



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2017

THESE n° 29

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 22 mai 2017 par

M^{elle} BRUN Carole

Née le 28 septembre 1988

A LYON 2^{ème}

HEPATITE C ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des universités et Praticien Hospitalier

Mme MORFIN Florence, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Mme SOLER Anne, Docteur en Pharmacie et en Sciences

M. CHAUMIER Rémy, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

• **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

• **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

• **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

• **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

• **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

• BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

**• PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU
MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET
TOXICOLOGIE**

• TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

• PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

• PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

• COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

• ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

• IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

• HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

**• MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE
AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

• PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

• **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

• **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

• **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

• **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86ème section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85ème section)
Monsieur Karim MILADI (85ème section)
Madame Laurence PAGES (87ème section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse,

Luc ZIMMER, pour m'avoir proposé ce sujet, dirigé ce travail et pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre patience et pour m'avoir accompagné tout au long de l'écriture de cette thèse.

A mon jury,

Florence MORFIN, qui me fait l'honneur d'être membre du jury. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Anne SOLER, pour le temps consacré à la relecture de cette thèse et pour tes nombreux conseils toujours pertinents. Un grand merci pour ta disponibilité et pour avoir accepté de bien vouloir juger ce travail.

Rémy CHAUMIER, avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler. Merci pour ta bonne humeur, ton énergie, tes précieux conseils ainsi que tous les bons moments passés en dehors du travail. Je te remercie d'avoir accepté de prendre part au jury.

A toute ma famille,

A ma mère, pour m'avoir soutenu durant toutes ces années, pour son courage, sa confiance et son écoute. Et aussi pour sa grande maîtrise de l'orthographe !

A ma sœur, pour cette complicité qui, malgré l'éloignement et au fil des années, reste toujours présente. Et parce que ma nièce et filleule est vraiment adorable. Merci à elle pour ses sourires.

A mon beau père et mon beau frère, pour leurs calmes et leurs gentilleses, et pour toutes ces belles journées avec vous tous.

A mes grands parents, Papily et Mamily, pour tous ces moments précieux en famille et pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises.

A mes grands parents, Papy et Mamy, pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions.

Et à tous les autres, on est vraiment fort quand on a une famille comme la nôtre.

J'espère vous avoir rendus fiers.

A toi, **Arthur**,

Un grand merci pour ta patience et ton soutien quotidien. Tu me donnes chaque jour la force d'avancer et c'est grâce à toi que je suis devenue une femme épanouie. Nos destins sont maintenant liés à jamais ...Et le meilleur est à venir !

Avec tout mon amour.

A mes **amis**,

Ceux que j'ai connu pendant et après mes études, et qui m'ont permis de me construire d'un point de vue personnel et professionnel.

Je tiens en particulier à remercier Sandra et Elodie pour cette rencontre le premier jour sur les bancs de la fac, qui a marqué le début d'une belle amitié. Merci à Cinzia, Lindsay, Aurélie, Charlotte et Florence pour tous ces incroyables moments qu'on a partagés partout en France, et pour tous ceux qui sont encore à venir. Et merci à Clotilde, Emilie, Elsa, Laurence et Marie, pour avoir rendues agréables toutes ces années d'études et toutes ces journées de boulot !

A **Mme Pernod**,

Pour m'avoir offert ma première chance dans le monde de la pharmacie d'officine. Un grand merci pour votre confiance et pour tout ce que vous m'avez transmis.

Aux enseignants de la Faculté de Pharmacie de Lyon et aux pharmaciens d'officine avec qui j'ai travaillé,

Pour tout ce que vous m'avez appris et pour avoir consolider ma formation.

Enfin, je dédie cette thèse

A mon **père**, parce qu'il m'a donné une raison de travailler dur pour que chaque jour il soit fier de moi.

Et

A mon **fil**s, parce qu'il a été la source de motivation et d'inspiration pour l'aboutissement de ce travail. Parce que chaque moment passé avec lui porte un nom : l'émerveillement. Et pour que lui aussi soit un jour fier de sa maman.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	- 14 -
LISTE DES TABLEAUX	- 15 -
LISTE DES ABREVIATIONS	- 17 -
INTRODUCTION	- 19 -
1. L'hépatite C	- 21 -
1.1. Le virus	- 21 -
1.1.1. Classification et structure	- 21 -
1.1.2. Variabilité génétique.....	- 22 -
1.2. Mode de transmission	- 23 -
1.2.1. Transfusion et toxicomanie intraveineuse et intranasale	- 23 -
1.2.2. Autres modes de transmission	- 24 -
1.3. Histoire naturelle de l'infection	- 25 -
1.3.1. La phase aiguë	- 25 -
1.3.2. La phase chronique	- 25 -
1.3.3. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire	- 26 -
1.3.4. Manifestations extra-hépatiques	- 27 -
1.4. Dépistage et diagnostic de l'hépatite C.....	- 28 -
1.4.1. Recommandations de dépistage.....	- 28 -
1.4.2. Les outils de dépistage.....	- 29 -
1.4.3. Le diagnostic biologique	- 29 -
1.4.4. Le diagnostic histologique.....	- 30 -
1.5. Epidémiologie de l'infection.....	- 31 -
1.5.1. Prévalence dans la population générale.....	- 31 -
1.5.2. Prévalence dans les populations à risque.....	- 32 -
1.6. Traitement de l'hépatite C	- 34 -
1.6.1. La bithérapie pégylée.....	- 35 -
1.6.2. Les antiviraux à action directe	- 37 -
1.6.2.1. Les inhibiteurs de protéase de 1ère génération.....	- 37 -

1.6.2.2.	<i>Les inhibiteurs de protéase de 2^{ème} génération</i>	- 37 -
1.6.2.3.	<i>Les inhibiteurs de la polymérase NS5B</i>	- 37 -
1.6.2.4.	<i>Les inhibiteurs du complexe NS5A</i>	- 38 -
1.6.2.5.	<i>Molécules en développement</i>	- 39 -
1.6.3.	Recommandations actuelles	- 39 -
1.6.4.	Suivi du traitement.....	- 41 -
2.	Principaux troubles psychiatriques associés à l'hépatite C	- 42 -
3.	Interféron α et troubles psychiatriques	- 43 -
3.1.	Mécanisme d'action de l'IFN α	- 43 -
3.1.1.	Rappels sur l'interféron	- 43 -
3.1.2.	Actions directes de l'IFN α	- 44 -
3.1.3.	Actions indirectes de l'IFN α	- 45 -
3.1.3.1.	<i>Sur l'axe corticotrope</i>	- 46 -
3.1.3.2.	<i>Sur les neurotransmissions monoaminergiques</i>	- 47 -
3.1.3.3.	<i>Sur l'axe thyroïdienne</i>	- 49 -
3.2.	Clinique des troubles psychiatriques sous IFN α	- 51 -
3.2.1.	Dépression et Anxiété.....	- 52 -
3.2.2.	L'irritabilité et les états maniaques.....	- 55 -
3.2.3.	Le risque suicidaire.....	- 58 -
3.2.3.1.	<i>Etude de Rifflet et al.</i>	- 58 -
3.2.3.2.	<i>Etude Réseau Hépatites 49</i>	- 59 -
3.2.4.	Les troubles psychotiques.....	- 61 -
3.2.5.	Les troubles cognitifs.....	- 61 -
3.3.	Chronologie des troubles psychiatriques et facteurs de risque	- 62 -
3.3.1.	Délai de survenue	- 62 -
3.3.2.	Facteurs de risque	- 63 -
3.4.	Impact du traitement antiviral sur la qualité de vie des patients	- 65 -
3.5.	Limites dans l'interprétation des études	- 68 -
3.6.	Les autres molécules antivirales et les troubles psychiatriques.....	- 69 -
3.6.1.	La ribavirine	- 69 -
3.6.2.	Les nouveaux antiviraux.....	- 69 -

4. Virus de l'hépatite C et troubles psychiatriques	- 71 -
4.1. Imputabilité des troubles psychiatriques au VHC.....	- 71 -
4.1.1. Troubles dépressifs et anxieux	- 71 -
4.1.2. Troubles du sommeil et fatigue	- 73 -
4.1.3. Troubles cognitifs	- 74 -
4.2. Mécanisme d'action du VHC sur le système nerveux central.....	- 76 -
4.2.1. Le VHC : un virus neurotrope ?	- 76 -
4.2.2. Neurotoxicité du VHC.....	- 77 -
4.2.3. Altération du métabolisme cérébral.....	- 77 -
4.2.4. Neuro-inflammation et effet sur les neurotransmissions	- 79 -
4.3. Les cryoglobulinémies mixtes	- 80 -
4.3.1. Physiopathologie	- 80 -
4.3.2. Symptômes cliniques.....	- 81 -
4.4. Impact psychologique du diagnostic d'hépatite C	- 82 -
4.4.1. Représentations de l'hépatite C dans la population générale	- 82 -
4.4.2. Circonstances de découverte	- 83 -
4.4.3. Impact de l'annonce du diagnostic	- 84 -
4.4.4. Stigmatisation et difficultés sociales liés au diagnostic.....	- 87 -
4.4.5. Impact de la maladie dans la vie quotidienne.....	- 88 -
4.4.6. Qualité de vie des patients infectés par le VHC	- 89 -
5. Hépatite C, addictions et comorbidités psychiatriques	- 92 -
5.1. Epidémiologie du VHC	- 92 -
5.1.1. Prévalence du VHC en milieu psychiatrique.....	- 92 -
5.1.2. Prévalence du VHC chez les usagers de drogues	- 94 -
5.1.3. Prévalence du VHC chez les consommateurs d'alcool	- 95 -
5.1.4. Prévalence du VHC en population carcérale	- 96 -
5.1.5. Prévalence du VHC chez les personnes en situation de précarité	- 97 -
5.2. Les comorbidités psychiatriques et addictives.....	- 99 -
5.2.1. Définition et étiologie de la comorbidité.....	- 99 -
5.2.2. Prévalence de la comorbidité.....	- 100 -
5.2.2.1. <i>Etude NESARC</i>	- 101 -
5.2.2.2. <i>La National Survey on Drug Use and Health</i>	- 102 -

5.2.2.3. Etude portant sur une population infectée par le VHC	- 104 -
5.2.3. Les substances psychoactives en lien avec l'hépatite C	- 105 -
5.2.3.1. Définition d'une substance psychoactive.....	- 105 -
5.2.3.2. La cocaïne.....	- 106 -
5.2.2.3.1. Les troubles dépressifs	- 107 -
5.2.2.3.2. Les troubles anxieux.....	- 107 -
5.2.2.3.3. Les troubles bipolaires.....	- 108 -
5.2.2.3.4. Les troubles psychotiques	- 109 -
5.2.2.3.5. Les troubles cognitifs	- 109 -
5.2.3.3. L'héroïne.....	- 110 -
5.2.3.4. L'alcool.....	- 111 -
5.3. Hépatite C, drogues, psychiatrie et précarité : l'intrication des problèmes.....	- 113 -
5.3.1. Exemples	- 113 -
5.3.2. La précarité en tant que cause.....	- 115 -
5.3.3. La précarité en tant que conséquence	- 116 -
6. Prise en charge des troubles psychiatriques des patients infectés par le VHC.....	- 118 -
6.1. Etats des lieux avant la mise au point de l'ANSM	- 118 -
6.1.1. Enquête auprès de spécialistes de l'hépatite C	- 119 -
6.1.2. Enquête auprès de professionnels de la santé mentale	- 121 -
6.1.3. Etudes portant sur des patients traités dans le cadre d'un suivi psychiatrique.....	- 122 -
6.2. Evaluation psychiatrique	- 124 -
6.2.1. Avant le traitement	- 124 -
6.2.2. Pendant le traitement	- 125 -
6.2.3. Après le traitement.....	- 126 -
6.2.4. Outil utilisé pour le diagnostic des troubles psychiatriques	- 126 -
6.3. Prise en charge médicamenteuse	- 126 -
6.3.1. Des troubles psychiatriques	- 126 -
6.3.1.1. La dépression.....	- 126 -
6.3.1.2. Les épisodes (hypo)maniaques	- 128 -
6.3.1.3. Autres troubles psychiatriques.....	- 129 -

6.3.2.	Des conduites addictives	- 129 -
6.3.2.1.	Patients usagers de drogues	- 130 -
6.3.2.2.	Consommateurs excessifs d'alcool.....	- 131 -
6.4.	Prise en charge non médicamenteuse.....	- 132 -
6.4.1.	Information et éducation du patient.....	- 132 -
6.4.2.	Organiser les soins psychiatrique et psychologique	- 133 -
6.4.3.	Apporter un soutien psycho-social	- 134 -
CONCLUSION	- 136 -
BIBLIOGRAPHIE	- 136 -

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure et génome du VHC

Figure 2 : Histoire naturelle du VHC

Figure 3 : Prévalence de l'hépatite C dans le monde

Figure 4 : Axe corticotrope

Figure 6 : Métabolisme du tryptophane

Figure 6 : Axe thyroïdienne

Figure 7 : Sentiment d'information sur les hépatites : résultats de l'enquête SOS hépatites

Figure 8 : Maladies les plus redoutées par les français : résultats de l'enquête SOS hépatites

Figure 9 : Circonstances de découverte de la sérologie VHC des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C au sein des pôles de référence

Figure 10 : Comparaison du stress engendré par la découverte de l'infection par le VHC et de la gravité perçue de l'hépatite C par rapport à d'autres événements anxigènes et d'autres maladies chroniques

Figure 11 : Prévalence des troubles psychiatriques et de consommation d'alcool et de drogues dans la population générale et dans la population infectée par le VHC

Figure 12 : Comparatif de la prévalence de l'usage de substances psychoactives entre les sujets souffrant de troubles mentaux et les sujets sains de plus de 18 ans sur l'année 2012 (SAMHSA)

Figure 13 : Usage de substances psychoactives, troubles psychiatriques et co-occurrence chez les adultes de plus de 18 ans sur l'année 2012 (SAMHSA)

Figure 14 : Prévalence et distribution des troubles psychiatriques et de l'usage de substances psychoactives parmi une population de vétérans américains infectée par le VHC

Figure 15 : Co-occurrence d'un trouble mental et d'un trouble addictif parmi les sujets inclus dans l'étude américaine National Survey on Drug Use and Health en 2012, selon le statut professionnel

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Examens pour le diagnostic et le suivi des patients infectés par le VHC
- Tableau 2 : Estimation de la prévalence des anticorps anti-VHC selon des caractéristiques comportementales et selon le type de prise en charge financière des soins de santé pour la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans en 2003-2004
- Tableau 3 : Présentation de l'interféron alpha et de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique.
- Tableau 4 : Dernières recommandations de l'AFEF pour le traitement de l'hépatite C chronique
- Tableau 5 : Fréquence de survenue des troubles psychiatriques sous IFN α
- Tableau 6 : Manifestations psychiatriques observés chez les patients traités par IFN α pour une hépatite C chronique
- Tableau 7 : Prévalences de dépression rapportées dans les différentes études portant sur les patients traités par IFN α pégylé ou non associé à la ribavirine pour une hépatite C chronique
- Tableau 8 : Caractéristiques des méthodes d'évaluation de la dépression utilisées chez les patients traités par IFN α pour une hépatite C chronique
- Tableau 9 : Présentation des scores obtenus pour les échelles BDI, GADI et FSS utilisées lors du suivi des patients du groupe IFN+ et IFN-
- Tableau 10 : Fréquences des effets secondaires psychiatriques retrouvées chez des patients traités par IFN α pégylé et ribavirine
- Tableau 11 : Caractéristiques psychiatriques des 5 patients ayant présenté des actes suicidaires imputables à l'IFN α
- Tableau 12 : Troubles psychiatriques survenus au cours du traitement par IFN α dans l'étude réalisés par le Réseau Hépatite 49, et moyennes (M) et écarts-types (E-t) des scores de la MADRS et de la HAM-A
- Tableau 13 : Variables susceptibles d'être prédictives d'un risque suicidaire au cours du traitement par IFN α en analyse univariée
- Tableau 14 : Effets indésirables du traitement par IFN α rapportés dans l'enquête HIS
- Tableau 15 : Perception des difficultés quotidiennes chez les patients atteints d'hépatite C chronique traités par IFN α ou non
- Tableau 16 : Prévalence de la dépression des patients atteints d'une hépatite chronique B et C

Tableau 17 : Prévalences de dépression et d'anxiété chez les patients atteints d'hépatite C chronique non traités.

Tableau 18 : Troubles cognitifs observés dans les études portant sur des patients atteints d'hépatite chronique C non traités par IFN α .

Tableau 19 : Différence entre les scores obtenus au SF36 des sujets infectés par le VHC et des sujets sains dans 15 études

Tableau 20 : Prévalence du VHC en milieu psychiatrique dans le monde

Tableau 21 : Estimation de la prévalence des anticorps anti-VHC selon des caractéristiques socioprofessionnelles et le type de prise en charge financière des soins de santé pour la population de France métropolitaine

Tableau 22 : Comorbidité addictive sur l'année de sujets souffrants de troubles de l'humeur et anxieux indépendants

Tableau 23 : Usages de produits psychoactifs dans les populations étudiante, active occupée et chômeuse de 18-30 ans

Tableau 25 : Comparatif des antidépresseurs que l'on peut utiliser lors du traitement par IFN α

Tableau 24 : Motifs psychiatriques et addictifs d'exclusion du traitement de l'hépatite C chronique

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AES : Accident d'Exposition au Sang

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

ALAT : Alanine Aminotransférase

AME : Aide Médicale de l'Etat

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour les Usagers de Drogues

CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie

CDAG : Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CIDAG : Centre d'Information et de Dépistage Anonyme et Gratuit

CM : Cryoglobulinémie Mixte

CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSST : Centre de Soins Spécialisés pour Toxicomanes

DGS : Direction Générale de la Santé

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

HAS : Haute Autorité de Santé

HCC : Hépatite C Chronique

IFN α : Interféron alpha

IL : Interleukine

InVS : Institut de Veille Sanitaire

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IV : Intraveineuse

NESARC : National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEG : Polyéthylène Glycol

RBV : Ribavirine

RVS : Réponse Virologique Soutenue

SNC: Système nerveux central

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

Trp: Tryptophane

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) touche 3% de la population mondiale. En France, la dernière enquête de prévalence des hépatites en 2004 avait estimé qu'environ 360 000 personnes âgées de 18 à 80 ans présentaient des anticorps contre le virus de l'hépatite C, soit 0.84% de la population.

Une association entre l'infection par le VHC et des troubles psychiatriques est fréquente. En effet, diverses études montrent une prévalence de ce virus plus élevée en milieu psychiatrique que dans la population générale, de l'ordre de 6 à 7%. A l'inverse, on retrouve un pourcentage important de troubles mentaux chez les sujets infectés, qu'ils soient traités ou non.

Cette relation de nature complexe pourrait ainsi être en partie responsable des difficultés rencontrées lors de la prise en charge de certains patients atteints d'hépatite C chronique (HCC), et qui conduisent parfois à un échec thérapeutique. Cette situation est préoccupante car il s'agit pourtant d'une maladie curable dans la majorité des cas grâce au traitement qui a considérablement progressé au cours des dernières années, mais qui risque d'évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire en l'absence de guérison virologique.

Les différents liens qui existent entre les troubles psychiatriques et l'hépatite C vont être développés tout au long de cet ouvrage, après avoir fait un rappel sur les connaissances actuelles de la maladie et de son traitement,

Tout d'abord, nous verrons que l'interféron α (IFN α), molécule historique du traitement de l'hépatite C chronique, est connu pour avoir des effets indésirables psychiatriques. Mais ces manifestations, telles que la dépression, l'anxiété, les états maniaques et les troubles psychotiques, peuvent exister en dehors de tout traitement antiviral. Nous allons donc montrer dans un second temps que le VHC pourrait être en lui-même responsable d'effets psychiques et cognitifs par des actions sur le système nerveux central. Nous serons également sensibles à l'impact psychologique de l'annonce du diagnostic d'une hépatite C, de sa stigmatisation et de l'altération de la qualité de vie.

D'autre part, la comorbidité d'une hépatite C avec une addiction est très fréquente : les patients infectés par le VHC sont souvent d'anciens ou d'actuels usagers de drogues et/ou consommateurs excessifs d'alcool. Or, selon plusieurs études, il semblerait qu'il existe une relation entre troubles psychiatriques et conduites addictives, dont nous allons nous intéresser dans la suite de ce travail.

Enfin, nous réaliserons un état des lieux des prises en charge psychiatriques et psychologiques actuellement proposées pour ces patients, en insistant notamment sur l'importance de la collaboration des différents intervenants impliqués dans le traitement de l'hépatite C et de l'éducation thérapeutique.

1. L'hépatite C

L'hépatite C est une maladie infectieuse virale, qui se caractérise par une inflammation du foie. Bien qu'elle soit dans la plupart des cas asymptomatique, sa gravité est liée à son fort risque de passage à la chronicité, pouvant entraîner à long terme cirrhose et cancer du foie.

1.1. Le virus

1.1.1. Classification et structure

Nommé dans un premier temps « virus de l'hépatite non A-non B », le virus de l'hépatite C (VHC) a été identifié en 1989 [1]. C'est un petit virus enveloppé, de la famille des *Flaviviridae*, du genre *Hepacivirus*. Il possède un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, contenu dans une capside à symétrie icosaédrique, et qui est entourée d'une enveloppe lipidique sur laquelle sont ancrées des glycoprotéines de surface (E1 et E2). Ce sont ces dernières qui reconnaissent les récepteurs situés à la surface des cellules hépatocytaires, qui sont le site principal de réplication du VHC. Elles rendent possibles l'entrée du virus dans la cellule et la fusion des membranes, libérant ainsi le génome dans le cytoplasme cellulaire.

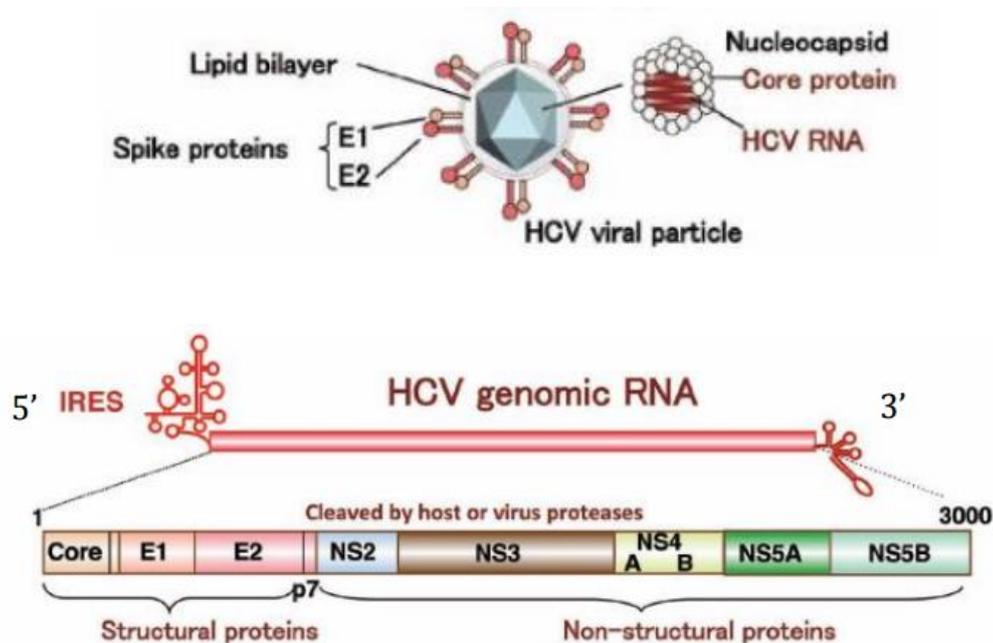


Figure 1 : Structure et génome du VHC, d'après [2].

Le génome du VHC contient environ 9600 nucléotides et comporte trois régions distinctes:

- une région 5' non codante, portant les séquences les plus conservées du génome, qui permet l'initiation de la traduction.
- un cadre ouvert de lecture codant pour une polyprotéine, précurseur qui sera clivé par des protéases pour former des protéines virales structurales (capside, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B).
- une région 3' non codante, qui joue un rôle dans le début de la synthèse du brin d'ARN négatif, servant de matrice pour la formation de nouveaux brins d'ARN de polarité positive.

A la fin du cycle de réplication du VHC, les particules virales s'assemblent et de nouveaux virions infectieux sont excrétés.

Ce virus est strictement humain, il circule dans le sang des patients infectés sous des formes diverses, notamment associées avec des lipoprotéines de très faible densité riches en triglycérides, les VLDL et chylomicrons, réalisant des formes hybrides lipo-viro-particules (LVP) très infectieuses. Cette stratégie le protège des défenses immunitaires de l'hôte.

1.1.2. Variabilité génétique

Le génome du VHC est très variable, c'est le cas de la majorité des virus à ARN, car l'ARN polymérase commet des erreurs pendant la réplication, environ une erreur par copie du génome, qu'elle ne peut pas rattraper du fait de son absence d'activité correctrice. D'autre part, la réplication virale est très rapide, en moyenne 10^{12} virus par jour [3]. Ceci a pour conséquence une accumulation de mutations, avec l'apparition de population virales différentes. Cette variabilité est observée à deux niveaux :

- le génotype : en fonction des séquences nucléotidiques, le VHC a été subdivisé en 7 génotypes, eux-mêmes divisés en sous-types caractérisés par une lettre minuscule [4]. La répartition géographique varie d'un continent et d'un pays à l'autre. En France, le génotype 1 (surtout 1b) est de loin le plus fréquent, de l'ordre de 50%, suivi par le génotype 3 (environ 20%). Par ailleurs, le génotype et le mode de contamination sont liés : la fréquence des génotypes 1b, 2 et 5 du VHC est plus importante chez les sujets ayant été infectés par transfusion sanguine, et les génotypes 1a, 3 et 4 sont associés à la toxicomanie intraveineuse [5].

- la quasi-espèce : à l'échelle de l'individu, la variabilité génétique fait que le VHC circule sous la forme d'une quasi-espèce, c'est-à-dire un mélange complexe et instable de variants génétiquement distincts mais apparentés, car issus d'un même virus parental. Elle se modifie en permanence, sous l'influence des pressions de sélections exercées sur le génome, positives (réponses immunitaires cellulaires et humorales de l'hôte) et négatives (résultant du besoin de conserver les fonctions essentielles à la multiplication du virus). D'autre part, des facteurs extrinsèques tels que l'administration d'un traitement antiviral ou le passage chez un nouvel hôte lors d'une contamination, peuvent induire des changements de cette quasi-espèce.

1.2. Mode de transmission

Le VHC se transmet par voie sanguine, lors d'un contact direct entre le sang d'un sujet sain avec celui d'un sujet infecté, ou indirectement par l'intermédiaire d'un objet contaminé.

1.2.1. Transfusion et toxicomanie intraveineuse et intranasale

La transfusion de produits sanguins et dérivés a été le mode de contamination le plus répandu jusqu'en 1990. Le nombre de sujets infectés par cette voie en France est estimé entre 100 000 et 400 000. Actuellement, grâce au dépistage systématique des dons du sang (sélection des donneurs, recherche de l'ARN du virus et des anticorps anti-VHC), la transmission transfusionnelle est exceptionnelle dans les pays industrialisés. En France, elle est de l'ordre d'un don infecté tous les 3 à 4 ans [6].

Aujourd'hui, la cause majeure de l'infection par le VHC est l'usage de drogues par voie intraveineuse ou intranasale. Bien qu'une politique de réduction des risques (vente libre de seringues en pharmacie, de kits Stéribox® et traitement de substitution aux opiacés) ai permis de diminuer ce risque de transmission [7], les comportements à risque comme le partage des seringues et l'usage collectif du petit matériel nécessaire aux injections (filtre, cuillère, coton) expliquent la persistance de ce mode de contamination. La prise par voie nasale de cocaïne expose également au risque de contamination par le VHC, par le partage de la paille utilisée pour « sniffer », lorsque des lésions de la muqueuse existent.

1.2.2. Autres modes de transmission

Dans une moindre mesure, le virus peut se transmettre chez des professionnels de santé, en particulier les infirmier(è)s, par exposition accidentelle au sang (AES). En France, le nombre annuel de contaminations par AES est compris entre 0 et 5 [8].

Le risque de transmission du VHC par certains examens médicaux (endoscopie, acupuncture, dialyse, infiltrations, soins dentaires...) est devenu faible depuis la fin des années 1990, grâce à l'utilisation d'instruments à usage unique et du respect des précautions universelles de désinfection et d'asepsie.

La contamination est très rare par voie sexuelle chez les couples hétérosexuels stables (mais risque augmenté en cas de multi-partenariat, de rapports sexuels traumatiques, en particulier chez les homosexuels masculins, et de co-infection avec le VIH [9]) et lors de l'accouchement, si l'ARN du VHC est retrouvé positif chez la mère (mais risque augmenté en cas de co-infection avec le VIH).

Les autres modes de contamination sont les actes de tatouage, de piercing et d'acupuncture si les instruments ne sont pas à usage unique ou mal stérilisés, ainsi que le partage d'objets de toilette responsables de petites plaies (rasoirs, ciseaux).

Enfin, il est à noter que dans 10% des cas d'hépatite C, l'origine de la transmission est inconnue [10] (lié à des soins médicaux ou dentaires anciens, toxicomanie cachée, transfusion ancienne oubliée), ces cas sont regroupés sous le terme d'« hépatites sporadiques »

1.3. Histoire naturelle de l'infection

1.3.1. La phase aiguë

Après contamination par le virus, l'hépatite C aiguë survient après une période d'incubation moyenne de 4 à 12 semaines. Elle est généralement asymptomatique, dans les autres cas, ce sont des symptômes non spécifiques tels qu'une fatigue, des nausées, des douleurs suivies par l'apparition d'urines foncées et d'un ictère. Par conséquent, le diagnostic est rarement fait au stade aigu de l'infection.

Dans 30 à 50% des cas, on observe une guérison spontanée de l'hépatite C aiguë. Cette éradication est influencée par les facteurs immunologiques du patient (réponse cellulaire CD8 intra-hépatique, génotype de l'interleukine 28B), le sexe et l'âge, mais ils ne permettent en aucun cas de prédire précisément les chances d'élimination spontanée du virus à l'échelle de l'individu [7].

Le foie est peu affecté lors de cette phase. Néanmoins, il existe des cas d'hépatites fulminantes, très rares, avec un dysfonctionnement grave du foie qui conduit à sa destruction, nécessitant une greffe hépatique [11].

L'ARN viral devient indétectable lorsque le virus est éliminé spontanément. Les anticorps anti-VHC diminuent de manière progressive, mais restent détectables pendant plusieurs années.

1.3.2. La phase chronique

Dans la majorité des cas, l'infection devient chronique, avec une fréquence variant de 50 à 70%. L'hépatite C chronique est longtemps asymptomatique, ce qui explique son diagnostic souvent fortuit et parfois à un stade tardif de la maladie.

Le foie est le plus volumineux des viscères humains et a la capacité de réguler sa croissance et sa taille. Lorsqu'il est endommagé, les hépatocytes prolifèrent et restaurent le foie.

Cependant, la persistance du virus cause un processus inflammatoire chronique, qui conduit à long terme à l'apparition de lésions hépatiques et au développement d'une fibrose, c'est-à-dire qu'un tissu cicatriciel se forme à la place de nouveaux hépatocytes fonctionnels, entraînant une perte de l'architecture du foie. La cholestase (diminution ou arrêt d'excrétion de la bile),

la cytolysse (destruction des hépatocytes), l'insuffisance hépato-cellulaire et l'hypertension portale sont les quatre grands syndromes représentatifs de ce dysfonctionnement. La vitesse de progression de la fibrose varie d'un patient à l'autre et au cours du temps [12].

Le marqueur de l'infection chronique est l'ARN du VHC, qui est détectable dans le sérum du patient pendant plus de 6 mois après la contamination.

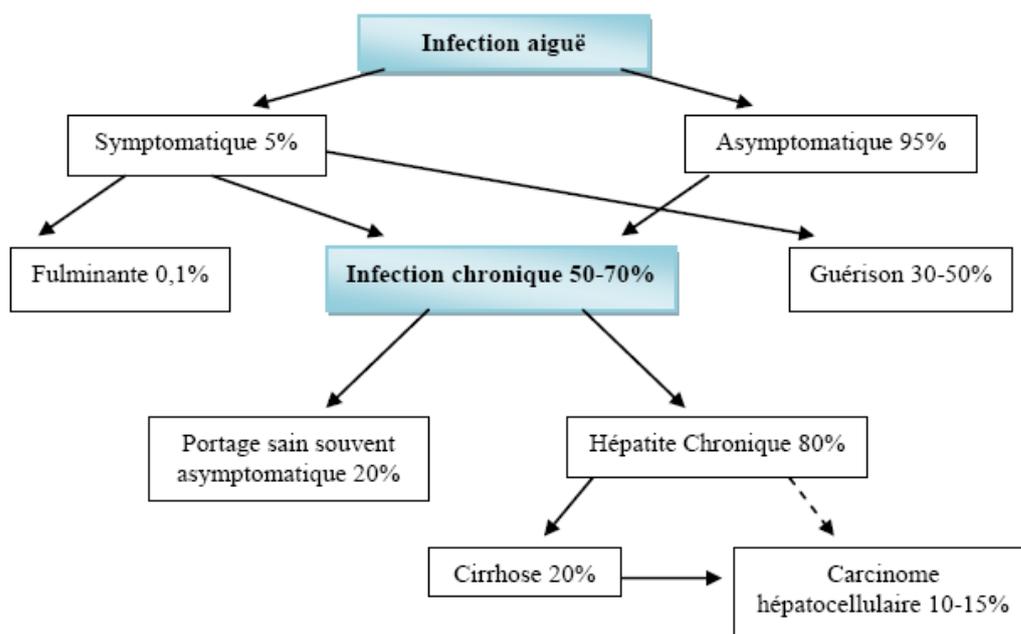


Figure 2 : Histoire naturelle du VHC, d'après [13].

L'évolution ultime de la fibrose hépatique chez les sujets atteints d'hépatite C chronique est la cirrhose, qui peut se transformer en carcinome hépatocellulaire (CHC).

1.3.3. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire

La cirrhose apparaît chez 20% des patients développant une HCC, en moyenne 20 ans après la contamination. Sa survenue va dépendre de différents facteurs influençant la vitesse de progression de la fibrose, tel que le sexe du patient (masculin), l'âge au moment de la

contamination (> 40 ans), la consommation d'alcool, l'existence d'un syndrome métabolique (diabète et/ou surpoids) et à un moindre degré aujourd'hui, la co-infection avec le VIH [7].

La cirrhose est dite compensée lorsqu'elle n'engendre pas de complications ni de manifestations fonctionnelles, elle est donc diagnostiquée quand elle se décompense, en d'autres termes, à l'apparition de symptômes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire (ictères, encéphalopathies ...) et/ou d'hypertension portale (ascite, hémorragie digestive).

A partir du stade de cirrhose du foie, il y a un risque de progression vers un carcinome hépatocellulaire, dernier stade d'évolution de l'HCC. Parmi les patients qui développent un CHC, un tiers d'entre eux décèdent dans la première année suivant le diagnostic [7]. En France, la cirrhose décompensée et le CHC liés à l'hépatite C chronique sont responsables de plus de 3000 décès par an, et représentent la deuxième cause de transplantation hépatique après la cirrhose alcoolique [14].

1.3.4. Manifestations extra-hépatiques

Le virus cible principalement les hépatocytes, mais peut infecter d'autres cellules comme les lymphocytes B et T et les cellules dendritiques.

Une relation certaine a été mise en évidence entre l'infection par le VHC et la production d'une cryoglobulinémie mixte (CM), qui représente l'atteinte extra-hépatique la plus fréquente. Les CM sont complexes immuns circulants, formés entre les protéines du VHC et des anticorps, et qui peuvent être à l'origine d'une vascularite systémique se manifestant par des atteintes cutanées (purpura), rénales (glomérulonéphrite), rhumatologiques (polyarthrite) et neurologiques (neuropathie périphérique) [7].

Une asthénie, des troubles cognitifs, des pathologies cardio-vasculaire, un diabète de type 2 et des manifestations psychiatriques seraient retrouvés avec une fréquence plus importante chez les patients atteints d'une hépatite C chronique que chez les sujets non infectés [15].

Les troubles mentaux seront décrits tout au long de ce travail.

1.4. Dépistage et diagnostic de l'hépatite C

Une stratégie active de dépistage se justifie par une guérison virologique de la plupart des patients atteints d'HCC, grâce à une instauration précoce du traitement antiviral, dont l'avancée a été majeure ces dernières années. De plus, en évitant une évolution vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire, elle permet de diminuer le coût de la prise en charge de ces complications, qui est assez important.

1.4.1. Recommandations de dépistage

Les recommandations actuelles datent de 2001 et n'ont pas depuis été remises en cause [7]. Elles préconisent un dépistage ciblé sur les populations à risque élevé de contamination, qui sont bien connues. Par exemple, il s'agit de personnes :

- ayant reçu des produits sanguins stables avant 1988 ou des produits sanguins labiles avant 1992 ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organe avant 1992.
- ayant utilisé au moins une fois dans leur vie des drogues par voie intraveineuse.
- ayant eu une exposition à des actes de soins invasifs avant 1997.
- hémodialysées.
- nées de mère séropositive pour le VHC.
- découvertes séropositives pour le VIH.
- séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral.
- originaires de ou ayant reçu des soins dans des pays de forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud).
- Personnes ayant eu des tatouages, piercing, mésothérapie ou acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel.

Par ailleurs, le dépistage du VHC est obligatoire sur chaque don du sang en France.

Néanmoins, la dernière enquête épidémiologique de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en 2004 a montré que 43% des personnes ayant une infection chronique par le VHC méconnaissaient leur statut [16]. Les résultats issus des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence montrent quant à eux une prise en charge encore trop tardive de la maladie [17].

1.4.2. Les outils de dépistage

Le rapport de 2012 de la Haute autorité de santé (HAS) recommande le dépistage par des tests sériques immuno-enzymatiques (EIA : enzyme immunosorbent assay) de troisième génération, qui sont les méthodes de référence pour le diagnostic de l'infection par le VHC, de par leur facilité d'utilisation et leur faible coût. Ces tests, très sensibles et spécifiques, détectent les anticorps anti-VHC et sont remboursés à 100%.

Récemment, les outils de dépistage se sont diversifiés, avec l'apparition des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). Cette méthode alternative est particulièrement intéressante pour les populations à risques (usagers de drogues ou les personnes en situation de précarité sociale), puisque ces tests utilisent des matrices biologiques telles que le sang total capillaire (prélevé au bout du doigt) ou le liquide cravicaire (prélevé entre le sillon des gencives et des lèvres). De plus, ils peuvent être utilisés en dehors des laboratoires ou des structures de soins, et le résultat est généralement obtenu en moins de 30 minutes. Cependant, les TROD présentent un certain nombre de limites, dont une moindre sensibilité par rapport aux tests EIA réalisées sur sérum ou plasma [7]. Ainsi, tout résultat positif devra être confirmé par la méthode de référence.

1.4.3. Le diagnostic biologique

Les tests de détection des anticorps anti-VHC sont utilisés à la fois pour le dépistage et le diagnostic, mais une sérologie positive ne permet pas d'affirmer que l'infection virale persiste, c'est la présence de l'ARN du VHC au-delà de 6 mois après la contamination qui définit une hépatite C chronique.

Le diagnostic de l'infection active repose ainsi sur la recherche qualitative du génome du VHC par RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction), elle réalise la transcription inverse de l'ARN en ADN suivie d'une polymérisation en chaîne. Cette méthode d'amplification est d'une grande sensibilité analytique et d'une grande spécificité. L'ARN viral peut être quantifié par cette même technique, ce qui permet de mesurer la charge virale. Les tests quantitatifs sont indiqués lorsqu'un traitement est préconisé, pour apprécier la réponse thérapeutique et la non-rechute (ARN indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement).

La détermination du génotype est également essentielle lorsqu'un traitement est envisagé, il conditionne son choix et sa durée. Ces tests reposent soit sur l'analyse des séquences nucléotides de la région 5' non codante du génome viral que l'on va ensuite comparer avec les séquences de souches prototypes disponibles dans les banques, soit par hybridation inverse avec des sondes spécifiques, qui est une méthode plus rapide et plus sensible.

1.4.4. Le diagnostic histologique

Une fois que le diagnostic d'hépatite C chronique a été posé, il convient de déterminer l'importance de la fibrose hépatique. La connaissance de son étendue et de sa sévérité va estimer le pronostic de l'hépatite, et décider la mise en route ou non d'un traitement.

La ponction biopsie hépatique est l'examen de référence pour l'évaluation de la fibrose mais présente des limites : c'est un geste invasif pouvant entraîner de graves complications. Ainsi, des tests non invasifs se sont développés, dont l'utilisation a été validée en 2008 par la HAS, et qui sont remboursés depuis juin 2012 par la Sécurité sociale [7]. Différentes méthodes sont disponibles :

- Elastométrie (FibroScan®) : on mesure l'élasticité hépatique, en produisant une onde ultrasonore à la surface de la peau qui va se propager à travers le foie. La vitesse de propagation de l'onde permet l'estimation d'un coefficient d'élasticité.
- Tests sanguins : on obtient un score qui exprime la probabilité comprise entre 0 et 1 d'avoir une fibrose cliniquement significative. Ils combinent deux paramètres cliniques (le sexe et l'âge) avec des marqueurs biologiques :
 - Fibrotest® : alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, γ GT
 - FibroMètre® : alpha-2-macroglobuline, acide hyaluronique, ASAT, γ GT, plaquettes et taux de prothrombine et l'urée
 - Hépascore® : alpha-2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale et γ GT

La classification METAVIR est la plus utilisée en France pour estimer la gravité de l'atteinte hépatique, elle évalue la fibrose (de F0 : absente à F4 : cirrhose) et l'activité inflammatoire (A0 à A3). La fibrose est dite significative si $F \geq 2$.

Le Tableau 1 présente d'autres examens réalisés pour le diagnostic et le suivi des patients infectés par le VHC :

Examens	Situations particulières
Transaminases (ASAT, ALAT)	Bilan initial À 15 jours du début du traitement puis tous les mois pendant le traitement. Tous les 2 mois pendant les 6 mois après l'arrêt. Surveillance pour les patients non traités
Gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine	Bilan initial
Taux de prothrombine	Bilan initial Surveillance d'une cirrhose
Hémogramme, y compris plaquettes	Bilan initial Surveillance régulière si ribavirine
Echographie abdominale	Bilan initial et surveillance d'une cirrhose tous les 6 mois (dépistage carcinome hépatocellulaire)

Tableau 1 : Examens pour le diagnostic et le suivi des patients infectés par le VHC, adapté de [18].

1.5. Epidémiologie de l'infection

1.5.1. Prévalence dans la population générale

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 130 à 150 millions d'individus sont porteurs chroniques du virus de l'hépatite C dans le monde, et environ 700 000 personnes en meurent chaque année [19].

On rencontre l'hépatite C partout dans le monde. Les zones les plus touchées (prévalence supérieure à 5%) sont l'Afrique, l'Amérique du sud et l'Asie centrale.

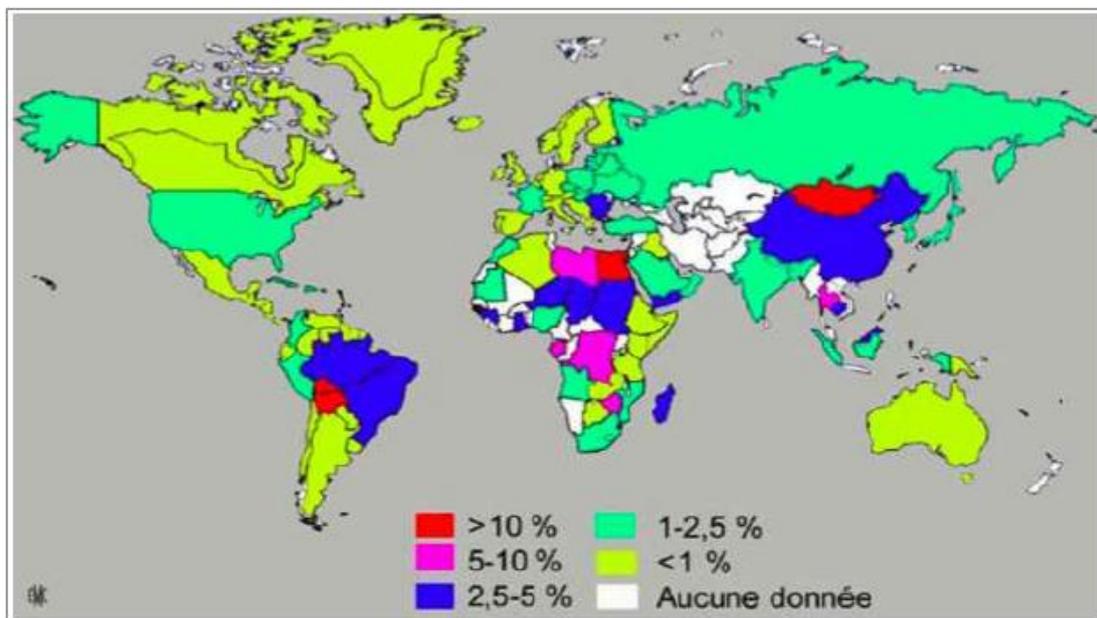


Figure 3 : Prévalence de l'hépatite C dans le monde, d'après [20].

En France, l'enquête nationale réalisée en 2003-2004 auprès de 14 416 assurés sociaux du régime général a permis d'estimer la prévalence des anticorps anti-VHC à 0.84% pour la population métropolitaine âgée de 18 à 80 ans [16].

Parmi les personnes présentant des anticorps anti-VHC, 65% étaient porteuses de l'ARN du VHC, donc 0.53% des adultes âgés de 18-80 ans souffraient d'une hépatite C chronique, soit plus de 200 000 sujets.

Le nombre annuel de décès attribuables au VHC a été estimé à environ 2600, par une étude des certificats de décès de 2001 [21]. La majorité des décès était liée à une cirrhose (dont 33% des cas associés à un carcinome hépatocellulaire).

1.5.2. Prévalence dans les populations à risque

La prévalence des anticorps anti-VHC au sein de la population va dépendre du mode de contamination. En effet, elle est majoritaire chez les usagers de drogues, avec une séroprévalence du VHC de 44% selon l'enquête Coquelicot de 2011 menée par l'InVS et l'INSERM, mais qui varie avec l'âge (seulement 9% chez les usagers de drogues de moins de 30 ans) [22]. D'autre part, l'enquête Prévacar réalisée par l'InVS et la Direction Générale de

la santé (DGS) a montré que la prévalence des anticorps anti-VHC chez les personnes adultes détenues en 2010 était cinq fois plus élevée que dans la population générale, soit 4.8% (partage du matériel, usage de drogues) [23].

Elle dépend également du niveau de ressources financières. Le rapport de l'InVS met en évidence que la prévalence des anticorps anti-VHC est trois fois plus élevée chez les personnes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUC), soit 2.49 %, contre 0.74% chez les non bénéficiaires (Tableau 2). La CMUC est réservée aux personnes présentant peu ou pas de ressources et est financée par la collectivité, alors que l'adhésion à une mutuelle complémentaire est basée sur un financement individuel, ce qui suppose donc des ressources financières suffisantes [16]. La précarité n'est pas considérée comme un facteur de risque de contamination, mais elle agit sur le mode de vie : alcoolisme, toxicomanie, pratiques à risques (non respect des conditions d'hygiène), ... [24].

Pour finir, cette même enquête démontre qu'il existe un lien entre le VHC et la psychiatrie, puisqu'elle retrouve une prévalence plus élevée des anticorps anti-VHC chez des personnes ayant séjourné en milieu psychiatrique, par rapport à celles n'y ayant jamais résidé (Tableau 2). Nous développerons ce point dans la partie au sujet des comorbidités.

Caractéristiques	Prévalence des anti-VHC en population métropolitaine %	IC95 % de la prévalence des anti-VHC en population métropolitaine
Séjour en maison d'arrêt ou en prison		
Oui	7,35	(3,31-15,53)
Non	0,77	(0,57-15,53)
Adhésion à une mutuelle complémentaire		
Oui	0,65	(0,46-0,91)
Non	2,04	(1,44-2,88)
Bénéficiaires de la CMUC (statut vérifié en CPAM)		
Oui	2,49	(1,90-3,27)
Non	0,74	(0,53-1,03)
Cures de sevrage pour consommation excessive d'alcool		
Oui	8,71	(2,52-26,03)
Non	0,80	(0,61-1,05)
Séjour pendant 3 mois ou plus dans une institution sanitaire ou institution sociale ou service hospitalier psychiatrique		
Oui	3,17	(1,22-7,96)
Non	0,79	(0,60-1,04)

Tableau 2 : Estimation de la prévalence des anticorps anti-VHC selon des caractéristiques comportementales et selon le type de prise en charge financière des soins de santé pour la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans, adapté de [16].

1.6. Traitement de l'hépatite C

L'infection chronique par le VHC est curable, contrairement aux infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VIH. Cette guérison est rendue possible par le fait que le VHC n'est pas capable de synthétiser de l'ADN, il ne s'intègre donc pas dans le génome du patient, signifiant que sa disparition est synonyme de guérison virologique.

Ainsi, l'objectif principal du traitement est l'inhibition de la réplication virale et l'éradication définitive du virus. L'autre objectif étant de prévenir, de stabiliser voire de diminuer les complications, en particulier la survenue d'un CHC, et d'améliorer la survie.

Le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une hépatite C chronique (ARN du virus présent dans le sérum pendant au moins 6 mois), naïfs ou en échec d'un traitement antérieur, avec une maladie hépatique compensée ou décompensée, à l'exception de ceux qui ont une comorbidité limitant leur espérance de vie à court terme [25]. Dans les dernières recommandations émises par l'Association française pour l'étude du foie (AFEF), les critères d'indication de traitement ne sont plus uniquement liés à la sévérité de la fibrose. Les patients infectés par un génotype 3, qui ont des facteurs de risque d'aggravation de la maladie hépatique (comorbidités, co-infection VIH-VHC et VHB-VHC, attente d'une transplantation ou transplantés d'organe), avec des manifestations extra-hépatiques et à risque élevé de transmettre le VHC (usagers actifs de drogues par voie intraveineuse, homosexuels masculins ayant des pratiques sexuelles à risque, femmes qui souhaitent avoir un enfant, patients hémodialysés, patients vivant en institution, migrants et détenus) doivent bénéficier en priorité du traitement [25]. La décision de traiter ou non doit aussi tenir compte de la motivation du patient.

L'éradication virale est définie par une réponse virologique soutenue (RVS), c'est-à-dire par l'indétectabilité de l'ARN du VHC après la fin du traitement, à 12 ou 24 semaines, car le risque de réactivation du virus après ces délais n'excède pas 1% à 5 ans [26]. L'élimination progressive du virus dans les hépatocytes est associée à une diminution, voire une disparition des lésions hépatiques et une régression de la fibrose même au stade de cirrhose [27].

Depuis la découverte du VHC, le traitement de l'hépatite C chronique a largement évolué. Au départ, on utilisait l'IFN α standard en monothérapie, mais le taux de RVS était de moins de 10%. Ensuite, l'ajout de la ribavirine à l'IFN α a augmenté la RVS jusqu'à 40%. Puis sont

apparus les IFN α pégylés, constitués de l'interféron standard conjugués à du polyéthylène glycol, ce qui permet d'augmenter la demi-vie et donc de restreindre les injections à une par semaine (au lieu de trois avec l'interféron standard). Avec l'amélioration du confort du patient, la bithérapie associant l'IFN α pégylé et la ribavirine permettait d'obtenir une guérison chez plus de 50% des malades [28]. La bithérapie pégylée a par la suite progressé vers des trithérapies, avec l'apparition de nouveaux antiviraux à action directe : les inhibiteurs de protéase. A l'heure actuelle, il est possible d'utiliser la nouvelle génération de médicaments antiviraux (inhibiteurs de la polymérase NS5B et NS5A du VHC) sans IFN α pégylés voire sans ribavirine [29].

1.6.1. La bithérapie pégylée

L'administration de l'interféron α pégylé avec la ribavirine pendant 24 à 48 semaines était jusqu'en 2011, l'unique traitement disponible pour l'hépatite C chronique. Cette bithérapie est active sur tous les génotypes du VHC et entraîne en moyenne 55% de RVS (génotype 1 plus difficile à traiter : 45% de RVS versus 80% pour les génotypes 2-3) [30]. Les facteurs associés à une mauvaise réponse à la bithérapie sont une charge virale élevée, le génotype 1 ou 4 et une co-infection par le VIH.

A cause de ses effets indésirables (Tableau 3), l'interféron α est mal toléré, conduisant à l'arrêt du traitement dans 10 à 30% des cas dans les 6 premiers mois [31]. C'est la raison pour laquelle de l'utilisation de l'interféron α n'est plus recommandée, sauf dans le cas de patients de génotype 3 en échec d'un traitement antérieur par agent antiviral direct [25].

Quant à la ribavirine, elle est toujours utilisée en association avec d'autres antiviraux à action directe.

	Interféron α pégylé	Ribavirine
Spécialités	Laboratoire Roche PEGASYS® (IFN α -2a) : seringue pré-remplie à 130 ou 180 μ g	COPEGUS® : comprimés pelliculés de 200 ou 400mg
	Laboratoire Merck Sharpe&Dohme VIRAFERONPEG® (IFN α -2b) : stylo à usage unique à 50, 80, 100, 120 et 150 μ g	REBETOL® : gélules de 200 mg
Mécanisme d'action	Glycoprotéines (famille des cytokines) : activité antivirale et immuno-modulatrice	Analogue nucléosidique de la guanosine : large spectre d'action antivirale <u>Jamais en monothérapie</u>
Effets indésirables	Syndrome pseudo-grippal : <i>prévenu et traité par le paracétamol</i> Troubles hématologiques : <i>surveillance de l'hémogramme et adaptation des posologies en cas d'anomalie</i> Perte de poids, troubles digestifs, manifestations dermatologiques, anomalies de la fonction thyroïdienne (hypo ou hyper-thyroïdie), <u>Troubles psychiatriques</u>	Anémie hémolytique pouvant être sévère : <i>Numération Formule Sanguine (NFS) tous les 15 jours durant les 2 premiers mois.</i> Tératogène : <i>ne doit être initiée qu'après l'obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse, nécessite une contraception. Un accord de soins entre le patient et le médecin doit être signé.</i>
Contre-indications	Affection cardiaque sévère persistante, Insuffisance rénale ou hépatique sévère, Cirrhose hépatique décompensée, Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, Hépatite auto-immune ou antécédent de maladie auto-immune, Transplantation, Epilepsie et atteinte des fonctions nerveuses centrales, Troubles thyroïdiens préexistants, sauf s'ils sont contrôlés par traitements, Grossesse : <i>contraception à mettre en place</i>	Antécédent d'affection cardiaque sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les 6 derniers mois, Insuffisance hépatique sévère ou la cirrhose du foie décompensée, Grossesse et allaitement, Hémoglobinopathie (thalassémie, drépanocytose).

Tableau 3 : Présentation de l'interféron alpha et de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique.

1.6.2. Les antiviraux à action directe

1.6.2.1. *Les inhibiteurs de protéase de 1ère génération* [31] [32]

Ce sont deux inhibiteurs de la sérine protéase NS3-4A du VHC : le bocéprévir (VICTRELIS®) et le télaprévir (INCIVO®). La protéine virale NS3-4A a une activité sérine protéase de clivage de la polyprotéine virale, ainsi son inhibition va empêcher la réplication du virus. Ils ont obtenu leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) en 2011, ce qui a modifié la prise en charge des patients atteints du VHC de génotype 1 uniquement. Cependant, à l'heure actuelle, ils n'ont plus leurs places dans le traitement de l'hépatite C chronique. L'ajout d'une troisième molécule a en effet compliqué l'observance des patients au traitement (12 comprimés de bocéprévir par jour et 6 pour le télaprévir, en plus des comprimés de ribavirine) et les effets secondaires de la bithérapie pégylée se sont trouvés potentialisés. De plus, ce sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, il existe donc un risque élevé d'interactions avec d'autres médicaments métabolisés par cette voie.

De nouvelles molécules ont ainsi été développées, avec une meilleure tolérance, une meilleure puissance antivirale et un meilleur profil de résistance. En outre, elles agissent sur plusieurs génotypes (sauf le 3) et ont un mode d'administration moins contraignant.

1.6.2.2. *Les inhibiteurs de protéase de 2^{ème} génération*

Ces molécules ont été développées dans un premier temps en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine, puis dans des combinaisons avec d'autres antiviraux à action directe. Pour le moment, la seule molécule disposant d'une AMM, depuis 2014, est le siméprévir (OLYSIO®). Il est indiqué pour les génotypes 1 et 4 du VHC [33]. Néanmoins, la barrière génétique de résistance de cette molécule est relativement faible et il existe un risque important d'interactions médicamenteuses, car il est métabolisé par le cytochrome P450 3A4.

1.6.2.3. *Les inhibiteurs de la polymérase NS5B*

Cette classe de médicament est actuellement représentée par deux molécules : le sofosbuvir qui est un analogue nucléotidique de la polymérase NS5B du VHC et le dasabuvir, inhibiteur non nucléosidique.

Le sofosbuvir (SOVALDI®) opère en tant que faux substrat de l'ARN polymérase, ce qui va bloquer la synthèse de l'ARN viral. Il possède une activité antivirale très puissante contre tous les génotypes du VHC, un profil de tolérance satisfaisant et une barrière de résistance élevée [34]. De ce fait, le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux, représente le nouveau traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique.

Le dasabuvir (EXVIERA®) bloque également la réplication du génome viral. Par contre, il est indiqué seulement pour les patients infectés par un virus de génotype 1, et doit être utilisé en association avec le VIEKIRAX® (association fixe d'ombitasvir, paritaprévir et ritonavir) avec ou sans ribavirine [35].

La combinaison ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir est une option thérapeutique de choix pour le VHC de génotype 1, en raison d'un bon niveau de preuve d'efficacité et de tolérance. Il est également indiqué chez les patients ayant un génotype 4. L'ombitasvir est une molécule inhibitrice du complexe NS5A et le paritaprévir est un inhibiteur de protéase NS3/4A. Elles sont boostées par un inhibiteur de protéase, le ritonavir.

Cependant, de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles sont possibles : le paritaprévir, l'ombitasvir et le dasabuvir sont métabolisés par le CYP3A4, le dasabuvir est métabolisé par le CYP2C8 et le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A4. En outre, elle associe des molécules de faible barrière génétique (risque important de résistances croisées avec des molécules de la même classe thérapeutique en cas d'échec au traitement).

1.6.2.4. Les inhibiteurs du complexe NS5A

Le daclatasvir (DAKLINZA®) est le premier représentant de cette famille médicamenteuse. La protéine NS5A est multifonctionnelle, elle a notamment un rôle dans la réplication, l'assemblage et la libération des particules virales, ce qui sera ainsi inhibé par le daclatasvir. Son AMM date de janvier 2014, il a une action sur tous les génotypes, mais son activité semble inférieure pour les génotypes 2 et 3 [36]. Cette molécule présente une barrière génétique au développement de résistance faible et est aussi un substrat du cytochrome P450 3A4.

Le daclatasvir représente une bonne alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients infectés par le VHC de génotype 4.

En novembre 2014, le lédipasvir a obtenu son AMM. Il est utilisé en association fixe avec le sofosbuvir (HARVONI®), qui est active sur les génotypes 1, 3 et 4. Son indication est restreinte aux patients adultes atteints d'une hépatite C chronique à un stade avancé (fibrose hépatique F3/F4, manifestations extra-hépatiques, pré/post-transplantation hépatique) [37]. C'est l'association qui dispose des données cliniques les plus satisfaisantes en termes de niveau de preuve d'efficacité, elle représente ainsi une option thérapeutique de choix. De plus, cette combinaison possède une barrière génétique importante avec le sofosbuvir (mais par pour le lédipasvir, dont la résistance est croisée avec les autres inhibiteurs du complexe NS5A, tel que le daclatasvir), peu d'interactions médicamenteuses et nécessite la prise d'un comprimé par jour sans l'ajout de la ribavirine pour la plupart des patients.

1.6.2.5. *Molécules en développement*

L'étude de la structure et de la réplication du VHC a permis le développement, après 20 ans sans grande évolution, de nombreuses molécules contre le traitement de l'hépatite C chronique. Les études se concentrent principalement sur les protéines virales qui sont indispensables à la réplication du virus, et cherchent surtout à augmenter la réponse virale soutenue, offrir une couverture pangénotypique, diminuer les effets indésirables graves et améliorer l'observance (administration simple, durée de traitement diminuée). Beaucoup d'autres molécules sont actuellement en phase de développement (Grazoprevir, Elbasvir, Velpatasvir ...).

Par ailleurs, il est à noter qu'il n'existe pas encore de vaccin préventif contre le VHC, contrairement au virus de l'hépatite B. Bien que des recherches en immunologie visant au développement d'approches vaccinales contre le VHC soient financées, la grande variabilité génétique de ce virus rend difficile la mise au point d'un tel vaccin.

1.6.3. *Recommandations actuelles*

L'arrivée de ces nouveaux antiviraux à action directe a complètement bouleversé le traitement initial de l'hépatite C chronique. Ainsi, dans l'hypothèse où ces molécules soient commercialisées à des prix raisonnables, il est envisageable que dans les années à venir, le traitement repose sur des associations de plusieurs antiviraux avec ou sans ribavirine et sans interféron pégylé. Plusieurs combinaisons sont possibles, avec différentes durées de traitement, selon le statut du malade (naïfs ou en échec de traitement antérieur), le génotype et l'existence ou non d'une cirrhose [25]. Ces nouvelles associations ont une efficacité

importante sur la RVS à 12 ou 24 semaines après l'arrêt, aux alentours de 90% (et environ 80% en cas de cirrhose) [29]. Le Tableau 4 résume les dernières recommandations émises par l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) :

Génotype	Traitement	Durée (semaines)
Génotype 1	Sofosbuvir + Ledipasvir	8,12 ou 24
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r	12
	Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12 ou 24
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 ou 24
	Sofosbuvir + Simeprevir	12
Génotype 2	Sofosbuvir + ribavirine	12 ou 24
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 ou 24
Génotype 3	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 ou 24
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24
Génotype 4	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12 ou 24
	Ombitasvir + Paritaprevir/r + ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 ou 24
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12
Génotype 5 et 6	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 ou 24
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12 ou 24
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12

Tableau 4 : Dernières recommandations de l'AFEF pour le traitement de l'hépatite C chronique, adapté de [25].

En cas d'échec à l'une des associations ci-dessus, plusieurs schémas thérapeutiques de 24 semaines peuvent être proposés, dans lesquels sont généralement associés du sofosbuvir, avec au moins un autre agent d'une classe thérapeutique différente et de la ribavirine. Cette nouvelle ligne thérapeutique sera décidée après avoir repris précisément l'historique du précédent traitement (observance, interactions médicamenteuses, schéma non optimal, arrêt prématuré), fait une évaluation des mutations de résistance et présenté le dossier du patient en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'avis d'un virologue expert [25].

1.6.4. Suivi du traitement

Afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique et s'assurer de l'observance, l'étude de la cinétique de la charge virale, par quantification de l'ARN du VHC dans le sérum ou le plasma est essentielle. Il doit être pratiqué avant de commencer le traitement, puis 12 semaines après. Un contrôle à 48 semaines permettra ensuite de confirmer la guérison virologique. La persistance de comportements à risque, notamment chez les usagers de drogues actifs, expose à un risque de réinfection avec une incidence estimée entre 1% et 5% par an [25]. Ces patients doivent en être informés et bénéficier au moins une fois par an d'une recherche d'ARN du VHC.

Un hémogramme, une créatininémie, une clairance calculée de la créatinine, et les tests de fonctions hépatiques à l'initiation du traitement et après 4 semaines de traitement sont également recommandés [25]. Le traitement devra être arrêté en cas d'élévation des transaminases à plus de 10 fois la normale.

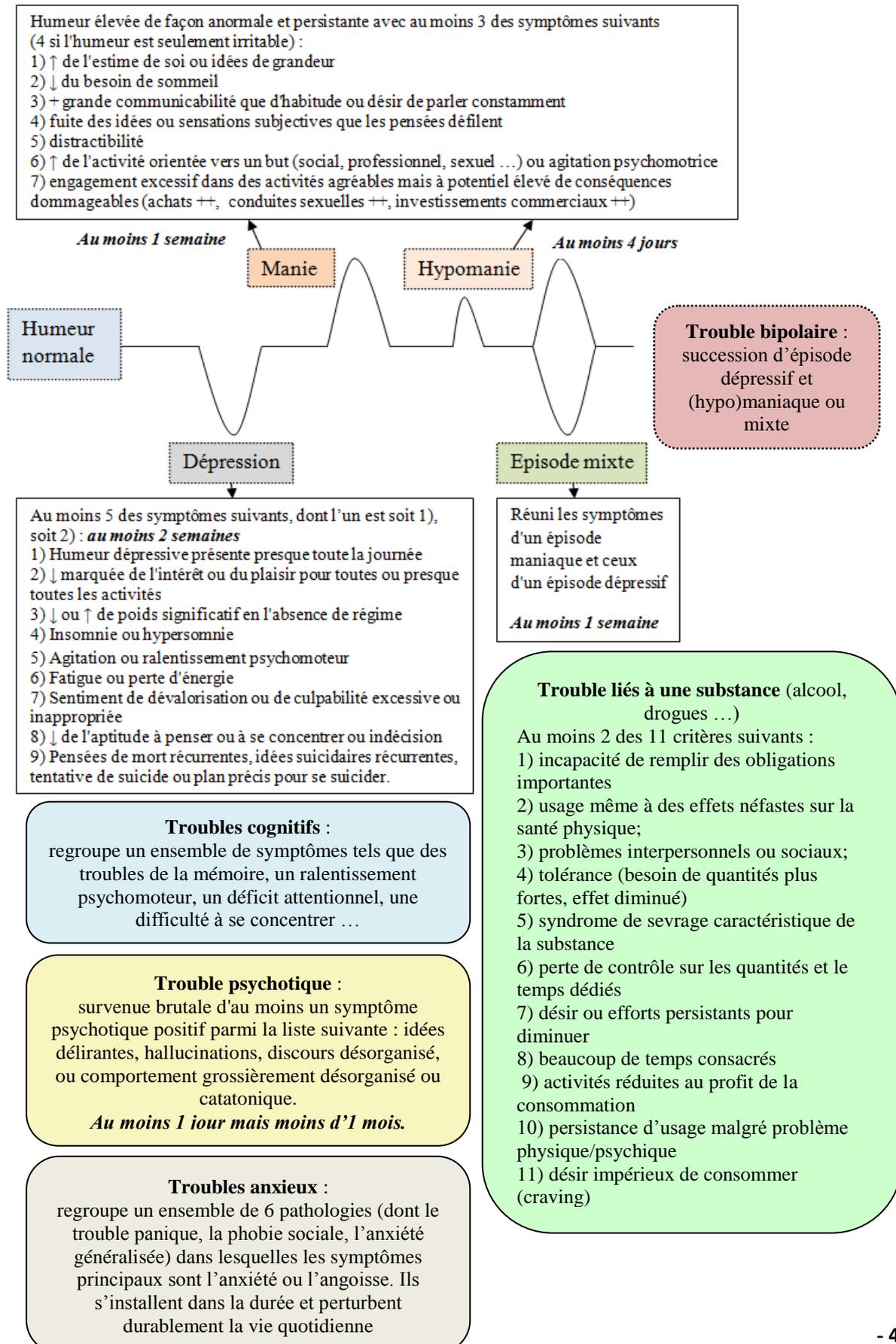
Une consultation médicale ou d'éducation thérapeutique, basée sur la multidisciplinarité (Hépto-gastroentérologue, médecin généraliste, infirmier(e), addictologue, psychologue, pharmacien ...) est nécessaire toutes les 4 semaines pendant le traitement, afin d'optimiser l'adhésion du patient au traitement et d'améliorer sa qualité de vie.

Chez les patients avec une fibrose sévère ou une cirrhose, le dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie abdominale doit être poursuivi tous les 6 mois même en cas de guérison virologique [25].

Ainsi, l'hépatite C, maladie silencieuse et parfois mortelle, peut être éradiquée. Mais pour cela, les personnes infectées doivent être dépistées et les nouveaux traitements accessibles. Avec les différentes approches de réduction des risques pour diminuer l'incidence des infections (dépistage systématique des dons du sang, précautions universelles, matériels d'injection), l'amélioration des techniques de dépistage (TROD), l'utilisation de méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique, les nouveaux traitements antiviraux et une prise en charge multidisciplinaire, la lutte contre l'hépatite C chronique est rendu possible.

Mais certaines populations restent difficiles à traiter, notamment les personnes présentant des comorbidités. Dans ce travail, nous allons nous intéresser tout particulièrement aux populations infectées par le VHC et qui souffrent de maladies psychiatriques.

2. Principaux troubles psychiatriques associés à l'hépatite C



3. Interféron α et troubles psychiatriques

L'interféron α est la première molécule ayant été utilisée dans le traitement de l'hépatite C chronique, avant même l'identification du VHC en 1989. Ainsi, son utilisation exclusive dans un premier temps, puis associée à la ribavirine une dizaine d'année après, font que ses effets secondaires sont largement identifiés. Les complications psychiatriques dues à l'IFN α ont une prévalence estimée à plus de 20% [38] et représentent un motif fréquent, chez des patients généralement asymptomatiques, d'arrêt prématuré du traitement.

3.1. Mécanisme d'action de l'IFN α

Les mécanismes reliant les troubles psychiatriques et l'IFN α sont encore mal connus. Ses actions, directes ou indirectes, sur le système nerveux central (SNC) sont nombreuses.

3.1.1. Rappels sur l'interféron

Les interférons sont des glycoprotéines qui sont naturellement produits et sécrétés par des cellules immunitaires en réponse à une infection. Obtenus par génie génétique, ils sont utilisés en thérapeutique pour leurs propriétés antivirales et antitumorales.

Dans le traitement de l'HCC, ces agents possèdent une activité antivirale directe, ils se fixent sur des récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules infectées, entraînant une séquence complexe de réactions intracellulaires dont l'induction de certaines enzymes (protéine-kinase, 2'5'-oligo-adenylate-synthétase), ce qui va bloquer la synthèse des protéines et donc inhiber la réplication virale. Ils ont également des propriétés immunomodulatrices, ils stimulent des effecteurs du système immunitaire (cellules Natural Killer et lymphocytes T cytotoxiques) et par conséquent, la lyse des hépatocytes infectés est augmentée.

Par ailleurs, les interférons appartiennent à la grande famille des cytokines, qui comprend également les interleukines (IL), les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les facteurs de croissance et les chimiokines. Elles interviennent dans de nombreuses réactions immunitaires et inflammatoires en réponse à une stimulation. Elles agissent en cascade, modulent leur propre synthèse ainsi que celle d'autres cytokines.

Lors d'une infection aiguë, l'immunité innée (macrophages, neutrophiles, ...) qui est la première ligne de défense de l'organisme, est activée. Ces cellules se lient aux agents infectieux pour permettre leur phagocytose, et induisent la production de cytokines qui vont coordonner la réponse inflammatoire au niveau du site de l'infection. Des cytokines sont également libérées dans le sang et vont se déplacer jusqu'au SNC afin de réguler la réaction inflammatoire au niveau central.

C'est ainsi que les cytokines sont tenues pour responsables de la majorité des symptômes physiques et psychiques liés à l'infection et l'inflammation [39]. Elles provoquent l'apparition de symptômes non spécifiques tels que la fièvre, une asthénie, des troubles du sommeil, un désintérêt, une perte d'appétit, une difficulté à se concentrer ... C'est la raison pour laquelle on retrouve chez les patients traités par interféron un syndrome pseudo-grippal associé à une humeur dépressive, qui survient fréquemment dans les 48 heures suivant l'injection [40]. Ces différentes manifestations, en lien avec la réponse immunitaire, ont été décrites sous la terminologie de «comportement de maladie», et sont à différencier d'une véritable dépression. L'humeur dépressive est dans ce cas là transitoire, rythmée par les injections, elle s'amende avec le temps et disparaît dès l'arrêt du traitement.

Les effets d'ordre psychiatrique, tels que des troubles cognitifs, de l'humeur et anxieux, sont quant à eux observés lors d'une administration prolongée d'interféron [41]. Ils s'installent durablement et nécessitent un suivi, voire une prise en charge thérapeutique.

3.1.2. Actions directes de l'IFN α

Une neurotoxicité cérébrale de l'IFN α a été mise en évidence dans certains travaux par des perturbations électroencéphalographiques.

En effet, dès le début des années 1980, des observations ont montrées un ralentissement du rythme alpha dans les régions frontales dès la deuxième semaine de traitement, et réversibles en deux à trois semaines après l'arrêt des injections [42] [43]. Ces modifications existaient même sans la présence de symptômes cliniques.

Plus tard, des cas d'encéphalopathie sous IFN α ont été décrits, également réversibles à l'arrêt du traitement [44].

D'autres études ont rapportées des cas de convulsions [45] [46] [47]. L'une d'entre elles présentent 311 patients sous IFN α , dont 4 (1.3%) ont souffert de crises épileptiques pendant la durée du traitement, et qui cessaient à l'arrêt [48].

Sur des modèles animaux, il a été démontré que l'administration d'IFN α entraînait une réduction de la densité des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques dans le cortex préfrontal [49]. Chez la souris, l'IFN α a induit une immobilité comportementale, mais dont la durée a pu être significativement réduite par l'utilisation préalable d'antidépresseurs [50]. Cette analyse plaide ainsi en faveur de la dépression comme l'un des effets indésirables psychiatriques de l'IFN α .

D'autre part, des récepteurs aux interférons existent dans le système limbique [39].

Néanmoins, une action directe de l'IFN α au niveau du SNC semble assez limitée, laissant une large place à la possibilité d'un mécanisme périphérique intermédiaire.

3.1.3. Actions indirectes de l'IFN α

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'IFN α est une cytokine. Elle a la capacité d'induire la production d'autres cytokines endogènes telles que les interleukines IL-1, IL-6 et le TNF α , qui peuvent avoir une action centrale, notamment sur l'axe corticotrope [51] ou sur la neurotransmission monoaminergique, en particulier sur la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA) [52].

Or, il a pu être observé que cette augmentation de production de cytokines était corrélée à l'apparition de troubles de l'humeur et avec la gravité des symptômes dépressifs [53] [54]. A l'inverse, chez des patients souffrant de dépression, des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sérum ont été montrées [55] [56]. D'autre part, la relation entre cytokines pro-inflammatoires et dépression a été renforcée par des études mettant en évidence que l'utilisation de médicaments antidépresseurs, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, était associée à des niveaux plus faibles d'IL-1 et d'IL-6 [57]. Enfin, le fait que des troubles de l'humeur soient fréquemment associés à des maladies inflammatoires telles que l'asthme, le diabète et la polyarthrite rhumatoïde confirme ce lien [58].

Ces cytokines entraînent de multiples modifications sur le système neuroendocrinien et sur les systèmes de neuromodulation monoaminergiques.

3.1.3.1. Sur l'axe corticotrope

Le système endocrinien est l'un des principaux systèmes de régulation de l'organisme. La production des glucocorticoïdes (cortisol) par les glandes surrénales dépend de l'axe corticotrope (ou axe hypothalamo-hypophysocortico-surrénalien) : ils sont synthétisés et sécrétés par la stimulation d'ACTH (Adrenocorticotrophic hormone), elle-même stimulée par la CRH (Corticotrophin-releasing hormone) qui a été libérée au niveau de l'hypothalamus. C'est cet axe qui est mis en jeu au cours du stress.

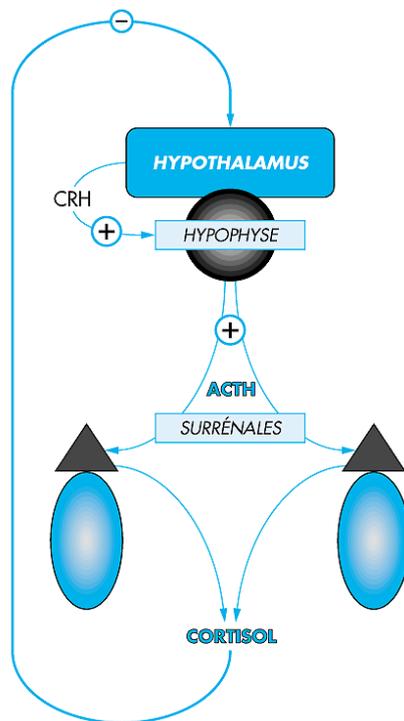


Figure 4 : Axe corticotrope

Ces sécrétions d'hormones doivent aussi être freinées. En situation physiologique, lorsque les glucocorticoïdes sont en concentration suffisante dans l'organisme, ils exercent un rétrocontrôle négatif sur le cerveau afin de limiter leurs effets. Bien que le cortisol soit une hormone indispensable dans la régulation des grandes fonctions de l'organisme (effet anti-inflammatoire, sur le métabolisme glucido-protéique, sur le squelette, cardio-vasculaires...) et le principal médiateur de la réponse au stress, une trop grande durée d'exposition a des effets

déléteres (hypertension, ostéoporose, troubles de l'humeur, insomnie, effet immunosupresseur...).

Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α), dont la production a été activée par l'IFN α stimulent l'axe corticotrope [59] : elles augmentent la sécrétion d'ACTH et de CRH, entraînant la libération de cortisol mais qui est incapable d'exercer son rétrocontrôle négatif, conduisant à une activation excessive de l'axe.

Parmi les diverses explications sur l'étiologie de la dépression, il a été proposé une théorie selon laquelle l'état dépressif serait le résultat d'une interaction entre les cytokines pro-inflammatoires et le système neuroendocrinien [60]. En effet, des études ont montré une hyperactivité de l'axe corticotrope chez les patients souffrant de troubles dépressifs [61] [62], probablement due à un dysfonctionnement du rétrocontrôle négatif [63]. Des niveaux élevés de cortisol dans le sang et les urines, ainsi qu'une hausse des concentrations de CRH dans le liquide céphalo-rachidien ont été retrouvés chez ces sujets.

3.1.3.2. Sur les neurotransmissions monoaminergiques

La migration des cytokines dans le SNC influence la synthèse, la recapture, et le métabolisme des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur comme la dopamine, la sérotonine, ou le glutamate [64] [65]. Leurs implications dans les troubles dépressifs ont été largement documentées, en particulier la place de la sérotonine, dont l'action inhibitrice de sa recapture par certaines molécules est utilisée pour le traitement de la dépression.

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), est un neurotransmetteur dans le SNC qui intervient dans la régulation de l'humeur mais également du sommeil, de la température et de l'appétit. La 5-HT est synthétisée à partir du tryptophane (Trp), un acide aminé essentiel provenant de la dégradation des protéines de l'alimentation. La biodisponibilité cérébrale du Trp est le premier facteur limitant de la synthèse de 5-HT : une diminution des taux de Trp a pour conséquence une réduction de la synthèse de sérotonine. Le Trp peut être dégradé via la voie de la kynurénine, catalysée par deux enzymes pouvant être modulées par différents facteurs : la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) et l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO). Elles transforment le tryptophane en kynurénine, précurseur de l'acide xanthurénique et de l'acide nicotinique. L'activation de ces enzymes peut ainsi réduire la quantité de tryptophane disponible pour la biosynthèse de sérotonine.

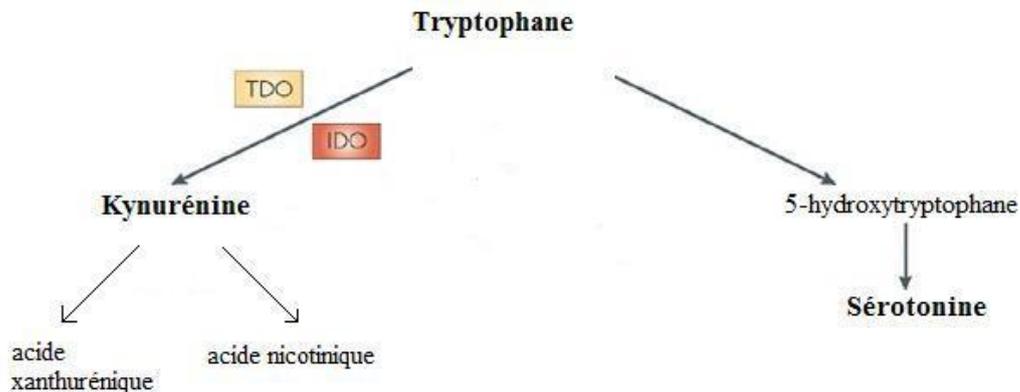


Figure 5 : Métabolisme du tryptophane

L'intensité des troubles de l'humeur observés chez les patients traités par IFN α est corrélée positivement avec une diminution des concentrations plasmatiques de Trp [66]. En effet, sous l'action des cytokines pro-inflammatoires, l'IDO est fortement activée [67], ce qui entraîne une déplétion en Trp. Dans une étude, il a été mis en évidence chez des sujets traités par IFN α une augmentation des taux de kynurénines, ainsi qu'une diminution des concentrations de tryptophane et de sérotonine, et parallèlement une hausse des scores obtenue par l'échelle psychométrique de dépression (MADRS) [68]. Ce résultat suggère donc une stimulation de la voie de catabolisme du tryptophane par l'IDO chez les patients sous IFN α .

Par ailleurs, certains métabolites intermédiaires issus de la voie de la kynurénine tels que l'acide quinolinique (QUIN) et la 3- hydroxykynurénine (3OH-KYN) ont un effet neurotoxique [69].

Ainsi, une réduction des taux sériques de tryptophane a pour conséquence une diminution des taux du principal métabolite de la sérotonine (le 5-HIAA) dans le LCR [70], et une altération des récepteurs sérotoninergiques centraux [71], ce qui pourrait expliquer la survenue de troubles de l'humeur sous IFN α .

D'autre part, la dopamine est un neurotransmetteur dont la concentration et la disponibilité est également réduite sous l'influence des cytokines dans certaines zones du SNC [72]. Bien que dans un premier temps, l'IFN α semble provoquer une augmentation de la libération de dopamine par un effet amphétamine-like, son administration chronique entraîne une diminution du tonus dopaminergique [39]. Or, une baisse de l'activité dopaminergique centrale peut faire apparaître un ralentissement psychomoteur et une dépression.

Enfin, les cytokines ont aussi la capacité d'augmenter la libération de glutamate [73], c'est un neurotransmetteur excitateur agissant sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), très étudiés dans les pathologies psychiatriques. Cependant, une libération excessive ou prolongée de glutamate peut hyperstimuler les neurones et provoquer leur mort par apoptose.

3.1.3.3. *Sur l'axe thyroïdienne*

L'altération de la fonction thyroïdienne est un effet secondaire bien connu du traitement par IFN α , dont la fréquence est variable d'une étude à l'autre, pouvant atteindre 20% [74]. Ces troubles surviendraient surtout chez les femmes et chez des patients porteurs d'une thyroïdite auto-immune latente [75]. Il s'agit surtout d'hypothyroïdies, de thyroïdites biphasiques et plus rarement d'hyperthyroïdies.

L'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien (HHT) est organisé comme l'axe corticotrope. La TRH (thyrotropin-releasing hormone) est sécrétée au niveau hypothalamique pour stimuler la synthèse et la libération de la TSH (thyro-stimulating hormone) par l'hypophyse. La TSH libérée dans la circulation générale va agir sur les cellules de la thyroïde et réguler la production des hormones thyroïdiennes : la tri-iodothyronine (T3) et la tetra-iodothyronine (T4). A l'inverse, il existe un rétrocontrôle négatif par la T3 et la T4 au niveau hypothalamique et hypophysaire.

Les mécanismes à l'origine des dysthyroïdies induites par IFN α ne sont pas encore complètement établis. Cependant, comme le montre la Figure 6, l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien peut être lui aussi contrôlé par divers médiateurs [76]. Il est stimulé, entre autres, par les neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur évoqués précédemment (NA, DA et 5-HT) et inhibé par le cortisol, dont les concentrations peuvent être influencées par les cytokines, et donc par l'IFN α .

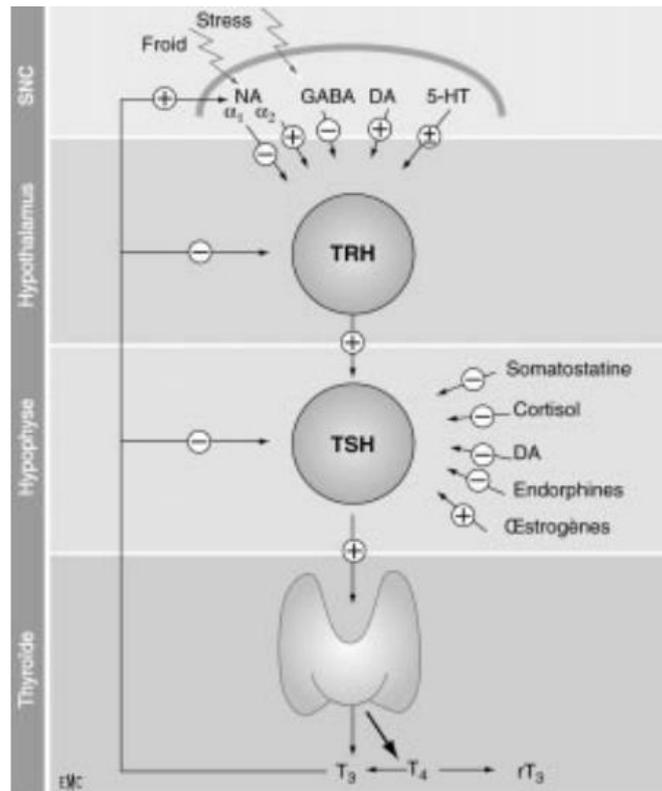


Figure 6 : Axe thyroïdienne, d'après [77].

Ces hypo/hyper-thyroïdies sont susceptibles d'induire ou d'exacerber des troubles de l'humeur et de l'anxiété. L'hypothyroïdie se traduit par un tableau dépressif associant une fatigue, une perte d'intérêt et d'initiative, une confusion et une difficulté à se concentrer tandis que l'hyperthyroïdie se caractérise par une irritabilité, une anxiété et une insomnie.

Les troubles thyroïdiens doivent ainsi être anticipés par le dosage systématique de la TSH et des anticorps anti-thyropéroxydase, avant l'initiation du traitement. La présence de ces anticorps ne contre-indique pas le traitement par l'interféron mais implique une surveillance rapprochée. Un dosage tous les 3 mois de la TSH est conseillé pendant le traitement, et jusqu'à un an après l'arrêt [7].

Cette grande variété de mécanismes ne permet pas de déterminer leurs responsabilités respectives dans la survenue des troubles de l'humeur sous IFN α , et il est d'ailleurs fort probable qu'ils soient reliés entre eux. Néanmoins, le fait que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) soient efficaces pour traiter les cas de dépression sous IFN α rend le mécanisme d'action impliquant la sérotonine le plus intéressant.

3.2. Clinique des troubles psychiatriques sous IFN α

Les effets secondaires psychiatriques de l'IFN α ont été largement étudiés depuis sa commercialisation, et faisaient déjà l'objet d'une mise en garde dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités PEGASYS® et VIRAFERONPEG® [78] :

Des effets sévères affectant le SNC, en particulier dépression, idées suicidaires et tentatives de suicide, ont été observés chez certains patients pendant le traitement par Pegasys/Viraferonpeg et même au-delà, en particulier dans les 6 mois suivant son arrêt. D'autres effets sur le SNC, notamment comportement agressif (parfois dirigé contre autrui comme des idées d'homicide), troubles bipolaires, manie, confusion et troubles mentaux ont été signalés sous interféron alfa. Tous les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques. En cas de survenue de symptômes de troubles psychiatriques, le médecin devra prendre en compte la gravité potentielle de ces effets indésirables et envisager une prise en charge thérapeutique adaptée. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si le patient présente des idées suicidaires, il est recommandé d'interrompre le traitement par Pegasys/Viraferonpeg et de surveiller étroitement le patient avec prise en charge psychiatrique si nécessaire.

Patients avec des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si un traitement par Pegasys/ViraferonPeg s'avère nécessaire chez des patients atteints ou présentant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, celui-ci ne pourra être instauré qu'après avoir posé un diagnostic individuel approprié et mis en place une prise en charge thérapeutique adaptée de l'affection psychiatrique.

Le RCP précise également leur fréquence d'apparition de la manière suivante :

Fréquence	Affections psychiatriques
Très fréquent	Dépression, Anxiété, Insomnie
Fréquent	Agressivité, Altération de l'humeur, Troubles de l'affect, Nervosité
Peu fréquent	Idées suicidaires, Hallucinations
Rare	Suicide, Trouble psychotique
Indéterminée	Manie, Troubles bipolaires, idées d'homicide

Tableau 5 : Fréquence de survenue des troubles psychiatriques sous IFN α , d'après [78].

Les manifestations psychiatriques observées sous IFN α incluent des symptômes mineurs comme l'anxiété, les troubles du sommeil et de la concentration, mais également des troubles beaucoup plus sévères tels qu'une dépression, des états maniaques et mixtes, une psychose, voire des idées suicidaires avec passage à l'acte. Parmi ces effets indésirables, les états dépressifs sont les plus fréquents, avec une incidence probablement comprise entre 30 et 40 % [44]. Les troubles cognitifs, bipolaires et psychotiques sont décrits dans une moindre mesure.

Effets indésirables	Prévalence
Fatigue	39-80 %
Dépression	30-70 %
Troubles du sommeil	18-45 %
Irritabilité	16-45 %
Anxiété	11-45 %
Troubles cognitifs	2-30 %
Manie	0-32 %
Psychose	0-0,6 %
Idées suicidaires	3,5-10 %
Tentatives de suicide	0-0,2 %

Tableau 6 : Manifestations psychiatriques observés chez les patients traités par IFN α pour une hépatite chronique C, d'après [7].

3.2.1. Dépression et Anxiété

Le diagnostic de dépression repose sur des critères bien précis, édictés par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, a remplacé le DSM-IV depuis mai 2013) publié par l'Association Américaine de Psychiatrie ou par la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) émise par l'OMS. Ainsi, la dépression est diagnostiquée si au moins un des deux items concernant l'humeur dépressive et la perte d'intérêt et plaisir est présent, pendant une durée de minimum de 2 semaines. Ces symptômes doivent induire une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants [79].

La survenue d'une dépression sous IFN α , pégylé ou non, est rapportée dans de très nombreuses études prospectives avec des incidences variables, comprises entre 20% et pouvant atteindre 52% avec l'IFN α standard. Le Tableau 7 montre les résultats de certaines d'entre elles :

Auteurs	Année	Patients	Dépression %	Evaluation/ psychiatre	Outils utilisés	Type d'IFN
Manns et al. [80]	2001	531	31	Non	Non précisé	Pégylé
		505	34			Standard
Lang et al. [81]	2002	50	52	Oui	DSM IV	Standard
Bonaccorso et al. [41]	2002	30	40.7	Oui	DSM IV MADRS	Standard
Fried et al. [30]	2002	453	22	Non	Non précisé	Pégylé
		444	30			Standard
Schaefer et al. [82]	2003	81	26	Oui	DSM IV	Standard
Horikawa et al. [83]	2003	99	23.4	Oui	DSM IV HDRS	Standard
Dieperink et al. [84]	2003	42	23	Oui	HDRS BDI SDS	Standard
Gohier et al. [85]	2003	71	28	Oui	CIM 10 HDRS MADRS	Standard
Hadziyannis et al. [86]	2004	1311	24	Non	Non précisé	Pégylé
Raison et al. [87]	2005	162	39	Oui	SDS	Pégylé
Castellvi et al. [88]	2009	204	42	Oui	DSM IV HAD PHQ	Pégylé

Tableau 7 : Prévalences de dépression rapportées dans les différentes études portant sur les patients traités par IFN α pégylé ou non associé à la ribavirine pour une hépatite C chronique, adapté de [89].

Bien qu'au cours de certaines recherches les patients n'aient pas été évalués par un psychiatre, il semblerait que la prévalence de la dépression soit plus importante chez les sujets traités par l'IFN α standard que ceux traités par l'IFN α pégylé.

D'autre part, les méthodes d'évaluation de la dépression sont multiples. Du fait d'une absence de consensus sur les instruments à utiliser pour le diagnostic de dépression, les patients qui ont bénéficié d'un suivi psychiatrique n'ont pas été évalués par les mêmes outils selon les études. De plus, ils ne se présentent pas tous sous la même forme, il peut s'agir de questionnaires qui sont remplis soit par le patient lui-même (échelle d'auto-évaluation), soit

par des entretiens avec un clinicien qualifié (échelle d'hétéro-évaluation). Le sujet sera considéré déprimé si le score dépasse un certain seuil, qui varie selon les méthodes. Le Tableau 8 présente les instruments utilisés dans les études précédemment citées :

Nom de l'outil	Type d'outil	Items et Score
HAD : Hospital Anxiety and Depression scale [90]	échelle d'auto-évaluation	14 items (7 pour la dépression et 7 pour l'anxiété). Score maximal : 42 pour l'échelle globale, 21 pour chacune des sous-échelles. Le seuil est fixé à 10 pour chacune des sous échelles.
MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [91]	échelle d'hétéro-évaluation	10 items. Score maximal : 60 Le seuil de dépression est fixé à 15.
HDRS ou HAM-A : Hamilton Depression Rating Scale [92]	échelle d'hétéro-évaluation	17 items (existe aussi une version avec 21 items). 8-16 : dépression légère 17 et 23 : dépression modérée ≥ 24 : dépression sévère
BDI : Beck Depression Inventory [93]	échelle d'auto-évaluation	21 items. 14-19 : dépression légère 20-28 : dépression modérée 29-63 : dépression sévère
SDS : Self-rating Depression Scale [94]	échelle d'auto-évaluation	20 items. 50-59 : dépression légère 60-69 : dépression modérée ≥ 70 : dépression sévère
PHQ : Patient Health Questionnaire [95]	échelle d'auto-évaluation	9 items. 5-9 : dépression légère 10-19 : dépression modérée 20-27 : dépression sévère

Tableau 8 : Caractéristiques des méthodes d'évaluation de la dépression utilisées chez les patients traités par IFN α pour une hépatite C chronique.

Dans une étude américaine récente [96], 64 sujets atteints d'hépatite C chronique sans antécédent psychiatrique ont été inclus, et séparés en deux groupes :

- 33 patients ont été traités pour la première fois par IFN α : Groupe IFN+
- 31 patients n'ont pas reçu d'injection d'IFN α : Groupe IFN-

Le but de cette analyse est de montrer l'imputabilité des troubles psychiatriques à l'IFN α .

Les outils utilisés sont l'échelle BDI pour l'évaluation de la dépression, l'échelle GADI (Generalized Anxiety Disorder Inventory) pour l'anxiété et la FSS (Fatigue Severity Scale) pour la fatigue. Ils ont été utilisés avant le début du traitement (visite 1), trois mois après (visite 2) et six mois après l'arrêt de la thérapie (visite 3). Pour le groupe IFN-, il n'y a eu que deux visites à six mois d'écart. Le Tableau 9 indique les scores obtenus au terme de ces visites :

Echelle utilisée	Groupe IFN+			Groupe IFN-	
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 1	Visite 2
BDI	7,64	14.34	9.85	7.26	7.35
GADI	11.73	21.50	15.85	11.94	12.81
FSS	3.36	7.61	3.60	3.67	3.41

Tableau 9 : Présentation des scores obtenus pour les échelles BDI, GADI et FSS utilisées lors du suivi des patients du groupe IFN+ et IFN-, d'après [96].

Dans le groupe IFN+, les scores des trois échelles utilisées dans cette observation ont doublé entre la première et la deuxième visite, alors qu'il n'y a pas eu d'augmentation significative des scores dans le groupe IFN-. En outre, les scores retrouvent leurs valeurs initiales six mois après l'arrêt du traitement.

Ainsi, cette étude souligne la responsabilité de l'IFN α dans la survenue de la dépression et de l'anxiété chez des patients sans troubles psychiatriques préexistants. Elle montre d'autre part une réversibilité des symptômes à l'arrêt des injections.

3.2.2. L'irritabilité et les états maniaques

Les états maniaques peuvent être considérés comme étant à l'opposé des états dépressifs, et sont beaucoup moins décrits dans la littérature que ces derniers. Par ailleurs, l'alternance de ces deux états définit le trouble bipolaire.

En 2004, Castéra et al. ont réalisé une étude prospective chez 98 patients naïfs traités par IFN α pégylé et ribavirine, suivis par un psychiatre durant toute la durée du traitement et évalués à l'aide d'outils tels que le DSM-IV et l'échelle MADRS [89].

Des troubles de l'humeur sont survenus chez 38 malades (39%), généralement au cours du premier trimestre de traitement (87 % des cas). Il s'agissait soit d'un épisode (hypo)maniaque irritable pour 21 d'entre eux (55%), soit d'un épisode dépressif avec une composante maniaque (état mixte) pour les 17 autres patients (45%). Un traitement par antidépresseurs ou neuroleptiques a été mis en place chez 25 sujets (76%), ce qui a permis, sauf pour l'un d'entre eux, la poursuite de la thérapie antivirale.

Lotrich et al. [98] ont également mis en évidence chez 23 patients traités par IFN α l'apparition d'une dépression dans les trois premiers mois chez 39% d'entre eux, associée à une hostilité et une anxiété. Ces sujets n'avaient pas d'antécédents psychiatriques.

Deux autres études pivots ayant inclus respectivement 453 [30] et 531 [80] patients traités par IFN α pégylé et ribavirine pour une hépatite C, ont rapporté une irritabilité avec des prévalences de 24 % et 35 %, proches de celles de la dépression :

Effets secondaires psychiatriques	Interféron pégylé alpha-2a + Ribavirine (%)	Interféron pégylé alpha-2b + Ribavirine (%)
Dépression	22	31
Irritabilité	24	35
Insomnie	37	40

Tableau 10 : Fréquences des troubles psychiatriques retrouvées chez des patients traités par IFN α pégylé et ribavirine, d'après les études de Fried et al. [30] et Manns et al. [80]

Cette humeur irritable est aussi retrouvée dans l'étude de Kraus et al. [99], portant sur 104 patients atteints d'une hépatite C chronique. Les sujets ont été divisés en deux groupes : 84 d'entre eux ont été traités par IFN α avec ou sans ribavirine et les 20 autres n'ont pas reçu de traitement (groupe de référence). Les résultats de cette étude montrent une augmentation significative des scores d'irritabilité, de dépression et d'anxiété, selon l'échelle HAD et le SCL-90-R (Symptoms Checklist 90-Revised), dans le groupe de malades traités par IFN α .

D'autre part, 8% des patients ont arrêté prématurément le traitement à cause de ces manifestations psychiatriques.

Une irritabilité est donc fréquemment retrouvée au cours du traitement par IFN α . Ce symptôme peut survenir lors d'un épisode dépressif mais aussi en cas d'épisode (hypo)maniaque. Lorsque cette humeur irritable est prédominante, des éléments maniaques doivent donc être recherchés afin de bien s'orienter dans les décisions thérapeutiques. En effet, un épisode (hypo)maniaque se traite plutôt par régulateurs de l'humeur ou antipsychotiques, alors qu'une dépression est traitée par antidépresseurs. D'autre part, un épisode maniaque peut être secondaire à l'introduction d'un traitement antidépresseur. En effet, une brusque inversion de l'humeur, avec une levée d'inhibition conduisant parfois à un passage à l'acte suicidaire peut être observée durant les premières semaines de traitement, ce qui nécessite une surveillance rapprochée.

Cette différence a bien été mise en évidence chez 93 sujets dans une étude française en 2005 [100]. Ces patients, naïfs, traités par IFN α pégylé et ribavirine pour leur hépatite C chronique, ont bénéficiés d'un entretien psychiatrique avant la mise en place du traitement, puis un mois et trois mois après. Ils ont été évalués avec le MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview), l'échelle MADRS, l'inventaire d'anxiété Etat-Trait (STAI : State-Trait Anxiety Inventory) et l'inventaire abrégé de la fatigue (BFI : Brief Fatigue Inventory). Ces entretiens ont révélé la survenue de troubles psychiatriques chez 30 malades (32%), classés de la manière suivante :

- épisode maniaque : 3 sujets (10%)
- hypomanie irritable : 15 sujets (50%)
- épisode mixte : 12 sujets (40%)

Ainsi, cette étude retrouve une majorité (60%) de patients ne présentant pas les critères diagnostiques d'un épisode dépressif. Le reste des patients (40%) souffrait de dépression mais associé à une hyperréactivité émotionnelle, une irritabilité, une anxiété, et une accélération des processus cognitifs (dit « cerveau sans repos »).

La désinhibition et l'augmentation de l'impulsivité constatée lors des états mixtes peuvent engendrer de potentiels passages à l'acte suicidaire, et ce risque est par ailleurs majoré avec

l'administration d'antidépresseurs. La survenue d'un épisode mixte dû au traitement par IFN α doit être ainsi rapidement diagnostiqué et étroitement surveillé.

3.2.3. Le risque suicidaire

L'incidence de passage à l'acte suicidaire semble être plus élevée chez les patients traités par IFN α que dans la population générale [101]. Ce risque a été souligné dès les premiers essais de traitement, mais peu d'études prospectives contrôlées sont disponibles, ce qui par conséquent rend difficile une interprétation correcte des résultats et l'obtention d'une idée précise de la prévalence de ce type de conduite.

3.2.3.1. Etude de Rifflet et al. [102]

L'étude de Rifflet et al. a montré 5 cas de pulsions suicidaires chez 306 malades atteints d'hépatite chronique C. Les patients ont été traités par IFN α puis suivis durant 5 ans dans le cadre du Réseau Hépatites du Maine-et-Loire. Les caractéristiques psychiatriques de ces 5 sujets sont résumées dans le Tableau 11 :

Caractéristiques	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5
Antécédent psychiatrique		+	+	+	
Syndrome dépressif	+	+	+	+	+
Irritabilité	+	+	+		+
Traitement antidépresseur			+	+	+
Consultation psychiatrique		+	+		
Pulsions suicidaires isolées	+				
Tentative de suicide		+	+	+	+
Suicide		+	+		
Troubles psychiatriques à l'arrêt du traitement		+	+	+	+

Tableau 11 : Caractéristiques psychiatriques des 5 patients ayant présenté des actes suicidaires imputables à l'IFN α dans l'étude de Rifflet et al. [102]

Les tentatives de suicides n'ont pas été observées pendant le traitement par IFN α mais plusieurs mois après l'arrêt. La prévalence des actes suicidaires pendant le traitement était de 0% contre 1.3% durant les 6 mois après la fin des injections d'IFN α , avec une mortalité de 0.65 %.

Cette étude permet de mettre en évidence, d'une part, que le syndrome dépressif induit par l'IFN α est un facteur de survenue d'une tentative de suicide et qu'il ne régresse pas toujours à l'arrêt des injections, puis d'autre part, que la surveillance psychiatrique doit être maintenue dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement.

3.2.3.2. *Etude Réseau Hépatites 49 [85]*

Des hépatologues et psychiatres du CHU d'Angers (Réseau hépatites 49) ont réalisés une étude prospective des troubles psychiatriques survenus au cours du traitement de 71 patients infectés par le VHC et traités par IFN α pendant 48 semaines. Les malades inclus étaient âgés de 45 ± 13 ans, principalement de sexe masculin (44 hommes et 27 femmes), naïfs ou rechuteurs, avec pour 41% d'entre eux des antécédents d'ordre psychiatrique, dont 24 % de dépression et 12 % d'antécédents de tentatives de suicide.

Quatre consultations psychiatriques ont été réalisées durant cette étude : avant le début du traitement (M0), au 4^{ème} mois (M4), à un an (M12) et 6 mois après l'arrêt du traitement (M18). Les troubles psychiatriques évalués répondent aux critères de la dixième révision de la classification internationale des maladies (CIM 10) et ont été mesurés à l'aide de l'échelle d'hétéro-évaluation d'anxiété de Hamilton (HAM-A) ainsi que l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS).

Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 12. Ainsi, 33 % des patients ont développé des troubles psychiatriques au cours du traitement, avec pour 7% d'entre eux, l'apparition d'idées suicidaires. Ces effets secondaires ont nécessité l'arrêt du traitement dans 10% des cas. Six mois après l'arrêt des injections d'IFN α , 8 % des patients ont présenté des symptômes dépressifs (dont 2 sujets avec antécédents de dépression), 8 % ont eu des idées suicidaires et 6% ont tentés de se suicider.

En ce qui concerne les scores d'anxiété et de dépression obtenus par les deux échelles utilisés dans l'étude, on constate une moyenne des scores plus élevée au 4^{ème} mois qu'au début du traitement, et diminuée à M18 par rapport à M12.

Population globale			N = 71	
Troubles psychiatriques	Au cours du traitement n = 22 (33 %)	Nécessitant l'arrêt du traitement par IFN α n = 7 (10 %)		
Dépression	n = 15 (23 %)	n = 2 (3 %)		
Dépression + idées suicidaires	n = 3 (5 %)	n = 2 (3 %)		
Idées suicidaires isolées	n = 1 (1 %)	n = 1 (1 %)		
Autres (irritabilité, anxiété, etc.)	n = 2 (3 %)	n = 2 (3 %)		
Irritabilité + idées suicidaires	n = 1 (1 %)	n = 0 (0 %)		

		M0	M4	p	M12	M18	p
MADRS	M	10	13	< 0,01	12	7	< 0,05
	E-t	7,5	8		8	6	
HAM-A	M	9	13	< 0,001	12	9	< 0,01
	E-t	7	7		8	8	

Tableau 12 : Troubles psychiatriques survenus au cours du traitement par IFN α dans l'étude réalisés par le Réseau Hépatite 49, et moyennes (M) et écarts-types (E-t) des scores de la MADRS et de la HAM-A, d'après Gohier et al. [85]

Les hépatologues et les psychiatres ont par la suite étudié en analyse univariée les différentes variables quantitatives et qualitatives susceptibles d'être prédictives d'un risque suicidaire :

	Oui	Non	p
Δ HAM-A M4 : variation du score HAM-A entre M0 et M4 (%)	261	78	< 0,05
Troubles du sommeil pendant le traitement IFN α (%)	100	57	< 0,05
Prise d'hypnotiques pendant le traitement IFN α (%)	60	16	< 0,05
Arrêt du traitement IFN α (%)	100	30	< 0,01
Cause de l'arrêt du traitement IFN α (%)	100	30	< 0,01

Tableau 13 : Variables susceptibles d'être prédictives d'un risque suicidaire au cours du traitement par IFN α en analyse univariée, d'après Gohier et al. [85]

L'analyse globale a trouvé deux variables avec une performance diagnostique de 94 % pour le risque de suicide : la variation du score de l'échelle HAM-A entre M0 et M4, c'est-à-dire une augmentation du score de l'anxiété entre le début du traitement et le quatrième mois, ainsi que la survenue de troubles du sommeil durant le traitement par IFN α .

D'autres observations rapportent une fréquence de survenue d'idées suicidaires chez des patients traités par IFN α de 26% , et plus particulièrement dans les douze premières semaines de traitement [103], avec [104] ou sans passage à l'acte [105] [106] [107], et avec des cas de suicides aboutis [108].

3.2.4. Les troubles psychotiques

Les cas de troubles psychotiques sous IFN α sont très peu décrits dans les études, et n'ont pas de clinique spécifique. Il peut s'agir de psychoses avec délire de persécution [109], hallucinations auditives [110] et visuelles [111] et semblent survenir tardivement dans le traitement (au-delà du 5^{ème} mois) [39] chez des patients avec ou sans antécédents psychiatriques.

Dans une étude multicentrique et rétrospective italienne [104] portant sur plus de 10 000 malades atteints d'hépatite C chronique et traités par IFN α , 10 patients ont présenté un épisode psychotique. Pour 3 d'entre eux, ce trouble a disparu spontanément à l'arrêt du traitement, et pour les 7 autres, il a pu être traité efficacement par des neuroleptiques. Néanmoins, ces psychoses n'étaient pas toujours réversibles à l'arrêt du traitement.

3.2.5. Les troubles cognitifs

Les troubles cognitifs (attention, concentration, mémoire) sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Par exemple, Manns et al. [80] ont retrouvé des difficultés de concentration chez 21% des patients traités par IFN α et ribavirine.

L'imputabilité de l'IFN α dans ces troubles semble cependant limitée, ils seraient principalement causés par le VHC lui-même par diverses actions que nous décrirons plus tard.

Dans une étude portant sur 40 patients traités par IFN α pégylé et ribavirine, la prévalence des troubles cognitifs initialement estimée à 22.5% a été augmentée à 47.4% après dix semaines

de traitement [112]. La plupart de ces troubles, tels qu'un ralentissement psychomoteur, des troubles du langage et de l'orientation temporo-spatiale [113], sont surtout décrits pour de fortes doses d'IFN α , avec une prévalence pouvant atteindre 30% [114] [115].

Bien qu'une interruption du traitement permette dans la majorité des cas une régression de ces symptômes, ceux-ci peuvent parfois persister.

3.3. Chronologie des troubles psychiatriques et facteurs de risque

3.3.1. Délai de survenue

Les symptômes neurovégétatifs et somatiques, comme l'asthénie, le ralentissement psychomoteur et les troubles du sommeil, se développent dès les premières semaines de traitement par IFN α .

Les troubles psychiatriques quant à eux surviennent un peu plus tard, généralement lors du premier trimestre avec une plus forte incidence entre quatre et huit semaines de traitement [98], mais peuvent également se révéler tout au long du traitement. La plupart de ces manifestations régressent à la fin de la thérapie. Dans une étude récente incluant 679 patients traités par l'association IFN α pégylé et ribavirine [116], 1679 effets secondaires psychiatriques ont été rapportés chez 618 patients (86.2%). Parmi les troubles mentaux observés, 57 (3.3%) étaient considérés sévères et 2 (0.1%) étaient des tentatives de suicide. La majorité de ces troubles (92.6%) ont disparu à l'arrêt du traitement.

Néanmoins, certaines manifestations peuvent persister, voire apparaître jusqu'à au moins 6 mois après l'arrêt des injections d'IFN α , avec un risque plus important au cours des quatre premières semaines qui suivent l'arrêt [40]. En 2013, une étude a estimé la fréquence d'effets secondaires psychiatriques à 84.5% chez 200 patients traités par IFN α , dont 42.5% ont persisté dans les six mois qui ont suivi la fin du traitement [117].

Ces troubles seraient dose dépendant, c'est-à-dire que la survenue et la sévérité des symptômes psychiatriques semblent être liées à la posologie et à la durée du traitement par IFN α . La dose quotidienne aurait plus d'impact sur leur incidence que la dose cumulée [118].

3.3.2. Facteurs de risque

L'existence de facteurs à risques de développer un effet d'ordre psychiatrique sous IFN α reste controversée. Peu d'études spécifiques sont disponibles et elles sont souvent contradictoires. En effet, certaines [119] [120] suggèrent que les antécédents psychiatriques ou de consommation de drogues et d'alcools ne constituent pas des facteurs de risques à partir du moment où les patients sont suivis attentivement par un psychiatre ou un psychologue au cours du traitement. C'est le cas de l'étude de Van Thiel et al. [121], qui présente 31 patients infectés par VHC ayant tous des antécédents psychiatriques (12 schizophrénies, 13 dépressions et 6 troubles bipolaires). Lors du traitement par IFN α , ces patients ont tous été suivis de manière régulière par leur psychiatre. Les résultats montrent que seulement 2 d'entre eux ont vu leurs troubles psychiatriques exacerbés sous IFN α (survenue d'épisodes maniaques et délirants), tandis que les 29 autres ont pu bénéficier du traitement sans grave complication.

A l'inverse, d'autres études [87] [88] [122] [123] les considèrent comme des facteurs prédictifs de survenue de troubles mentaux. Par exemple, les résultats de l'observatoire CHEOBS indiquent une prévalence d'effets secondaires psychiatriques plus importante chez le groupe de sujets traités par IFN α ayant des antécédents. Il s'agit d'une étude française, prospective et multicentrique, réalisée de janvier 2003 à décembre 2004, qui s'est intéressée aux facteurs qui conditionnent l'observance au traitement, et notamment l'impact des troubles psychiatriques. Elle porte sur 1860 malades atteints d'hépatite C chronique, traités par IFN α pégylé et ribavirine. Les malades inclus étaient âgés de 47 ± 12 ans, majoritairement des hommes (61%), avec 44% de toxicomanes (anciens 41 %, actuels 3 %). Parmi ces patients, 49% étaient traités dans un CHU, 32% dans un hôpital général et 19% chez un hépato-gastro-entérologue libéral. Ils étaient naïfs de traitement pour 72% d'entre eux [124].

Sur ces 1860 sujets, 403 (22%) souffraient déjà de troubles psychiatriques avant le début du traitement [125] :

- Trouble dépressif : 203 (11%)
- Trouble anxieux : 129 (7%)
- Trouble psychotique : 19 (1%)
- Trouble bipolaire : 8 (0,4%)
- Autres : 44

Seulement 60 % d'entre eux ont été évalués par un psychiatre avant le début du traitement.

Parmi ceux qui ne présentaient pas de troubles mentaux, 13 % avaient des antécédents psychiatriques notables tels qu'une dépression, une hospitalisation en milieu psychiatrique ou une tentative de suicide.

Au cours du traitement, plus de 60% des patients ont été affectés par des effets secondaires psychiatriques, avec une prévalence de ces manifestations plus élevée dans le groupe de sujets avec des troubles psychiatriques à l'initiation (78% versus 57%) [126]. Il a été rapporté 7 passages à l'acte suicidaire : 4 dans le groupe de patients souffrant de troubles mentaux au début de la thérapie et 3 dans le groupe n'en souffrant pas. Ces manifestations ont causé l'arrêt prématuré du traitement chez 16% des patients du groupe avec des troubles préexistants, versus 4% dans le groupe sans trouble au début de la thérapie.

D'autre part, les patients âgés [83] et les femmes, notamment celles ayant des antécédents de dépression, seraient plus susceptibles de développer des effets secondaires psychiatriques sous IFN α [122] [127]. Plus récemment, il a été mis en évidence que les troubles du sommeil à type d'insomnie, des événements de vie stressant et un entourage peu présent pourraient également favoriser leurs survenus [7].

Enfin, l'apparition d'un épisode psychiatrique lors d'une première thérapie par IFN α est susceptible de se manifester de nouveau en cas de réintroduction de la molécule, ce qui nécessitera une attention particulière [120].

Ainsi, il n'est pas possible de prédire la tolérance de l'IFN α pour un malade donné, les effets secondaires d'ordre mental peuvent aussi bien se développer chez des sujets sans antécédent psychiatrique que décompenser des troubles préexistants. Un dépistage précoce de la survenue de ces effets secondaires avec une prise en charge adaptée permettra la poursuite du traitement. L'existence d'antécédents psychiatriques ou de toxicomanie, ou la constatation de troubles mentaux avant la thérapie ne doit donc pas constituer une contre-indication aux injections d'IFN α , mais plutôt inciter à une plus grande vigilance [40].

3.4. Impact du traitement antiviral sur la qualité de vie des patients

Les patients infectés par le VHC présentent dans la majorité des cas peu ou pas de symptômes. C'est donc l'entrée en traitement qui va rendre concrète l'hépatite C, puisque la thérapie par IFN α entraîne de nombreux effets secondaires cliniques (en dehors des manifestations psychiatriques). Ces symptômes altèrent la qualité de vie et entraînent des difficultés dans la vie personnelle, professionnelle et sociale, ce qui pourrait expliquer l'apparition de troubles de l'humeur, et en particulier la dépression.

Dans deux études [111] [128], ces effets indésirables étaient responsables de diminution de posologie dans respectivement 32% et 42 % des cas, et d'arrêt thérapeutique dans 9.5% et 13% des cas. Ces arrêts prématurés sont un bon indicateur indirect des effets de l'IFN α sur la qualité de vie.

Après quelques semaines de traitement, l'asthénie, qui a un impact important sur l'état psychologique, est probablement l'effet secondaire le plus observé chez les patients traités par IFN α , puisqu'elle peut concerner jusqu'à 72 % des malades [129]. Une perte de poids (entre 3 et 5 kg) ainsi que des troubles du sommeil sont également fréquemment retrouvés. Or, selon les critères du DSM-V, la fatigue, la perte de poids et les troubles du sommeil regroupent déjà 3 des 5 symptômes requis pour le diagnostic d'une dépression.

D'autre part, les contraintes liées aux injections ne sont pas à négliger. Le syndrome pseudo-grippal qui peut survenir après l'injection d'IFN α et jusqu'à 48h après est souvent associée à une humeur dépressive [44]. Ce syndrome qui regroupe plusieurs symptômes et en particulier une grande fatigue est difficile à concilier avec l'activité professionnelle et la vie sociale, il est par conséquent très appréhendé par certains patients.

L'enquête HIS (Hépatites info service) réalisée auprès de 165 patients infectés par le VHC s'est intéressée aux difficultés du traitement par IFN α [130]. A l'aide d'un questionnaire accessible sur leur site internet ou via un numéro vert, ils ont listés les effets secondaires évoqués par la quasi-totalité (96%) des sujets de l'étude. Ces effets, aux conséquences souvent lourdes, physiquement et psychologiquement, sont résumés dans le Tableau 14. Ils ont conduit à un arrêt précoce du traitement pour 26% des participants, et 69.2% ont été en un arrêt maladie. De plus, les arrêts de travail peuvent avoir un impact non seulement sur les relations du patient avec son entourage professionnel mais également sur sa situation

financière. En fonction de leurs durées, ils entraînent parfois une chute des revenus et conduisent à un isolement social.

Effets indésirables	Fréquence (n = 114)
Fatigue	94%
Troubles du sommeil	68%
Douleurs articulaires	66%
Syndrome pseudo-grippal	66%
Amaigrissement	61%
Perte de cheveux	50%
Troubles sexuels	46%

Tableau 14 : Effets indésirables du traitement par IFN α rapportés dans l'enquête HIS, adapté de [130].

Une enquête de la DREES (Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) portant sur 3600 patients atteints d'hépatite C chronique a également montré, grâce à un auto-questionnaire, un retentissement plus marquée des effets indésirables du traitement par IFN α sur la vie quotidienne par rapport au sujet non traités [131] :

Difficultés de la vie quotidienne	Patients traités par IFN α	Patients non traités
Forte fatigue qui empêche d'agir comme avant	88.9 %	73.1%
Dégradation du moral	71.5%	63.5%
Diminution de la capacité à travailler	79%	58.9%
Dégradation des activités physiques	77.6%	55%
Incapacité à poursuivre les loisirs habituels	65.8%	43.6%
Dégradation de la vie sexuelle	61.6%	46%
Dégradation de la vie sociale	44.8%	37%

Tableau 15 : Perception des difficultés quotidiennes chez les patients atteints d'hépatite C chronique traités par IFN α ou non, adapté de [131].

Les malades traités redoutent d'autre part certaines complications rares du traitement par IFN α , comme l'apparition d'un dysfonctionnement thyroïdien, d'un diabète ou de certaines atteintes ophtalmiques [132]. Par ailleurs, l'échec de la thérapie antivirale est évidemment une réelle source d'anxiété pour les patients, puisque sans un traitement efficace, il y a risque d'évolution en cirrhose et cancer du foie.

L'impact des traitements sur la qualité de vie des malades a fait l'objet de nombreuses études depuis quelques années. Plusieurs questionnaires ont été mis au point pour sa mesure, le plus connu et utilisé étant le SF36 (The Short Form (36) Health Survey). Il s'agit d'une échelle comprenant 36 items évaluant 8 dimensions, dont la santé psychique, la vie et la relation avec les autres et la vitalité, qui vont permettre le calcul d'un score.

Dans une étude italienne, les scores obtenus à l'aide des échelles SF36 et NHP (Nottingham Health Profile) de 37 patients infectés par le VHC et traités par IFN α ont été comparés à ceux de 89 patients infectés non traités. Les résultats montrent une altération marquée de la qualité de vie due à la prise du traitement: six dimensions du SF36 sont aggravées, dont la santé psychique, ainsi que trois dimensions du NHP (énergie, isolement social et mobilité). Il est par ailleurs précisé que l'effet négatif du traitement est probablement combiné avec l'impact négatif de la découverte de la maladie [133]. Nous reviendrons sur cet aspect qui sera traité dans la partie suivante.

Le traitement par IFN α est donc difficile d'un point de vue psychologique pour les patients. La prise en charge doit être multidisciplinaire, avec une orientation vers un psychologue, une assistante sociale et les associations de patients afin d'éviter l'isolement [7]. Les équipes médicales et associatives, et surtout l'entourage proche ont un rôle important à jouer dans le soutien des malades traités pour leur hépatite C chronique.

3.5. Limites dans l'interprétation des études

L'appréciation des atteintes psychiatriques au cours du traitement par IFN α se heurte à plusieurs difficultés. Leurs prévalences sont très variables selon les études, surtout celles relatives à la dépression. Plusieurs explications sont possibles :

- les posologies et les durées de traitements par IFN α sont différentes entre les études.
- les critères d'exclusion ne sont pas les mêmes d'une étude à l'autre, en particulier ceux qui concernent les patients avec antécédents psychiatriques ou avec troubles liés à l'usage de substances (drogues, alcool).
- il n'existe pas encore d'échelle spécifique et validée pour le diagnostic des troubles de l'humeur sous IFN α , donc les outils d'évaluation utilisés varient entre les études: examen clinique non standardisé, réponses à des questionnaires seul ou avec un professionnel... Ces échelles sont conçues pour la mesure de l'intensité des troubles thymiques à l'aide d'un score continu, et considère le patient en souffrance lorsque le score dépasse un seuil critique. Elles sont ainsi de faible valeur descriptive et diagnostique pour ces troubles, et sont une source potentielle de biais dans l'estimation de la prévalence des manifestations psychiatriques chez les malades atteints du VHC [89].
- le diagnostic de syndrome dépressif pourrait être fait par excès. En effet, les symptômes neurovégétatifs induits par l'IFN α , tels qu'un ralentissement psychomoteur, les troubles du sommeil et de l'appétit sont souvent inclus sous forme d'items somatiques dans les échelles. Ces symptômes représentent une part importante du score final, et par conséquent il peut être majoré même en l'absence de dépression [7].
- la prévalence des symptômes maniaques pourrait être sous-estimée car il semblerait que la majorité des études se soit focalisée sur la symptomatologie dépressive, plus facilement identifiables par les patients et les professionnels [44].
- la présence d'un groupe contrôle avant le traitement n'est pas observée dans certaines analyses, ce qui ne permet donc pas de prendre en compte les troubles psychiatriques préexistants chez les patients infectés par le VHC, ainsi que l'impact psychologique de l'annonce du diagnostic d'hépatite C chronique.

Les résultats de ces études doivent donc être interprétés avec précaution. En 2008, l'AFSSAPS (actuelle ANSM) a effectué une mise au point sur l'évaluation et la prise en charge des troubles psychiatriques des patients traités par IFN α . Elle propose d'utiliser l'interrogatoire structuré du MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) [46], fondé sur la classification DSM qui définit des critères diagnostiques précis. C'est un outil ayant une bonne sensibilité et spécificité mais plus long et plus difficile à utiliser que les échelles, ce qui nécessite une formation particulière ou le recours à des spécialistes [118]. Le recours à un instrument pertinent pour le diagnostic de ces troubles psychiatriques est essentiel pour une prise en charge thérapeutique adaptée

3.6. Les autres molécules antivirales et les troubles psychiatriques

3.6.1. La ribavirine

Dans le traitement de l'hépatite C chronique, la ribavirine est toujours utilisée en association avec d'autres molécules, puisqu'elle est inefficace sur la réplication virale en monothérapie. Dans certains essais, lorsqu'elle est combinée avec l'IFN α , elle semble contribuer au développement de certains troubles psychiatriques, en particulier la dépression. Par exemple, Kraus et al. [99] ont noté une hausse de l'incidence des états dépressifs après l'ajout de la ribavirine, et Raison et al. [87] ont montré des prévalences plus élevées de la dépression chez des patients traités par de plus fortes doses de ribavirine. Dans une étude portant sur 912 patients infectés par le VHC, McHutchison et al. ont rapporté des épisodes dépressifs chez 11% des sujets du groupe traités par IFN α en monothérapie, versus 16% chez les sujets du groupe traités par IFN α combiné à la ribavirine [129].

Néanmoins, dans la majorité des études, son utilisation ne semble influencer ni la survenue, ni la gravité des troubles psychiatriques des patients traités par IFN α [134].

3.6.2. Les nouveaux antiviraux

L'arrivée des nouveaux traitements antiviraux sur le marché date de 2014, leur tolérance dans la vraie vie reste de ce fait encore incertaine. Dans les essais, les troubles mentaux observés sous IFN α étaient semblables à ceux déjà connus dans les protocoles antérieurs. En revanche,

dans les protocoles sans IFN α , il n'a pas été rapporté d'effets indésirables psychiatriques significatifs [7].

Ainsi, les troubles psychiatriques associés au traitement de l'hépatite C seront certainement amenés à disparaître avec l'utilisation de ces nouvelles molécules qu'il faut cependant encore apprendre à manier, surtout en ce qui concerne leurs effets indésirables.

Mais, cette problématique psychiatrique, empêchant une prise en charge optimale de l'infection, n'est pas pour autant sur le point d'être résolue. Bien que ces nouveaux antiviraux constituent une réelle chance d'écarter leurs survenues, l'hépatite C et les troubles mentaux semblent avoir d'autres liens que le traitement en lui-même.

4. Virus de l'hépatite C et troubles psychiatriques

L'infection par le VHC s'accompagne d'une prévalence élevée de manifestations psychiatriques, et ceci en dehors de tout traitement par IFN α . Les patients atteints d'une hépatite C chronique présentent fréquemment des troubles dépressifs, du sommeil, anxieux et cognitifs associés à une altération de leur qualité de vie [134]. L'observation de ces symptômes neuropsychiatriques suggère que le VHC pourrait être lui-même responsable de leurs survenues, par une action directe ou indirecte au niveau du SNC.

4.1. Imputabilité des troubles psychiatriques au VHC

De nombreuses études ont rapporté la présence de troubles psychiatriques chez les patients infectés par le VHC avant le début du traitement. Néanmoins, ces recherches présentent les mêmes caractéristiques que celles concernant l'IFN α , c'est-à-dire qu'il existe une grande hétérogénéité des méthodes d'évaluation utilisées et des patients étudiés (cirrhotique ou non, avec ou sans antécédent ...), ce qui a pour conséquence une variabilité des troubles mentaux et de leurs fréquences observées. La prévalence de ces manifestations reste cependant significativement supérieure à celle de la population générale dans la plupart des études.

4.1.1. Troubles dépressifs et anxieux

L'étude de Carta et al. [135] a évalué la fréquence des épisodes dépressifs entre 135 patients infectés par le VHC et 76 patients contaminés par le VHB, comparée à des groupes contrôles. Les sujets inclus n'ont pas été traités par IFN α , et n'avaient pas d'antécédents d'usage de drogue ou d'alcool. L'outil utilisé pour le diagnostic de dépression était le Composite International Diagnostic Interview (CIDI), qui est un entretien structuré conforme aux critères du DSM. Les résultats sont présentés dans le Tableau 16 :

	Dépression
Groupe atteint d'une hépatite chronique B (n=76)	17,1% (13/76)
Groupe contrôle (n=304)	13.8% (42/304)
Groupe atteint d'une hépatite chronique C (n=135)	32.6% (44/135)
Groupe contrôle (n=540)	12.8% (69/540)

Tableau 16 : Prévalence de la dépression des patients atteints d'une hépatite chronique B et C rapportées dans l'étude de Carta et al. [135].

Ainsi, Carta et al. ont constaté un risque augmenté de dépression chez les patients infectés par le VHC par rapport aux patients infectés par le VHB, indépendamment du traitement par IFN α ou de l'abus de substances.

De nombreuses autres études ont rapporté des troubles dépressifs et anxieux chez des patients atteints d'hépatite C chronique non traités par IFN α . L'observatoire CHEOBS, par exemple, retrouvait une dépression et une anxiété chez respectivement 11% et 7% des patients infectés par le VHC et au total, un sujet sur trois en attente de traitement souffrait d'un trouble psychiatrique [125]. Quelques autres prévalences sont présentées dans le Tableau 17 :

Auteurs	Année	Patients	Troubles dépressifs	Troubles anxieux	Outils
Gallegos-Orozco et al. [136]	2003	157	58.6%		SDS
Gohier et al. [85]	2003	71	24%		CIM 10 HDRS MADRS
Golden et al. [137]	2005	90	27.8%	24.4% (dont Trouble panique : 12.2%)	SCID*
Alavi et al. [105]	2012	163	36%	40%	MINI DASS-21**
Navinés et al. [138]	2012	500	18.2%	Anxiété généralisée : 7% Trouble panique : 5.8%	HADS SCID*
Stewart et al. [139]	2012	395	27%	41%	HADS

*SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders

**DASS: Depression, Anxiety and Stress Scale

Tableau 17 : Prévalences de dépression et d'anxiété chez les patients atteints d'hépatite C chronique non traités.

L'ensemble de ces résultats démontre que ces troubles psychiatriques peuvent être la conséquence d'un effet du VHC. De plus, il semble que la sévérité des troubles dépressifs et anxieux soit liée à la durée de l'infection par le virus [134].

4.1.2. Troubles du sommeil et fatigue

La fatigue est le symptôme psychiatrique le plus fréquemment rapporté chez les patients infectés par le VHC [140]. Elle se manifeste par une baisse de l'attention et de la concentration, ainsi qu'une diminution des performances physiques et constitue ainsi le principal facteur d'altération de la qualité de vie de ces patients. Sa prévalence varie entre les études mais reste bien supérieure à celle de la population générale et des sujets infectés par le VHB [141], elle serait comprise entre 50 et 67% des patients atteints d'hépatite C chronique, avec des cas de fatigue sévère retentissant sur les activités sociales et professionnelles [142].

La DREES, à l'aide d'un auto-questionnaire, a enquêté sur les conditions de vie de 3600 patients atteints d'hépatite C chronique traités et non traités. Elle a mis en évidence que les difficultés les plus lourdement ressenties par les patients non traités sont celles liées à la fatigue, citées par environ 7 sujets sur 10. D'autre part, plus de la moitié de ces patients ont rapporté une dégradation de leur moral et de leurs activités physiques, ainsi qu'une diminution de leur capacité de travail [131].

Dans une étude rétrospective portant sur 1614 patients avec une infection par le VHC, la fatigue était présente pour 53% d'entre eux, alors qu'elle n'était que de 1% chez les 412 sujets sains du groupe contrôle [143]. Dans la majorité des cas, les patients ayant une réponse virale soutenue présentent une amélioration significative de la fatigue. Par ailleurs, un âge supérieur à 50 ans, être seule et de sexe féminin sont considérés comme des facteurs prédictifs de survenue de ce symptôme. En revanche, la fatigue n'est ni liée au degré d'atteinte hépatique, ni à la charge virale ou le génotype.

Les troubles du sommeil touchent environ 60% des patients souffrant d'hépatite C chronique non traités [144]. Heeren et al. [145] ont révélé des troubles du sommeil et du rythme circadien chez 25 femmes contaminées par le VHC en comparant par actigraphie leurs cycles du sommeil et d'éveil avec ceux de 22 femmes non infectées. L'actigraphie est une méthode non invasive, les enregistrements se font par un Actigraph® porté au poignet ou à la cheville. Les femmes ayant le VHC ont été contaminées par transfusion plusieurs décennies auparavant, et n'avaient aucun antécédent psychiatrique ou de trouble lié à l'usage de substance. Après cinq jours de mesure, les chercheurs ont constaté chez ces femmes des

troubles du sommeil, une fatigue, des scores élevés de dépression associés à une altération de la qualité de vie par rapport aux femmes non exposées au VHC. Les résultats de l'actigraphie montraient un sommeil de mauvaise qualité ainsi qu'une augmentation de l'activité nocturne et une somnolence durant la journée, suggérant une altération de l'architecture du sommeil.

Selon Shouval [146], cette perturbation pourrait être la cause des fluctuations de l'humeur, de l'accroissement de l'irritabilité, de la dépression et de l'anxiété ou encore de la baisse de la concentration, du déficit de l'attention et de l'altération de la mémoire.

4.1.3. Troubles cognitifs

Des troubles cognitifs chez des patients porteurs du VHC et naïfs de traitement sont décrits dans de nombreuses études, avec une fréquence comprise entre 30 et 40% [147]. Il s'agit essentiellement de ralentissement psychomoteur, de déficit attentionnel, de difficulté de concentration et d'une altération de la mémoire de travail, qui sont la cause de la plainte fréquente de ces patients de « brouillard cérébral ». Une relation entre le VHC et un dysfonctionnement des fonctions exécutives a également été montrée, notamment la flexibilité mentale et l'inhibition [140]. Ce sont ces fonctions qui permettent l'organisation de la pensée, la planification et la résolution de problèmes.

Les premières recherches sur les dysfonctions neurocognitives liées au VHC considéraient qu'elles étaient la conséquence de l'encéphalopathie hépatique chez les patients atteints de cirrhose [148]. Depuis, plusieurs études ont révélé des troubles cognitifs chez des patients infectés par le VHC non traités quel que soit le stade de fibrose [149], et peuvent survenir chez des malades sans antécédent psychiatrique ou de trouble lié à l'usage de substance [150] [151]. Néanmoins, la fatigue et la dépression semblent être dans certains cas prédictives de dysfonctions cognitives [152] [153].

Par ailleurs, il a été montré que l'éradication du virus permettait une amélioration des troubles cognitifs [154] [155].

Le Tableau 18 présente quelques études dans lesquelles un lien entre le VHC et les troubles cognitifs a été démontré :

Auteurs	Année	Patients	Troubles cognitifs observés
Forton et al. [154]	2002	27 patients infectés par le VHC avec une fibrose modéré (VHC+) <i>versus</i> 16 patients traités avec succès (VHC-) <i>versus</i> 29 sujets sains	Ralentissement psychomoteur et difficulté de concentration chez les patients VHC+ par rapport aux 2 autres groupes. Pas de différence significative entre le groupe VHC- et les sujets sains.
Mc Andrews et al. [149]	2005	37 patients infectés par le VHC (VHC+) <i>versus</i> 42 sujets sains	Déficit de l'attention, de la mémoire, de l'apprentissage et ralentissement psychomoteur chez les sujets VHC+ par rapport aux sujets sains.
Bieliauskas et al. [156]	2006	100 patients infectés par le VHC	44% des patients ont présenté des troubles cognitifs, en particulier un déficit de la mémoire, de l'apprentissage et des fonctions exécutives.
Fontana et al. [152]	2007	201 patients infectés par le VHC, dont 76 au stade de cirrhose	33% des patients ont présenté des troubles cognitifs, en particulier une altération de la mémoire de travail et de la mémoire verbale, sans lien avec le degré d'atteinte hépatique.
Quarantini et al. [157]	2009	33 patients infectés par le VHC (VHC+) <i>versus</i> 22 patients infectés par le VHB (VHB+)	Altération de la mémoire de travail (visuo-spatial) chez les sujets VHC+ par rapport aux sujets VHB+ .
Huckans et al. [151]	2009	24 patients infectés par le VHC sans antécédent de trouble lié à une substance (VHC+/TLS-) <i>versus</i> 39 patients avec antécédent (VHC+/TLS+) <i>versus</i> 56 sujets sains	Troubles des fonctions exécutives (flexibilité mentale), déficit de l'attention et difficultés d'apprentissage chez les sujets VHC+/TLS- par rapport au sujet VHC+/TLS+ .
Lowry et al. [150]	2010	20 femmes infectées par le VHC (VHC+) <i>versus</i> 9 sujets sains	Altération de la mémoire et de l'attention chez les sujets VHC+ par rapport aux sujets sains.

Tableau 18 : Troubles cognitifs observés dans les études portant sur des patients atteints d'hépatite chronique C non traités par IFN α .

Ainsi, une relation entre le VHC et les troubles psychiatriques semble bien exister, outre les effets secondaires de l'IFN α et l'existence de comorbidités psychiatriques et addictives. Plusieurs mécanismes peuvent potentiellement rendre compte de ces manifestations observées chez les patients atteints d'hépatite C chronique : une action directe ou indirecte du virus sur le SNC, la production d'une cryoglobulinémie mixte et d'autre part, les répercussions psychologiques de l'annonce du diagnostic de l'infection.

4.2. Mécanisme d'action du VHC sur le système nerveux central

4.2.1. Le VHC : un virus neurotrope ?

Bien que le VHC soit principalement hépatotrope, il est capable de se répliquer en dehors des hépatocytes puisqu'il a également un tropisme pour les cellules dendritiques, les lymphocytes B et T et les cellules de la lignée monocytaire. L'hépatite C chronique n'est pas qu'une maladie hépatique, les nombreuses manifestations extra-hépatiques qui l'accompagnent telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, rénales, les atteintes dermatologiques et ophtalmiques font qu'elle peut être considérée comme une maladie systémique.

Différentes observations montrent que le VHC pourrait également affecter le SNC des patients, et s'y répliquer activement (à un faible niveau), même à un stade peu évolué de la maladie [158] [159]. C'est d'ailleurs le cas d'autres virus appartenant à la famille des *Flaviviridae* : les virus du Nil occidental, de la dengue, de la fièvre jaune et de l'encéphalite à tiques sont connus pour être neurotropes [160].

Dans un premier temps, certains auteurs ont émis l'hypothèse que le VHC serait capable d'atteindre le cerveau par les cellules microgliales et s'y répliquer [161]. L'autopsie du tissu cérébral de patients infectés par le VHC a effectivement révélé la présence du virus dans les cellules microgliales et en plus faible quantité dans les astrocytes [160]. Ce sont des cellules gliales retrouvées dans le SNC qui forment l'environnement du neurone, elles proviennent des monocytes ayant quitté le sang pour pénétrer dans le cerveau. Or, les monocytes peuvent être infectés par le VHC. Les cellules microgliales constituent la principale défense immunitaire intracérébrale puisqu'elles peuvent s'activer et se transformer en macrophages en cas de lésions du tissu nerveux.

De nombreuses autres études ont retrouvé des séquences du génome du VHC dans le liquide céphalo-rachidien et le tissu cérébral de personnes atteintes d'hépatite C chronique [150] [162] [163].

D'autre part, d'après Fletcher et al., les cellules endothéliales présentes dans la barrière hémato-encéphalique (BHE) exprimeraient à leurs surfaces des récepteurs fonctionnels (LDLR, CD81, claudine 1, occludine et SR-B1) qui permettent l'entrée et la répllication du VHC [158].

Ainsi, il semble bien que le virus de l'hépatite C atteigne le système nerveux central, ce qui pourrait engendrer les symptômes neuropsychiatriques. Néanmoins, le mécanisme par lequel il les provoque n'est pas élucidé. Différentes actions semblent possibles : une action directe neurotoxique, une altération des voies métaboliques des cellules infectées, l'effet des cytokines pro-inflammatoires ou une influence sur les neurotransmissions monaminergiques.

4.2.2. Neurotoxicité du VHC

Les protéines du VHC, en particulier la protéine de capsid (protéine C), pourraient avoir un effet neurotoxique direct. La protéine C possède un grand nombre d'activités fonctionnelles en plus de former la capsid. Elle est capable de moduler certaines voies de signalisation cellulaire, induire une apoptose et semble participer au processus de cancérisation (transformation de la cellule) [164]. Certains auteurs décrivent également une suppression de l'autophagie neuronale [165], une altération des fonctions mitochondriales avec une augmentation de la production d'espèces réactives oxygénée (stress oxydatif) [166] et une activation prolongée des récepteurs TLR2 et des protéines kinases ERK [167], qui pourraient expliquer une possible neurotoxicité du VHC.

Par ailleurs, il a été démontré que le VHC pourrait induire une apoptose des cellules endothéliales de la BHE, entraînant un changement de la perméabilité de ces cellules, puis l'activation des cellules microgliales et donc la diffusion des cytokines pro-inflammatoires dans le SNC [140].

4.2.3. Altération du métabolisme cérébral

Des altérations de différentes structures du cerveau chez les patients infectés par le VHC, notamment le cortex préfrontal (siège de certaines fonctions cognitives comme le langage, la mémoire de travail, le raisonnement, et plus généralement les fonctions exécutives), les noyaux gris centraux (contrôle de la motricité et des mouvements volontaires) et la substance blanche (propagation des informations dans le système nerveux) ont été montrées par imagerie [153].

La spectroscopie par résonance magnétique a été utilisée dans diverses études afin de détecter d'éventuelles anomalies au niveau du SNC. Quatre marqueurs sont recherchés : la choline (marqueur des membranes), le N-Acetyl-Aspartate (marqueur de souffrance ou de mort neuronale), la créatine (marqueur de densité cellulaire) et le myo-inositol (retrouvé dans le tissu glial). La première étude ayant montré des altérations du métabolisme cérébral des sujets atteints d'hépatite C chronique à un stade modéré est celle de Forton et al. [168] en 2001, qui a détecté un rapport choline/créatine élevé dans la substance blanche et les noyaux gris centraux de ces patients. Ce résultat n'était pas retrouvé chez les sujets infectés par le VHB et chez les sujets sains. De plus, la hausse du rapport choline/créatine chez les patients porteurs du virus était corrélée à la sévérité des troubles cognitifs observés (difficultés de concentration et déficit de la mémoire de travail), alors que les patients guéris avaient des résultats équivalents à ceux des sujets sains. Par ailleurs, le rapport myo-inositol/créatine dans le groupe de patients infectés par le VHC était significativement plus élevé que dans le groupe de sujets sains [169].

Bokemeyer a également constaté dans son étude portant sur 53 sujets atteints d'hépatite C chronique modérée avec des symptômes neuropsychiatriques, des concentrations en choline et myo-inositol dans les noyaux gris centraux significativement plus élevées que chez les 23 sujets sains [170].

D'autre part, Weissenborn et al. ont noté une baisse du rapport NAA/créatine dans le cortex des patients infectés par le VHC et souffrant de troubles cognitifs, dépressifs et anxieux [153]. De même, une baisse de la concentration en NAA ainsi qu'une augmentation de la concentration en choline dans la substance blanche des patients infectés par le VHC par rapport à celles des sujets sains sont retrouvées dans les observations de Mc Andrews et al. [149].

Ces observations indiquent une atteinte du SNC et l'activation des cellules microgliales : le VHC provoquerait ainsi une neuro-inflammation, et/ou un changement dans les systèmes de neurotransmission, ce qui pourrait générer les troubles psychiatriques.

4.2.4. Neuro-inflammation et effet sur les neurotransmissions

L'infection par le VHC entraîne l'activation du système immunitaire afin d'éliminer les cellules infectées et diminuer la réplication du virus. La première ligne de défense repose sur l'action des neutrophiles, des macrophages et des cellules Natural Killer, puis survient ensuite l'immunité spécifique d'antigènes. De grandes quantités de cytokines, notamment les interleukines IL-1, IL-6 et IL-8 ainsi que le TNF α , sont produites durant la réponse immunitaire.

L'hépatite C chronique est ainsi associée à une inflammation centrale et périphérique. En effet, les patients infectés par le VHC présentent des concentrations significativement plus élevées de cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau par rapport à des personnes non atteintes [171]. L'activation des cellules microgliales due à l'infection entraînent la libération de l'IL-8 et du TNF α [172], qui pourraient être liées à l'apparition des troubles mentaux. En périphérie, une activation chronique du système immunitaire induit une forte production d'IL-1, IL-6 et de TNF α . Or, nous avons vu précédemment que ces cytokines pouvaient intervenir au niveau central, en particulier sur les transmissions monoaminergiques, et que l'augmentation de leurs concentrations était corrélée à la survenue de troubles de l'humeur. Par ailleurs, des concentrations élevées d'IL-6 associées à une altération de la mémoire, un déficit de l'attention et des fonctions exécutives chez des patients infectés ont été décrits [173].

L'hypothèse d'une action du VHC au niveau des systèmes de transmission monoaminergiques a été soutenue par les observations de Weissenborn et al.. Ces chercheurs ont effectivement rapporté une altération des systèmes sérotoninergique et dopaminergique chez les patients souffrant d'hépatite C chronique, avec en parallèle une augmentation des scores de dépression et d'anxiété. De plus, l'administration de l'ondansétron, qui est une molécule antagoniste des récepteurs sérotoninergiques utilisée comme anti-émétique, a permis de réduire les scores de fatigue et de dépression, ce qui renforce cette hypothèse [174]. Diverses études ont également mis en évidence une diminution de la densité des neurones à sérotonine et dopamine par tomographie d'émission monophotonique, chez les patients infectés par le VHC et atteints de troubles psychiatriques [175].

La réponse immunitaire du sujet infecté par le VHC a ainsi sa part de responsabilité dans l'apparition des troubles psychiatriques, avec l'action des cytokines pro-inflammatoires. Cette interaction chronique entre le virus et le système immunitaire est également à l'origine de certaines manifestations extra-hépatiques, en particulier la production d'une cryoglobulinémie mixte dont l'asthénie est un symptôme clinique très fréquent.

4.3. Les cryoglobulinémies mixtes (CM)

Les CM sont les atteintes extra-hépatiques les plus fréquemment retrouvées chez les patients infectés par le VHC. Le lien entre le virus et les CM a été mis en évidence dans de très nombreuses études prospectives, les CM étaient présentes avec une fréquence allant de 36 à 55% chez les patients infectés. Il s'agit dans 20 à 65% des cas d'une CM de type II, et dans 35 à 80% des cas d'une CM de type III (classification de Brouet). A l'inverse, 55 à 95% des sujets avec une CM symptomatique présentent des anticorps anti-VHC dans leur sérum [143].

4.3.1. Physiopathologie

L'infection par le VHC (l'antigène) entraîne la production de nombreux anticorps (ou immunoglobulines) par les lymphocytes B dirigés contre les protéines virales afin de neutraliser le virus, il s'agit de la réponse immunitaire humorale.

L'interaction entre la protéine E2 de l'enveloppe du virus avec la protéine membranaire CD81 exprimée par les lymphocytes B pourrait amener à une stimulation antigénique chronique, avec prolifération lymphocytaire B clonale et production d'IgM à activité facteur rhumatoïde (IgM-FR). Ainsi, il se forme des cryoglobulines, c'est-à-dire des complexes immuns constitués de particules virales associées aux anticorps IgG spécifiques anti-VHC, et qui sont reliés par les IgM-FR [176]. Ces cryoglobulines sont présentes dans le sang, et ont la particularité de précipiter à froid, et de se solubiliser à nouveau au réchauffement.

Il s'agit donc d'une maladie auto-immune. Les CM de type II associent une immunoglobuline monoclonale à des immunoglobulines polyclonales (le plus souvent IgM avec une activité de type FR et IgG polyclonales), alors que les CM de type III associent des IgM et IgG polyclonales [143].

4.3.2. Symptômes cliniques

La majorité des patients souffrant d'une CM sont cliniquement asymptomatiques [25]. Dans environ un quart des cas, la production en excès de cryoglobulines entraîne une inflammation de la paroi des petits vaisseaux sanguins, réduisant progressivement leurs calibres, ce qui entraîne un défaut d'irrigation des tissus. L'ensemble de ce mécanisme est la vascularite cryoglobulinémique.

Les manifestations cliniques vont d'atteintes cutanées (purpura) et rhumatismales (arthralgies) à des atteintes beaucoup plus sévères comme la glomérulonéphrite membrano-proliférative, une polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice, ou touchant le SNC, qui se traduit par des convulsions, une encéphalopathie voire une vascularite cérébrale avec infarctus [143].

Les CM sont également caractérisés par une asthénie, et peuvent conduire à des altérations des fonctions supérieures telles que des troubles de l'attention, des fonctions exécutives et de constructions visuo-spatiales [177].

La vascularite semble être plus fréquente lorsque l'infection est ancienne et chez les patients âgés. Quant au génotype et à la charge virale, aucun lien n'a été démontré avec la production des cryoglobulines [176].

Une réponse virologique soutenue au traitement antiviral permet généralement d'obtenir une guérison complète et prolongée des vascularites cryoglobulinémiques et des symptômes qui l'accompagnent [143].

Au delà des troubles psychiatriques provoqués par le VHC lui-même par diverses actions au niveau du SNC, il est nécessaire de prendre en compte l'impact psychologique du diagnostic d'hépatite C chronique.

4.4. Impact psychologique du diagnostic d'hépatite C

4.4.1. Représentations de l'hépatite C dans la population générale

L'hépatite C semble être une pathologie mal connue de la population générale. En effet, sa confusion avec l'hépatite B, son étouffement par le VIH, le manque d'information sur les modes de contaminations et l'histoire naturelle, puis le fait qu'il y ait peu ou pas de symptômes et la lente mise en place d'une politique de réduction des risques la rendent peu préoccupante par rapport à d'autres maladies.

L'enquête de SOS hépatites en 2013 a évalué les connaissances des hépatites par 1000 français [178]. Elle révèle qu'ils n'ont effectivement pas le sentiment d'être bien informés au sujet des hépatites pour la majorité d'entre eux : seuls 20% des sujets interrogés se sentent bien informés, alors que 61% se considèrent assez mal informés et 19% très mal informés.

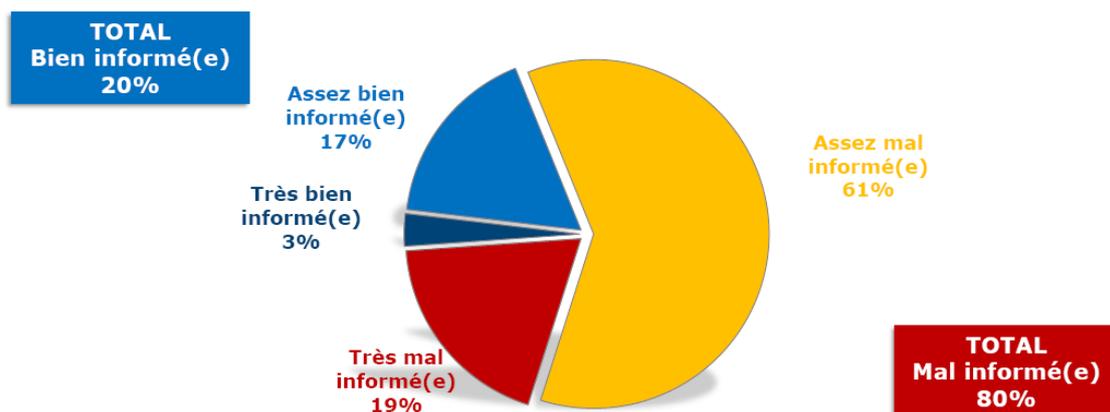


Figure 7 : Sentiment d'information sur les hépatites : résultats de l'enquête SOS hépatites [178].

Par exemple, pour plus de la moitié des personnes interrogées, les rapports sexuels non protégés sont considérés à tort comme des modes de transmission importants et il est possible de se faire vacciner contre l'hépatite C (confusion avec le VIH et le VHB). D'autre part, 46% pensent qu'il est impossible d'avoir une hépatite C sans s'en apercevoir et 70% estiment que le traitement devait être pris à vie (confusion avec le VIH).

Ce manque d'information était déjà retrouvé dans l'étude menée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) en 2008 et les données issues de Sida Info Service Association [7].

Par conséquent, lorsque les hépatites sont proposées parmi une liste de maladies, elles apparaissent nettement moins redoutées qu'un cancer, la maladie d'Alzheimer ou le SIDA.

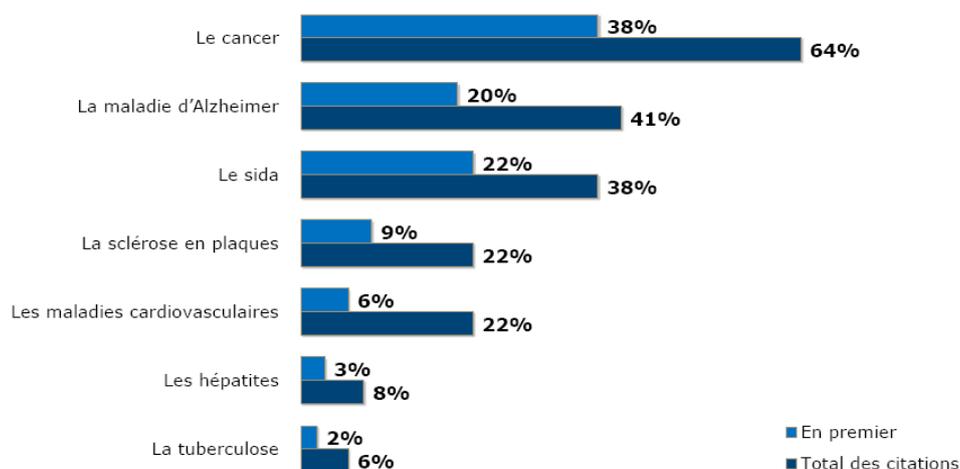


Figure 8 : Maladies les plus redoutées par les français : résultats de l'enquête SOS hépatites [178].

De plus, l'hépatite C reste principalement associée pour la population générale aux injections de drogues, ainsi le risque de contamination est considéré comme relativement faible.

Néanmoins, l'infection par le VHC est perçue comme une affection grave par la majorité des français (95%). L'évolution possible de l'hépatite C chronique vers une cirrhose ou un CHC est effectivement bien connue (environ 2/3 de la population générale).

Enfin, l'infection par le VHC véhicule une image négative, puisqu'elle est souvent associée par le grand public à la toxicomanie [179], l'alcoolisme et le VIH.

4.4.2. Circonstances de découverte

En France, à partir des pôles de référence, il a pu être recueilli entre 2001 et 2007 les circonstances de découverte de la séropositivité pour le VHC :

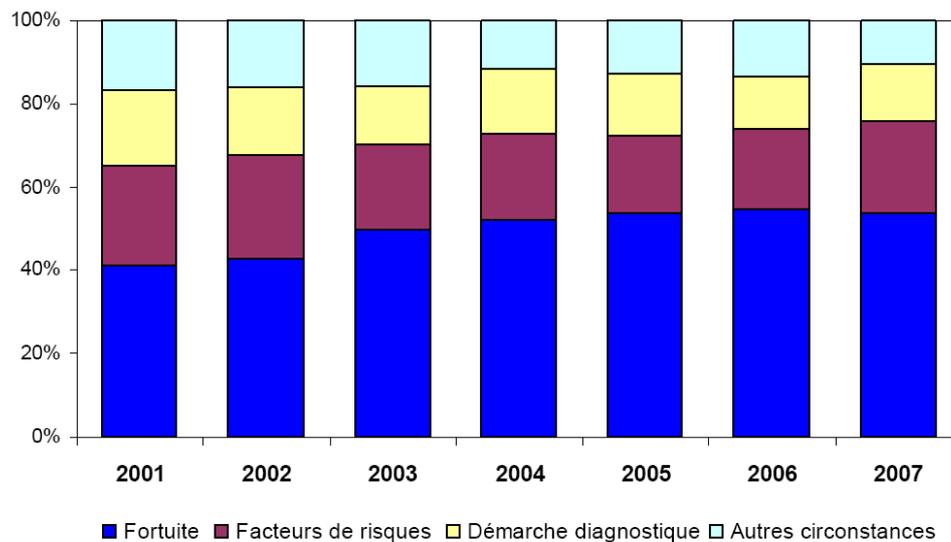


Figure 9 : Circonstances de découverte de la sérologie VHC des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite C au sein des pôles de référence, d'après [180].

L'hépatite C étant généralement asymptomatique, la découverte est fortuite dans plus d'un tiers des cas (bilan de santé, don de sang, bilan pré-transfusionnel, grossesse). Dans les autres cas, le dépistage est réalisé sur un facteur de risque (toxicomanie), lors d'une démarche diagnostique (anomalies de la biologie hépatique) ou bien du fait de symptômes (asthénie, bilan d'une cirrhose ou d'un CHC), donc parfois tardivement.

La demande de dépistage d'une infection par le VHC est donc rarement une démarche personnelle, ainsi l'annonce du diagnostic d'hépatite C sera inattendue chez une grande majorité de patients.

4.4.3. Impact de l'annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic d'hépatite C est considérée comme un événement anxigène majeur selon l'étude de Constant et al. [181], en particulier chez les femmes. Ils ont comparé, à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA), le stress engendré par la découverte du VHC par rapport à quatre autres événements considérés comme anxigènes (déménagement, licenciement, divorce, décès) ainsi que la gravité perçue de l'hépatite C par rapport à quatre maladies chroniques (sida, cancer, diabète, hypertension artérielle). L'EVA est une échelle d'auto-évaluation, il s'agit d'une réglette de 10 cm graduée en mm, dont le zéro correspond

dans ce cas au minimum de stress ou de gravité perçue, et le dix au maximum. Les moyennes des résultats obtenus chez 185 patients infectés par le VHC sont présentées sur la Figure 10 :

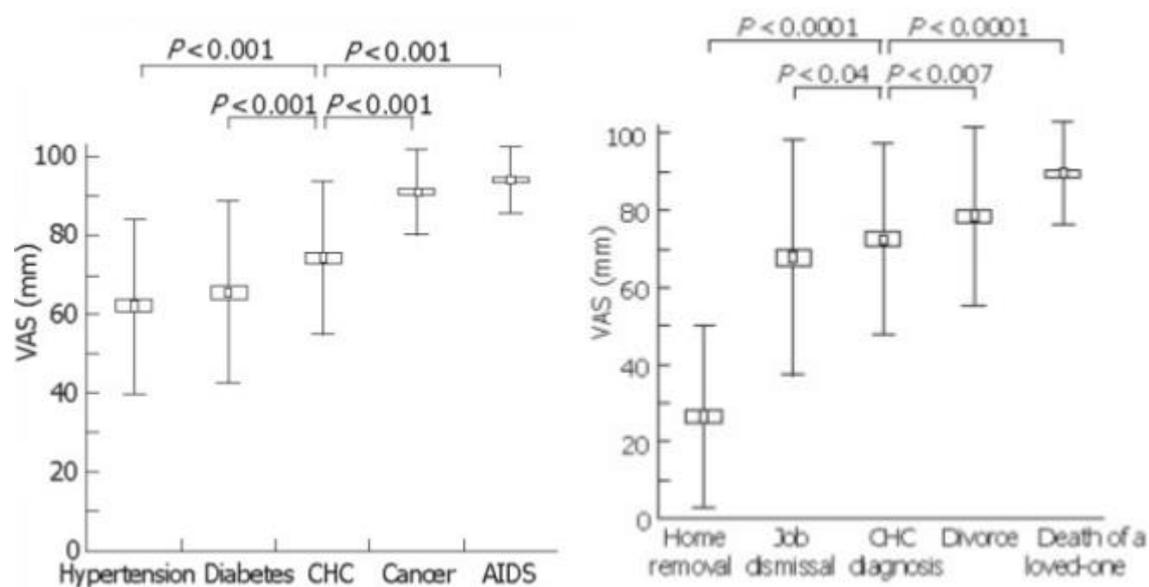


Figure 10 : Comparaison du stress engendré par la découverte de l'infection par le VHC et de la gravité perçue de l'hépatite C par rapport à d'autres événements anxigènes et d'autres maladies chroniques, d'après [181].

Cette découverte semble être ainsi moins anxigène qu'un décès ou un divorce, mais bien plus qu'un déménagement ou un licenciement. D'autre part, l'hépatite C est perçue comme une pathologie plus grave que le diabète et l'hypertension artérielle, atteignant 74/100 mm sur l'échelle visuelle. La perception de la gravité de la maladie diffère selon l'origine culturelle, l'éducation et l'environnement socio-professionnel des patients. En revanche, la gravité pouvait être ressentie même en l'absence de lésions histologiques hépatiques significatives.

L'annonce du diagnostic d'hépatite C représente donc un stress psychologique non négligeable, qui peut altérer la qualité de vie et entraîner des manifestations psychiatriques, notamment des troubles anxieux et dépressifs, ou les amplifier chez des sujets déjà vulnérables. L'impact négatif de la connaissance du diagnostic sur la qualité de vie avait déjà été mis en évidence dans l'étude de Rodger et al. [182] qui avait comparé les résultats au SF36 des patients connaissant leur statut ou qui l'ignoraient à ceux de la population générale. Des différences significatives étaient observées pour sept des huit dimensions du questionnaire.

Par ailleurs, la manière dont est présentée la pathologie par les professionnels de santé ainsi que l'information médicale donnée influencent significativement la perception de la maladie [183]. Dans l'enquête de la DREES par exemple, l'annonce avait été faite par courrier et par téléphone pour respectivement 15% et 3% des patients [131], ce qui n'est donc pas en adéquation avec la gravité de la maladie. De plus, la découverte de l'infection par le VHC peut engendrer de nombreuses interrogations : la transmission, l'évolution de la maladie, la prise en charge ... [184].

Selon Constant et al., il existerait deux attitudes chez les patients en réponse à cette situation : soit rechercher activement des informations, soit éviter toute référence à la maladie. Pour la grande majorité des patients infectés par le VHC, c'est la recherche active d'informations qui semble être la réponse la plus fréquente. De nombreuses sources sont disponibles : médecin généraliste, spécialiste, presse, télévision, internet, brochure du ministère, association de malades ... La gravité perçue était moins importante chez les patients informés par des hépatologues, ainsi que chez les patients diplômés du secondaire. En revanche, cette perception était plus sévère chez les patients informés par internet, et chez les patients en recherche active d'informations, surtout chez les femmes et les personnes anxieuses [183].

Le spécialiste s'avère être le professionnel le plus adapté pour les diverses interrogations du patient. Cependant, des études révèlent un délai de consultation pouvant parfois atteindre plus de deux mois (10% des cas) [131], et montrent que certains patients ne se rendent pas au rendez-vous avec le spécialiste, par crainte de la ponction biopsie hépatique et/ou du traitement (10% des cas) [185].

L'impact psychique de l'annonce du diagnostic d'hépatite C est ainsi un élément important à considérer, il peut contribuer à la survenue de troubles anxieux et dépressifs, et ce d'autant plus lorsque l'annonce n'est pas réalisée lors d'un entretien spécialisé. En outre, la découverte d'une maladie chronique est un facteur de risque pour le développement de troubles dépressifs. Ce lien a été souligné dans l'étude de Katon [186], qui révèle une prévalence plus élevée de dépression chez les patients atteints de maladie chronique par rapport à la population générale.

Une fois le diagnostic établi, le patient va devoir apprendre à vivre avec le virus, mais également subir son état de porteur du VHC devant ses proches, son milieu social et professionnel, ainsi que dans le domaine médical.

4.4.4. Stigmatisation et difficultés sociales liés au diagnostic

Les patients dont l'infection par le VHC vient d'être diagnostiquée éprouvent différents types de sentiments :

- L'injustice : surtout pour les patients dont le mode de contamination est la transfusion sanguine.
- La honte et la culpabilité : principalement les patients qui ont été contaminés par l'usage de drogues.

Ils doivent ainsi revenir sur leur passé.

- Et la peur : de transmettre, des examens, du traitement, d'une guérison incertaine, des complications ...

Etre atteint d'une hépatite C est difficile à avouer pour les patients. Beaucoup la dissimulent auprès de leur famille et en société par crainte d'être rejetés et du changement du regard des autres, et souffrent ainsi en silence. En effet, l'hépatite C est une maladie très stigmatisée puisqu'on la confond avec l'infection par le VIH, et qu'on l'associe largement à la toxicomanie, puis dans une moindre mesure à l'alcoolisme et à une infection sexuellement transmissible [187]. Des études rapportent une stigmatisation de la part de l'entourage proche (famille, partenaire), du grand public, mais également des professionnels de santé [188]. D'ailleurs, selon l'enquête de Moore [189], il semble que c'est dans les établissements de soins que les patients souffrent le plus de la stigmatisation: difficultés de communication avec le médecin, manque de disponibilité, écoute insuffisante, sentiment d'être jugés ...

Dans l'enquête portant sur les adhérents de l'association « SOS hépatite » [184], 57% des patients ont déclaré avoir été victime de stigmatisation, et ce, sans rapport avec le mode de contamination. D'autre part, l'enquête met en évidence une discrimination liée au VHC : 77% des malades ayant voulu souscrire un contrat d'assurance pour un crédit avait obtenu une réponse négative. Des refus de prêt bancaire et une ségrégation dans le milieu professionnel

ont également été rapportés. Il en résulte, entre autres, des difficultés financières, à faire des projets et à se sentir utile. De plus, ces discriminations étaient constatées bien que pour la plupart des patients, l'hépatite était minime ou modérée.

La conséquence de toutes ces contraintes peut conduire à un sentiment d'abandon et un isolement social, pouvant engendrer des symptômes neuropsychiatriques. La stigmatisation aurait un impact direct sur la santé mentale, une relation a été mise en évidence entre le poids de la stigmatisation perçue et la gravité des troubles anxieux et dépressifs développés par les patients [188].

4.4.5. Impact de la maladie dans la vie quotidienne

Comme nous l'avons vu précédemment, l'infection par le VHC entraîne une grande fatigue, jugée très invalidante, qui est ressentie par les patients comme l'une des difficultés les plus lourdes [131]. Cette asthénie, associée à des troubles cognitifs et dépressifs, peut être elle aussi responsable de la dégradation de la vie sociale et du repli, et renforcer l'isolement qui existait déjà après la découverte de la maladie. Les tâches quotidiennes deviennent difficiles et sont source de détresse psychologique [7].

Le diagnostic d'hépatite C provoque également des modifications des habitudes de vie. Par exemple, en dehors de l'arrêt ou la diminution de la consommation d'alcool, de tabac et/ou de drogues, 58% des patients rapportent avoir modifié leur vie sexuelle : diminution de la libido, baisse de la fréquence des rapports ... Ceci s'explique surtout par la peur de contaminer leur partenaire, et contribue à impacter la vie affective du patient. D'autre part, près de la moitié des malades entament spontanément un régime alimentaire, principalement pauvre en graisses, et excluent des aliments considérés mauvais pour le foie comme le chocolat, les œufs et les fruits de mer, alors qu'il n'y a pourtant aucune recommandation scientifique [7].

La décision de traiter ou non a lieu généralement après le constat des lésions au niveau du foie. La ponction biopsie hépatique est un important sujet d'angoisse pour les patients [185], non seulement pour le geste en lui-même mais aussi pour les résultats qu'elle va donner, puisqu'elle permet de répondre à la question sur le stade de la maladie. La mise en œuvre du traitement va également tenir compte de la motivation du patient, qui va dépendre en partie de sa situation. En effet, l'accès au traitement est difficile pour les usagers de drogues et les

personnes en situation de précarité. Dans l'enquête Coquelicot portant sur les représentations de l'hépatite C chez les usagers de drogues [190], une partie d'entre eux se sentaient exclus de l'accès au traitement, car ils sont souvent perçus par les médecins comme peu observants. Par ailleurs, l'accès à un logement doit être facilité afin de favoriser le suivi du traitement [7].

Le traitement antiviral (dans le cas de la bithérapie pégylé) est également très contraignant avec ses effets indésirables, et va altérer encore plus la qualité de vie des patients. Dans la plupart des cas, la qualité de vie est améliorée en cas de guérison à la fin de la thérapie. Néanmoins, certains patients développent des épisodes dépressifs et maniaques plusieurs mois après la fin du traitement. En effet, l'infection par le VHC peut avoir des séquelles : regard des autres différents, rupture conjugale, changement d'emploi, nouveau départ ...

4.4.6. Qualité de vie des patients infectés par le VHC

L'ensemble des études au sujet de la qualité de vie des patients vivant avec le VHC montre qu'elle est altérée par rapport à la population générale. Selon l'OMS, la qualité de vie est « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». Elle regroupe ainsi la santé physique, l'état psychologique, le niveau d'indépendance, les relations sociales, les croyances personnelles et la relation avec son environnement [7]. Sa mesure chez les patients doit donc prendre en compte l'impact de l'hépatite C sur ses dimensions physiques et mentales, ainsi que le retentissement de l'infection dans sa vie familiale, intime, sociale et professionnelle. A l'heure actuelle, il n'y a pas de questionnaire évaluant spécifiquement la qualité de vie des sujets atteints d'une hépatite C, car certaines dimensions pertinentes n'y sont pas incluses. En effet, la stigmatisation, la dysfonction sexuelle, la toxicomanie, l'instabilité émotionnelle, la co-infection VIH/VHC ou encore la résilience (item sur la capacité à faire face : efforts fournis, faire des projets ...) sont des points qui ne sont pas toujours abordés dans les instruments de mesure [190]. L'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) soutient le développement de ce type de questionnaire.

Dans les études, les instruments utilisés sont le SF36 (Short Form Health Survey 36), le HQLQ (Hepatitis Quality of Life Questionnaire), le CLDQ (Chronic Liver Disease

Questionnaire), le LDQOL36 (Liver Disease Quality of Life Questionnaire) et le LDSI (Liver Disease Symptom Index).

Quel que soit l'outil d'évaluation utilisé, les études rapportent une diminution significative des capacités physiques et psychiques des malades infectés par le VHC, même en l'absence de lésions hépatiques, par rapport aux sujets sains ou atteints d'hépatite B [191]. Ces altérations sont accentuées pendant le traitement antiviral. Cette baisse de la qualité de vie s'expliquerait principalement par la perception qu'ont les malades de l'hépatite C puisqu'en général, l'infection est asymptomatique. La connaissance du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire joue également un rôle important.

Dans l'enquête de Desmorat et al. [191], le SF36 a été administré à des patients infectés par le VHC et naïfs de traitement. Les réponses mettent en évidence que les scores concernant la santé psychique et l'activité physique sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes et que les patients de moins de 45 ans ont des scores inférieurs pour la santé perçue par rapport aux patients de plus de 45 ans.

Dans une revue de la littérature [192], il a été identifié 15 études portant sur la qualité de vie des patients infectés par le VHC mesurée par le SF36, et dont les résultats ont été comparés à des sujets sains. La différence entre les scores obtenus pour chaque dimension du SF36 des sujets infectés et des sujets sains a été calculée :

Author	Ref #	N	SF-36 Scales									
			Physical Function	Role Physical	Bodily Pain	General Health	Vitality	Social Function	Role Emotional	Mental Health	MCS	PCS
Cordoba	5	160	-9	-22	-16	-17	-10	-5	0	1	-	-
McHutchison	8	912	-1.5	-3.8	-0.8	-4.1	-4.5	-2.1	-0.6	-0.6	-	-
Hussain	9	220	-10	-18	-14	-20	-11	-9	-14	-15	-5	-5
Kramer	10	200	-7	-19	-7	-9	-11	-15	-16	-12	-	-
Gifford	11	462	-	-	-	-	-	-	-	-	-20.3	-12.7
Bini	12	260	-24.6	-46	-30.2	-25	-22	-39	-44.8	-11.3	-	-
Foster	13	116	-13.2	-34.5	-13.7	-26	-15.7	-25.8	-26.1	-16	-	-
Bayliss	14	157	-9.6	-23.7	-10.9	-19.1	-17.5	-7.6	-11	-4.3	-	-
Gallegos-Orozco	15	157	-14.2	-15.6	-3.5	-27.2	-14.6	-3.0	-10.0	-2.3	-	-
Dalgard	16	199	-14	-30	-29	-32	-24	-48	-61	-34	-	-
Fleming	17	299	-4.5	-23.6	-16.3	-15.2	-17.9	-11.1	-19.4	-12.9	-7	-6.6
Pojoga	18	102	-8.4	-1.7	-	-8.7	-5.3	-3	-1.8	-8.6	-	-
Hunt	19	31	-10	-25	-22	-25	-15	-12	0	-8	-	-
Miller	20	95	-5.1	-17.3	-8.2	-22.5	-14.2	-62	-32	-13.7	-	-
Paterson	28	163	-5	-2	0	-1.8	-2	0	-1	-2	-	-
Weighted Mean →			-7.0	-15.8	-9.0	-12.6	-10.1	-11.9	-13.0	-7.2	-12.8	-9.11
Median →			-9.3	-20.5	-13.7	-19.6	-14.4	-10.0	-12.5	-10.0	-7	-6.6

Tableau 19 : Différence entre les scores obtenus au SF36 des sujets infectés par le VHC et des sujets sains dans 15 études, d'après [192].

Ainsi, ce tableau montre que la dimension la plus touchée par l'infection est celle concernant les limitations dues à l'activité physique (Role Physical : - 15.8 points) dans les tâches quotidiennes. Viennent ensuite les limitations dues à l'état psychique (Role Emotional : - 13 points), suivies par la santé perçue (General Health : - 12.6 points).

L'altération de la qualité de vie au cours de l'hépatite C chronique est également appréciée par les études qui montrent une amélioration des scores chez les patients ayant une réponse virologique soutenue au traitement [175]. Par exemple, à l'aide du SF36, McHutchinson et al. ont rapporté chez 912 patients une normalisation des scores dans la plupart des domaines de qualité de vie pour ceux ayant une RVS, alors qu'il n'y avait pas d'amélioration chez les non-répondeurs [193]. C'est la raison pour laquelle les indications du traitement antiviral se sont élargies pour certains patients sans tenir compte du stade de fibrose [25].

Le VHC est ainsi responsable, par ses effets au niveau du SNC mais aussi par tout ce qu'il représente pour le patient et pour la population générale, de manifestations psychiatriques. L'hépatite C a un impact sur la psychologie du malade car au-delà de ses symptômes et de son traitement, elle retentit sur sa vie sociale, professionnelle, familiale et intime. Ceci rend sa prise en charge complexe puisque ces retentissements ne sont pas toujours pris en considération par les professionnels de santé qui se focalisent sur le biomédical, ce qui peut exclure un traitement antiviral optimal. L'isolement social et le rejet ont largement été étudiés par les organismes de santé et de prévention, publics et associatifs pour les patients infectés par le VIH mais assez peu pour le VHC [7].

Une prise en charge globale des patients incluant les proches, l'amélioration des connaissances sur l'hépatite C dans la population générale ainsi que la lutte contre la stigmatisation pourrait ainsi freiner la survenue de troubles psychiatriques chez les patients infectés par le virus.

Cependant, une altération de la qualité de vie et des troubles mentaux ont été démontrés chez des patients infectés par le VHC même en l'absence de la connaissance de la séropositivité [182]. Ceci introduit le rôle des comorbidités, en particulier la toxicomanie, ainsi que la précarité.

5. Hépatite C, addictions et comorbidités psychiatriques

Le VHC a une distribution très inégale dans la population et touche plus particulièrement des patients ayant des problèmes psychiatriques, addictifs et sociaux. Les nombreuses études sur ce sujet trouvent en effet une prévalence de l'hépatite C plus élevée chez les usagers de drogues et les consommateurs excessifs d'alcool, en milieu psychiatrique, ainsi qu'en population carcérale et chez les personnes en situation de précarité. Les troubles psychiatriques et addictifs ainsi que les difficultés sociales rencontrées chez ces patients sont souvent intriquées entre eux. Ils sont sous évalués et empêchent une prise en charge optimale puisqu'ils influencent nettement l'observance et l'adhésion aux soins [194].

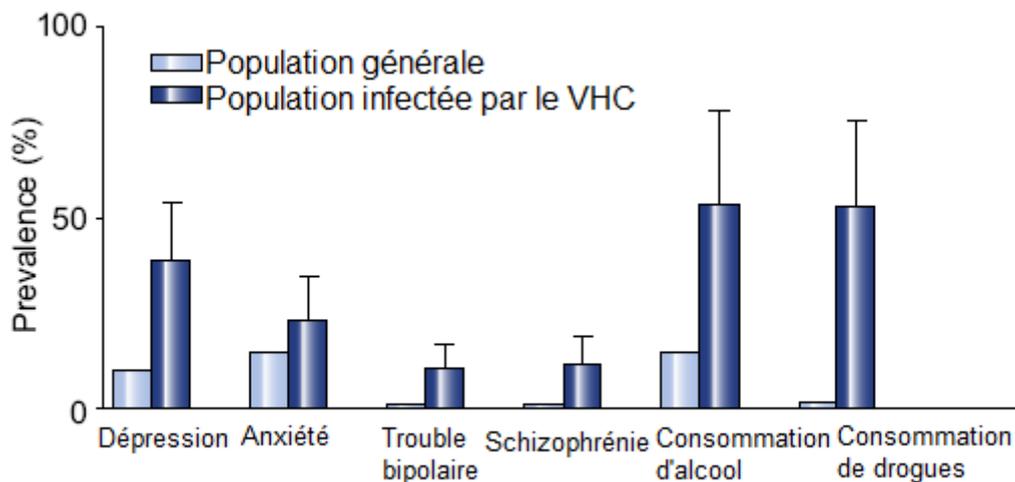


Figure 11 : Prévalence des troubles psychiatriques et de consommation d'alcool et de drogues dans la population générale et dans la population infectée par le VHC, d'après [134].

5.1. Epidémiologie du VHC

5.1.1. Prévalence du VHC en milieu psychiatrique

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C touche un peu moins de 0.9 % de la population générale en France, mais sa prévalence dans la population psychiatrique est de l'ordre de 6 à 7 % [44]. Aux Etats-Unis, environ 1.8% de la population est atteinte d'une hépatite C chronique, et la prévalence est 4 à 9 fois plus élevée en milieu psychiatrique (8-18%) [195]. Ces observations sont retrouvées partout dans le monde :

Auteur et année	Pays	Prévalence du VHC dans la population générale	Nombre de sujets étudiés	Prévalence du VHC en milieu psychiatrique
Kakisi et al, 2009	Grèce	0.05%	793	74 soit 9.33%
Rifai et al, 2006	Etats-Unis	1.8%	3470	443 soit 12.76%
Nakamura et al, 2004	Japon	1.5%	1193	109 soit 9.13%
Dinwiddie et al, 2003	Etats-Unis	1.8%	1566	133 soit 8.49%
Rosenberg et al, 2001, 2003	Etats-Unis	1.8%	668	120 soit 17.96%
Eveillard et al, 1999	France	0.84%	1200	72 soit 6%
Cividini et al, 1997	Italie	1.5%	1180	79 soit 6.69%
Chang et al, 1993	Taiwan	1%	2315	275 soit 11.87%

Tableau 20 : Prévalence du VHC en milieu psychiatrique dans le monde, adapté de [195].

Dans l'enquête de l'InVS portant sur l'estimation de la prévalence des anticorps anti-VHC en France métropolitaine, les personnes ayant séjourné pendant 3 mois ou plus dans un service psychiatrique avaient une prévalence des anticorps anti-VHC plus importante (3.17%) que celles n'y ayant jamais résidé (0.79%) [16].

Une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a été effectuée dans un hôpital psychiatrique en 2009, à Erstein dans le Bas-Rhin. Elle a relevé que sur 237 patients hospitalisés à temps plein ou en hôpital de jour, 75 % présentaient des facteurs de risque d'infection par le VHC (usage vie entière de substances psychoactives par voie intraveineuse ou intranasale, rapports non protégés, piercing/tatouage, précarité, incarcération ...). Au total, 3 % des patients étaient infectés par le VHC, soit 3-4 fois plus que la population générale [196].

D'autre part, la prévalence du VHC varie selon la pathologie mentale. En effet, elle est plus importante chez les patients qui souffrent de schizophrénie ou de troubles bipolaires. Cette prévalence a été estimée à 8.2% et 7.5% dans respectivement deux analyses portant sur 98 et 1074 schizophrènes [197] [198]. Matthews et al. ont évalué rétrospectivement 325 410 vétérans américains sur le risque relatif d'être infecté par le VHC en fonction de l'existence

ou non d'antécédents de troubles bipolaires ou d'usage de drogues [199]. Les résultats ont montré que le risque relatif d'être séropositif au VHC pour les patients ayant présenté des troubles bipolaires (sans antécédent d'abus de substances) était effectivement plus important que pour les patients du groupe contrôle (vétérans sans trouble bipolaire ni d'usage de drogues). Ces auteurs recommandent ainsi un dépistage systématique du VHC pour les patients souffrant de trouble bipolaire ou de schizophrénie.

Dans l'ensemble des études réalisées en milieu psychiatrique, les sujets infectés par le VHC sont fréquemment des usagers de drogues, anciens ou actuels. La promiscuité de ces patients dans les institutions psychiatriques, avec une possible contamination par le partage de matériel d'injection, de rasoirs, de brosses à dents ainsi que par des pratiques sexuelles à haut risque pourrait expliquer la prévalence élevée du VHC dans ces populations.

Les sujets souffrant de troubles mentaux ont donc un risque plus important d'être contaminé par le VHC par rapport à la population générale.

5.1.2. Prévalence du VHC chez les usagers de drogues

Les usagers de drogues par voie intraveineuse (partage de la seringue et/ou le matériel de préparation des injections) et intranasale (partage de la paille) constituent la population la plus à risque vis-à-vis de l'infection par le VHC, en France et dans le monde. La prévalence du virus varie entre 30 et 98% selon les études [134]. A l'échelle mondiale, elle est évaluée à 51% [200]. En France, elle a été estimée à 44% par l'enquête Coquelicot de 2011, à partir d'un échantillon aléatoire de 1568 usagers de drogues recrutés dans des structures spécialisées de cinq agglomérations (Bordeaux, Lille, Marseille, Paris et Strasbourg) et de deux départements (Seine-Saint-Denis et Seine-et-Marne) [22]. Cette prévalence variait selon l'âge et l'agglomération. L'échantillon se composait majoritairement d'hommes, avec une moyenne d'âge de 39 ans et dont une grande partie était en situation précaire. Ils consommaient principalement du crack (33%), de la cocaïne (28%) et de l'héroïne (19%).

La séroprévalence reste élevée dans cette population, bien qu'elle fût de 60% en 2007. En France, la politique de réduction des risques (mise en vente libre des seringues, traitements de substitution aux opiacés et création et développement des CAARUD : Centre d'Accueil et

d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour les Usagers de Drogues) a eu un impact important sur la réduction de la transmission du VIH, mais beaucoup moins pour le VHC [201].

Les usagers de drogues représentent ainsi le principal « réservoir » de contamination. Dans le monde, 90% des nouvelles infections par le VHC seraient liées à la drogue par le partage du matériel d'injection souillé [202]. De plus, l'accès au traitement pour cette population est difficile. En effet, les drogues en elles-mêmes n'agissent pas directement sur l'évolution de l'hépatite ; mais la vie déstructurée, la précarité et certains troubles psychiatriques qui sont souvent associées à leurs usages peuvent empêcher une bonne observance thérapeutique. Dans l'enquête Coquelicot, presque la moitié des usagers de drogues ne vivaient ni chez eux, ni chez un conjoint, ni chez leurs parents (18% d'entre eux vivaient dans un squat ou dans la rue). Par ailleurs, 57% des consommateurs de drogues ont connu un épisode d'incarcération au cours de leur vie [22].

5.1.3. Prévalence du VHC chez les consommateurs d'alcool

L'infection par le VHC est fréquente chez les sujets ayant une consommation excessive d'alcool. Cette consommation peut être excessive au quotidien, c'est-à-dire qu'elle dépasse 30 g/jour chez l'homme et 20 g/jour chez la femme quel que soit le type d'alcool, ou ponctuellement, dépassant 40 grammes [7]. Toutes les études ont trouvé une séroprévalence plus élevée du VHC chez ces sujets que dans la population générale, variant de 8 à 45% [203]. En France, dans l'enquête de l'InVS de 2004, cette prévalence était de 8.7% pour les personnes ayant effectué une cure de sevrage pour une consommation excessive de cette substance [16].

Cette consommation abusive constitue un facteur de mauvais pronostic de l'hépatite C, et conduit à une moins bonne tolérance et observance au traitement. L'alcool est connue pour être hépatotoxique et joue un rôle aggravant dans la maladie. Dans un premier temps, l'élimination spontanée du VHC après contamination est plus faible chez les usagers excessifs par rapport à ceux qui ne le sont pas [204]. Dans un second temps, l'abus d'alcool est responsable d'une progression plus rapide de la fibrose hépatique, ce qui par conséquent augmente le risque de cirrhose, de décompensation, de carcinome hépatocellulaire et de décès

[203]. Son usage en excès représente ainsi la conduite addictive la plus dangereuse en terme de pronostic, nécessitant une prise en charge spécialisée. Un dépistage systématique dans cette population est également recommandé.

D'autre part, une forte consommation d'alcool peut être elle-même associée à l'usage d'autres substances psychoactives, de conduites sexuelles à risques, de problèmes d'ordre social ainsi qu'à des troubles psychiatriques, cognitifs et des comportements suicidaires.

5.1.4. Prévalence du VHC en population carcérale

La prévalence du VHC chez les sujets adultes détenus en 2010 a été estimée à 4.8% selon l'enquête Prévacar, soit presque 6 fois plus que dans la population générale [23]. Dans les prisons françaises, la situation est équivalente à celle des autres pays, c'est-à-dire qu'il existe une forte prévalence du VHC, pouvant atteindre 30%, et surtout une grande proportion d'usagers de drogues [205]. En France, selon le rapport de la commission d'enquête du Sénat publié en 2000, 58% des usagers de drogues seraient incarcérés chaque année, directement liés aux trafics des stupéfiants ou indirectement liés à l'usage ou à l'obtention de drogues (vols...) [23].

Par ailleurs, des séroconversions VHC par des conduites à risques pendant l'incarcération, telles que l'usage de drogues, les pratiques sexuelles à haut risque de contamination, le partage de matériel et liées aux activités de piercing, de tatouage et de coiffure ont été mises en évidence. Un dépistage à l'entrée et à la sortie de prison est donc recommandé, ainsi qu'un renforcement de la mise en œuvre du traitement antiviral.

Les personnes détenues apparaissent comme une population vulnérable, dans laquelle les addictions (alcool, drogues), les troubles psychiatriques et le suicide, les infections virales et les catégories sociales défavorisées (avec problèmes de logement, d'emploi et de couverture sociale) y sont surreprésentés, avant même l'incarcération. Ces difficultés préalables à l'emprisonnement peuvent être amplifiées par la détention [206].

5.1.5. Prévalence du VHC chez les personnes en situation de précarité

En France, l'infection par le VHC est trois fois plus fréquente chez les sujets en situation de précarité selon l'enquête de l'InVS de 2004 [16]. En effet, le fait de bénéficier de la Couverture Médicale Universelle complémentaire (CMUc) ou de l'Aide médicale de l'État (AME) sont considérées comme étant des facteurs de risque d'être infecté par le VHC (Tableau 21). Ces mêmes facteurs sont retrouvés en Italie, en plus d'un déficit de soutien familial et social [207].

Caractéristiques	Prévalence des anti-VHC en population métropolitaine âgée de 18 à 80 ans %	IC95 % de la prévalence des anti-VHC en population métropolitaine âgée de 18 à 80 ans
Activité professionnelle		
Oui	0,45	(0,25-0,78)
Non	1,36	(0,98-1,90)
Catégorie professionnelle (actuelle ou dernière en date)		
Agriculteurs	0,05	(0,01-0,39)
Cadres et professions intellectuelles	0,55	(0,29-1,06)
Employés	0,64	(0,36-1,13)
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	0,87	(0,22-3,38)
Professions intermédiaires	0,89	(0,44-1,79)
Ouvriers	1,44	(0,90-2,31)
Niveau d'études		
Niveau baccalauréat ou plus	0,45	(0,28-0,73)
Niveau inférieur au baccalauréat	1,17	(0,84-1,62)
Statut professionnel		
Étudiants, recherche 1 ^{er} emploi, formation professionnelle en cours	0,06	(0,02-0,20)
En activité professionnelle	0,45	(0,25-0,78)
Au chômage	1,12	(0,70-1,79)
Retraité	1,35	(0,76-2,38)
Au foyer	2,27	(0,95-5,34)
Bénéficiaires d'allocations spécifiques, de contrats aidés	2,62	(1,24-5,44)
Adhésion à une mutuelle complémentaire		
Oui	0,65	(0,46-0,91)
Non	2,04	(1,44-2,88)
Bénéficiaires de la CMUC (statut vérifié en CPAM)		
Oui	2,49	(1,90-3,27)
Non	0,74	(0,53-1,03)

Tableau 21 : Estimation de la prévalence des anticorps anti-VHC selon des caractéristiques socioprofessionnelles et le type de prise en charge financière des soins de santé pour la population de France métropolitaine, d'après [16].

On retrouve des prévalences plus élevées chez les personnes sans activité professionnelle, les ouvriers, les personnes ayant un niveau d'études inférieur au baccalauréat, les personnes au chômage et les bénéficiaires d'allocations spécifiques ou de contrats aidés ainsi que de la couverture maladie universelle complémentaire. La prévalence du VHC varie selon le niveau

de ressources puisqu'elle est environ trois fois plus faible chez les personnes qui déclarent avoir une mutuelle complémentaire (ce qui indique des ressources financières suffisantes).

Chez les personnes en situation de précarité, des comportements à risque de transmission ont été mis en évidence, ainsi que des difficultés d'accès aux soins et de suivi. En effet, certaines attitudes qui peuvent nuire à la santé sont très socialement marquées, en particulier la consommation d'alcool et de drogues, et le traitement est inaccessible aux personnes aux revenus faibles ou modérés sans couverture maladie. Dans ces populations, des troubles mentaux liés à ces difficultés sont également récurrents : états dépressifs, troubles du sommeil, tentatives de suicides, manies, schizophrénies ... [208].

Les usagers de drogues en situation de précarité présentent souvent d'importantes vulnérabilités sociales et sont exposés à un risque de contamination particulièrement élevé par les pratiques d'injection. Dans l'enquête de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) sur les CAARUD en 2012 [209], il a été montré que les personnes fréquentant ces structures vivaient souvent dans des situations sociales précaires. L'âge moyen des usagers était de 35.9 ans, sans abris ou vivant en squat pour 27% d'entre eux. La moitié des moins de 25 ans connaissaient des conditions de vie très dégradées, parfois sans ressource légale ou officielle, et sans affiliation à la Sécurité Sociale.

Ainsi, par rapport à la population générale, les usagers de drogues et d'alcool, les personnes détenues et en situation de précarité, qui sont tous plus fortement touchés par le VHC, ont un risque nettement élevé d'être atteint de troubles psychiatriques. Les liens entre les problèmes addictifs, sociaux et mentaux sont nombreux et complexes : causes, conséquences, coexistence ...? Bien qu'il n'existe pas d'explications claires à cette problématique, aucun de ces facteurs de comorbidités n'est à négliger pour une bonne observance au traitement.

5.2. Les comorbidités psychiatriques et addictives

5.2.1. Définition et étiologie de la comorbidité

La première définition de la comorbidité a été proposée par l'OMS en 1995 : il s'agit de la « co-occurrence chez la même personne d'un trouble lié à la consommation d'une substance psychoactive et d'un autre trouble psychiatrique ». Elle est également retrouvée sous le terme de double diagnostic (dual disorder), de troubles concomitants ou co-occurents (co-occurring disorder).

Les usagers de drogues et d'alcool, populations dans lesquelles il existe une forte prévalence du VHC, présentent ainsi fréquemment des troubles mentaux. Il s'agit le plus souvent de troubles de l'humeur (dépression, manie, troubles bipolaires), anxieux et psychotiques (schizophrénie). A l'inverse, les conduites addictives sont fréquentes chez les patients présentant des troubles psychiatriques. Se pose alors la question sur l'origine des troubles psychiatriques chez les patients atteints d'HCC contaminés par l'usage de drogues : est-ce leurs usages, souvent associés à la consommation d'alcool, qui génèrent ces troubles, ou à l'inverse, les pathologies mentales sont-elles préexistantes à la consommation de substances psychoactives ? Plusieurs hypothèses ont été envisagées [210] :

- 1) Les patients atteints de troubles psychiatriques ont des troubles addictifs : c'est la théorie de l'automédication. Les substances psychoactives sont prises pour soulager une souffrance psychique, c'est-à-dire aider à gérer les troubles anxieux ou de l'humeur (dysphorie, faible estime de soi, somnolence, attaque de panique...) qui affectent l'individu. Les troubles mentaux sont apparus ainsi les premiers, et sont considérés comme des facteurs de vulnérabilité des addictions.
- 2) Les patients souffrant d'addictions ont des troubles psychiatriques. Ces troubles sont la conséquence des effets pharmacologiques néfastes de la consommation de substances ou leur sevrage (psychoses liées à la consommation répétée de cocaïne). Les troubles liés à une substance sont reconnus dans le manuel diagnostique des troubles mentaux.

- 3) Il existe une « vulnérabilité commune » à ces deux troubles chez certains individus, qui les prédisposent à développer un trouble psychiatrique autant qu'un trouble lié à une substance. Il peut s'agir des caractéristiques de la personne (recherche de sensations fortes, personnalité anxieuse ...), de prédisposition génétique et de facteurs environnementaux (dysfonctionnement familiaux, éducation, niveau socio-économique bas ...). D'autre part, le stress pourrait également jouer un rôle dans la genèse de ces deux troubles. En situation de stress chronique, le cortisol est sécrété en concentration plus ou moins anormalement élevée selon les individus. Or, par ses effets sur le système nerveux central, elle agit sur la santé mentale et augmente la sensibilité du cerveau à certaines substances psychoactives, ce qui favorise l'émergence de comportements addictifs [211].
- 4) La co-occurrence entre les pathologies mentales et addictives qui sont deux troubles très fréquents (alcoolodépendance, dépression ...) est fortuite. Ces troubles peuvent persister en l'absence de l'autre.

Les études sont contradictoires. Les premiers résultats étaient en faveur de la seconde hypothèse selon laquelle les troubles psychiatriques sont induits par l'usage de substances psychoactives [212]. Mais il a été montré par la suite que chez les personnes souffrant de troubles de l'anxiété et de l'humeur, en particulier la dépression et les états maniaques, l'usage de substances psychoactives afin de soulager ces troubles est fréquent. Dans certains cas, l'ordre d'apparition des troubles n'est pas toujours évident à établir. Quoi qu'il en soit, lorsque ces deux troubles sont présents, l'un d'entre eux maintient ou exacerbe l'autre, ce qui implique une prise en charge simultanée [210].

5.2.2. Prévalence de la comorbidité

La co-occurrence entre les conduites addictives et les pathologies mentales a une prévalence importante, allant jusqu'à 50% [194]. Ce taux varie selon les études, dû à l'hétérogénéité des populations observées, des critères diagnostics retenus et de la région ou du pays étudiés. Peu d'études sont disponibles en Europe, la plupart des chiffres de prévalences sont obtenus à partir d'étude américaine. Par ailleurs, cette comorbidité est souvent sous estimée et mal diagnostiquée, du fait d'un clivage entre les systèmes de soins psychiatriques et addictologiques.

Néanmoins, il ressort systématiquement que les usagers de drogues et d'alcool présentent, plus que la population générale, des troubles psychiatriques, alors que les malades souffrant de pathologies mentales sont plus consommateurs de substances psychoactives. En effet, ceci avait été mis en évidence dès les années 1990 sur une étude portant sur plus de 20 000 américains, qui montrait que la prévalence au cours de la vie de la co-occurrence d'un trouble mental et lié à l'usage de substances était de 29% [212]. Cette prévalence était plus importante chez les patients schizophrènes et bipolaires, avec respectivement un risque six et cinq fois plus élevé d'usage de drogues par rapport à la population générale. Cette étude soutient la théorie des troubles psychiatriques secondaires à l'usage de substances psychoactives, avec notamment le constat d'un risque de dépression après l'apparition de l'alcoolisme plus élevé que le risque d'alcoolisme après la dépression. Depuis, les comorbidités ont fait l'objet de nombreuses études. Les données internationales révèlent de forte prévalence de troubles dépressifs, anxieux et psychotiques parmi ces consommateurs. Certains auteurs mentionnent également des « personnalités limites », caractérisées notamment par une instabilité émotionnelle, des comportements impulsifs et des relations instables [213].

5.2.2.1. *Etude NESARC [214]*

La National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) est une étude américaine sur plus de 40 000 sujets, conduite par le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) et le National Institutes of Health (NIH) en deux vagues : 2001-2002 et 2004-2005. Il s'agit de la première étude à se focaliser sur la question de la comorbidité et en mesurer la prévalence, grâce à l'utilisation du questionnaire AUDADIS-IV (Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule – DSM IV-Version), afin d'obtenir un diagnostic sur la vie. Elle distingue ainsi les troubles psychiatriques indépendants, c'est-à-dire préexistants (hypothèse 1) de ceux induits par une substance, donc secondaires (hypothèse 2). Les troubles psychiatriques étudiés étaient principalement les troubles de l'humeur (dépression, (hypo)manie) et les troubles anxieux selon les critères du DSM-IV. La cocaïne, les opiacés et surtout l'alcool faisaient partie des substances recherchées.

Les résultats de l'étude montrent une très faible proportion de troubles psychiatriques induits par la consommation de substances psychoactives par rapport à ceux étant préexistants chez les sujets présentant cette comorbidité. En effet, 1% des sujets consommateurs de substances souffrent de troubles de l'humeur induits, alors que 19.6% ont des troubles de l'humeur indépendants (dont 14.5% de dépression). Ces résultats sont également comparables pour les troubles anxieux. Par ailleurs, les troubles psychiatriques préexistants à l'usage de substances psychoactives qui sont associés à de plus fortes prévalences de conduites addictives sont les épisodes (hypo)maniaques (Tableau 22).

Prévalence de l'addiction	Dépression	Manie	Hypomanie	Trouble panique avec agoraphobie	Phobie sociale	Trouble anxieux généralisé
Usage d'alcool	16.4%	23.7%	24%	18.8%	13%	14.8%
Usage de drogue	6.6%	12%	7.4%	10.5%	5.5%	8%

Tableau 22 : Comorbidité addictive sur l'année de sujets souffrants de troubles de l'humeur et anxieux indépendants, adapté de [214].

Ainsi, l'observation de l'ensemble des résultats de l'étude conduit à renforcer l'hypothèse selon laquelle les troubles psychiatriques existent avant l'usage de substances psychoactives. Néanmoins, elle souligne également que cet ordre d'apparition varie selon le trouble de l'humeur et certaines caractéristiques du sujet, en particulier l'âge de survenue de la pathologie mentale.

5.2.2.2. *La National Survey on Drug Use and Health [215]*

La National Survey on Drug Use and Health est une enquête sur la population américaine, réalisée chaque année par la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Dans les résultats de l'année 2012, la prévalence de l'usage de substances selon l'existence ou non d'une pathologie mentale a été estimée et présentée de la manière suivante:

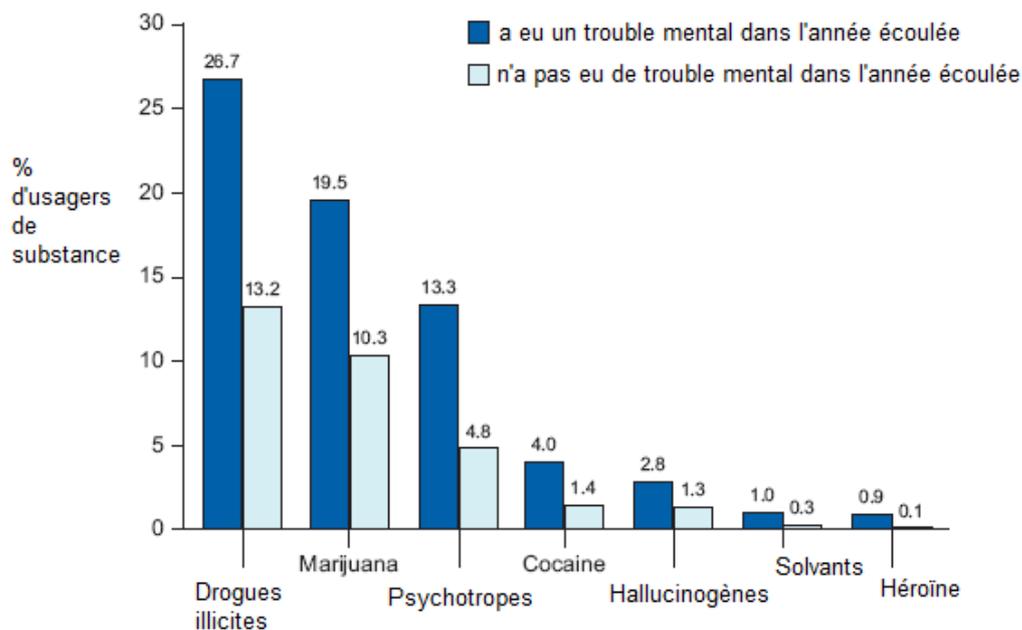


Figure 12 : Comparatif de la prévalence de l'usage de substances psychoactives entre les sujets souffrant de troubles mentaux et les sujets sains de plus de 18 ans sur l'année 2012, d'après [215].

Cette Figure montre que les sujets ayant eu un trouble mental dans l'année 2012 avaient une prévalence deux fois plus élevée d'usage de substances psychoactives que ceux n'ayant pas de pathologie psychiatrique. Ce constat est similaire pour presque tous les types de substances.

Parmi les 43.7 millions d'adultes ayant souffert d'un trouble psychiatrique dans l'année 2012, 19.2% avaient un diagnostic d'usage de drogues ou d'alcool (en comparaison, chez les adultes sans trouble mental, seulement 6.4% présentaient ce diagnostic). A l'inverse, parmi les 20.7 millions usagers de substances psychoactives en 2012, 40.7% avaient une pathologie mentale (en comparaison, chez les adultes non usagers de substances psychoactives, 16.5% souffraient d'un trouble mental).

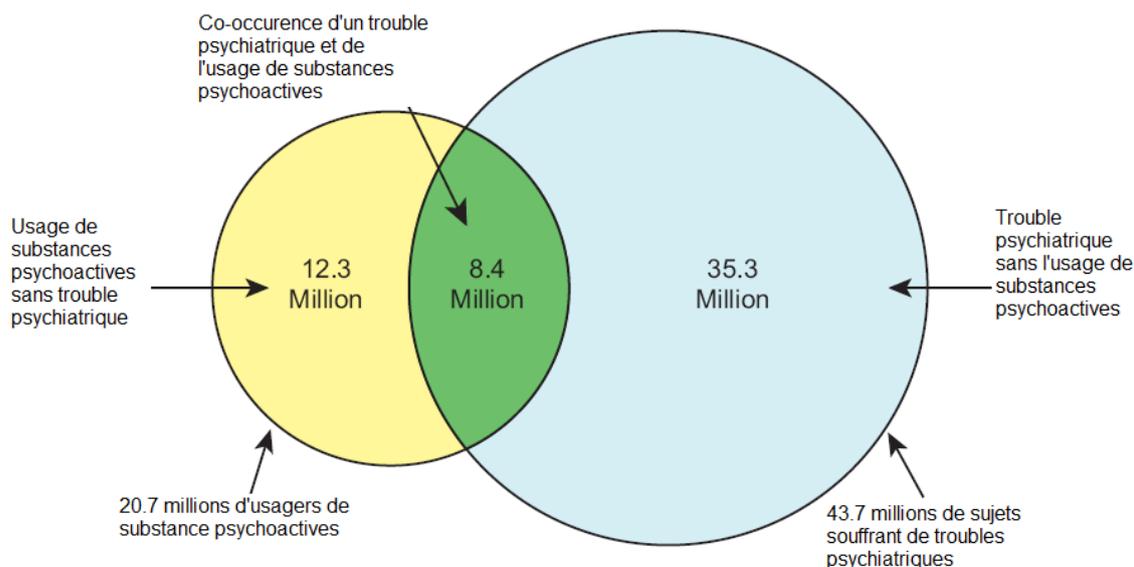


Figure 13 : Usage de substances psychoactives, troubles psychiatriques et co-occurrence chez les adultes de plus de 18 ans sur l'année 2012, d'après [215].

D'autre part, l'enquête révèle que les usagers de substances psychoactives de plus de 18 ans avaient plus souvent des idées suicidaires que les non usagers (12.6 % versus 3 % en 2012). Il en est de même pour les tentatives de suicide (2.3 % versus 0.4 %).

5.2.2.3. Etude portant sur une population infectée par le VHC [216]

En 2002, une population de plus de 30 000 vétérans américains infectée par le VHC a été étudiée. Des troubles psychiatriques et l'usage de substances psychoactives ont été mis en évidence chez ces patients (Figure 14). Les drogues les plus consommées étaient la cocaïne, les opiacés et le cannabis. Les pathologies mentales les plus fréquemment associées à l'usage de drogues et d'alcool étaient la dépression, l'anxiété ainsi que les troubles psychotiques et bipolaires.

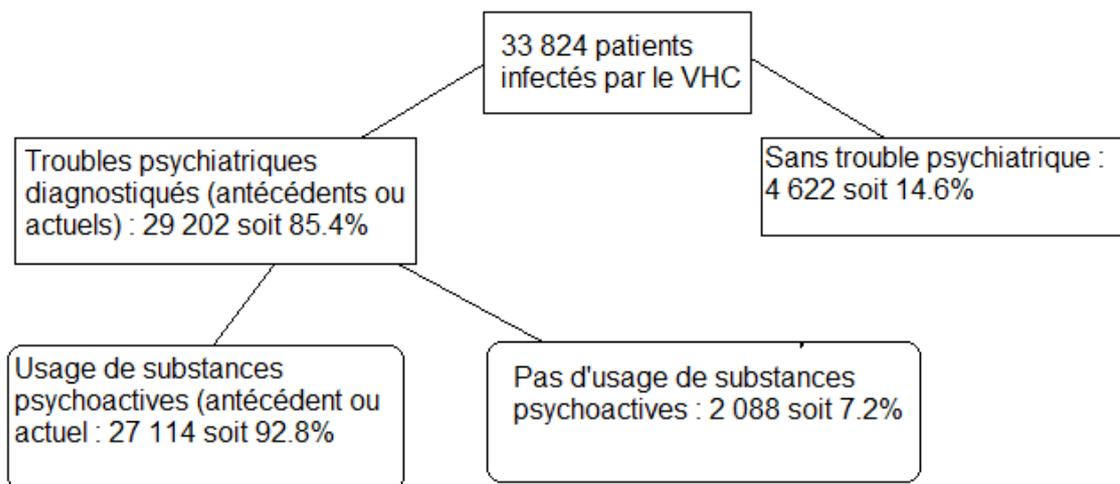


Figure 14 : Prévalence et distribution des troubles psychiatriques et de l'usage de substances psychoactives parmi une population de vétérans américains infectée par le VHC, adapté de [216].

Les comorbidités psychiatriques et addictives sont donc très présentes parmi les patients infectés par le VHC dans cette étude. Ainsi, les troubles mentaux existent soit avant la contamination par le virus, c'est-à-dire qu'ils sont à l'origine de la prise de cocaïne et d'héroïne, soit après l'infection et deviennent la conséquence de l'usage de ces substances.

5.2.3. Les substances psychoactives en lien avec l'hépatite C

5.2.3.1. Définition d'une substance psychoactive

Une substance psychoactive (ou psychotrope) agit principalement sur l'état du système nerveux central en y modifiant certains processus biochimiques et physiologiques cérébraux, ce qui peut induire des altérations de la perception, des sensations, de l'humeur, de la conscience ou d'autres fonctions psychologiques et comportementales [217]. La substance, qui peut être un produit naturel ou synthétique, licite ou illicite, est soit stimulante (accélération de l'activité cérébrale, euphorie : cocaïne, amphétamines ...), soit hallucinogène (altère la perception et le jugement : cannabis, LSD ...) ou sédatrice (entraîne une sensation de détente et une perte d'inhibition : alcool, héroïne ...).

L'usage de ces substances peut entraîner une addiction, qui est définie par l'Institut Nord-Américain des drogues (National Institute of Drug Abuse) comme « une maladie chronique cérébrale caractérisée par une consommation compulsive de substances psychoactives malgré les conséquences néfastes associées à cette consommation ». Le diagnostic de l'addiction repose sur des critères bien définis par le DSM. Dans le DSM-IV, il y a une distinction entre les notions d'abus et de dépendance à une substance, n'existant plus dans la dernière édition (publiée en 2013) qui utilise l'expression « trouble lié à l'usage d'une substance » [79].

Les sujets infectés par le VHC ont majoritairement été contaminés par l'usage de cocaïne ou d'héroïne.

5.2.3.2. *La cocaïne*

La cocaïne est un alcaloïde extrait des feuilles de coca qui se présente sous la forme d'une poudre blanche, utilisée par voie intranasale (« sniffée »), parfois par voie intraveineuse, ou plus rarement fumée (cocaïne base : « crack » et « free base »). C'est un puissant stimulant du système nerveux central qui empêche la recapture de la dopamine, entraînant une activation accrue des neurones dopaminergiques qui agissent dans le processus de récompense. Elle bloque également la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Très addictive, elle provoque une hyperactivité avec un sentiment d'euphorie, de puissance intellectuelle et physique qui dure environ 1 à 2 heures selon la dose. Ces symptômes évoquent un tableau clinique d'allure maniaque, contrairement aux effets du sevrage qui leurs succèdent, tels que le ralentissement psychomoteur, l'asthénie, l'hypersomnie, la tristesse ... [218].

Les complications mentales de l'utilisation chronique de la cocaïne, comme un mode de pensée persécutoire, un comportement agressif, une anxiété et une dépression sont habituelles [79]. La consommation de cocaïne et certains troubles mentaux sont fortement liés. Parmi les patients dépendants à la cocaïne de l'étude NESARC, 62.5% d'entre eux souffraient de troubles de l'humeur et 45% de troubles anxieux [219]. D'autre part, dans cette même étude, la prévalence de l'usage de cocaïne était de 12.4% chez les sujets ayant des antécédents de manie.

5.2.2.3.1. Les troubles dépressifs

La cocaïne, par ses effets euphorisants, peut être consommée à visée antidépressive (hypothèse de l'automédication). D'autre part, le syndrome de sevrage de cette substance possède des symptômes qui sont semblables à ceux de la dépression, souvent mal supportés, et qui incite les usagers à en consommer de nouveau. Les troubles de l'humeur induits par la cocaïne sont cités dans le manuel diagnostique des troubles mentaux.

Les usagers de cocaïne montrent de hauts scores de dépression par rapport à la population générale. Dans la méta-analyse de Conner et al. [220], 60 études ayant mis en évidence des troubles dépressifs chez des consommateurs de cocaïne ont été examinées. Les échelles utilisées pour obtenir les scores de dépression étaient différentes selon les études, on retrouvait notamment l'outil HDRS, BDI, SCID et PHQ. L'usage de cocaïne était évalué par prélèvement urinaire ainsi qu'avec l'aide de questionnaires structurés ou rapportés par les patients. Les résultats rapportent que 57% des sujets ayant des scores élevés de dépression avaient également de fortes consommations de cocaïne, et que 43% des sujets ayant une dépression légère à modérée avaient de faibles consommations de cocaïne. Par ailleurs, une relation significative entre dépression et consommation d'autres substances psychoactives comme l'alcool a été retrouvée.

D'autres études présentent un risque élevé de conduites suicidaires chez les usagers de cocaïne, et principalement ceux ayant des antécédents de dépression [221]. Le nombre de passages à l'acte sous cette substance est important, avec une prévalence des tentatives de suicide chez ces consommateurs variant entre 10 et 38 %, et entre 9.4 et 20 % pour le suicide [222].

5.2.2.3.2. Les troubles anxieux

Les troubles anxieux représentent la deuxième comorbidité psychiatrique la plus fréquente parmi les usagers de cocaïne [221]. Dans l'étude NESARC, les patients dépendants à la cocaïne avaient pour 45% d'entre eux un trouble anxieux, dont 14.7% un trouble anxieux généralisé, 23.4% une phobie spécifique, 15.6% une phobie sociale et 17.1% un trouble panique sans agoraphobie [219]. Dans une autre étude réalisée aux Etats-Unis (la National Household Surveys on Drug Abuse), une augmentation des attaques de panique chez les sujets consommateurs de cocaïne a été observée [223]. Le risque relatif d'avoir une attaque de

panique chez ces usagers était de 3.3. En effet, la consommation de cette substance à haute dose peut s'accompagner de troubles psychotiques (paranoïa, hallucinations ...) très anxiogènes, et le sevrage s'accompagne également de manifestations anxieuses.

La consommation de produits stimulants est dans la majorité des cas à l'origine de l'apparition des troubles anxieux, qui sont décrits dans le DSM. L'automédication de l'anxiété par la prise de cocaïne est peu fréquente, contrairement à d'autres substances aux propriétés dépressives (alcool, sédatifs, tranquillisants) qui seraient davantage utilisées afin de diminuer le risque d'attaque de panique ou réduire les peurs et l'inquiétude [210].

5.2.2.3.3. Les troubles bipolaires

La cocaïne est la substance la plus consommée après l'alcool et le cannabis chez les patients bipolaires [224]. Les troubles bipolaires de type I sont les plus concernés, c'est-à-dire que les épisodes dépressifs sont le plus souvent alternés avec des épisodes maniaques. Les troubles bipolaires de type II sont caractérisés par une alternance entre une phase dépressive et une phase hypomaniaque. Les études retrouvent en effet une prévalence vie entière de consommation de cocaïne d'environ 10% chez les patients bipolaires de type I, et de 5% chez les patients bipolaires de type II.

Cette prévalence a été estimée à 38% dans une étude portant sur 85 hommes souffrant de troubles bipolaires. Elle mettait cependant en évidence la difficulté à dépister la comorbidité entre les troubles bipolaires et l'usage de substances psychoactives, et donc une possible sous-estimation [225].

L'étude NERSAC quant à elle considère que 25 % des sujets dépendants à la cocaïne auraient présenté un épisode maniaque au cours de leur vie, et 9 % un épisode hypomaniaque [219].

Ces troubles apparaissent le plus souvent avant la prise de substances psychoactives dans les études, bien que cette organisation semble plus complexe au vu des résultats des autres recherches [226]. De plus, les symptômes de la prise de cocaïne évoquent un tableau clinique d'allure maniaque, alors que les symptômes de sevrage qui lui succèdent peuvent être similaires à ceux d'un épisode dépressif. Ces deux phases entrent dans la définition du trouble bipolaire.

5.2.2.3.4. Les troubles psychotiques

La consommation de cocaïne induit des troubles psychotiques transitoires, avec l'apparition d'idées délirantes, d'hallucinations ou de symptômes paranoïaques [227]. La plupart des études retrouvent une prévalence de ces troubles suite à l'usage de cette substance variant entre 5 et 80.7% [228]. Ces troubles psychotiques peuvent survenir chez des sujets sains, ou exacerber les symptômes délirants et hallucinatoires des patients schizophrènes. L'âge précoce de la première consommation de cocaïne, la quantité consommée ainsi que l'augmentation des doses constituent des facteurs de risque d'apparition du délire et des hallucinations [227].

Généralement, ces épisodes débutent quelques heures après la prise de cocaïne et s'amendent environ 24 heures après l'arrêt de la consommation. Le plus souvent, il s'agit d'éléments paranoïaques, de mécanisme interprétatif, comme par exemple le sentiment d'être suivi, d'être pris en filature par la police, ou la peur d'ennemis inconnus. Dans l'étude de Cubells et al. [229] portant sur 243 patients dépendants à la cocaïne et sans comorbidité psychiatrique, 2 patients sur 3 rapportaient des éléments délirants transitoires à thèmes de persécution. Les hallucinations sous cocaïne, décrites depuis 1889, peuvent être auditives, visuelles, tactiles ou cénesthésiques (sensation de froid, de brûlures, d'électricité, de picotements...).

5.2.2.3.5. Les troubles cognitifs

Les études portant sur la recherche de troubles cognitifs liés à la consommation de cocaïne a donné des résultats parfois contradictoires, mais a globalement montré des altérations. Elles touchent principalement la mémoire visuelle et la mémoire de travail, l'attention et des fonctions exécutives [230]. Ces troubles cognitifs sont corrélés à la fréquence et à la quantité de cocaïne consommée, et peuvent apparaître après un temps d'abstinence variable. Ces observations vont dans le sens des études de neurobiologie et d'imagerie cérébrale montrant des dysfonctionnements au niveau du SNC, notamment sur les systèmes de transmission monoaminergiques, chez les sujets dépendants à la cocaïne.

5.2.3.3. *L'héroïne*

L'héroïne fait partie de la famille des opiacés, elle est synthétisée à partir de la morphine, le principal alcaloïde issu de l'opium provenant des cultures de pavot. Cette drogue a la capacité d'induire une forte dépendance physique et psychique, avec une perturbation du fonctionnement social [24]. Elle se présente sous forme de poudre blanche (sel acide) ou marron (sel basique) et peut être injectée en intraveineuse, sniffée ou fumée. Son action est très rapide et son effet est beaucoup plus puissant que celui de la morphine, ce qui fait d'elle l'opiacé le plus recherché en tant que drogue [213].

L'héroïne est un "déresseur" du système nerveux central, elle agit en activant les récepteurs opioïdes. Il s'agit d'une substance sédative qui provoque l'apaisement, une sensation d'extase, un sentiment de confiance en soi et qui calme les douleurs physiques. Ces effets sont variables d'un individu à l'autre, et s'estompent progressivement avant l'apparition des symptômes de sevrage, particulièrement difficiles à supporter, qui débute généralement entre 6 et 12 heures après la consommation de la dernière dose.

La comorbidité psychiatrique est fréquente chez les consommateurs d'héroïne. On retrouve principalement des troubles de la personnalité antisociale ainsi que des troubles de l'humeur et anxieux [231]. Il a été rapporté qu'un patient sur trois dépendant à l'héroïne pourrait souffrir de dépression et que sa prévalence vie entière se situerait entre 60% et 90% [232]. Plus récemment, une étude a observé des prévalences élevées de troubles psychiatriques parmi des patients dépendants aux opiacés : 44% d'entre eux souffraient de troubles de l'humeur, 36% de troubles anxieux, 33% de troubles de la personnalité antisociale et 29% de troubles de la personnalité limite [233].

Les propriétés sédatives et apaisantes de l'héroïne sont recherchées pour l'autotraitement de l'anxiété et de la dépression [210]. Dans la plupart des cas de consommation d'héroïne, ces troubles surviendraient ainsi les premiers. Dans les autres cas, ils correspondent aux symptômes de sevrage de l'héroïne, qui incluent anxiété, dépression, irritabilité, délire paranoïde et troubles du sommeil. Son usage provoque également des troubles cognitifs tels que des altérations de la concentration et de la mémoire, ainsi qu'un ralentissement psychomoteur.

5.2.3.4. *L'alcool*

Les consommations d'héroïne et de cocaïne sont fréquemment associées à l'usage d'autres substances psychoactives et en particulier l'alcool. Il peut être utilisé pour soulager leurs effets indésirables ou pour se substituer à ces substances quand elles ne sont pas disponibles. Or, l'alcool, qui possède de nombreuses interactions avec l'hépatite C, est également associé à des troubles psychiatriques et des conduites suicidaires. À faibles doses, il a un effet désinhibant et procure une sensation de détente et d'euphorie, voire d'excitation. À plus fortes doses, il provoque l'ivresse, se traduisant par exemple par une mauvaise coordination des mouvements, une augmentation du temps de réaction, des difficultés pour parler et des pertes de mémoire. Cette substance, comme les autres drogues, perturbe de nombreux systèmes de neurotransmission, notamment dopaminergique, GABAergique et glutamatergique.

L'addiction à l'alcool peut être envisagée comme l'autotraitement d'un état dépressif ou anxieux, mais de récentes recherches mettent en évidence une disparition de ces troubles dans 90 % des cas après un mois de sevrage d'alcool [234].

La consommation pathologique d'alcool, entraînant des perturbations de la vie familiale, sociale et professionnelle, semble ainsi être majoritairement la cause de ces états anxieux ou dépressifs. L'anxiété est également l'une des principales manifestations d'un sevrage alcoolique. En effet, lors de l'interruption de sa consommation, une angoisse survient fréquemment le matin après l'abstinence de la nuit. Les états dépressifs et anxieux induits par la dépendance ou le sevrage à l'alcool sont ainsi décrits dans la classification américaine des troubles mentaux [79]. Dans l'étude NESARC par exemple, la dépendance à l'alcool multipliait par 2.4 le risque de dépression ou d'anxiété [214]. D'autre part, les états dépressifs associés à un usage excessif d'alcool comportent un risque de suicide nettement élevé.

Les troubles psychotiques induits par l'alcool font également l'objet d'un chapitre dans le DSM. Ces troubles, avec idées délirantes ou hallucinations auditives, ne surviennent généralement qu'en cas de forte consommation d'alcool pendant une période prolongée et lors de son sevrage [79].

L'alcoolisme secondaire aux troubles dépressifs ne concernerait qu'un cas sur dix et se présenterait surtout chez les femmes vivant dans des situations d'isolement social et affectif. L'addiction à l'alcool est aussi une conséquence dans le cas de la phobie sociale. Les patients qui en souffrent utilisent cette substance pour ses effets apaisant et désinhibiteur, qui vont faciliter chez eux l'exposition aux situations qu'ils appréhendent et améliorer leur fonctionnement social. Ce type d'alcoolisme constitue l'une des formes les plus sévères de dépendance, car les patients n'osent pas interrompre une substance qui leur apparaît comme protectrice [234]. Enfin, pour la majorité des patients souffrant de troubles bipolaires, la consommation excessive d'alcool est provoquée par la désinhibition de la phase maniaque ou par l'irritabilité et l'impulsivité des états mixtes. L'abus d'alcool était repéré dans 62% des cas dans une étude portant sur 85 patients présentant un trouble bipolaire [225].

Les dimensions de personnalité qui exposent le plus régulièrement aux conduites alcooliques sont l'impulsivité, la désinhibition et l'intolérance à l'ennui [234].

Par ailleurs, chez les patients souffrant de schizophrénie, on retrouve souvent une consommation excessive d'alcool ainsi que d'autres substances psychoactives (nicotine, cannabis, cocaïne...). Son usage avait une prévalence de 35 % dans une méta-analyse des études épidémiologiques sur les problèmes d'addictions chez les schizophrènes [235]. L'alcool serait principalement utilisé pour offrir une réponse pharmacologique aux symptômes négatifs de la pathologie, tandis que certains travaux suggèrent que ces deux troubles pourraient obéir à des déterminismes génétiques communs [234]. Or, l'usage de l'alcool aggrave la symptomatologie positive de la maladie et empêche une bonne efficacité du traitement.

Ainsi, les troubles psychiatriques peuvent être soit la cause, soit la conséquence de l'addiction qui a conduit à une éventuelle infection par le VHC. Cette association est clairement démontrée mais pose plusieurs difficultés. Par sa fréquence, elle est un réel problème de santé publique, auquel vient s'ajouter une prise en charge compliquée. Les clivages existant entre les systèmes de soins psychiatriques et addictologiques font que cette comorbidité est souvent mal diagnostiquée et mal traitée car ces deux troubles ne sont pas pris en charge conjointement, alors qu'ils s'entretiennent et s'aggravent mutuellement. Les patients qui en

souffrent ont ainsi un moins bon pronostic, et connaissent par ailleurs plus de difficultés sur le plan social, professionnel et relationnel. On constate en effet chez eux des conditions sociales plus précaires par rapport à la population générale. Cette interaction dynamique entre l'infection par le VHC, les troubles psychiatriques, addictifs et les problèmes sociaux est encore mal documentée et reste complexe à décrire.

5.3. Hépatite C, drogues, psychiatrie et précarité : l'intrication des problèmes

5.3.1. Exemples

Dans l'étude française CHEOBS [124], que nous avons précédemment citée dans le cadre des effets indésirables de l'interféron, 1860 patients infectés par le VHC ont été inclus. Parmi eux, 22% souffraient de pathologies mentales à l'initiation du traitement, principalement de troubles dépressifs, anxieux, psychotiques et bipolaires. Quant aux autres sujets ne présentant pas de troubles psychiatriques, 13 % d'entre eux avaient des antécédents de dépression, d'hospitalisation ou de tentative de suicide. D'autre part, 41% des patients inclus dans l'étude étaient d'anciens toxicomanes, et 3% étaient d'actuels usagers de drogues. Enfin, 15% étaient au chômage et 15 % vivaient dans des conditions de précarité.

Les patients ayant fait l'usage de drogues étaient majoritairement des hommes, fumeurs, consommateurs excessifs d'alcool, co-infectés par le VIH, anxiodépressifs et en situation de précarité.

En 1998, le bus méthadone de Médecins du Monde, qui est géré depuis 2006 par l'association Gaïa-Paris a été créé afin d'améliorer l'accès à la substitution pour les usagers de drogues en situation de grande précarité. Il s'agit d'une unité mobile, adaptée à leur mode de vie et qui permet d'accéder aux circuits thérapeutiques et sociaux pour des usagers qui ne peuvent ou ne veulent pas s'inscrire dans les réseaux de soins classiques. Ce programme a obtenu en 2010 l'agrément de centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Les divers rapports d'activités de ce dispositif montrent que ces patients présentent des signes de détresse psychologique et sociale importants. Ce sont le plus souvent des personnes sans entourage proche, sans logement, sans travail et sans couverture sociale. On retrouve aussi fréquemment des antécédents d'incarcération. En 2014, sur environ 700 personnes accueillies

au total, 33% étaient sans domicile fixe, 31.5% en logement précaire et 42% sans ressource. Parallèlement à la méthadone, certains traitements sont délivrés à certains patients suivis dans le programme. Les médicaments les plus fréquemment pris sont ceux appartenant à la classe des benzodiazépines, des hypnotiques, des neuroleptiques et des antidépresseurs. Par ailleurs, 46.5% de ces sujets se déclaraient positifs au VHC [236].

Aux Etats-Unis, la National Survey on Drug Use and Health [215] a estimé que 3.6% des américains âgés de 18 ans ou plus avait à la fois un trouble addictif et un trouble psychiatrique en 2012, ce qui représentait 8.4 millions de sujets. Ce pourcentage était plus élevé parmi les personnes sans emploi (8%), que parmi celles étant employées à mi-temps (4.1%) et plein-temps (3.4%).

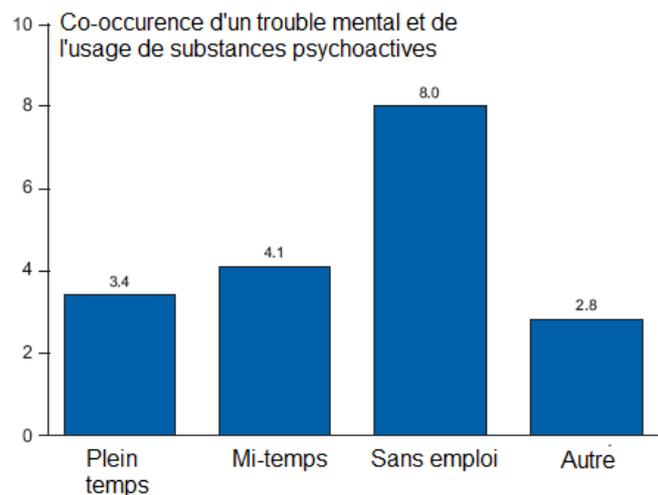


Figure 15 : Co-occurrence d'un trouble mental et d'un trouble addictif parmi les sujets inclus dans l'étude américaine National Survey on Drug Use and Health en 2012, selon le statut professionnel, d'après [215].

De même, cette prévalence était plus forte parmi les personnes sans assurance maladie (6.1%) et parmi celles étant couvertes par le programme Medicaid, qui fournit une assurance maladie aux individus et aux familles à faible revenu et ressource (5.3%). Seulement 2.2% des sujets ayant une assurance privée étaient touchés par cette co-occurrence.

5.3.2. La précarité en tant que cause

Dans la population générale française, l'usage de cocaïne et d'héroïne est marginal. Il s'agit en effet de substances illicites, c'est-à-dire qu'elles sont interdites par la loi, aussi bien au niveau de leurs productions, leurs circulations, leurs possessions que de leurs consommations. Néanmoins, depuis les années 2000, la diffusion de la cocaïne s'est nettement développée sous le coup d'une disponibilité croissante et d'une baisse de son prix. Elle est désormais accessible à des milieux socioculturels très variés, alors qu'elle était autrefois réservée à des catégories plutôt aisées. Quant à l'alcool, produit licite et donc disponible en vente libre, il demeure la substance psychoactive la plus consommée [237].

Le risque de dépendance va dépendre alors de 3 facteurs majeurs : le pouvoir addictif de la substance, l'exposition au produit et les caractéristiques individuelles ou familiales. En plus d'un éventuel diagnostic de trouble mental (personnel et/ou familial), largement évoqué dans cette partie, l'usage intensif de substances psychoactives est associé à des statuts socio-économiques défavorables et se développe généralement en même temps que le sentiment d'inutilité sociale et la dégradation de l'image de soi [238]. Ainsi, les situations de précarité financière, sociale et professionnelle apparaissent comme des facteurs de risque de dépendance, pouvant elle-même conduire à une possible contamination par le VHC. On retrouve fréquemment des sujets étant au chômage, ayant un environnement familial et socioculturel conflictuel, une famille recomposée ou monoparentale, vivant seuls et une précocité de la première expérience et de l'entrée dans la consommation excessive.

	Actifs occupés (n=2860) %	Etudiants (n=945) %	Chômeurs (n=666) %
Consommation d'alcool à risque chronique (Audit-C)	10,7%	13,0%	18,5%
Cocaïne au cours de l'année	1,9%	2,0%	3,5%
Héroïne au cours de l'année	0,5%	0,1%	1,5%

Tableau 23 : Usages de produits psychoactifs dans les populations étudiante, active occupée et chômeuse de 18-30 ans, adapté de [237].

Ce risque dépend également des antécédents familiaux de troubles liés à l'usage de substances, de facteurs génétiques et de la personnalité du sujet (impulsivité, prise de risques, recherche de sensations fortes ou de nouveauté) [239]. De même, un tempérament difficile durant l'enfance, des comportements antisociaux ou agressifs, le fait d'avoir subi de la violence physique, psychologique ou sexuelle et l'exposition au stress au cours de la vie représentent des facteurs prédisposant à un trouble addictif.

D'autre part, l'ensemble de ces facteurs de risques concernent aussi les troubles psychiatriques et en particulier la précarité. Les études épidémiologiques réalisées dans diverses parties du monde ont toutes démontré que les populations les plus isolées et les plus économiquement désavantagées sont plus touchées par les troubles mentaux [240]. Les conditions de vie de ces sujets (manque de ressources, non et/ou mal logés, sous et malnutrition, hygiène, insécurité, stress chronique ...), subies de façon prolongée, fragilisent l'équilibre mental et pourraient effectivement induire ou révéler des troubles psychiatriques. Les ruptures sociales, professionnelles ou affectives associées à la précarité rendent plus difficile un repérage et les soins de ces pathologies, qui vont donc s'aggraver et s'accumuler (consultations tardives, renoncement aux soins pour raison financière et manque d'information, non observance au traitement ...) [208].

5.3.3. La précarité en tant que conséquence

A l'inverse, les troubles psychiatriques peuvent être à l'origine de conduite dangereuse et de situations précaires, ce qui va faciliter le contact avec des sujets ou des pratiques à risque.

Les maladies mentales (dépression, manque de concentration, comportements inadaptés, psychoses...) mal identifiées et non soignées peuvent expliquer certains échecs scolaires et dans le milieu du travail, conduisant à l'exclusion professionnelle et sociale. Le manque de formation lié à des parcours scolaires perturbés entraîne effectivement plus souvent des emplois non qualifiés et de faibles revenus [208]. Ainsi, la forte prévalence de troubles mentaux chez les sujets en situations professionnelles difficiles s'explique aussi par le fait que ces troubles en sont parfois la cause.

Les problèmes d'addictions peuvent également engendrer des difficultés financières. Chez les personnes ayant une dépendance à la cocaïne et à l'héroïne, de fortes dépenses pour se procurer la substance sont réalisées sur de très courtes périodes, pouvant conduire à des catastrophes financières, avec perte d'économies et de logement, ainsi qu'à des activités délinquantes.

Par ailleurs, le cas des personnes détenues mérite d'être souligné. En effet, les maladies psychiatriques, la consommation de drogue, l'infection par le VHC et les catégories sociales défavorisées sont toutes les quatre beaucoup plus répandues en prison qu'en population générale, et la combinaison des quatre l'est donc aussi. A l'entrée en détention, certains sujets incarcérés présentent un état de santé fragilisé en raison d'un faible accès et recours aux soins (faibles ressources, addictions, usage de drogues par voie intraveineuse, troubles mentaux) qui peut être majoré pendant la détention (surpopulation, confinement, manque d'hygiène, sédentarité) ainsi qu'après l'emprisonnement (risque de revenus peu élevés, d'un logement précaire, ...) [206].

Enfin, dans plusieurs études récentes, l'alcool a été positionné parmi les drogues les plus nocives en termes de dommages sociaux [237]. Il contribue à l'absentéisme au travail (arrêts répétitifs), aux accidents du travail, et à une faible productivité de l'employé (baisse de concentration, erreurs répétées ...), à des problèmes familiaux et à des traumatismes (événements violents, conduite en état d'ivresse, accidents, suicide ...).

Les liens entre les troubles psychiatriques et l'infection par le VHC sont donc nombreux. Au cours du traitement de l'hépatite C, il est ainsi essentiel d'avoir une compréhension pluridisciplinaire et d'associer une prise en charge conjointe des troubles psychiatriques et des conduites addictives, tout en prenant compte des facteurs sociaux. Reconnaître cette complexe intrication doit conduire à dépasser le clivage entre les interventions du secteur social, psychiatrique et addictologique pour optimiser le traitement de l'hépatite C. Cette prise en charge est l'objet de la dernière partie de ce travail.

6. Prise en charge des troubles psychiatriques des patients infectés par le VHC

L'observance est un élément essentiel du succès du traitement de l'hépatite C. En effet, en cas de mauvaise observance, la thérapie antivirale va échouer alors que l'infection par le VHC peut être entièrement éradiquée. Les troubles psychiatriques, qu'ils soient liés au traitement par IFN α ou non, représentent une cause d'échec thérapeutique. Une identification et une stabilisation durables de ces troubles apparaissent ainsi nécessaires dans ce contexte. Ceci implique une approche globale avec une collaboration entre intervenants de différentes origines : hépatologues, addictologues, médecins généralistes, infirmier(e)s, psychiatres, psychologues, travailleurs sociaux ... Et ce avant, pendant et après le traitement. La mise au point sur la prise en charge des troubles psychiatriques des patients infectés par le VHC réalisée par l'AFSSAPS en 2008 (renommé depuis 2012 ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) insiste notamment sur cette coordination médicale [40]. Ces recommandations ont été écrites lorsque l'IFN α , impliqué en grande partie dans la survenue de troubles psychiatriques, était encore proposé en première intention pour le traitement de l'hépatite C. Elles restent cependant d'actualité dans la mesure où l'IFN α n'est pas tenu pour seul responsable des troubles mentaux observés chez les patients infectés par le VHC, et où il peut par ailleurs être encore prescrit.

6.1. Etats des lieux avant la mise au point de l'ANSM

Avant la parution de la mise au point de l'ANSM, beaucoup de patients ont interrompu ou ont été initialement écartés des traitements comportant de l'IFN α en raison de la présence de pathologies psychiatriques, anciennes ou actuelles. Les conférences de consensus française (2002) et internationales sur l'hépatite C n'envisageaient ce traitement chez les sujets atteints de maladie mentale que de façon exceptionnelle, et recommandaient l'abstinence de l'usage de certaines substances avant la thérapie [241]. La prise en charge des troubles psychiatriques et des conduites addictives ainsi que les modalités de collaboration entre les différents professionnels de santé concernés étaient peu formalisées. Sans l'évolution de cette situation, ces patients réputés « difficiles à traiter » restaient en attente, avec le risque d'atteindre le stade de cirrhose voire de CHC.

6.1.1. Enquête auprès de spécialistes de l'hépatite C [242]

En 2007, une enquête rétrospective a été menée auprès de spécialistes du traitement de l'hépatite C : 51 hépato-gastro-entérologues hospitaliers et 22 libéraux, ainsi que 28 infectiologues hospitaliers. Au total, 101 questionnaires et 598 dossiers de patients atteints d'hépatite C chronique ayant une problématique psychiatrique ont été recueillis et analysés : 215 dossiers de patients non traités pour motif psychiatrique, 92 dossiers de patients dont le traitement a été interrompu pour raisons psychiatriques et 291 dossiers de patients en cours de traitement présentant des effets indésirables d'ordre mental.

Les résultats de l'enquête montrent que 19 % des patients ne bénéficiaient pas d'un traitement optimal pour raisons psychiatriques. Les troubles mentaux et les conduites addictives conduisant à l'exclusion du traitement (non initiation et arrêt prématuré) étaient les suivants :

État dépressif actuel	
Exclusion systématique	46 %
Exclusion fréquente	43 %
Antécédents personnels d'épisode psychotique	
Exclusion systématique	24 %
Exclusion fréquente	53 %
Addiction aux opiacés	
Exclusion systématique	19 %
Exclusion fréquente	42 %
Addiction à l'alcool	
Exclusion systématique	17 %
Exclusion fréquente	53 %
Signes d'hypomanie	
Exclusion systématique	17 %
Exclusion fréquente	55 %

Tableau 24 : Motifs psychiatriques et addictifs d'exclusion du traitement de l'hépatite C chronique, d'après [242].

Une évaluation psychiatrique était “toujours” ou “souvent” réalisée pour 78 % de ces spécialistes, et l’usage d’alcool et d’opiacés étaient recherchés “systématiquement” dans respectivement 83 % et 59 % des cas. Cependant, les troubles mentaux et addictifs étaient principalement évalués par eux-mêmes et sans outil diagnostique standardisé dans 90 % des cas. Seulement 20 % des cliniciens instaurent “toujours” un suivi psychiatrique chez un patient qu’ils considéraient comme à risque avant de débiter le traitement. Les principaux troubles psychiatriques recherchés étaient les antécédents personnels de pathologies mentales et en particulier la dépression, les tentatives de suicide, un état anxieux, une psychose ou des troubles bipolaires. Par ailleurs, les hépato-gastro-entérologues et/ou infectiologues initiaient souvent eux-mêmes des traitements psychotropes, surtout des anxiolytiques, des hypnotiques et des antidépresseurs. Ils prescrivaient fréquemment ces derniers, en préventif ou en curatif, de façon isolée et sans la recherche préalable de troubles bipolaires (risque de virage maniaque). La décision d’arrêt du traitement antiviral pour motif psychiatrique était également prise par eux-mêmes dans 23 % des cas.

L’enquête met en évidence que moins de 50 % des spécialistes travaillaient avec un psychiatre et/ou un psychologue référent. Pourtant, un avis psychiatrique était considéré comme “important ou très important” par la plupart des hépato-gastro-entérologues et/ou infectiologues, avant et pendant le traitement antiviral. Ceux qui collaboraient avec un psychiatre ou un psychologue accordaient d’ailleurs plus d’importance aux troubles psychiatriques et étaient plus sensibilisés à la nécessité d’un avis spécialisé, en particulier avant l’initiation de la thérapie.

Cette étude souligne ainsi un manque de prise en charge multidisciplinaire. Ce manque de collaboration entre les spécialistes et les psychiatres apparaît donc délétère pour le traitement de l’hépatite C chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. La faiblesse de procédures claires pour la détermination des contre-indications d’ordre psychiatrique et addictologique au traitement par IFN α , ainsi que pour la conduite à tenir en présence de tels troubles constituent une véritable perte de chances de guérison pour ces patients.

L’enquête démontrait la nécessité d’une formation spécifique pour chacun des acteurs ayant un rôle dans la prise en charge des patients infectés par le VHC et souffrant de troubles psychiatriques, et d’une coordination des soins entre ces intervenants.

6.1.2. Enquête auprès de professionnels de la santé mentale [243]

Parallèlement, une enquête a été réalisée auprès de 47 psychiatres et de 43 psychologues impliqués dans la prise en charge des patients infectés par le VHC depuis une dizaine d'année, travaillant ou non en lien avec les pôles de référence de l'hépatite C.

L'analyse des 90 questionnaires avait révélé que la première intervention des psychiatres ou des psychologues avaient lieu majoritairement (68% des cas) lorsque le traitement de l'hépatite était déjà instauré. Le recours au psychiatre pour valider une décision d'arrêt de traitement n'était effectué que dans 19% des cas, et son avis était rarement donné dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire (en dehors de situation de crise). Il intervenait principalement en cas de manifestations psychiatriques jugées inquiétantes ou pour la prescription de psychotropes. Les modalités d'évaluation étaient peu formalisées et très souvent réalisées sans l'aide d'outil standardisé.

Concernant les conduites addictives, moins d'un psychologue sur deux et deux tiers des psychiatres les prenaient en charge avant le début de la thérapie antivirale.

Les raisons de contre-indiquer le traitement par l'interféron les plus souvent citées par les professionnels de la santé mentale étaient l'usage de substances psychoactives et l'existence d'une dépression. Les situations pouvant conduire à l'arrêt du traitement étaient une tentative de suicide, des idées suicidaires, un état maniaque, l'aggravation des conduites addictives, une dépression, et l'impulsivité.

Une majorité des professionnels de la santé mentale (71%) étaient d'avis que les contre-indications d'ordre psychiatrique ou addictive au traitement par IFN α étaient assez peu ou pas du tout codifiées. L'enquête indique aussi que 22% des psychiatres et 42% des psychologues avaient participé à des formations spécifiques concernant la prise en charge des patients infectés par le VHC souffrant de troubles psychiatriques. Au total, 36% des psychiatres et 28% des psychologues estimaient qu'il n'y avait aucune spécificité de la prise en charge des patients atteints d'hépatite C. Ceux qui exerçaient en pôle de référence étaient plus sensibles à cette spécificité, plus formés et percevaient de façon plus importante l'intérêt d'une consultation psychiatrique pré-thérapeutique.

Cette enquête montrait donc elle aussi un manque de systématisation, d'implication, de formation et d'articulation des soins psychiatriques et psychologiques. Les critères pouvant

conduire à la décision de ne pas traiter un patient pour son hépatite C étaient souvent excessifs.

Une réorganisation accompagnée de formations spécifiques afin que les patients souffrant de troubles psychiatriques et de troubles liés à l'usage de substances psychoactives puissent être traités de façon efficace apparaissent ainsi nécessaire selon l'auteur de cette enquête. Il propose l'identification d'un psychiatre hospitalier coordinateur dans chaque pôle de référence VHC, ce qui apporterait une expertise et faciliterait l'organisation des soins et des formations. Il souligne également l'importance de l'utilisation de questionnaires standardisés de référence par chaque intervenant, et la complémentarité des psychiatres (diagnostic médical, prescription médicamenteuse et décision d'hospitalisation) et des psychologues (repérage et évaluation des troubles, soins psychothérapeutiques individuels ou de groupe).

Les recommandations de l'ANSM, qui recourent celles émises au niveau international, vont dans ce sens puisqu'elles préconisent une évaluation précoce des troubles psychiatriques et le développement d'un cadre de soins multidisciplinaires. Elles sont basées sur l'expérience acquise au cours des dix dernières années, qui a effectivement démontré que les patients ayant une comorbidité psychiatrique ou addictive ne devaient pas être systématiquement exclus du traitement comportant de l'IFN α . Diverses études ont montré que ces patients ont une observance et une réponse virologique soutenue comparables à celles de la population générale s'ils bénéficient d'un suivi psychiatrique.

6.1.3. Etudes portant sur des patients traités dans le cadre d'un suivi psychiatrique

Dès 1995, l'étude de Van Thiel et al., que nous avons déjà évoquée, avait mis en évidence qu'il était possible de traiter par interféron des patients ayant des troubles mentaux sans risque accru de développer des complications neuropsychiatriques [121]. Les patients admis dans l'étude avaient tous des antécédents psychiatriques : 12 schizophrénies, 13 dépressions et 6 troubles bipolaires. Sur ces 31 malades suivis régulièrement par un psychiatre, 29 ont pu être traités sans complications majeures.

Schaefer et al. [82] ont analysé en 2003, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, l'observance et les effets secondaires psychiatriques d'un traitement par interféron chez 58 malades infectés par le VHC ayant des troubles mentaux ou addictifs (16

patients avec maladies psychiatriques sévères : dépression, anxiété majeure, schizophrénie, 21 patients sous méthadone et 21 anciens usagers de drogues). Ces troubles étaient diagnostiqués à l'aide d'un entretien structuré réalisé par un psychiatre. Ils ont comparés leurs résultats avec ceux de 23 patients traités par interféron n'ayant aucun trouble psychiatrique ni addictif actuel ou passé. Les résultats n'indiquaient pas de différence significative entre les groupes en termes de réponse virologique et d'incidence de dépression. Aucun patient avec une maladie psychiatrique n'a dû interrompre son traitement en raison d'une aggravation de son état mental. Néanmoins, dans ce groupe de malade, l'utilisation d'antidépresseurs était significativement plus fréquente.

En 2004, dans l'étude prospective de Castéra et al. [97], un dépistage précoce et systématique des troubles psychiatriques au cours du traitement par interféron ainsi que leurs prises en charge avait permis la poursuite de la thérapie chez la majorité des patients. Parmi 98 patients, 38 ont développé des troubles de l'humeur et 25 ont été traités par antidépresseurs ou neuroleptiques. Sauf pour l'un d'entre eux, la poursuite de la thérapie antivirale a pu être réalisée chez ces patients, avec par ailleurs des taux de guérison virologique qui ne différaient pas de ceux des patients sans manifestation psychiatrique.

De même, lorsque la prévention et la prise en charge des troubles mentaux chez les usagers de drogues sont associées à la prise en charge des conduites addictives, elles permettent à ces patients d'obtenir des niveaux de réponse virale prolongée au traitement par IFN α qui ne diffèrent pas des groupes témoins. En revanche, la prescription d'antidépresseurs et un ajustement des posologies de traitement de substitution sont plus fréquentes [244].

L'exclusion de patients présentant des troubles psychiatriques ou addictifs, actuels ou passés, n'est donc pas une contre-indication justifiée lorsqu'il existe un cadre thérapeutique structuré. Cependant, débiter le traitement par interféron alors que le patient n'est pas stabilisé constituerait par contre une erreur. L'initiation est très rarement une urgence, ce qui permet largement un temps d'évaluation, de mettre en place une coordination médicale et de s'adapter aux besoins du patient.

6.2. Evaluation psychiatrique [40]

6.2.1. Avant le traitement

L'ANSM recommande un bilan de l'état psychiatrique du patient avant d'introduire l'IFN α , ce qui permettra d'identifier ceux qui devront nécessiter l'avis d'un spécialiste. Idéalement, cette consultation devra être réalisée avec un membre de l'entourage du patient, qui pourra ainsi témoigner de troubles psychiatriques que le patient lui-même minimise ou a du mal à exprimer. De plus, cette personne sera elle aussi sensibilisée par le médecin sur les risques de survenue d'effets indésirables d'ordre mental lors du traitement et pourra les reconnaître et en informer le médecin.

Tout d'abord, il conviendra de rechercher systématiquement l'existence d'antécédents psychiatriques :

- dépression caractérisée, tentative de suicide, trouble bipolaire
- hospitalisation ou consultation en psychiatrie
- traitements par thymorégulateurs ou par antipsychotiques
- survenue de troubles psychiatriques lors d'un éventuel traitement antérieur par IFN α

Ensuite, il est recommandé de rechercher la présence de troubles mentaux actuels :

- épisode dépressif
- risque suicidaire
- trouble bipolaire
- trouble du comportement (agressivité, impulsivité, irritabilité et hyperémotivité)

Ces étapes peuvent être effectuées par le médecin qui initie le traitement. Il orientera éventuellement vers un psychiatre si l'existence de troubles psychiatriques anciens ou actuels est détectée, il pourra ainsi à son tour les diagnostiquer et les traiter si nécessaire. Il est également important de rechercher l'usage de substances psychoactives (alcool et drogues) actuel ou dans l'année écoulée. Si tel est le cas, le patient sera adressé à un addictologue. L'état psychiatrique du patient doit être quoi qu'il en soit stabilisé avant d'introduire l'IFN α .

En dehors des manifestations psychiatriques, il faudra également prévenir le patient et son entourage que le traitement par IFN α est susceptible de perturber sa qualité de vie. Les nombreux effets secondaires et leurs éventuelles conséquences sur la vie privée ou professionnelle ne sont pas à négliger.

D'autre part, depuis 2008, d'autres facteurs de risques ont été identifiés et devraient donc faire partie de l'évaluation initiale. Il s'agit des troubles du sommeil à type d'insomnie, des événements de vie stressant et un entourage peu présent ou peu disponible [7].

6.2.2. Pendant le traitement

La surveillance de l'état psychiatrique doit être effectuée régulièrement pendant toute la durée du traitement et avec grande vigilance. Les effets indésirables d'ordre mental surviennent généralement entre le premier et le troisième mois de la thérapie mais peuvent également se manifester tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt. Ainsi, des consultations rapprochées, au mieux toutes les deux semaines, sont recommandées durant les premiers mois de traitement. Les entretiens peuvent être réalisés par le médecin traitant, qui orientera le patient vers un psychiatre s'il a un doute ou dès qu'il constate :

- La verbalisation d'idées suicidaires
- Des manifestations d'agressivité envers l'entourage ou des troubles significatifs du comportement (irritabilité, impulsivité, hyperémotivité ...)
- La présence de signes (hypo)maniaques (euphorie, agitation excessive)
- La persistance et/ou l'aggravation de symptômes dépressifs
- Une demande spontanée du patient

Dans ces cas là, la poursuite du traitement doit être réévaluée conjointement par l'hépatologue et le psychiatre. Une diminution des posologies de l'IFN α n'est pas recommandée car elle expose à un échec du traitement sans un bénéfice majeur sur le plan psychiatrique.

Les patients déjà traités par antidépresseur, thymorégulateur, antipsychotique ou anxiolytique doivent faire l'objet d'une surveillance particulière.

En ce qui concerne les patients souffrant de troubles addictifs, un addictologue doit être contacté en cas de prise de drogues et/ou de déstabilisation du traitement substitutif aux opiacés, voire une augmentation des besoins en anxiolytiques.

6.2.3. Après le traitement

Des manifestations psychiatriques (épisodes maniaques, épisodes dépressifs avec idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides) ont été rapportées après l'arrêt de l'IFN α , surtout au cours des quatre premières semaines mais parfois jusqu'à six mois après. La surveillance de l'état psychiatrique du patient doit donc se poursuivre après la fin du traitement. Le patient et son entourage doivent être informés de la possibilité de survenue ou d'aggravation de troubles mentaux même après l'arrêt de la thérapie, et de la nécessité de consulter rapidement si tel est le cas.

6.2.4. Outil utilisé pour le diagnostic des troubles psychiatriques

L'ANSM recommande l'utilisation du MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) pour l'évaluation de l'état psychiatrique du patient. Il s'agit d'un outil simple d'utilisation, sous forme de questionnaire structuré et compatible avec les critères diagnostiques du DSM. Le MINI est divisé en modules, qu'il est possible d'utiliser séparément, et contient dans son intégralité 120 questions. Dans le contexte de l'hépatite C, les modules concernant la recherche d'un épisode dépressif, (hypo)maniaque et d'un risque suicidaire sont les plus utilisés. Cet interrogatoire aide le médecin à dépister et détecter précocement toute modification de l'état psychiatrique du patient, et d'ainsi de l'orienter ou non vers un psychiatre. A ce jour, il n'existe pas d'outil standardisé spécifique pour le diagnostic des troubles psychiatriques des patients infectés par le VHC.

6.3. Prise en charge médicamenteuse

6.3.1. Des troubles psychiatriques

6.3.1.1. *La dépression*

Les épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère répondent bien aux traitements antidépresseurs. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) apparaissent comme les molécules de choix, en raison de leur efficacité et de leur bonne tolérance chez les sujets atteints de maladie du foie, ainsi que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Cependant, certains ISRS et IRSNa doivent être utilisés avec

prudence en raison de leurs interactions, leurs hépatotoxicité et du risque hémorragique qui peut être majoré en raison des anomalies hématologiques (thrombopénie) qui sont propres à l'hépatite C chronique, notamment en cas de cirrhose. Les recommandations européennes conseillent le citalopram en première intention, et l'escitalopram, la paroxétine et la mirtazapine en seconde intention [7].

Molécule	Avantages	Effets secondaires	Inhibition des cytochromes	Etude contrôlée
Fluoxétine		Interactions avec TSO (inhibiteur CYP 3A4)	++	Non
Paroxétine	Bonne tolérance globale des ISRS, efficacité	Effets secondaires hépatique, sevrage, interactions avec TSO (inhibiteur CYP 3A4)	++	Oui
Sertraline		Pas d'inconvénients majeurs dans cette indication	+	Oui
Citalopram			+	Oui
Mirtazapine, Miansérine	Effet sédatif, orexigène, tolérance	Leucopénie	0	Non
Venlafaxine	Tolérance	Induction de virage maniaque	0	Non
Milnacipran	Tolérance	Peu de données	0	Non
Antidépresseurs tricycliques	Efficacité, sommeil	Effets secondaires (cardiaques, anticholinergiques), interactions, induction de manie	+	Non

Tableau 25 : Comparatif des antidépresseurs que l'on peut utiliser lors du traitement par IFN α , d'après [194].

Les modalités de prescription, de posologie et de suivi du traitement par antidépresseur doivent être identiques aux recommandations indiquées dans les autorisations de mise sur le marché des spécialités correspondantes [40]. Le traitement doit être instauré dès l'apparition des symptômes et nécessite un délai d'au moins quinze jours avant de pouvoir juger de son efficacité. Par ailleurs, tous les antidépresseurs sont susceptibles d'induire une inversion de l'humeur avec apparition d'une symptomatologie (hypo)maniaque et d'un risque suicidaire important. Dans le cas d'un virage maniaque de l'humeur, le traitement antidépresseur doit être arrêté et la prise en charge relèvera d'un avis spécialisé. Si le traitement s'avère bien

toléré et efficace, il doit être maintenu tout au long du traitement de l'hépatite C et pendant les douze semaines qui suivent son arrêt [7]. Lorsqu'il n'est plus jugé nécessaire, l'arrêt de l'antidépresseur doit se faire progressivement afin de limiter le risque de syndrome de sevrage.

L'intérêt d'un traitement préventif par antidépresseur a été soulevé mais n'est pas retenu dans les recommandations de l'ANSM. En effet, la majorité des patients traités par IFN α n'auront pas de dépression. Une seule étude avait montré une diminution statistiquement significative de l'incidence des épisodes dépressifs majeurs sous traitement prophylactique par escitalopram (8%) *versus* placebo (19%) [245]. Un traitement préventif peut néanmoins être discuté chez les patients ayant présenté une dépression lors d'un précédent traitement par IFN α .

Concernant les conduites suicidaires, la meilleure prévention reste la bonne prise en charge des états dépressifs, des conduites addictives et un suivi prolongé. Un risque suicidaire même faible sous IFN α doit nécessiter une consultation psychiatrique spécialisée. Une hospitalisation en service de psychiatrie reste réservée aux situations de risque suicidaire élevé ou de survenue de troubles psychotiques [194].

6.3.1.2. *Les épisodes (hypo)maniaques*

Pour le traitement des épisodes (hypo)maniaques, les sels de lithium (Téralithe®) sont à privilégier chez les patients infectés par le VHC, en raison de leur absence de toxicité hépatique. Il s'agit de thymorégulateurs qui vont stabiliser les oscillations de l'humeur, mais qui sont difficiles à manier du fait d'une marge thérapeutique étroite, nécessitant ainsi une mesure de la lithiémie jusqu'à l'obtention des concentrations optimales. Ils peuvent entraîner des perturbations de la fonction thyroïdienne, et devront donc n'être qu'initiés après un contrôle de la fonction thyroïdienne. Par ailleurs, le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (agitation, confusion, tremblements, frissons, sueurs, tachycardie ...) en cas d'association du lithium avec les ISRS et les IRSNa doit également être pris en compte. Ce syndrome survient lors de l'association de deux médicaments ayant chacun un effet sérotoninergique.

D'autres classes de médicaments peuvent être utilisées en seconde intention pour le traitement des états (hypo)maniaques : des anti-épileptiques et des anti-psychotiques. La carbamazépine ayant un risque d'hépatotoxicité, elle ne pourra pas être utilisée chez les patients infectés par

le VHC. L'olanzapine et la rispéridone peuvent être administrés dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. Néanmoins, ils devront être utilisés avec prudence car des perturbations du bilan hépatique ont été fréquemment observées.

6.3.1.3. *Autres troubles psychiatriques*

Les troubles anxieux et les troubles du sommeil ne sont pas à négliger car en plus d'être précurseurs de troubles psychiatriques, ils constituent des facteurs de dégradation de la qualité de vie. Ils peuvent être traités par benzodiazépines (bromazépam, oxazépam, lorazépam) ou hypnotiques à demi vie courte (zolpidem, zopiclone). Par exemple, on peut utiliser le zolpidem à la dose de 10 mg au coucher ou le bromazépam à la dose de 1,5 à 6 mg par jour qui ne présentent pas de toxicité hépatique. En cas d'association de troubles du sommeil et de dépression, les antidépresseurs sédatifs, tels que la mirtazapine ou la miansérine représentent une alternative intéressante, avec néanmoins un risque de toxicité hématologique [194].

Ces prescriptions doivent être rationalisées autant que possible : dose minimale efficace, pas d'association de deux benzodiazépines et éviter l'association d'une benzodiazépine et d'un hypnotique. Il n'est pas recommandé d'associer systématiquement aux antidépresseurs des benzodiazépines ou apparentés [40].

6.3.2. Des conduites addictives

Chez les patients ayant des troubles liés à la consommation de substances psychoactives, une approche multidisciplinaire est nécessaire et doit faire intervenir en plus de l'hépatologue et d'un psychiatre, l'avis d'un addictologue ainsi qu'un soutien psychosocial. La coordination médicale entre ces professionnels doit être renforcée.

Avant de débiter le traitement de l'hépatite C, un dépistage des consommations de substances psychoactives (alcool, opiacés, cocaïne ...) avec un entretien sur les quantités consommées doit être réalisé pour chaque patient. La mise en route du traitement antiviral peut être ainsi une bonne opportunité pour l'obtention d'un usage contrôlé ou la mise en place d'une démarche d'abstinence de ces substances.

6.3.2.1. *Patients usagers de drogues*

En cas d'usage à risque de drogues, actuel ou dans l'année écoulée, il est recommandé de demander l'avis d'un addictologue avant d'initier la thérapie antivirale [40]. Ces patients doivent être étroitement surveillés, traités pour leurs addictions et stabilisés afin de favoriser l'observance et d'obtenir des taux de réponses virologiques similaires à ceux des autres patients.

Les patients ayant des troubles liés à l'usage d'opiacés doivent être traités par méthadone ou buprénorphine haut dosage (BHD). Classée au tableau des stupéfiants, la méthadone peut être prescrite seulement par les centres de soins spécialisés et certains médecins hospitaliers via une ordonnance sécurisée. La BHD (liste 1) peut être prescrite par tout médecin, y compris un médecin généraliste, mais reste soumise aux règles de prescription et de délivrance des stupéfiants. Les traitements doivent débuter dès l'apparition des premiers signes de manque. Les dosages sont adaptés en fonction des patients et sont donc très variables d'une personne à une autre. Une fois que le bon dosage a été trouvé, il doit être maintenu aussi longtemps que nécessaire. Il est recommandé de laisser en place le TSO (traitement de substitution aux opiacés) pendant toute la durée du traitement de l'hépatite C [7].

Les injections d'IFN α peuvent par ailleurs s'avérer problématiques pour les patients usagers de drogue par voie intraveineuse, par rapport à la seringue. D'autre part, l'IFN α a pour effet secondaire fréquent un syndrome pseudo-grippal, pouvant rappeler aux usagers de drogues un syndrome de manque aux opiacés ou une perte d'efficacité du traitement de substitution. Ces sujets devront être abordés par l'addictologue avant de commencer le traitement. La prescription de paracétamol permettra de diminuer la symptomatologie du syndrome pseudo-grippal.

L'utilisation de certains antidépresseurs et antirétroviraux doit être faite avec prudence chez les patients substitués. En effet, la fluvoxamine et la fluoxétine, et plus modérément la paroxétine et la sertraline inhibent le cytochrome 3A4, dont la méthadone et la BHD sont des substrats. Par conséquent, ces molécules entraînent une diminution plus lente de la méthadone, et donc une augmentation de sa concentration et de ses effets avec un risque de surdosage [194]. Cette interaction est également retrouvée chez les patients co-infectés VIH-VHC qui sont traités par le ritonavir qui est un puissant inhibiteur du cytochrome 3A4.

La méthadone, principalement pour des posologies élevées, est aussi connue pour allonger l'intervalle QT, qui peut dans certains cas entraîner une arythmie et une torsade de pointe. Elle doit être administrée avec prudence et sous surveillance chez les patients ayant un risque d'allongement de QT, et en cas d'association avec des traitements médicamenteux connus pour allonger l'intervalle QT tels que certains antipsychotiques, antidépresseurs et le lithium. L'utilisation de la méthadone et des anti-dépresseurs citalopram et escitalopram est contre-indiquée [246].

Les patients sous méthadone, consommateurs d'alcool et traités par benzodiazépines devront faire l'objet d'une attention particulière en raison de l'addition des effets déprimeurs respiratoire de ces trois molécules.

De nombreuses interactions médicamenteuses diverses avec les TSO restent possibles et des ajustements de la posologie de ces traitements sont fréquents lors de la prise en charge des patients infectés par le VHC ayant des troubles psychiatriques.

6.3.2.2. *Consommateurs excessifs d'alcool*

Un traitement médicamenteux tel que de l'acamprosate (Aotal®) peut être proposé en première intention chez les personnes ayant une dépendance à l'alcool. Cette molécule n'est pas métabolisée par le foie [7].

La naltrexone peut être également utilisée mais étant hépatotoxique, une surveillance des transaminases devra être effectuée tout au long du traitement et elle ne doit pas être prescrite chez un patient ayant des signes d'insuffisance hépatique.

Enfin, la prescription de baclofène est possible pour l'aide au maintien d'une abstinence alcoolique chez des patients atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose. Bénéficiant d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) de l'ANSM depuis mars 2014, le baclofène s'oriente désormais vers une AMM dans cette indication. En revanche, l'insuffisance hépatique sévère, l'insuffisance rénale, l'épilepsie non contrôlée et l'existence de troubles psychiatriques constituent une contre indication au traitement par le baclofène. Ce traitement ne sera ainsi envisagé qu'en dernière intention et chez un nombre très limité de patients infectés par le VHC.

6.4. Prise en charge non médicamenteuse

6.4.1. Information et éducation du patient

Pour aider le patient infecté par le VHC à prendre le traitement proposé de façon optimale et à en supporter les effets indésirables, sa motivation et son implication représentent des éléments essentiels. L'éducation thérapeutique, qui place le patient au centre d'un dispositif de soins, apparaît ainsi nécessaire avant, pendant et après le traitement car elle permet :

- De créer une alliance avec le patient,
- De donner aux patients des informations claires et des conseils personnalisés,
- De transmettre aux patients des connaissances sur la maladie, ses complications et sa prise en charge,
- De mettre en garde les patients contre les risques qu'ils prennent en adoptant tel ou tel comportement ou habitudes de vie nuisible à leur état de santé,
- De faire prendre conscience aux patients de leurs responsabilités dans le domaine de la santé,
- De changer leurs hygiènes de vie,
- D'apprendre à aider le patient à exprimer ses besoins, attentes, connaissances, émotions en rapport sa maladie, son environnement socio-professionnel et familial, afin de pouvoir définir des objectifs d'éducation atteignables par lui,
- D'expliquer aux patients les effets indésirables du traitement et les aider à exprimer leurs symptômes,
- D'amener le patient à respecter les prescriptions et les conseils médicaux
- De planifier des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats,
- De maîtriser des gestes techniques (auto-injection si traitement par IFN α) pour favoriser leurs autonomies,
- Une aide à l'arrêt de la consommation de substances psychoactives, associée si besoin à un accompagnement spécialisé,
- Un support psychosocial.

En 2012, une étude française, prospective et multicentrique, portant sur 244 patients avait montré l'impact de l'éducation thérapeutique par une infirmière sur l'observance des traitements (protocole PEGOBS) [245]. Les résultats montraient une RVS à 24 semaines significativement plus importante dans le groupe avec un programme d'éducation

thérapeutique par rapport au groupe qui n'en bénéficiait pas (38.2% *versus* 24.8%), ainsi qu'une diminution des arrêts de traitement.

Depuis la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) du 21 juillet 2009, l'éducation thérapeutique fait partie des droits du patient. Elle doit pouvoir être accessible à tous les patients, quelles que soit leur localisation ou leur condition sociale et organisée dans un cadre précis [25]. Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent l'intervention de différents professionnels de santé, ayant bénéficié d'une formation spécifique, au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe.

L'association de patients « SOS Hépatites » s'est particulièrement investie dans l'éducation thérapeutique et a d'ailleurs obtenu un agrément d'organisme formateur pour les hépatites virales. Le soutien des associations de patients a également un rôle dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C, et est considéré comme un facteur d'optimisation du traitement. Elles informent et favorisent les échanges d'expérience (exemple : site internet de l'association « SOS hépatites »).

6.4.2. Organiser les soins psychiatrique et psychologique

Afin d'améliorer le pronostic de l'hépatite C chez les patients souffrant de troubles psychiatriques, les collaborations entre psychiatres, psychologues et les médecins impliqués dans sa prise en charge doivent se développer et se formaliser. Un plus grand investissement, une formation et une organisation des soins psychiatriques dans le cadre de l'hépatite C sont primordiaux. Le secteur psychiatrique et le secteur addictologique devront par ailleurs se décloisonner. La mise en point de l'ANSM a permis de sensibiliser les professionnels de la santé mentale à la problématique de la prise en charge des patients infectés par le VHC.

L'évaluation de l'état mental du patient par un psychiatre référent avant le traitement est indispensable en présence d'antécédents ou d'actuels troubles psychiatriques s'il comporte de l'IFN α , et est conseillé dans les autres cas [7]. Avec d'autres professionnels de santé, il sera alors impliqué dans le suivi du patient pendant et après le traitement.

Le rôle du psychologue est à valoriser [44]. Une psychothérapie de soutien ou cognitive et comportementale, individuelle ou en groupe, peut être proposée au patient. Ces professionnels disposent d'une grande variété d'outils psychothérapeutiques permettant un suivi

personnalisé. Il aidera le patient et éventuellement son entourage à gérer l'annonce du diagnostic d'hépatite C chronique et ses conséquences sur sa vie intime, professionnelle et familiale, à supporter les effets indésirables, à favoriser l'abstinence ...

6.4.3. Apporter un soutien psycho-social

Un équilibre psycho-social du patient souffrant de troubles psychiatriques ou addictifs doit être atteint afin de traiter efficacement l'hépatite C. Cette prise en charge psycho-sociale est fortement recommandée car ces troubles peuvent représenter une cause ou une conséquence de problèmes sociaux, familiaux et professionnels rencontrés chez certains patients infectés par le VHC. Stabiliser les conditions de vie est nécessaire pour une bonne observance.

Il existe différents dispositifs de soins pour l'hépatite C : les pôles de référence (services experts de lutte contre les hépatites virales), les réseaux de santé de proximité, les CDAG (Consultations de dépistage anonyme et gratuit), les CAARUD, les CSAPA, les ACT (Appartements de coordination thérapeutique) et les UCSA (Unités de consultations et de soins ambulatoires) qui sont au sein des établissements pénitentiaires [7]. Certains d'entre eux sont des établissements médico-sociaux :

- Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) prennent en charge principalement les usagers de drogues en situation de précarité, qui ne sont pas encore traités ou qui sont fortement exposés à un risque infectieux et psychiatrique.
- Les Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) concernent les sujets qui ont des problèmes liés à l'alcool et aux drogues. Les équipes travaillant dans ces centres sont composées de professionnels de santé et travailleurs sociaux, qui assurent le suivi du patient tout au long du traitement. Ils sont présents dans tous les départements de France.

Les CSAPA et les CAARUD participent également à un projet de réinsertion sociale du patient, permettant de réduire les risques tout en construisant un projet de vie [194].

- Quant aux ACT, elles accueillent les personnes en situation de précarité souffrant de maladies chroniques et graves, qui incluent l'hépatite C. Ils proposent un hébergement temporaire pour des personnes présentant une fragilité psychologique et sociale qui

nécessitent des soins et un suivi médical. Elles permettent également un changement d'environnement qui protège d'influences externes.

Cependant, bien que ces structures soient nombreuses, elles sont parfois mal utilisées. En effet, elles connaissent également un manque de coordination et d'articulation entre elles [7].

La prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients infectés par le VHC pose une véritable problématique, dans la mesure où ils peuvent être liés, en dehors du traitement par IFN α , à des conduites addictives et à des problèmes sociaux. Dans un premier temps, il est essentiel d'avoir à l'esprit que les patients souffrant de troubles psychiatriques et/ou usagers de substances psychoactives, dès lors qu'ils sont stabilisés, peuvent être traités efficacement. Dans un second temps, ces comorbidités obligent une prise en charge qui soit multidisciplinaire, coordonnée, proche des populations à risque et efficace sur la durée. C'est désormais un défi pour le système de soins !

CONCLUSION

Au cours de ces dernières années, malgré l'amélioration considérable des mesures de prévention, des techniques de dépistage et de l'efficacité des nouveaux traitements antiviraux, certaines populations infectées par le VHC restent encore difficiles à prendre en charge. En effet, les sujets atteints d'hépatite C chronique ont fréquemment des troubles psychiatriques qui nécessitent d'être stabilisés afin de favoriser une bonne observance au traitement. Bien que l'interféron α soit en grande partie tenu pour responsable de la survenue de manifestations mentales, le VHC lui-même semble également avoir un rôle dans leurs apparitions, ainsi que l'impact de l'annonce de la maladie et son retentissement sur la vie du patient. Par ailleurs, il existe une interaction complexe entre l'infection par le VHC et les troubles mentaux en présence de comorbidités addictives et sociales. La majorité des sujets contaminés par le VHC sont d'anciens ou d'actuels usagers de drogues, souvent consommateurs excessifs d'alcool et en situation de précarité, et ces populations s'avèrent particulièrement à risque d'être atteintes de troubles psychiatriques par rapport à la population générale. Or, ces patients connaissent des difficultés d'accès aux soins. Même si le dépistage a beaucoup progressé dans ces populations, le traitement de l'hépatite C, comportant ou non de l'interféron α , oblige un suivi qui n'est pas toujours cohérent avec le mode de vie de ces sujets.

Quelle que soit l'origine des troubles psychiatriques observés chez les sujets atteints d'hépatite C, la pluridisciplinarité est l'élément essentiel de la prise en charge de ces patients. Ainsi, dans ce cadre, aucun patient ne devrait pouvoir être exclu du traitement pour un motif psychiatrique. Avec une formalisation des relations entre les différents intervenants, une implication plus grande des psychiatres et psychologues, l'identification des comorbidités, un décloisonnement des secteurs psychiatriques et addictologiques, une meilleure utilisation et coordination des structures médico-sociales et le développement de l'éducation thérapeutique, ces patients ont toutes leurs chances d'obtenir une guérison virologique. Le soutien de l'entourage proche et des associations de patients ont également un rôle à jouer.

La gravité potentielle de l'hépatite C chronique alors qu'une guérison définitive est désormais possible fait que ces patients méritent une attention toute particulière.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62
- [2] Moriishi K, Matsuura Y. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection. *Front Microbiol*. 2012;3(54):1-14
- [3] Pawlotsky JM. Physiopathologie de l'hépatite C : des progrès et des attentes. *Transcriptases*. 2002;100:72-5
- [4] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of Hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes : updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27
- [5] Payan C, Roudot-Thoraval F, Marcellin P, Bled N, Duverlie G, Fouchard-Hubert I, et al. Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millenium: The GEMHEP GenoCII Study. *J Viral Hepat*. 2005;12(4):405-13
- [6] Pillonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. [En ligne]. 2012 [cité le 20 nov 2015]. Disponible:
http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/48368/209133/version/5/file/BEH_39_40_2012.pdf
- [7] Dhumeaux D. Rapport de recommandations sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C [En ligne]. EDK/Groupe EDP Sciences ; 2014. 537 p. Disponible:
www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf
- [8] Institut de Veille Sanitaire. Professionnels de santé. [En ligne]. 2013 [cité le 20 nov 2015]. Disponible : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Populations/Professionnels-de-sante>

- [9] Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission ? *Hepatology*. 2010;52(4):1497-505
- [10] Institut Pasteur. Hépatites Virales. [En ligne]. 2013 [cité le 23 nov 2015]. Disponible : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/hepatites-virales>
- [11] Trépo C, Merle P, Zoulim F. Hépatites virale B et C. Paris: John Libbey Eurotext, 2006. 256 p.
- [12] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines : management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60(2):392-420
- [13] Payan C. Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C. *Hépato-Gastro*. 2012;19(8):641-8
- [14] Marcellin P, Péquignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France : evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008;48(2):200-7
- [15] Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases : a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*. 2012;206(4):469-77
- [16] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. [En ligne]. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2007. 114 p. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf
- [17] Brouard C, Delarocque Astagneau E, Meffre C, Pioche C, Silvain C, Larsen C, et al. Évolution du dépistage de l'hépatite C en France à partir des systèmes de surveillance Rena-VHC et des pôles de référence, 2000-2007. [En ligne]. 2009 [cité le 25 nov 2015]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2009/20_21/beh_20_21_2009.pdf
- [18] Haute Autorité de Santé. Actes Et Prestations-Affection De Longue Durée-Hépatite chronique C. [En ligne]. 2015 [cité le 12 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_6_vhc__actualisation_dec_2007_.pdf
- [19] Organisation Mondiale de la santé. Centre des médias : hépatite C. [En ligne]. 2016 [cité le 9 août 2016]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>

- [20] Soussan P, Le Pendeven C. Virus de l'hépatite C. Dans: Encyclo Méd Chir, Biologie médicale [Article 90-55-0115], 2010
- [21] Péquignot F, Delarocque-Astagneau E, Hillon P, Ganne N, Mathurin P, Zarski JP, et al. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. [En ligne]. 2008 [cité le 27 nov 2015]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2008/27/beh_27_2008.pdf
- [22] Jauffret-Roustide M, Pillonel P, Weill-Barillet L, Léon L, Le Strat Y, Brunet S, et al. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France. Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. [En ligne]. 2013 [cité le 27 nov 2015]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2013/39-40/pdf/2013_39-40_2.pdf
- [23] Chiron E, Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Chemlal K, Valantin MA, Serre P, et al. Prévalence de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C chez les personnes détenues en France. Résultats de l'enquête Prévacar 2010. [En ligne]. 2013 [cité le 27 nov 2015]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2013/35-36/pdf/2013_35-36_3.pdf
- [24] Direction Générale de la Sante, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Rapport du Groupe Technique National De Définition Des Objectifs De Sante Publique : Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique : définition d'objectifs. Paris : La documentation française ; 2003. 305 p. Disponible: http://www.eps-polelorraine.fr/actions/S0004/docs/observation_locale/rapport_gtndo.pdf
- [25] Association française pour l'étude du foie. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. [En ligne] 2016 [cité le 10 août 2016]. Disponible: http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recommandations_AFEF_HepatiteC_Final-02-2016.pdf
- [26] Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135(3):821-9

[27] Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma : incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis J Hepatol. 2010;52(5):652-7

[28] Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. Med Sci. 2002;18(3):343-52.

[29] Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). [En ligne]. 2014 [cité le 12 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf

[30] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347(13):975-82.

[31] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à VICTRELIS. [En ligne]. 2014 [cité le 25 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13126_VICTRELIS_REEV_Avis2_CT13126.pdf

[32] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à INCIVO. [En ligne]. 2014 [cité le 25 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13275_INCIVO_REEV_RCP_Avis2_CT13275.pdf

[33] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 relatif à OLYSIO. [En ligne]. 2014 [cité le 25 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13651_OLYSIO_PIC_INS_Avis3_CT13651.pdf

[34] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à SOVALDI. [En ligne]. 2014 [cité le 25 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf

[35] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence du 1er avril 2015 relatif à VIEKIRAX et EXVIERA. [En ligne]. 2015 [cité le 25 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14069_VIEKIRAX_EXVIERA_PIC_INS_Avis3_CT14068_CT14069.pdf

- [36] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 relatif à DAKLINZA. [En ligne]. 2014 [cité le 25 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/daklinza_pic_ins_avis2_modifiele22012015_ct13899.pdf
- [37] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la transparence du 4 Mars 2015 relatif à HARVONI. [En ligne]. 2015 [cité le 25 janv 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13953_HARVONI_PIC_INS_Avis2_CT%2013953.pdf
- [38] Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000;31(6):1207-11
- [39] Vignau J, Karila L, Costisella O, Canva V. Hépatite C, interféron α et dépression : principales hypothèses physiopathologiques. *Encéphale*. 2005;31(3):349-57
- [40] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Mise au point thérapeutique : Évaluation et prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par (peg) interféron alfa et ribavirine. [En ligne]. 2008 [cité le 3 fév 2016]. Disponible: http://www.anism.sante.fr/content/download/6198/60098/version/3/file/map_psy_hepatite_c.pdf
- [41] Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord*. 2002;72(3):237-41
- [42] Rohatiner AZ, Prior PF, Burton AC, Smith AT, Balkwill FR, Lister TA. Central nervous system toxicity of interferon. *Br J Cancer*. 1983;47(3):419-22
- [43] Suter CC, Westmoreland BF, Sharbrough FW, Hermann RC Jr. Electroencephalographic abnormalities in interferon encephalopathy: a preliminary report. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(12):847-50
- [44] Lang JP, Schmitter S, Benassi S, Michel L. Prise en charge de l'hépatite chronique C : une urgence psychiatrique ? *L'Information psychiatrique*. 2009;85(7):629-39

- [45] Valentini P, Mariotti P, Ngalikpima CJ, Angelone DF, Ranno O. Seizures in an interferon-treated child. *Dig Liver Dis.* 2001;33(4):363-5
- [46] Marti J, Lachaud S, Rocher F, Drici MD. Épilepsie partielle lors d'un traitement par interféron alpha pour hépatite virale C chronique. *Thérapie.* 2011;66(2):179-82
- [47] Legroux-Crespel E, Lafaye S, Mahé E, Picard-Dahan C, Crickx B, Sassolas B et al. Crises épileptiques généralisées : un effet secondaire de l'interféron alpha : 3 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2003;130(2):202-4
- [48] Shakil AO, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Seizures during alpha interferon therapy. *J Hepatol.* 1996;24(1):48-51
- [49] Ishikawa J, Ishikawa A, Nakamura S. Interferon-alpha reduces the density of monoaminergic axons in the rat brain. *Neuroreport.* 2007;18(2):137-40
- [50] Yamano M, Yuki H, Yasuda S, Miyata K. Corticotropin-releasing hormone receptors mediate consensus interferon-alpha YM643-induced depression-like behavior in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(1):181-7
- [51] Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:608-17
- [52] Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience.* 1999;88(3):823-36
- [53] Capuron, L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun.* 2003;17 Suppl 1:S119-24
- [54] Leonard BE, Myint A. Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects? *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(2):163-74
- [55] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446-57
- [56] Levine J, Barak Y, Chengappa KN, Rapoport A, Rebey M, Barak V. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology.* 1999;40(4):171-6

- [57] Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452-9
- [58] Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):147-55
- [59] Shimizu H, Ohtani K, Sato N, Nagamine T, Mori M. Increase in serum interleukin-6, plasma ACTH and serum cortisol levels after systemic interferon-alpha administration. *Endocr J*. 1995;42(4):551-6
- [60] Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med. Hypotheses*. 1991;35(4):298-306
- [61] Dinan TG. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br J Psychiatry*. 1994;164(3):365-71
- [62] Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH. 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(7):1342-5
- [63] Pariante CM. Depression, stress and the adrenal axis. *J Neuroendocrinol*. 2003;15(8):811-12
- [64] Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ et al., Vogt, G.J. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(4):296-303
- [65] Schaefer M, Schmidt F, Neumer R, Scholler G, Schwarz M. Interferon-alpha, cytokines and possible implications for mood disorders. *Bipolar Disord*. 2002;4 Suppl 1:S111-3
- [66] Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54(9):906-14

- [67] Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. NF-kappa B activation contributes to indoleamine dioxygenase transcriptional synergy induced by IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine*. 2006;35(1-2):53-61
- [68] Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M 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(1):86-90
- [69] Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(8):609-20
- [70] Kamata M, Higuchi H, Yoshimoto M, Yoshida K, Shimizu T. Effect of single intracerebroventricular injection of alpha-interferon on monoamine concentrations in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10(2):129-32
- [71] Abe S, Hori T, Suzuki T, Baba A, Shiraishi H, Yamamoto T. Effects of chronic administration of interferon alpha A/D on serotonergic receptors in rat brain. *Neurochem Res*. 1999;24(3):359-63
- [72] Kitagami T1, Yamada K, Miura H, Hashimoto R, Nabeshima T, Ohta T. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier. *Brain Res*. 2003;978(1-2):104-14
- [73] Martin JL, Finsterwald C. Cooperation between BDNF and glutamate in the regulation of synaptic transmission and neuronal development. *Commun Integr Biol*. 2011;4(1):14-6
- [74] Dabrowska MM, Panasiuk A, Flisiak R. Thyroid dysfunction in antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(101):826-31
- [75] Kabbaj N, Guedira MM, El Atmani H, El Alaoui M, Mohammadi M, Benabed K, et al. Les dysthyroïdies durant le traitement par interféron alpha chez 625 patients atteints d'hépatite chronique C : étude prospective d'une cohorte. *Ann Endocrinol*. 2006;67(4):343-7
- [76] Duval F. Endocrinologie et psychiatrie. Dans: *Encycl Méd Chir, Psychiatrie* [Article 37-640-A-10], 2003

- [77] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56
- [78] Roche. Pegasys : Résumé des Caractéristiques du Produit. [En ligne]. 2016 [cité le 3 mars 2016]. Disponible: http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/Pegasys/PEGSY135IN_S TYLO_160108rcp.pdf
- [79] American Psychiatric Association. DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. 970 p.
- [80] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65
- [81] 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
- [82] Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology*. 2003;37(2):443-51
- [83] Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy : a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(1):34-8
- [84] Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. 2003;44(2):104-12
- [85] Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Cales P, Garré JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders : a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry*. 2003;4(3):115-8
- [86] Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a

randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140(5):346-55

[87] Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al.. Depression During Pegylated Interferon-Alpha Plus Ribavirin Therapy: Prevalence and Prediction. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):41-8

[88] Castellvi P, Navinés R, Gutierrez F, Jiménez D, Márquez C, Subirà S, et al. Solà R. Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in chronic hepatitis C: role of personality. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(6):817-28

[89] Castéra L, Constant A, Henry C, Couzigou P. Manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29(2):123-33

[90] Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.*1983;67(6):361-70

[91] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9

[92] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurology Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-62

[93] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71

[94] Zung WWK. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;12(1):63-70

[95] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606-13

[96] Masip M, Tuneu L, Pagès N, Torras X, Gallego A, Guardiola JM, et al. Prevalence and detection of neuropsychiatric adverse effects during hepatitis C treatment. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(6):1143-51

[97] Castéra L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Sauvé G, de Ledinghen V, et al. Psychiatric events during peginterferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C (CHC) : results of a prospective study in 98 patients (abstract). *J Hepatol.* 2004; 40 (Suppl 1) : 139.

- [98] Lotrich FE, Rabinovitz M, Gironda P, Pollock BG. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res.* 2007;63(2):131-5
- [99] Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(6):708-14
- [100] Constant A, Castéra L, Dantzer R, Couzigou P, de Ledinghen V, Demotes-Mainard J, 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(8):1050-7
- [101] Janssen HLA, Brouwer JT, Van der Mast RC, Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol.* 1994;21:241-3
- [102] Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, Duverger P, Lainé P, Garré JB, et al. Pulsions suicidaires chez des malades atteints d'hépatite chronique C au cours ou décours du traitement par l'interféron alpha. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:353-7
- [103] Lucaciu LA, Dumitrascu DL. Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon : prevalence, prevention, and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(4):1-8
- [104] Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol.* 1996;24(1):38-47
- [105] Alavi M, Grebely J, Matthews GV, Petoumenos K, Yeung B, Day C, et al. Effect of pegylated interferon alfa-2a treatment on mental health during recent hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(5):957-65
- [106] Dieperink E, Ho SB, Tetrack L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon- α 2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26(3):237-40
- [107] Sockalingam S, Links PS, Abbey SE. Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update. *J Viral Hepat.* 2011;18(3): 153-60

- [108] Nickel T, Sonntag A, Backmund M, Pollmächer T. Depression during therapy with interferon alpha – how long should an antidepressant treatment last? *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(2):102-4
- [109] Schäfer M, Boetsch T, Laakmann G. Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C. *Addiction*. 2000;95(7):1101-4
- [110] Cheng YC, Chen CC, Ho AS, Chiu NY. Prolonged psychosis associated with interferon therapy in a patient with hepatitis C: case study and literature review. *Psychosomatics*. 2009;50(5):538-42
- [111] Robaey G, De Bie J, Van Ranst M, Buntinx F. An extremely rare case of delusional parasitosis in a chronic hepatitis C patient during pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment. *World J Gastroenterol*. 2007;13(16):2379-80
- [112] Cattie JE., Letendre SL, Woods S, Barakat F, Perry W, Cherner M, et al. Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment. *Journal Neurovirology*. 2014; 20(6):561-70
- [113] Valentine AD, Meyers CA. Neurobehavioral effects of interferon therapy. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;7(5):391-5
- [114] Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry*. 2002;7(5):468-73
- [115] Reichenberg A, Gorman JM, Dieterich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S174-8
- [116] Huckans M, Fuller B, Wheaton V, Jaehnert S, Ellis C, Kolessar M, et al. A longitudinal study evaluating the effects of interferon-alpha therapy on cognitive and psychiatric function in adults with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res*. 2015;78(2):184-92
- [117] Manos MM, Ho CK, Murphy RC, Shvachko VA. Physical, social, and psychological consequences of treatment for hepatitis C: a community-based evaluation of patient-reported outcomes. *Patient*. 2013;6(1):23-34

- [118] Castéra L. Effets secondaires psychiatriques du traitement de l'hépatite chronique C : caractérisation et prise en charge. *Hépatogastro*. 2006;13(2):91-8
- [119] Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7
- [120] Lang JP, Meyer N, Doffoel M. Bénéfice d'une prise en charge préventive psychiatrique chez les patients séropositifs à l'hépatite C (VHC) : étude prospective concernant 39 patients. *Encéphale*. 2003;29(4):362-5
- [121] Van Thiel DH, Friedlander L, Molloy PJ, Fagioli S, Kania RJ, Caraceni P. Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:165-8
- [122] Ho SB, Nguyen H, Tetrick LL, Opitz GA, Basara ML, Dieperink E. Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):157-64
- [123] Sarkar S, Sarkar R, Berg T, Schaefer M. Sadness and mild cognitive impairment as predictors for interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *Br J Psychiatry*. 2015;206(1):45-51
- [124] Ouzan D, Fontanges T, Melin P, Lang JP, Rotily M, Cattan L, et al. Caractéristiques des malades inclus dans un observatoire prospectif et multicentrique sur l'observance du traitement de l'hépatite C (CHEOBS). *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(8-9):915
- [125] Lang JP, Melin P, Ouzan D, Rotily M, Fontanges T, Marcellin P, et al. Assessment of the impact of psychiatric disorders on safety, compliance and sustained virological response after hepatitis C treatment (CHEOBS). *Hepatology*. 2007;46(4 Suppl 1):S353-4
- [126] Lang JP, Melin P, Ouzan D, Rotily M, Fontanges T, Marcellin P, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with hepatitis C and psychiatric disorders: results of a cohort study. *Antivir Ther*. 2010;15(4):599-606
- [127] Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, Kanamura H, Ikeda K, Kumada H. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;54(5):565-72

- [128] Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1989;321(22):1501-6
- [129] McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-92
- [130] Coudray M, de Carvalho E. Vivre avec une hépatite C : une étude d'Hépatites info service en 2011. [En ligne]. 2012 [cité le 13 mars 2016]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./content/download/41267/188875/version/4/file/beh_29_30_2012.pdf
- [131] Direction de la Recherche des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques. Études et Résultats : La prise en charge et les conditions de vie des patients atteints d'hépatite C chronique. [En ligne]. 2005 [cité le 13 mars 2016]. Disponible: <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er470.pdf>
- [132] Enel C, Minello A, Hillon P. Les représentations de l'hépatite chronique C et de son traitement : une étude qualitative. [En ligne]. 2012 [cité le 13 mars 2016]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./content/download/41267/188875/version/4/file/beh_29_30_2012.pdf
- [133] Bianchi G, Loguercio C, Sgarbi D, Abbiati R, Chen CH, Di Pierro M, et al. Reduced quality of life in patients with chronic hepatitis C: effects of interferon treatment. *Digest Liver Dis*. 2000;32(5):398-405
- [134] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement . *J Hepatol*. 2012;57(6):1379-90
- [135] Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A, Pisano E, Nonnoi V, Intilla G, et al. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3(1):22

- [136] Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Gerardo AJ, Perez-Pruna C, Hinojosa-Becerril C, Sixtos-Alonso MS, et al. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Res.* 2003;34(2):124-9
- [137] Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factor. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27(6):431-8
- [138] Navinés R, Castellví P, Moreno-España J, Gimenez D, Udina M, Cañizares S, et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord.* 2012;138(3):343-51
- [139] Stewart B, Mikocka-Walus A, Morgan J, Colman A, Phelps M, Harley H, et al. Anxiety and depression in Australian chronic hepatitis C outpatients: prevalence and predictors. *Australas Psychiatry.* 2012;20(6):496-500
- [140] Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J Gastroenterol.* 2015;21(8):2269-80
- [141] Seaman K, Paterson BL, Vallis M, Hirsch G, Peltekian KM. Future directions for investigation of fatigue in chronic hepatitis C viral infection. *Chronic Illn.* 2009;5(2):115-28
- [142] Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci.* 2007;52(10):2531-9
- [143] Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):3-14
- [144] Sockalingam S, Abbey SE, Alosaimi F, Novak M. A review of sleep disturbance in hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):38-45
- [145] Heeren M, Sojref F, Schuppner R, Worthmann H, Pflugrad H, Tryc AB, et al. Active at night, sleepy all day-sleep disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(4):732-40

- [146] Shouval D. The impact of chronic hepatitis C infection on the circadian clock and sleep. *J Hepatol* .2014;60(4):685-6
- [147] Posada C, Morgan EE, Moore DJ, Woods SP, Letendre SL, Grant I, et al. Neurocognitive Effects of the Hepatitis C Virus. *Curr Hepatol Rep*. 2009;8:158-66
- [148] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34(5):768-73
- [149] McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S, et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology*. 2005;41(4):801-8
- [150] Lowry D, Coughlan B, McCarthy O, Crowe J. Investigating health-related quality of life, mood and neuropsychological test performance in a homogeneous cohort of Irish female hepatitis C patients. *J Viral Hepat*. 2010;17:352-9
- [151] Huckans M, Seelye A, Parcel T, Mull L, Woodhouse J, Bjornson D, et al. The cognitive effects of hepatitis C in the presence and absence of a history of substance use disorder. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(1):69-82
- [152] Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C, Lindsay KL, Kronfol Z, Lok AS, et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol*. 2005;43(4):614-22
- [153] Weissenborn K, Krausse J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol*. 2004;41(5):845-51
- [154] Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002;35(2):433-9
- [155] Thein HH, Maruff P, Krahn MD, Kaldor JM, Koorey DJ, Brew BJ, et al. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. *HIV Med*. 2007;8(8):520-8

- [156] Bieliauskas LA, Back-Madruga C, Lindsay KL, Snow KK, Kronfol Z, Lok AS, et al. Clinical relevance of cognitive scores in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(8):1346-61
- [157] Quarantini LC, Miranda-Scippa A, Batista-Neves S, Powell VB, Abreu N, Abreu KC, et al. A neuropsychological study comparing patients infected with HCV and HBV without psychiatric comorbidities. *J Med Virol*. 2009;81(7):1184-8
- [158] Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):301-6
- [159] Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis*. 2008;197(4):597-607
- [160] Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol*. 2009;83(3):1312-9
- [161] Bednarska A, Horban A, Radkowski M. Central nervous system as a possible site of HCV replication. *Przegl Epidemiol*. 2007;61(4):739-45
- [162] Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson J, Scheck AC, Rakela J. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S140-4
- [163] Vargas HE, Laskus T, Radkowski M, Wilkinson J, Balan V, Douglas DD, et al. Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002;8(11):1014-9
- [164] Ke PY, Chen SS. Hepatitis C virus and cellular stress response : implications to molecular pathogenesis of liver disease. *Viruses*. 2012;4(10):2251-90
- [165] Vivithanaporn P, Maingat F, Lin LT, Na H, Richardson CD, Agrawal B, et al. Hepatitis C virus core protein induces neuroimmune activation and potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 neurotoxicity. *PLoS One*. 2010;5(9):e12856
- [166] Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002;122(2):366-75

- [167] Paulino AD, Ubhi K, Rockenstein E, Adame A, Crews L, Letendre S, et al. Neurotoxic effects of the HCV core protein are mediated by sustained activation of ERK via TLR2 signaling. *J Neurovirol.* 2011;17(4):327-40
- [168] Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet.* 2001;358(9275):38-9
- [169] Forton DM, Hamilton G, Allsop JM, Grover VP, Wesnes K, O'Sullivan C, et al. Cerebral immune activation in chronic hepatitis C infection: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol.* 2008;49(3):316-22
- [170] Bokemeyer M, Ding XQ, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, et al. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut.* 2011;60(3):370-7
- [171] Solinas A, Rita Piras M, Deplano A. Cognitive dysfunction and hepatitis C virus infection. *World J Hepatol.* 2015;7(7):922-5
- [172] Wilkinson J, Radkowski M, Eschbacher JM, Laskus T. Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection. *Gut.* 2010;59(10):1394-400
- [173] Marsland AL, Petersen KL, Sathanoori R, Muldoon MF, Neumann SA, Ryan C, et al. Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. *Psychosom Med.* 2006;68(6):895-903
- [174] Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut.* 2006;55(11):1624-30
- [175] Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol.* 2015;21(42):11974-83
- [176] Pawlotsky JM. Virus de l'hépatite C et réponse immunitaire. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25 Suppl 4:S123-33
- [177] Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-

control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol.* 2005;32(3):484-8

[178] Institut Français d'Opinion Public, SOS Hépatites. Les Français et l'hépatite C. [En ligne]. 2013 [cité le 3 avril 2016]. Disponible: <http://www.soshepatites.org/wp-content/uploads/2013/03/2013-ifop-les-francais-et-lhepatite-c.pdf>

[179] Butt G. Stigma in the context of hepatitis C: concept analysis. *J Adv Nurs.* 2008;62(6):712-24

[180] Institut de Veille Sanitaire. Surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence. Données épidémiologiques 2001-2007. [En ligne]. 2007 [cité le 27 avril 2016].

Disponible:

<http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/6742/44560/version/1/file/Circonstances.pdf>

[181] Castera L, Constant A, Bernard PH, de Ledinghen V, Couzigou P. Psychological impact of chronic hepatitis C: comparaison with other stressful life events and chronic diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12(10):1545-50

[182] Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology.* 1999;30(5):1299-301

[183] Constant A, Castera L, Quintard B, Bernard PH, De Ledinghen V, Couzigou P, et al. Psychosocial factors associated with perceived disease severity in patients with chronic hepatitis C : relationship with informations sources and attentional coping styles. *Psychosomatics.* 2005;46(1):25-33

[184] Mélin P. Vivre avec une hépatite virale : enquête de SOS Hépatites. *Réseaux Hépatites.* 2004;30:14-6

[185] Aubert JP, Bouée S, Bentata M, Compagnon C, Elghozi B, Livrozet JM, et al. Stratégie diagnostique de l'infection par le VHC en médecine générale. *Rev Prat Med Gen.* 2006;20(726-727):386-91

[186] Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):216-26

- [187] Silberbogen AK, Ulloa EW, Janke EA, Mori DL. Psychosocial issues and mental health treatment recommendations for patients with hepatitis C. *Psychosomatics*. 2009;50(2):114-22
- [188] Treloar C, Rance J, Backmund M. Understanding Barriers to Hepatitis C Virus Care and Stigmatization From a Social Perspective. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57 Suppl 2:S51-5
- [189] Moore G, Hawley DA, Bradley P. Hepatitis C: studying stigma. *Gastroenterol Nurs*. 2008;31(5):346-52
- [190] Jauffret-Roustide M, Oudaya L, Rondy M, Le Strat Y, Couturier E, Emmanuelli J, et al. Représentations du traitement de l'hépatite C chez les usagers de drogues. Enquête InVS-ANRS Coquelicot, France, 2004-2007. [En ligne]. 2009 [cité le 30 avril 2016]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2009/20_21/beh_20_21_2009.pdf
- [191] Desmorat H, Combis JM, Pradat P. Évaluation de la qualité de vie au cours de l'hépatite chronique C- Influence du traitement. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27(12):1084-90
- [192] Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of Hepatitis C on Health Related Quality of Life: A Systematic Review and Quantitative Assessment. *Hepatology*. 2005;41(4):790-800
- [193] McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol*. 2001;34(1):140-7
- [194] Benyamina A. Addictions et comorbidités. Paris: Dunod ; 2014. 448 p.
- [195] Rifai MA, Gleason OC, Sabouni D. Psychiatric Care of the Patient With Hepatitis C: A Review of the Literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(6)
- [196] Lang JP, Lutz M, Benoit G, Michel L. Troubles psychiatriques et hépatite chronique C. *La Lettre du Psychiatre*. 2011;7(3):80-4
- [197] Freudenreich O, Gandhi RT, Walsh JP, Henderson DC, Goff DC. Hepatitis C testing in schizophrenia: screening experience in a community-dwelling clozapine cohort. *Psychosomatics*. 2007;48(5):405-11

- [198] Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med.* 2006;21(11):1133-7
- [199] Matthews AM, Huckans MS, Blackwell AD, Hauser P. Hepatitis C testing and infection rates in bipolar patients with and without comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord.* 2008;10(2):266-70
- [200] Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONUDD). World Drug Report 2013. [En ligne]. 2013 [cité le 5 mai 2016]. Disponible: http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf
- [201] Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. [En ligne]. 2010 [cité le 7 mai 2016]. Disponible: http://www.inserm.fr/content/download/24837/157124/file/reduction_risques_ver_final.pdf
- [202] Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):561-73
- [203] Marcellin P, Asselah T, Abravanel F, et al. Hépatites virales. Rueil-Malmaison: Doin ; 2008. 383 p.
- [204] Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, et al. Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population. *Hepatology.* 2004;40(4):892-9
- [205] Bretaña NA, Boelen L, Bull R, Teutsch S, White PA, Lloyd AR, et al. Transmission of Hepatitis C Virus among Prisoners, Australia, 2005–2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(5):765-74
- [206] Godin-Blandeau E, Verdot C, Develay AE. La santé des personnes détenues en France et à l'étranger : une revue de la littérature. [En ligne]. 2013 [cité le 10 mai 2016]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2013/35-36/pdf/2013_35-36_1.pdf
- [207] Almasio PL, Babudieri S, Barbarini G, Brunetto M, Conte D, Dentico P, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). *Dig Liver Dis.* 2011;43(8):589-95

- [208] Cambois E. Les personnes en situation sociale difficile et leur santé. [En ligne]. 2003-2004 [cité le 12 mai 2016]. Disponible: https://www.onpes.gouv.fr/IMG/pdf/Travaux2003-2004-1-2-1-personnesensituationdifficile_sante-Cambois1.pdf
- [209] Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Profils et pratiques des usagers des CAARUD en 2012. [En ligne]. 2012 [cité le 16 mai 2016]. Disponible: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxacv1.pdf>
- [210] Pellerin M. Les troubles concomitants. *Info-toxico*. 2011;23(1)
- [211] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Stress au travail et santé : Situation chez les indépendants [En ligne]. Les éditions Inserm; 2011. 483 p. Disponible : http://www.inserm.fr/content/download/38167/245972/version/2/file/Stress_au_travail_ouvrage_integral_fin.pdf
- [212] Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al., Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8
- [213] Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Drogues et addictions, données essentielles [En ligne]. Saint-Denis, OFDT; 2013. 399 p. Disponible: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf>
- [214] Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):807-16
- [215] Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMSHA). Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Mental Health Findings [En ligne]. Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013. 126 p. Disponible: <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHmhfr2012/NSDUHmhfr2012.pdf>
- [216] El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2002;123(2):476-82
- [217] Richard D, Senon JL, Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Paris : Larousse, 2004. 626 p.

- [218] Karila L, Zarmndini R, Petit A, Lafaye G, Lowenstein W, Reynaud M. Addiction à la cocaïne : données actuelles pour le clinicien. *La Presse Médicale*. 2014;43(1):9-17
- [219] Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders : results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):247-57
- [220] Conner KR, Piquart M, Holbrook AP. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 98(1-2):13-23
- [221] Karila L, Lowenstein W, Coscas S, Benyamina A, Reynaud M. Complications of cocaine addiction. *Rev Prat*. 2009;59(6):825-9
- [222] Petit A, Reynaud M, Lejoyeux M, Coscas S, Karila L. Addiction à la cocaïne : un facteur de risque de suicide ? *La Presse Médicale*. 2012 ;41(7-8):702-12
- [223] O'Brien MS, Wu LT, Anthony JC. Cocaine use and the occurrence of panic attacks in the community: a case-crossover approach. *Subst Use Misuse*. 2005;40(3):285-97
- [224] Cerullo MA, Strakowski SM. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2007;2:29
- [225] Albanese MJ, Clodfelter RC Jr, Pardo TB, Ghaemi SN. Underdiagnosis of bipolar disorder in men with substance use disorder. *J Psychiatr Pract*. 2006;12(2):124-7
- [226] Gorwood P, LeStrat Y, Wohl M. Comorbidité addictive des troubles bipolaires. *L'Encéphale*. 2008;34 Suppl 4:S138-42
- [227] Karila L, Petit A, Phan O, Reynaud M.. Les troubles psychotiques induits par la cocaïne: une revue synthétique. *Rev Med Liège*. 2010;65(11):623-7
- [228] Smith MJ, Thirthalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users : a comparison across substances. *Compr Psychiatry*, 2009;50(3):245-50
- [229] Cubells JF, Feinn R, Pearson D, Burda J, Tang Y, Farrer LA, et al. Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new

instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Drug Alcohol Depend.* 2005;80(1):23-33

[230] Karila L, Mahaut C, Coscas S, Benyamina A, Lowenstein W, Lépine JP, et al. Altérations cognitives liées à l'usage de cocaïne : une revue de la littérature. *Alcoologie Addictologie*, 2007;29(1):33-43

[231] Yang M, Liao Y, Wang Q, Chawarski MC, Hao W. Profiles of psychiatric disorders among heroin dependent individuals in Changsha, China. *Drug Alcohol Depend.* 2015;149:272-9

[232] Maremmani I, Pacini M, Lubrano S, Lovrecic M, Perugi G. Dual diagnosis heroin addicts. The clinical and therapeutic aspects. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2003;5(2):7-98

[233] Chen KW, Banducci AN, Guller L, Macatee RJ, Lavelle A, Daughters SB, et al. An examination of psychiatric comorbidities as a function of gender and substance type within an inpatient substance use treatment program. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118(2-3):92-9

[234] Lejoyeux M. *Addictologie*. Paris : Elsevier Masson ; 2013. 408 p.

[235] Blanchard JJ, Brown SA , Horan WP , Sherwood AR . Substance use disorders in schizophrenia : review, integration, and a proposed model . *Clin Psychol Rev.* 2000;20(2):207-34

[236] Association Gaïa Paris. CSAPA et CAARUD. Rapport d'activité 2014 [En ligne]. Paris : Association Gaïa ; 2014. 98 p. Disponible: http://gaia-paris.fr/IMG/pdf/Rapport_d_activite_Gaia_Paris_2014.pdf

[237] Beck F, Guignard R, Richard JB. Usages de drogues et pratiques addictives en France. Analyses du Baromètre santé Inpes [En ligne]. La Documentation française ; 2014. 256 p. Disponible: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1627.pdf>

[238] Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Consommation de drogues illicites et exclusion sociale: état des connaissances en France [En ligne]. 2002 [cité le 2 juin 2016]. Disponible: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftdlia.pdf>

- [239] McKay JR. Treating substance use disorders with adaptive continuing care. Washington, DC: American Psychological Association; 2009. 277 p.
- [240] Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. Pour une approche pragmatique de prévention en toxicomanie. [En ligne]. 2001 [cité le 6 juin 2016]. Disponible: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2001/01-859.pdf>
- [241] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANESM). Conférence de consensus Française. Traitement de l'hépatite C. [En ligne]. 2002 [cité le 12 juin 2016]. Disponible: https://hepatoweb.com/dossierconsensus/CC_HVC_LONG_2002.pdf
- [242] Lang JP, Michel L, Melin P, Schoeffler M, Gauchet A, Rousseaux C, et al. Patients atteints d'hépatite C : prise en charge des troubles psychiatriques et conduites addictives. *Le Courrier des addictions*. 2009;11(1):12-6
- [243] Lang JP, Schoeffler M, Michel L, Melin P, Gauchet A, Rousseaux C, et al. Management of patients with hepatitis C by French psychologists and psychiatrists: a practical investigation. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:1159-65
- [244] Zanini B, Lanzini A. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in illicit drug users: a systematic review. *Antivir Ther*. 2009;14(4):467-79
- [245] Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L, et al. Escitalopram for the prevention of peginterferon-alpha2a-associated depression in hepatitis C virus-infected patients without previous : a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):94-103
- [246] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Lettre aux professionnels de santé. Citalopram : allongement dose dépendant de l'intervalle QT. [En ligne]. 2011 [cité le 20 juin 2016]. Disponible: <http://ansm.sante.fr/content/download/37417/491635/version/1/file/lp-111206-citalopram.pdf>
- [245] Larrey D. Un exemple d'éducation thérapeutique par une infirmière sur l'observance et l'efficacité du traitement par bithérapie peginterferon alpha2- ribavirine dans l'hépatite chronique C : protocole PEGOBS. [En ligne]. 2012 [cité le 25 juin 2016]. Disponible: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/content/download/41267/188875/file/beh_29_30_2012.pdf

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

BRUN Carole
Hépatite C et troubles psychiatriques

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 162 p.

RESUME

Une association entre l'infection par le virus de l'hépatite C et des troubles psychiatriques est fréquente. En effet, diverses études montrent une prévalence de ce virus plus élevée en milieu psychiatrique que dans la population générale. A l'inverse, on retrouve un pourcentage important de troubles mentaux chez les sujets infectés, traités ou non traités. Cette relation de nature complexe pourrait être ainsi en partie responsable des difficultés rencontrées lors de la prise en charge de certains patients atteints d'hépatite C chronique, et qui conduisent parfois à des échecs thérapeutiques. Cette situation est préoccupante car il s'agit d'une maladie curable dans la majorité des cas grâce au traitement qui a considérablement progressé au cours des dernières années, mais qui risque d'évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire en l'absence de guérison virologique. Dans ce travail, nous allons nous intéresser aux différents liens qui existent entre les troubles psychiatriques et l'hépatite C, après avoir fait un rappel sur les connaissances actuelles de la maladie et de son traitement.

Tout d'abord, nous verrons que l'interféron alpha, molécule historique du traitement de l'hépatite C chronique, est connu pour avoir des effets indésirables psychiatriques. Mais ces manifestations peuvent exister en dehors de tout traitement antiviral. Nous allons donc montrer dans un second temps que le virus de l'hépatite C pourrait être en lui-même responsable d'effets psychiques et cognitifs par des actions sur le système nerveux central. Nous serons également sensibles à l'impact psychologique de l'annonce du diagnostic d'une hépatite C, de sa stigmatisation et de l'altération de la qualité de vie.

D'autre part, la comorbidité d'une hépatite C avec une addiction est très fréquente : les patients infectés par le VHC sont souvent d'anciens ou d'actuels usagers de drogues et/ou consommateurs excessifs d'alcool. Or, plusieurs études suggèrent qu'il existe une relation entre les troubles psychiatriques et les conduites addictives, dont nous allons nous intéresser dans la suite ce travail. Enfin, nous réaliserons un état des lieux des prises en charge psychiatriques et psychologiques actuellement proposées pour ces patients.

MOTS CLES

Virus de l'hépatite C
Troubles psychiatriques
Interféron alpha
Addictions

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des universités et Praticien Hospitalier
Mme MORFIN Florence, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier
Mme SOLER Anne, Docteur en Pharmacie et en Sciences
M. CHAUMIER Rémy, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

22 mai 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR

110, rue du commandant Sibour – 13300 Salon de Provence

