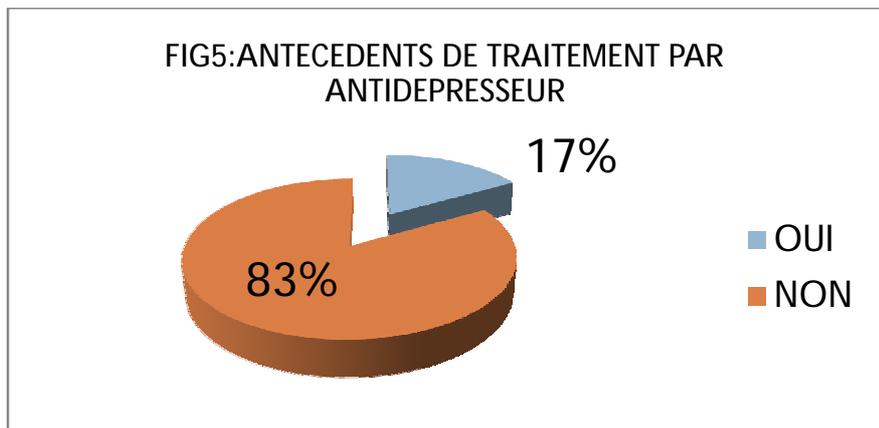
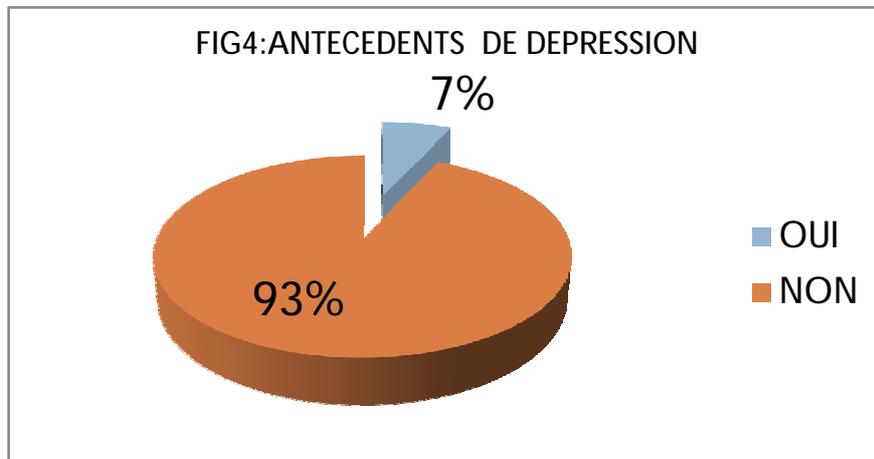
Dans notre série, on dénombre 16 femmes et 14 hommes avec un sexe ratio de 0,8. (fig2)



3-Antécédents psychiatriques :

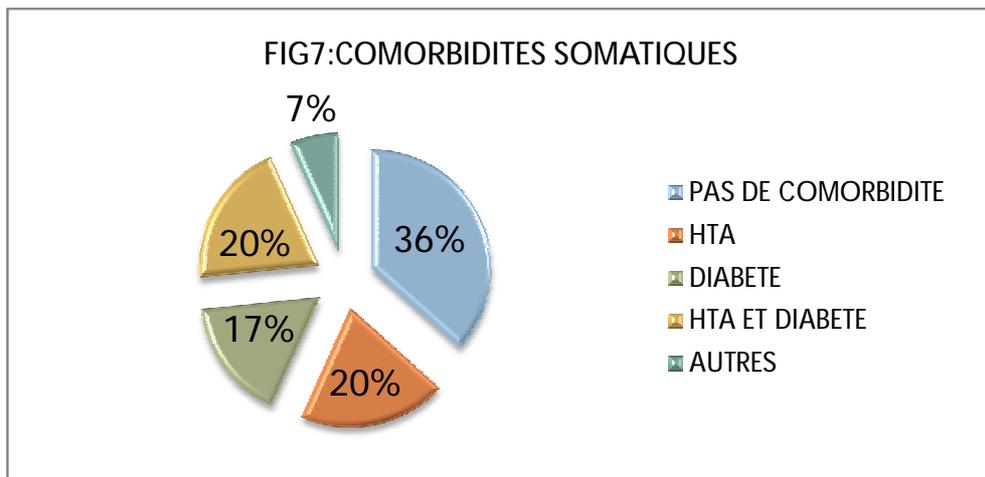
Dans notre série, on a retrouvé des antécédents psychiatriques chez 4 patients, dont 2 (soit 6,6%) avec antécédent de dépression, un (soit 3,3%) avec antécédent de trouble bipolaire et un patient serait suivi pour une schizophrénie type paranoïde. Ces patients étaient stables sous traitement pharmacologique. (fig 3, 4, 5,6)





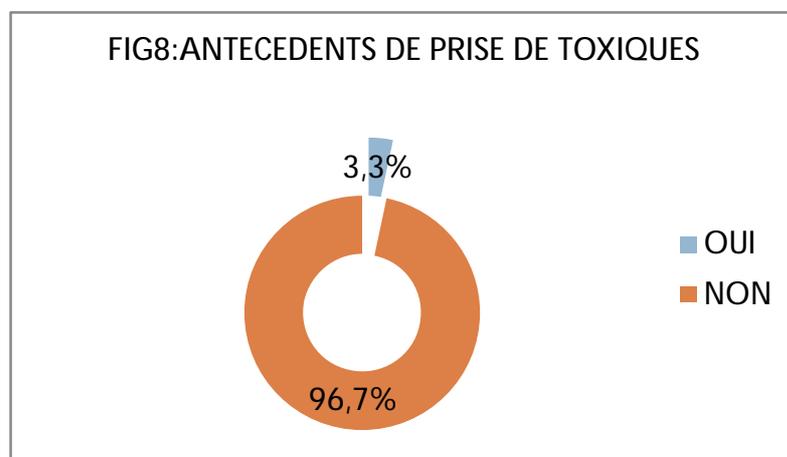
4-Antécédents médicaux et chirurgicaux :

12 patients avaient des antécédents médicaux, à type de diabète, d'hypertension artérielle et d'hypothyroïdie. Alors que 5 patients avaient des antécédents chirurgicaux. (fig7)



55-Antécédents toxiques :

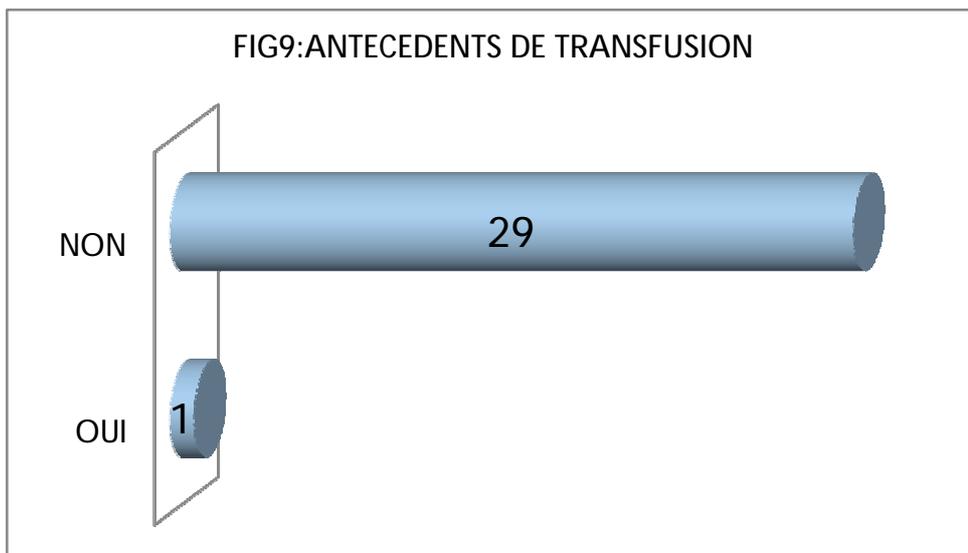
96,7% de nos patients n'avait des antécédents toxiques. (fig8)



b- Caractéristiques de l'hépatite C

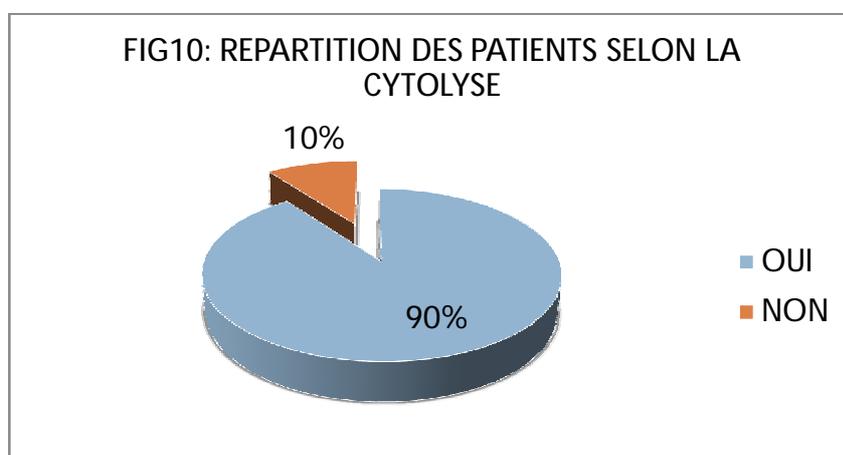
1- Mode de contamination

Le mode de contamination est connu par 1 seul patient (soit 3, 3%), le mode de contamination pour les autres patients est inconnu. (fig9)



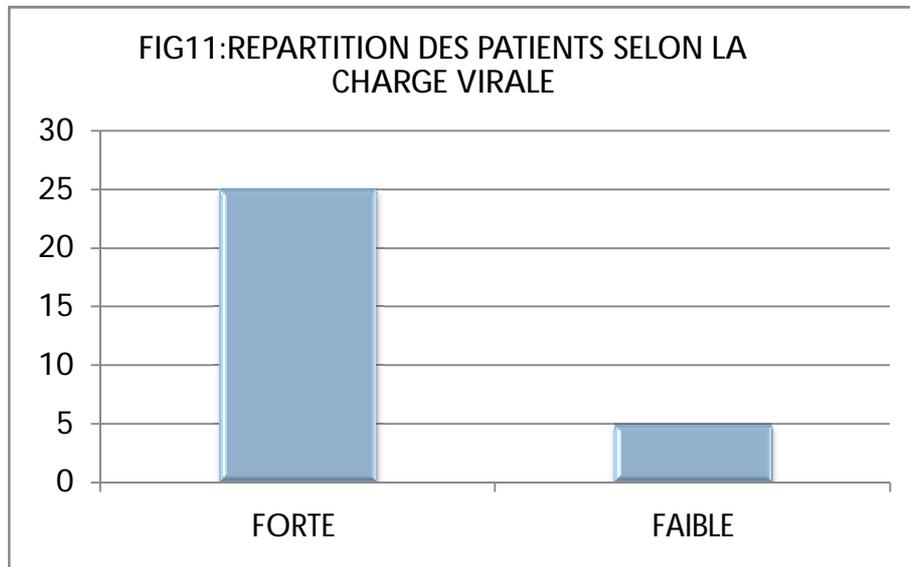
2- Cytolyse :

L'activité sérique de l'alanine aminotransférase avant la mise en route du traitement était variable avec une moyenne de 2 fois la normale. 17 patients ont une cytolysse et 3 patients ont un taux de transaminase normale. (fig10)



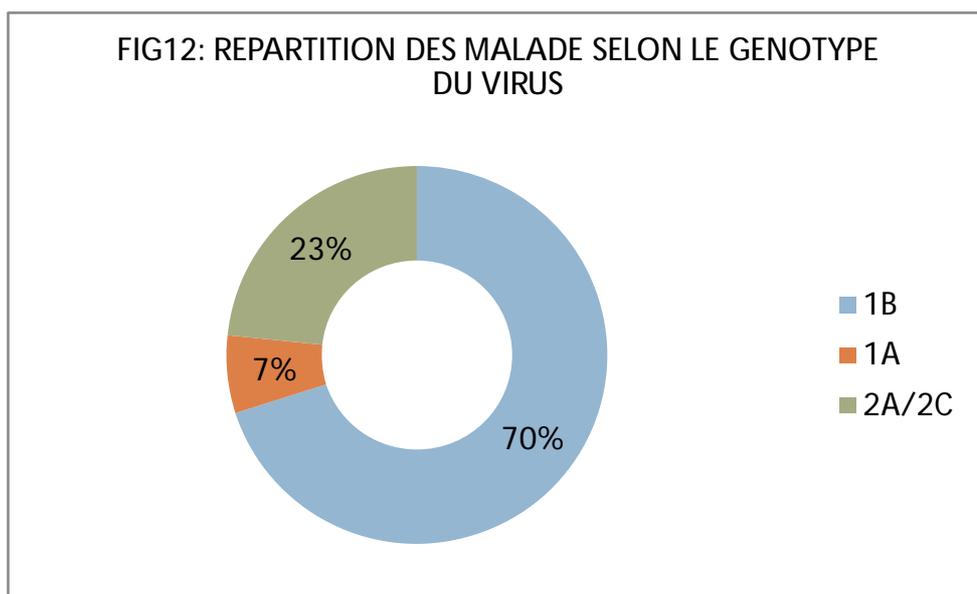
3-La charge virale :

25 patients () ont une charge virale forte (>800000UI/ml), alors que 5 patients () ont une faible charge virale. (fig11)



4- génotype :

21 patients (70 %) ont un virus de l'hépatite C de génotype 1B, 2 (7%) ont un génotype 1A, 7(23 %) patients ont un génotype mixte 2A/2C ou 2A/5. (fig12)

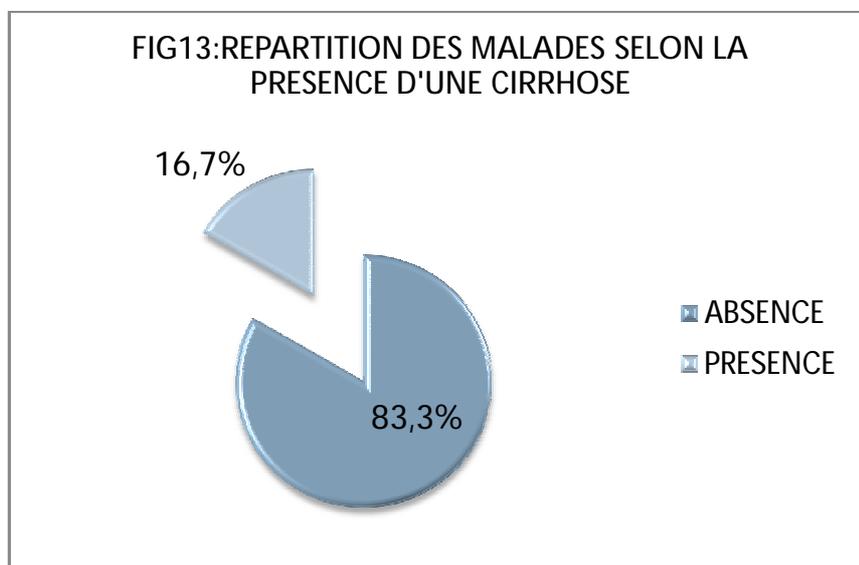


5- La ponction biopsie hépatique :

Parmi nos malades ,11 patients (55%) ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique : 9 patients avaient une activité nécrotico-inflammatoire modérée (Métavir A2) et 2 patients avaient une activité sévère (Métavir A3). Tandis que la fibrose est F2 de Métavir chez 5 patients, F3 chez 5 patients et F4 chez un seul patient. Chez les 45% restants, la ponction biopsie hépatique n'a pas été faite.

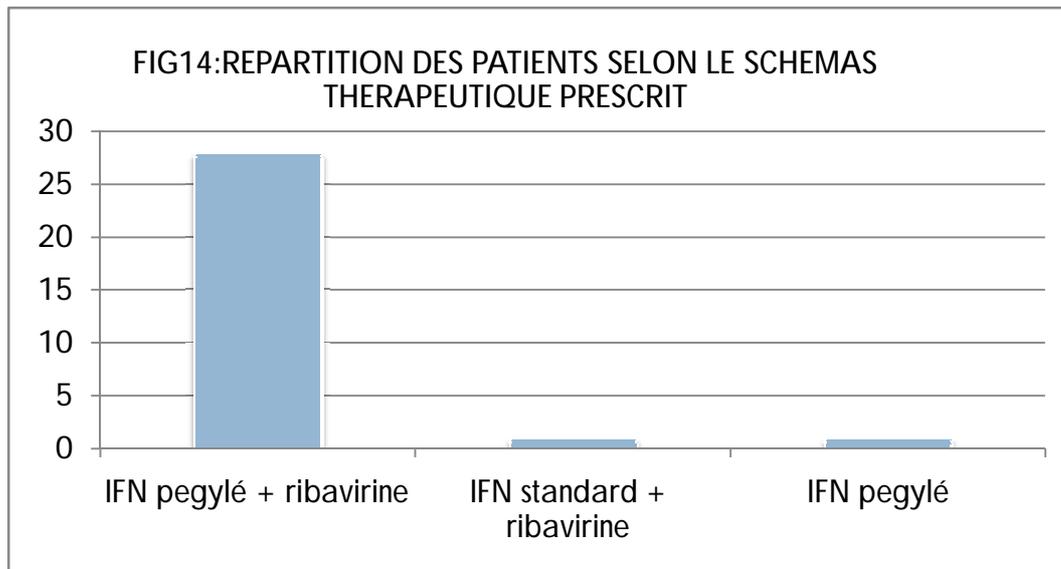
6- Cirrhose :

Parmi les patients de notre échantillon, il n'y avait que 5 qui avaient une cirrhose du foie (soit 16,7%), dont le diagnostic a été posé sur l'histologie chez un patient, alors qu'il a été posé sur des données cliniques, échographiques et endoscopiques chez 2 cas. (fig13)



7- Schéma thérapeutique :

28 patients ont bénéficié d'un traitement par la bithérapie pegylé, un patient a bénéficié d'une monothérapie par l'IFN α -2b pegylé et un patient d'une association IFN α standard et ribavirine. (fig14)



c-Evaluation psychiatrique :

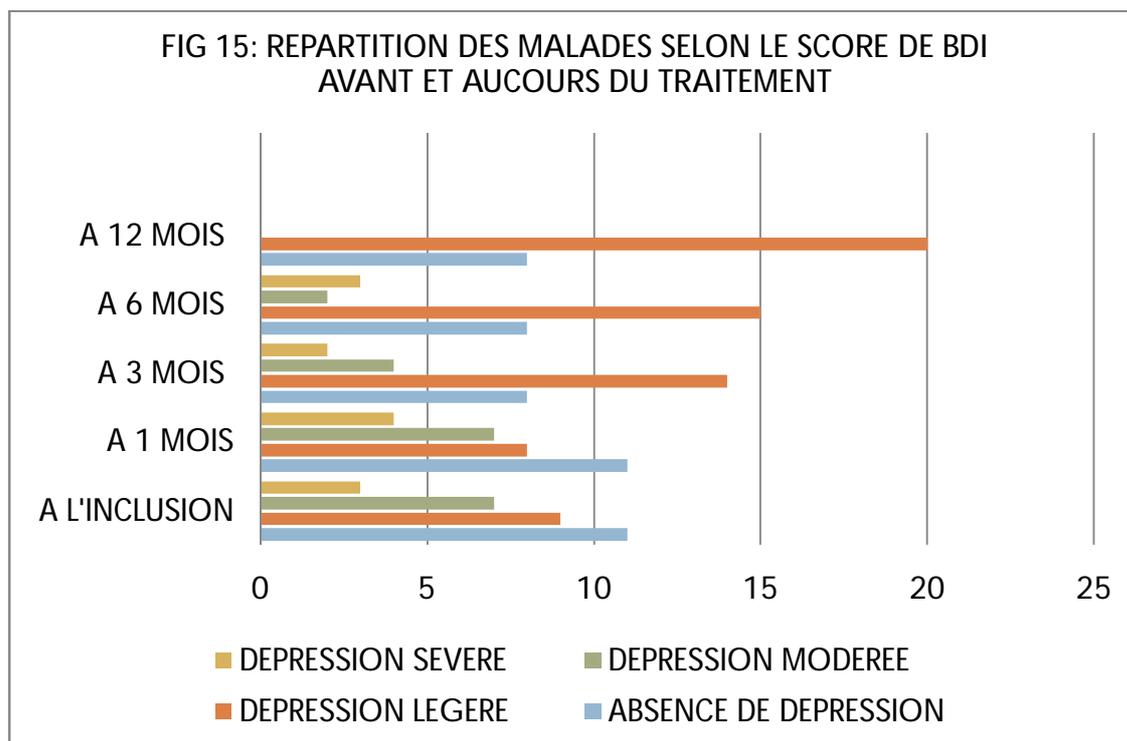
1) Manifestations psychiatriques : MINI

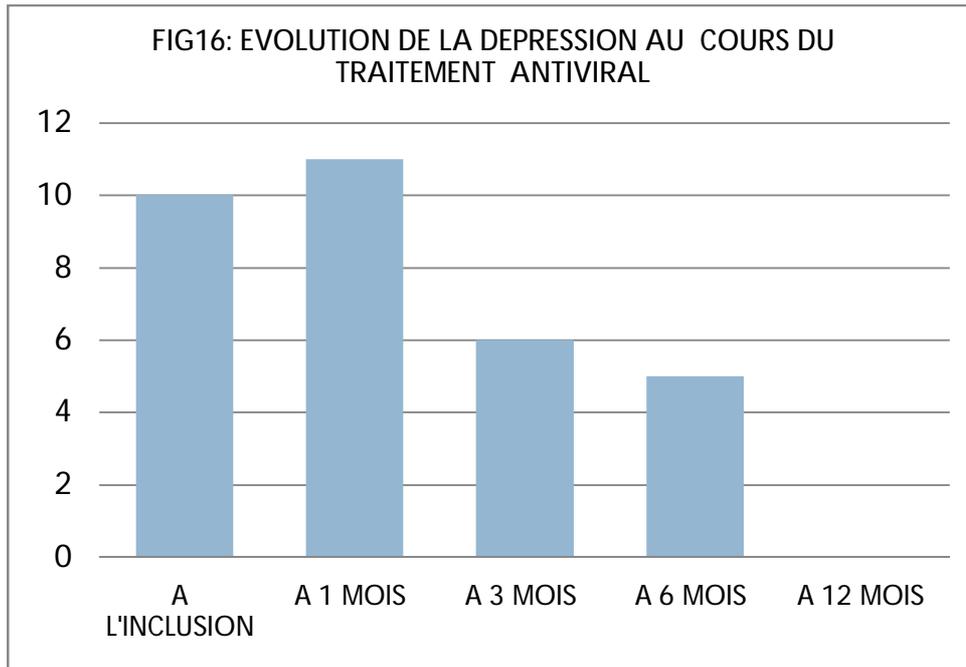
A l'inclusion, selon le MINI nous avons noté que 3 patients (soit 10%) avaient présenté un épisode dépressif majeur, et deux patients (soit 5%) avaient présenté un épisode hypomaniaque. Alors que, 3 patients (soit 15%) avaient une anxiété généralisée. Les troubles psychotiques ont été retrouvés chez 2 (10%) patients.

a-Dépression:

A l'inclusion, selon le score de dépression BDI, 11 patients (soit 36,7 %) n'avaient pas de dépression avant le début du traitement. Le score de BDI est compris entre 4 et 7 (dépression légère) chez 9 patients (soit 30%), entre 8 et 15 chez 7 patients (soit 23,3%) une dépression modérée et ≥ 16 (dépression sévère) chez 3 patients (soit 10%).

L'évolution de la dépression sous traitement on a pris en considération que les scores BDI en faveur d'une dépression modérée et sévère (fig16), L'incidence des symptômes dépressifs est de 36,6 %, avec un pic au 1^{er} mois de traitement (dépression modérée et sévère). (fig15 ,16)



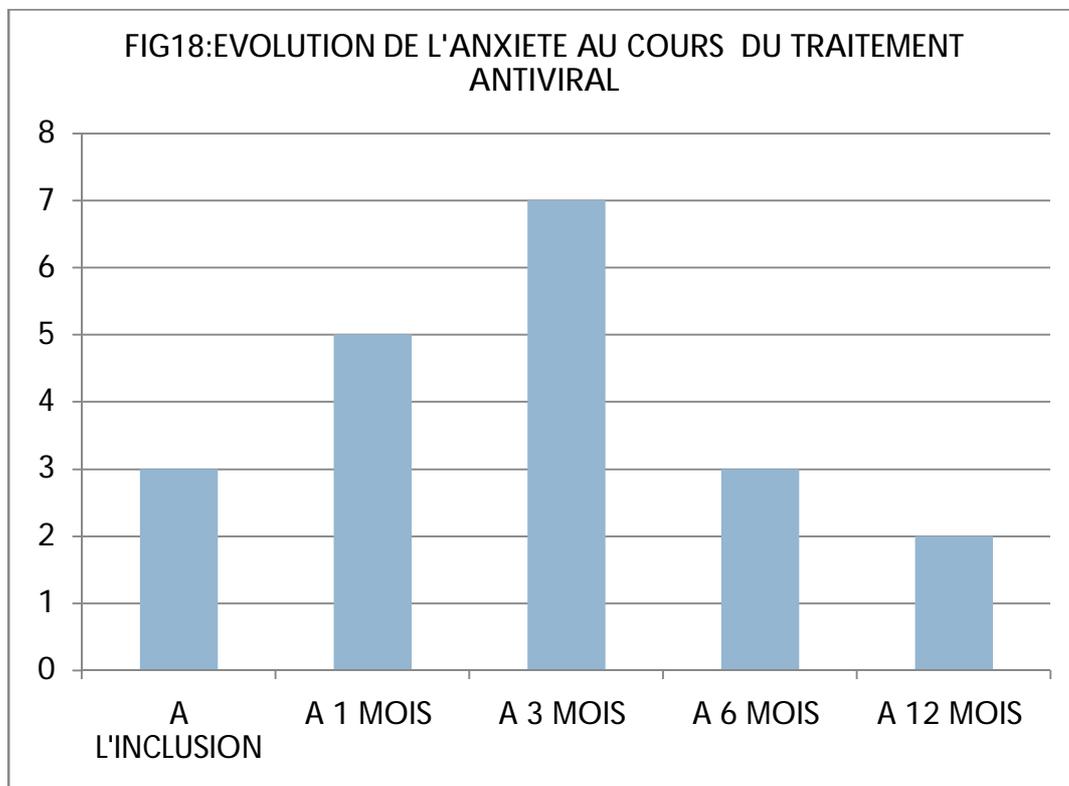
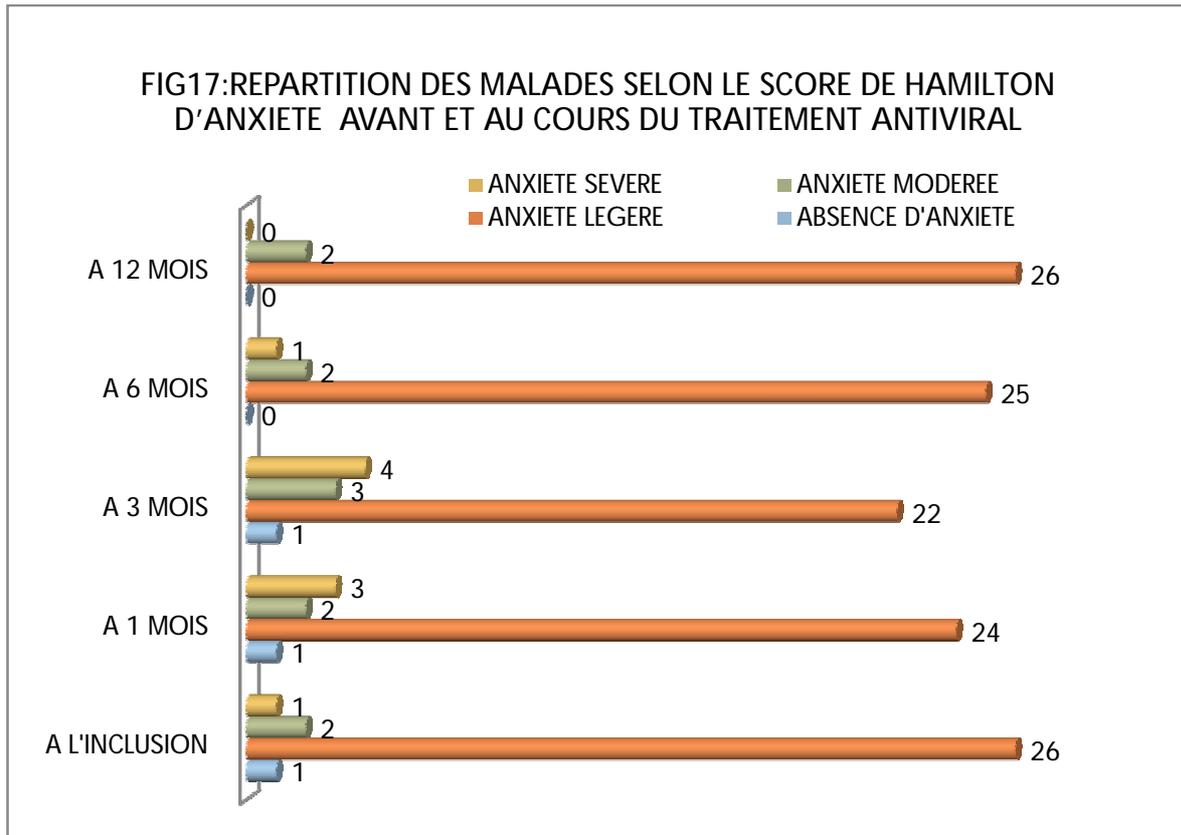


Cette figure relate le taux de patients ayant présenté une dépression modérée et sévère selon le score BDI au cours du traitement, avec un maximum au premier mois (36,6 %), nous avons noté également une dégression de ce taux au fil des mois de suivi.

b-Anxiété :

A l'inclusion l'échelle d'anxiété d' Hamilton a objectivé une anxiété mineure chez 27 patients (soit 90% cas). Le score d'HAM est compris entre 18 et 24 chez 2 patients (anxiété mineure) et >25 chez 1 patient (anxiété majeure).

L'évolution de l'anxiété sous traitement antiviral, on a pris en considération que les scores HAM en faveur d'une anxiété majeure et modérée, prévalence de 23,3 % (pic au 3ème mois de traitement). (fig17, 18)



d- Arrêt au traitement antiviral :

26 patients (85%) sont restés sous traitement antiviral. Cependant pour trois parmi eux, il a été nécessaire de réduire les doses de la thérapie antivirale à cause des effets secondaires hématologiques (leucopénie, thrombopénie, anémie). 4 patients (soit 13, 3 %) ont arrêté prématurément leur traitement antiviral : 1 patient (soit 3,3 %) avait présenté une aggravation de son trouble bipolaire avec dépression majeure et idéations suicidaires à la 8ème semaine du traitement antiviral. Chez 3 patientes (soit 10 %), la cause d'arrêt du traitement était une anémie mal tolérée, une hyperthyroïdie et une asthénie sévère avec confusion mentale. Un décès a été enregistré parmi ces 3 patients.

B-Résultats analytiques :

L'étude des différentes variables, susceptibles d'être prédictives de la survenue de la dépression au cours du traitement antiviral, a trouvé que l'âge supérieur à 60 ans et le sexe féminin étaient le seul facteur indépendant de la survenue d'une dépression au cours du traitement, mais sans lien significatif. (p=0,06)

Il n'y avait pas de relation significative entre les autres variables et la survenue d'une dépression au cours du traitement antiviral. Par ailleurs l'étude de plusieurs variables (âge, sexe, ATCD psychiatriques, comorbidité somatique ATCD toxiques, degré de cytolyse, type de génotype, la charge virale) afin de déterminer les facteurs de risque de l'anxiété au cours du traitement antiviral, n'avait pas trouvé de relation entre ces variables et la survenue de l'anxiété. (Tableau I)

Tableau I : étude des troubles psychiatriques en fonction des variables

	DEPRESSION (A 1 MOIS)	ANXIETE (A 3 MOIS)
<u>AGE</u>		
40- 50 ans	33.3%	33.3%
50-60 ans	20%	10%
Sup à 60 ans	50%	28%
<u>SEXE</u>		
M	21.4%	21.4%
F	50%	25
	p : 0.06	p : 0.41
<u>ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES</u>		
OUI	38.5%	23.1%
NON	25%	25%
	p : 0.33	p : 0.45
<u>ANTECEDENTS TOXIQUES</u>		
OUI	37.9%	24.1%
NON	0%	0%
	p : 0.31	p : 0.38
<u>COMORBIDITES</u>		
OUI	33.3%	33.3%
NON	50%	20%
	p : 0.24	p : 0.27
<u>CHARGE VIRALE</u>		
FORTE	40%	28%
FAIBLE	20%	0%
	p : 0.23	p : 0.11
<u>GENOTYPE</u>		
1B	40%	25%
AUTRES	30%	20%
	p : 0.31	p : 0.39

DISCUSSION

Notre travail est original car il rapporte les résultats de la première étude prospective marocaine sur les manifestations psychiatriques des traitements de l'HVC.

Dans notre série 28 patients ont bénéficié d'un traitement par la bithérapie pegylé. L'adjonction de la ribavirine permet l'obtention d'une guérison dans plus de la moitié des cas (70 % de réponse virologique prolongée) [55 ,56]. Lors d'un premier traitement, la durée recommandée est de 24 semaines pour les génotypes répondant le mieux, c'est-à-dire les génotypes 2 et 3, et de 48 semaines pour les génotypes 1, 4, 5 et 6. De nombreuses manifestations liées ou exacerbées par les traitements antiviraux ont été rapportées [3].

Des manifestations psychiatriques très variées ont souvent été rapportés au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C et de son traitement antiviral par l'IFN. Elles peuvent apparaître a tout moment : durant la phase aiguë ou la phase chronique de la maladie, deux a trois semaine après l'instauration du traitement antiviral jusqu'à six mois après son arrêt [2, 3].

Comme nous le soulignons en revue de la littérature, l'infection par le VHC s'accompagne d'une dépression et ceci en dehors de tout traitement antiviral. De manière générale, des troubles psychiatriques sont fréquemment observés chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C (36 ,7 % pour Yates et Gleason, il s'agit

principalement d'abus de substance (36%) et de trouble de l'humeur (28%). De même, Hunt et al retrouvent 11 à 30 % de dépression dans une étude de clientèle d'un centre de traitement de l'hépatite C, la dépression a été repérée dans 25 % des cas (dont 60 % nécessitant un traitement) [32]. Leutscher PD et al en utilisant les critères de la MDI et Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV), 6% de leurs patients souffraient de dépression majeure au départ [56]. Lang JP et al dans une étude cohorte comparant l'observance du traitement chez 2 populations traitées pour hépatite C, parmi leur patients 22% avaient des troubles psychiatriques préexistants notamment troubles anxieux et dépressifs [32,46].

Dans notre série, 4 cas de nos patients avaient des antécédents psychiatriques (soit 13, 3%), des antécédents de dépression ont été trouvés chez 7% de nos patients, les critères utilisés sont ceux du Mini DSM-IV. Par ailleurs, à l'inclusion selon le score de dépression BDI, 10 patients (soit 33,3 %) avaient un score supérieur à 8 en faveur d'une dépression modérée et sévère. À l'inclusion l'anxiété majeure selon le score de l'anxiété Hamilton a été repérée chez 3 patients de notre série soit 10 % (anxiété modérée à sévère).

La prévalence de troubles dépressifs sous INF alpha est très variable selon les études, du fait de nombreux biais méthodologiques d'une absence de consensus sur les outils d'évaluation à utiliser et les critères à retenir. Les auteurs s'accordent sur une prévalence de troubles dépressifs d'au moins 20% et probablement comprise entre 30 et 40 % [2]. Sous INF Peg, la prévalence des troubles dépressifs en cours de traitement est comprise entre 16 et 31% [2]. Dans notre série la prévalence de la dépression au cours du traitement était de 36,6 %, avec un pic au 1er mois de traitement (dépression modérée et sévère). (Tableau II)

Dans certaines études, l'utilisation de ribavirine ne semble pas aggraver les manifestations psychiatriques de l'IFN alpha, en particulier l'incidence de la dépression [57]. Cependant, Kraus et al, ont observé une augmentation du taux d'épisodes dépressifs sous traitement antiviral dans l'année qui a suivi l'adjonction de la ribavirine [30]. Une étude randomisée plus spécifique a montré que les patients recevant une posologie plus forte de ribavirine développaient plus d'épisodes dépressifs [7].

Toutefois, l'interprétation des échelles de la dépression devrait être minutieuse car les seuils retenus pour le diagnostic de dépression peuvent varier considérablement d'une étude à l'autre. Ainsi que, la prévalence de dépression est plus basse en se basant sur des critères diagnostiques DSM-IV, alors qu'elle est élevée en cas d'utilisation d'autres échelles d'évaluation [2].

L'IFN Peg, en dehors de toute symptomatologie dépressive, peut entraîner une perte de poids, des troubles du sommeil et une asthénie, c'est-à-dire trois des cinq symptômes requis pour poser le diagnostic d'épisode dépressif majeur. Il peut également provoquer une irritabilité, des troubles de la mémoire et de la concentration, voir des algies qui peuvent aussi survenir lors d'un état dépressif. Les échelles de dépression communément utilisée comportent des items somatiques et leurs scores peuvent ainsi être majorés par la présence des symptômes neurovégétatif dû à l'IFN alpha. En effet, une humeur dépressive associée au syndrome grippal survenant au cours des 48 premières heures suivant l'injection d'INF alpha est fréquente [6].

Les difficultés à déterminer ce qui relève d'un effet secondaire organique ou psychiatrique et à quelle entité syndromique appartiennent ces symptômes(les

troubles du sommeil peuvent être imputés à l'IFN Peg, à un trouble de l'humeur, à un sevrage) compliquent singulièrement la réflexion diagnostique, ce d'autant plus que les troubles anxieux et dépressifs sont souvent atypiques dans leur aspect clinique. Nous retrouvons fréquemment des troubles du sommeil avec insomnie d'endormissement, des troubles anxieux à type de manque de sérénité, d'agitation intérieure, des troubles de concentration et d'attention, des plaintes mnésiques, des troubles du caractère à type d'irritabilité, d'agressivité verbale, d'impatience, d'intolérance à la frustration et une fatigue anxieuse avec une incapacité à pouvoir se reposer [2]. Dans notre étude on a utilisé comme outil d'évaluation de l'anxiété l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAMA) comme instrument permettant l'évaluation quantitative de l'anxiété, 4 de nos patients (soit 13,3 %) ont présentés une anxiété majeure avec score HAMA supérieur à 25, pic au 3ème mois de traitement. Les revues de la littérature rapportent surtout la prévalence de la dépression et celle de l'anxiété est négligée, Lieb et al, ont trouvé un taux des troubles anxieux à 8,6% chez les patients séropositifs au VHC et traités par l'IFN [59]. Par ailleurs, une patiente de notre série avait présenté une insomnie d'endormissement sans trouble de l'humeur, on a noté également une irritabilité avec trouble du caractère et intolérance à la frustration chez un cas de nos patients.

Dans notre étude plusieurs variables ont été analysé afin d'identifier les facteurs prédictifs de la survenue de la dépression et de l'anxiété au cours du traitement antiviral des hépatites virales C.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant démontré les facteurs prédictifs de l'anxiété chez les malades atteints d'hépatite C au cours du traitement par l'IFN alpha. Dans notre étude, il n'y avait aucune corrélation entre les variables

étudiées (l'âge, le sexe, les antécédents psychiatriques, le génotype, charge virale, degré de fibrose) et l'apparition de l'anxiété au cours du traitement antiviral.

Dans notre série, l'âge supérieur à 60 ans chez les patients présentant une dépression est 50%, mais sans lien significatif. Dans la littérature, une seule étude qui a montré que l'âge avancé est un facteur de risque de dépression au cours du traitement des hépatites virales C par l'IFN [34].

Le sexe n'était pas identifié comme facteur de risque de dépression au cours du traitement par l'IFN dans la plupart des études [60, 61]. Certains auteurs ont noté une prédominance féminine chez les patients présentant une dépression au cours de la thérapie antivirale. Cela pourrait rejoindre les statistiques internationales des troubles dépressifs dans la population générale selon les quelle la dépression est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Dans notre série on note aussi une prédominance féminine chez les patients présentant une dépression (50%) mais sans corrélation statistique significative ($p=0,06$).

Les antécédents psychiatriques ne sont pas un facteur prédictif de dépression sous traitement par IFN dans notre étude. Ceci rejoint certaines études antérieures qui ont montré que les antécédents n'étaient pas un facteur de risque de dépression sous IFN [62, 34]. Alors que d'autres auteurs ont suggéré que les antécédents psychiatriques sont un facteur prédictif de la survenue de dépression au cours de la thérapie antivirale [9, 40].

Ainsi que, notre travail confirme les résultats des études antérieures en montrant que la présence de cirrhose avant le traitement antiviral, le génotype, la charge virale et le degré de fibrose n'était pas des facteurs prédictifs de dépression au cours du traitement [34, 31, 63, 64]. Dans une étude récente, l'expression de

manie dans la vie entière était prédictive de dépression durant le traitement antiviral [37]. Alors que dans notre étude, il y avait un patient présentant dans ces antécédents un trouble bipolaire, mais il n'était possible d'établir une corrélation entre sa manie antérieure et l'apparition de dépression durant le traitement. Une autre étude a montré que la mauvaise qualité de sommeil avant le traitement peut être un facteur de risque de survenu de dépression [65].

Constant et al. ont trouvé que la contamination par l'utilisation des drogues par voie intraveineuse est un facteur de risque de la survenue des troubles de l'humeur chez des malades atteints d'hépatite C et traités par l'IFN [9]. Il ne nous est pas possible d'étudier ce facteur dans notre étude, vu que le mode de contamination présumé est la transfusion sanguine. Aussi bien que, certains auteurs ont suggéré que l'élévation des symptômes végétatifs du score de MADRS de la dépression durant la 1^{ère} semaine du traitement est prédictive du développement de la dépression au cours du traitement antiviral. Et d'autres auteurs ont supposé qu'avoir un score de l'échelle Z SDS de la dépression élevé avant le début de traitement est prédictif de la survenue de dépression sous traitement [31]. Chapman et al ont évalué des patients à l'aide de BDI de manière prospective, ils suggèrent que le degré de changement dans les symptômes de traitement peut être un facteur prédictif plus utile (par rapport à l'état de dépression de base) de la capacité à tolérer le traitement les conclusions restent préliminaires [66], bien que, l'étude de la réponse virologique n'était pas l'objectif principal de notre travail.

Ainsi que certains auteurs ont suggéré que l'apparition de la dépression au cours du traitement antiviral était en faveur d'une réponse virologique [62]. Ces données étaient contradictoires avec celles retrouvées par d'autres auteurs, qui ont

évalué les symptômes dépressifs chez 102 malades traités par la bithérapie antivirale, ils ont constaté que les patients présentant une dépression avaient moins de chance d'obtenir une réponse virologique en fin de traitement par rapport aux malades n'ayant pas présenté une dépression (34% versus 69%, $P < 0,05$) [67].

Par ailleurs, l'arrêt prématuré du traitement antiviral à cause de leurs effets secondaires psychiatriques a été noté par plusieurs études dans la littérature. Castéra et al. ont noté l'arrêt du traitement antiviral chez 4 patients, parmi 98 patients atteints d'hépatite C et traités par l'IFN, dont la cause était les troubles psychiatriques chez 3 patients et l'hyperthyroïdie chez un cas [67].

D'autre part, certains auteurs ont souligné dans une étude portant sur 176 cas séropositifs au VHC et traité par l'IFN et la ribavirine, l'interruption du traitement chez un seul cas à cause d'une dépression sévère [69].

Dans notre étude, l'arrêt prématuré du traitement par l'IFN a été noté chez 3 patients. Un patient ayant dans ces antécédents d'une psychose maniaco-dépressive, et qui avait présenté une aggravation de sa maladie au 8ème semaine du traitement par l'apparition d'une dépression mélancolique avec des pulsions suicidaires. Le 2ème cas est une patiente qui avait présenté une dépression sévère et une aggravation d'un syndrome démentiel au 40ème semaine du traitement, et que nous déplorons son décès 2 mois après l'arrêt du traitement. Et enfin le 3ème cas qui avait arrêté le traitement à cause d'une hyperthyroïdie. Les attitudes d'arrêt de traitement antiviral ont été adoptées après consultation consensuels des deux intervenants impliqués, à savoir l'hépatologue et le psychiatre.

Parmi les limites de notre travail, le faible effectif de l'échantillon et l'absence de groupe témoin d'une part. Celui-ci aurait pu être constitué par des malades atteints d'hépatite C ne devant pas recevoir de traitement par l'IFN.

Tableau II : Prévalences de dépression et de l'anxiété rapportées dans les différentes études concernant des malades traités par interféron-alpha associé à la ribavirine

	Année	Type d'étude	Echelle d'évaluation	Prévalence de la dépression (%)	Nombre d'échantillon
Miyoaka et coll. [60]	1999	Prospective	DSM III R/HDRS	43,9	66
Scalori et coll. [71]	2000	Prospective	MMPI	11,2	67
Malaguamera et coll. [70]	2001	Prospective	DSM-III-R/HDRS	15,6	96
Lang et coll. [62]	2002	Prospective	DSM-IV	52	50
Horikawa et coll. [34]	2003	Prospective	DSM-IV/HDRS	23,4	99
Loftis et coll. [63]	2004	Prospective	BDI/SCID	33	39
Dieperink et coll. [40]	2003	Prospective	HDRS/BDI/SDS	33	42
Raison et coll. [31]	2005	Prospective	SDS	39	162
Lieb et coll.[59]	2006	Prospective	HADS/BDI SCL-90-R	20	44
Fontana et coll. [72]	2008	Prospective	BDI	42	201
Santos et coll. [64]	2008	Prospective	SCID/BDI/PHQ	35	176
Pavlovic et coll. [73]	2011	Prospective	HADS/ZSRDS	20	74
Notre étude	2008	Prospective	BDI	36,6	30

CONCLUSION

Les troubles psychiatriques chez les patients atteints d'hépatite C et traités par l'IFN ont été décrits dans de nombreuses études. Notre travail permet néanmoins d'insister sur la prévalence élevée des troubles anxio-dépressifs chez les patients séropositifs au VHC et traités par l'IFN. Ces troubles risquent de s'aggraver au cours du traitement antiviral mettant enjeu la bonne observance thérapeutique et ainsi le pronostic vital du malade.

Les facteurs de risque de leur survenue n'ont pas été identifiés dans notre série, bien que, l'âge et le sexe féminin ont une association mais sans lien significatif.

Ces résultats doivent faire proposer un suivi psychiatrique régulier chez ces sujets, avec l'utilisation des tests psychométriques qui permettent de prédire la survenue des troubles psychiatriques. Ce qui permet la détection précoce et la prise en charge appropriée des troubles psychiatriques durant le traitement des hépatites virales C par l'IFN, et d'optimiser l'adhésion au traitement et la réponse virologique.

Tout cela nécessite une collaboration étroite entre les hépatologues et les psychiatres.

Le rôle des psychiatres s'avère essentiel et leur avis spécialisé paraît être une démarche systématique avant toute initiation du traitement antiviral.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Benouda,A , Boujdiya , Z, Ahid, S, Abouqal,R , Adnaoui, M. Prevalence of hepatitis C virus infection in Morocco and serological tests assessment of detection for the viremia prediction. Path Bio 57 (2009)368–372.
2. Jean-Philippe Lang. Psychiatrie, VIH et hépatite C quels enjeux de santé publique ? Quels enjeux pour la psychiatrie ?. 2009. Elsevier Masson SAS.
3. Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, Maresch J, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Hofer H, Ferenci P. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in europe involved in prospective, controlled trials: Is there a selection bias? Hepatology 2012 Jan;55(1):30-8.
4. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. Arch Intern Med 1987; 147:1577-80.
5. C. De Stoppeleire, M. Adida, N. Labrune, Ch. Lançon . Troubles psychiatriques associés à l'hépatite C et à son traitement par l'interféron alpha : revue de la littérature Annales Médico Psychologiques .2006 :164 ; 201–206.
6. L.Castéra, A.Constant, C.Henry, P.Couzigou. Manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite chronique C. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29:123-133 .

7. C.L. Raison, M.Demetrashvilli, L.Capuron, A.H.Miller. Neuropsychiatric adverse effects of interferon α : Recognition and management CNS Drugs. 2005;19(2):105-123.
8. Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, Duverger P, Laine P, Garre JB, et al. Pulsions suicidaires chez les malades atteints d'hépatite chronique C au cours et au décours du traitement par l'interferon alpha. Gastroenterol Clin Biol. 1998; 22:353-7.
9. Constant A, Castera L, Dantzer R, et al: Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. J Clin Psychiatry 2005; 66:1050-1057.
10. Silverman BC, Kim AY, Freudenreich O. Interferon-induced psychosis as a "psychiatric contraindication" to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. Psychosomatics. 2010 Jan;51(1):1-7.
11. F .Nelson Hépatite C et santé mentale THS rev.addict.2005, vol7. 25 ; 1386-1287.
12. Janssen HLA, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. J Hepatol 1994; 21: 241-43.
13. Fukunishi K, Tanaka H, Maruyama J, et al. Burns in a suicide attempt related to psychiatric side effects of interferon Bruns.1998;24:581-583.
14. C.Debien, M.B. DE CHOULY DE LENCLAVE, P.FOUTREIN, D.BAILLY Interferon alpha et troubles psychiatriques L'encéphale, 2001 ; 308-17.

15. Bacq Y, Tantaoui Elaraki A, Metman E.H. Suicide chez un malade atteint d'hépatite chronique virale C traité par interféron alpha : rôle favorisant de l'alcool ? *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 :97-8.
16. DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Editions Masson. Paris .1996 .
17. J. Golden, M.R.C.P.I., M.R.C.Psych., A. M. O'Dwyer, M.D., et al. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *General Hospital Psychiatry* .27; 2005: 431- 438.
18. P .Rosse, M.A., P. R. Szeszko, Ph.D., A. K. Malhotra, M.D. Interferon-induced obsessive-compulsive disorder. *General Hospital Psychiatry* 2006; 28: 357-358
19. RG. Maunder, JJ.Hunter, SV.Feinman. Interferon treatment of hepatitis C associated with symptoms of PTSD .*Psychosomatics*.1998; 39(5):46-4.
20. Po-Lun Wu, M.D.Carmine M. Pariante, M.D., Ph.D.. Manic episode associated with citalopram therapy for interferon-induced depression in a patient with chronic hepatitis C infection *General Hospital Psychiatry*.2007;29; 374-376.
21. Andrew Robert Beckwith, M.D. The Precipitation of Mania by Citalopram in a Patient with Interferon-Induced Depression *Psychosomatics* 49:4, July-August 2008.
22. P.Pemey, P.Beaufort, A. Morel, M.P.Gazeau, J Ducos, AM Mondain, JF Chiariny, et al. Psychoses induites par interféron α lors du traitement d'hépatite chronique virale C: étude rétrospective A propos de 167 malades *Rev Méd Interne* 1997;18(suppl2).

23. Lucas C. Quarantini, Simone Cunha Cruz, Susana Carolina Batista-Neves, Raymundo Paraná et al. Psychosis During Peginterferon- α 2a and Ribavirin Therapy: Case Repor BJID 2006; 10 (December).
24. Bozikas V, Petrikis P, Balla A, Karavatos A. An interferon-alpha-induced psychotic disorder in a patient with chronic hepatitis C. Eur Psychiatry. 2001 Mar;16 (2):136-7.
25. Daniel M Forton, Joanna M Allsop, Janice Main, Graham R Foster, Howard C Thomas, Simon D Taylor-Robinson Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus Lancet 2001; 358: 38-39.
26. M.L. Kraus, MD,PhD, A.Schafer, et al. Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alpha -2b and ribavirin C . Aliment Pharmacol Ther.2005;77:90-100.
27. Caneo R C, González T M, Repetto L PB, Soza R A Psychiatric and cognitive problems associated to hepatitis C and its treatment with interferon. Rev Med Chil. 2010 Nov;138(11):1431-40.
28. A .J. RODGER, D. JOLLEY,S. C. THOMPSON, A.LANIGAN et al. The Impact of Diagnosis of Hepatitis C Virus on Quality of Life. HEPATOLOGY November 1999.
29. M. Schaefer, M. A. Engelbrecht, O. Gut, B. L. Fiebich, J. Bauer.Interferon alpha (IFNa) and psychiatric syndromes: A review Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2002; 26:731-746.

30. M. R Kraus, A. Schäfer, H. Csef, M.Scheurlen. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;11(12):1769-1774.
31. C. L. Raison, M.D., A . S. Borisov, M.D., M.P.H., et al. Depression During Pegylated Interferon-Alpha Plus Ribavirin Therapy: Prevalence and Prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005 ; 66(1): 41-48.
32. J. VIGNAU, L. KARILA, O. COSTISELLA, V. CANVA. Hépatite C, Interféron α et dépression : principales hypothèses physiopathologiques *L'Encéphale*, 2005 ; 31 : 349-57.
33. Galvão-de Almeida A, Miranda-Scippa A, De Oliveira IR, Quarantini L. Interferon- α as an appropriate model of substance-induced depression. *Psychosomatics*. 2011 Jan-Feb;52(1):95.
34. N.Horikawa, M.D., T. Yamazaki, M.D., N. Izumi, M.D.et al. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study *General Hospital Psychiatry* .2003; 25:34-38.
35. Castellvi P, Navinés R, Gutierrez F, Jiménez D, Márquez C, Subirà S, Solà R, Martín-Santos R. Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in chronic hepatitis C: role of personality. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jun; 70(6):817-28.
36. O.A.Kalyoncu, D.tan, H.mirsal, O.Pektas. Major depressive disorder with psychotic features induced by interferon alpha treatment for hepatitis C in a poly drug abuser. *J. psycho pharmacol*. 2005:19(1):102-5 (Abstract)

37. L. Dell'Osso, S. Pini, L. Maggi, P. Rucci et al. Subthreshold mania as predictor of depression during interferon treatment in HCV+ patients without current or lifetime psychiatric disorders *Journal of Psychosomatic Research* . 2007; 62: 349- 355
38. C. Crone, MD, FAPM, Geoffrey M.G, MD; Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: Risks, Screening, Diagnosis, Treatment and interferon-Based Therapy complications *Journal of psychiatric practice* 2003 Vol.9, No.2
39. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18:333-338.
40. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry* 2000; 157:867-76.
41. Bonaccorso, S., Puzella, A., Marino, V., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., Almerighi, C., Levrero, et al. Immunotherapy with interferon alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res*. 2001; 105, 45-55. 78-Capuron, L., Dantzer, R., MILLER A.L.
42. L. Capuron, Ph.D., C. L. Raison, M.D. Dominique L. Musselman, M.D. et al. Association of Exaggerated HPA Axis Response to the Initial Injection of Interferon- Alpha with Development of Depression During Interferon-Alpha Therapy. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1342-1345.

43. Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A., Pasquini, M., Biondi, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22, 86– 90.
44. Kabbaj N, Guedira MM, El Atmani H, El Alaoui M, Mohammadi M, Benabed K, et al. Les dysthyroidies Durant le traitement par interferon alpha chez 625 patients atteints d'hépatite chronique C : étude prospective d'une cohorte. *Ann Endocrinol.* 2006 ; 67(4) : 343-347.
45. H. Tanaka, S. Maeshima , Y. Shigekawa, H. Ueda, H. Hamagami, Y. Kida, M. Neuropsychological impairment and decreased regional cerebral blood flow by interferon treatment in patients with chronic hepatitis:a preliminary study *Clin Exp Med* (2006) 6:124–128.
46. L. Michel, J.-P. Lang Prise en charge des patients atteints d'hépatite C *Annales Médico Psychologiques* 164 (2006) 261–267.
47. M R Kraus, A Schäfer¹, K Schöttker, C Keicher, B Weissbrich, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study . *Gut* .2008; 57:531-536.
48. Afssaps. Mise au point. Evaluation et prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par (peg) interféron alpha et ribavirine . Mai 2008. Saint-Denis.
49. J.P .Bronowicki. Paroxétine et Interferon. La lettre de l'hépatogastroentérologue .n 1; vol.V ; 2002.

50. CATHERINE C. CRONE, MD; GEOFFREY M. GABRIEL, MD; AND THOMAS N. WISE, MD Managing the neuropsychiatric side effects of interferon-based therapy for HepatitisC VOLUME 71 • SUPPLEMENT 3 MAY 2004.
51. Kadri.N, Agoub.M, El Gnaoui.S. Moroccan colloquial Arabic version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): qualitative and quantitative validation.
52. Hamilton M, Diagnosis and rating of anxiety. Br. J.Psychiatry spécial 1969, 3:76-79
53. Beck A.T., et Beamesderfer A. Assessment of depression: The depression inventory. Psychological measurements in psychopharmacology. Mod. Probl in pharmacopsychiatry, 7, 151-159, ed.P.Pichot, Paris, Karger, Basel, 197.
54. Holtzheimer PE, Veitengruber J, Wang CC, Krows M, Thiede H, Wald A, Roy-Byrne P. Utility of the Beck Depression Inventory to screen for and track depression in injection drug users seeking hepatitis C treatment. Gen Hosp Psychiatry. 2010 Jul-Aug;32(4):426-32.
55. Boyer N, Marcellin P. L'interféron pégylé : nouveau progrès dans le traitement de l'hépatite chronique virale C. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:767 769.
56. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR, Pedersen C, Norkrans G, Langeland N, Mørch K, Färkkilä M, Hjerrild S, Hellstrand K, Bech P. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. Hepatology. 2011 Apr; 53(4):1413-4.
57. Pol,S, Marcellin,P. Management of chronic hepatitis C in 2008. Gastroenterol Clin Biol (2008); 32 ,S71-S73.

58. Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirine therapy in chronic hepatitis-relapsed and treatment-naïve patients. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 67-75.
59. Klaus Lieb , Marc A. Engelbrecht , Oliver Gut , Bernd L. Fiebich , Joachim Bauer. Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFNa): results from a prospective study. *European Psychiatry* 21 (2006) 204-210.
60. Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry* 1999;156:1120.
61. Shinji hosoda, Hiroshi Takimura, Masatoshi Shibayama, Hajime Kanamura, Kenji Ikeda, Hiromitsu Kumada. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: Clinical features and prognosis *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2000), 54, 565-572.
62. Lang JP, Michel L, Halleguen O. Troubles affectifs au cours de l'hépatite C. Une étude prospective chez 50 patients. *Ann Med Interne* 2002;153:22-30.
63. Loftis, J.M., Socherman, R.E., Howell, C.D., Whitehead, A.J., Hill, J.A., Dornitz, J.A., Hauser, P. Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci. Lett.* 2004. 365, 87-91.
64. R. MARTIN-SANTOS, C. DIEZ-QUEVEDO, P. CASTELLVI, R. NAVINE S, M. MIQUEL, H. MASNOU, De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C *Aliment Pharmacol Ther* 27, 257-265.

65. Franzen PL, Buysse DJ, Rabinovitz M, Pollock BG, Lotrich FE. Poor sleep quality predicts onset of either major depression or subsyndromal depression with irritability during interferon-alpha treatment. *Psychiatry Res.* 2010 May 15;177(1-2):240-5. (Abstract).
66. Chapman J, Oser M, Hockemeyer J, Weitlauf J, Jones S, Cheung R. Changes in Depressive Symptoms and Impact on Treatment Course Among Hepatitis C Patients Undergoing Interferon- α and Ribavirin Therapy: A Prospective Evaluation. *Am J Gastroenterol.* 2011 Dec; 106(12):2123-32. (Abstract).
67. Raison, C.L., Broadwell, S.D., Borisov, A.S., Manatunga, A.K., Capuron, L., Woolwine, B.J., Jacobson, I.M., Nemeroff, C.B., Miller, A.H., Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav. Immun.* 2005. 19, 23-27.
68. Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, De Ledinghen V, Demotes-Mainard J, Couzigou P. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct 15; 24(8):1223-30.
69. P.C.A. Castellvi, C.D.Q. Dez-Quevedo, R.M.S. MartIn-Santos, R.S.L.Sola, R.Navines, J.A.Galeras A prospective study of the incidence and risk factors of interferon-induced mood disorder in patients with hepatitis C *European Neuropsychopharmacology*, Volume 15, Supplement 3, 2005, Page S450.
70. Malaguarnera M, Laurino A, Di Fazio I, Pistone G, Castorina M, Guccione N, et al. Neuropsychiatric effects and type of IFN-alpha in chronic hepatitis C. *C. J Interferon Cytokine Res* 2001;21:273-8.

71. Scalori A, Apale P, Panizzuti F, Mascoli N, Pioltelli P, Pozzi M, et al. Depression during interferon therapy for chronic viral hepatitis: early identification of patients at risk by means of a computerized test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:505-9.
72. Robert J. Fontana, M.D., Ziad Kronfol, M.D., Karen L. Lindsay, M.D., Linas A. Bieliauskas, Ph.D. Changes in Mood States and Biomarkers During Peginterferon and Ribavirin Treatment of Chronic Hepatitis C *Am J Gastroenterol* 2008;103:2766-2775.
73. Pavlović Z, Delić D, Marić NP, Vuković O, Jašović-Gašić M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. 2011 Dec; 23(4):370-7.