

Mise au point

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

Mai 2008

Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé



MESSAGES - CLÉS

Une collaboration étroite entre les différents acteurs impliqués dans le suivi du patient infecté par le VHC (hépatologue, infectiologue, psychiatre, médecin traitant, addictologue,...) est indispensable avant même l'initiation du traitement anti-hépatite C et doit se poursuivre tout au long du traitement et dans les mois qui suivent son arrêt.

Avant l'initiation du traitement anti-hépatite C

- ▶ **L'instauration d'un traitement anti-hépatite C n'est généralement pas une urgence.** Aussi, il est important de prendre le temps nécessaire pour établir un bilan psychiatrique du patient et identifier les situations pour lesquelles un avis spécialisé est nécessaire.
- ▶ **Il est recommandé de demander l'avis d'un psychiatre en cas :**
 - d'antécédent de trouble psychiatrique ayant nécessité l'hospitalisation du patient ou une consultation spécialisée
 - de traitement par thymorégulateur ou antipsychotique dans l'année écoulée
 - d'antécédent de troubles psychiatriques lors d'un traitement antérieur par interféron alfa
 - de mise en évidence d'un épisode dépressif caractérisé, d'un risque suicidaire, d'un trouble bipolaire et/ou d'un trouble du comportement actuel(s).
- ▶ **Il est recommandé de demander l'avis d'un référent en addictologie** pour les patients présentant un usage de drogues actuel ou dans l'année écoulée.
- ▶ **L'état psychiatrique du patient doit être stabilisé avant la mise en route du traitement anti-hépatite C.**
- ▶ **Le patient et son entourage doivent être informés des risques liés au traitement.**

Pendant le traitement anti-hépatite C

- ▶ **Il est recommandé de contacter rapidement un psychiatre en cas de :**
 - verbalisation d'idées suicidaires
 - manifestations d'agressivité envers l'entourage ou troubles significatifs du comportement
 - présence de signes (hypo)maniaques (euphorie, agitation excessive)
 - persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs
 - en cas de demande spontanée du patient
 - et de manière générale dès qu'il existe un doute
- ▶ **Il est recommandé de contacter rapidement un référent en addictologie** en cas de prise de drogues et/ou de déstabilisation du traitement substitutif aux opiacés, voire une augmentation des besoins en anxiolytiques.

- ▶ **En cas d'effets indésirables psychiatriques sévères, la poursuite du traitement anti-hépatite C doit être réévaluée conjointement par l'hépatologue et le psychiatre.** Une diminution des posologies de l'interféron alfa n'est pas recommandée.
- ▶ **La survenue de troubles du comportement** (irritabilité, impulsivité, agressivité, hyperémotivité) **doit faire rechercher la présence d'autres troubles psychiatriques associés, notamment un épisode maniaque ou hypomaniaque et/ou la consommation concomitante de drogues** qui pourraient justifier la demande d'un avis spécialisé.
- ▶ Dans le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères, il est préférable d'utiliser en première intention un **inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)**. Pour le traitement des épisodes (hypo)maniaques, **les sels de lithium sont à privilégier**.

Après le traitement anti-hépatite C

Des manifestations psychiatriques ont été rapportées plusieurs mois après l'arrêt du traitement anti-hépatite C. **La surveillance de l'état psychiatrique du patient doit donc se poursuivre après l'arrêt du traitement anti-hépatite C.** Le patient, son médecin traitant et son entourage doivent être informés de la possibilité de survenue ou d'aggravation de troubles psychiatriques même après l'arrêt du traitement anti-hépatite C et de la nécessité de consulter rapidement si de tels troubles sont observés.

INTRODUCTION

En France métropolitaine, la prévalence des anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC) est évaluée à 0,84% de la population générale âgée de 18 à 80 ans. A noter qu'en milieu carcéral, la prévalence de l'hépatite C est estimée à quatre à cinq fois supérieure à celle constatée en milieu libre. Elle est évaluée à 6 à 7 % en milieu psychiatrique et à près de 60% chez les usagers de drogues. Le traitement de référence de l'infection chronique par le VHC consiste en une injection hebdomadaire d'interféron alfa pégylé associée à une prise journalière de ribavirine pendant 6 mois à 1 an en fonction du génotype viral. Ce traitement est associé à des effets indésirables psychiatriques constituant à l'heure actuelle l'une des préoccupations majeures de la prise en charge des patients infectés par le VHC. En effet, ils sont considérés comme un obstacle à l'initiation du traitement, une cause de mauvaise observance et d'arrêt du traitement anti-hépatite C, compromettant ainsi les chances d'éradication du virus.

Les effets indésirables psychiatriques sont très fréquemment rapportés au cours du traitement anti-hépatite C et se caractérisent le plus souvent par des symptômes dépressifs, de l'anxiété, des troubles de l'humeur et du comportement (agressivité, impulsivité, irritabilité, hyperémotivité). Il existe un risque de passage à l'acte (tentative de suicide et suicide). Des épisodes maniaques et des cas d'états aigus psychotiques ont également été rapportés. Le mécanisme à l'origine de ces effets indésirables n'est pas élucidé. Il est reconnu, par ailleurs, que des signes dépressifs ou des troubles de l'humeur peuvent être inhérents à l'infection par le VHC elle-même.

Du fait de la diversité des signes rencontrés, une évaluation et une prise en charge précoce et adaptée de ces effets indésirables apparaissent donc comme un élément essentiel de la prise en charge globale du patient afin de garantir une réponse virologique optimale au traitement de l'infection par le VHC.

Cette mise au point, élaborée par un groupe d'experts pluridisciplinaire, a donc pour objectif de proposer des recommandations à destination des professionnels de santé visant à améliorer l'évaluation et la prise en charge des troubles psychiatriques des patients infectés par le VHC et traités par (peg) interféron alfa et ribavirine.

Une prise en charge optimale nécessite une collaboration étroite entre les différents acteurs impliqués dans le suivi du patient infecté par le VHC (hépatologue, infectiologue, psychiatre, médecin traitant, addictologue,...).

La coordination médicale autour du malade doit être mise en place avant même l'initiation du traitement anti-hépatite C. Elle doit être poursuivie tout au long du traitement et dans les mois qui suivent son arrêt.

Il est souhaitable que le médecin traitant soit associé dans la prise en charge du patient. En effet, celui-ci est généralement l'interlocuteur de première ligne auprès du patient et de son entourage et peut assurer le relais avec les autres intervenants impliqués dans le suivi du malade.

I- Avant l'initiation du traitement anti-hépatite C

La mise en place du traitement par interféron-alfa et ribavirine chez un patient infecté par le virus de l'hépatite C chronique n'est généralement pas une urgence.

Dans ce contexte, il est important de prendre le temps nécessaire afin d'établir un bilan de l'état psychiatrique actuel du patient et des éventuels facteurs de risque, permettant ainsi d'identifier les patients pour lesquels un avis spécialisé sera demandé avant d'initier le traitement.

Autant que possible, le médecin doit encourager la **présence du conjoint ou d'un proche lors des entretiens avec le patient**, une tierce personne pouvant témoigner des troubles de l'humeur ou du comportement que le patient lui-même a du mal à exprimer ou minimise volontiers. Cette personne de confiance sera sensibilisée, tout comme le patient, sur les risques de survenue de symptômes dès lors que le traitement sera initié et pourra ainsi participer à informer le médecin si nécessaire.

a) Recherche d'éventuels antécédents psychiatriques

En premier lieu, il est recommandé de mener un interrogatoire du patient à la recherche d'antécédents de troubles psychiatriques (en particulier dépression caractérisée, tentative de suicide, trouble bipolaire). Il est important de s'appuyer sur la connaissance de l'histoire du patient par le médecin traitant. La mise en évidence notamment :

- d'un trouble psychiatrique ayant nécessité l'hospitalisation du patient ou une consultation spécialisée
- d'un traitement par thymorégulateur ou antipsychotique dans l'année écoulée
- de manifestations psychiatriques lors d'un traitement antérieur par interféron alfa doit conduire le médecin à demander l'avis d'un psychiatre avant d'initier le traitement anti-hépatite C.
- En cas d'usage à risque de drogues (abus, dépendance) dans l'année écoulée, il convient de demander l'avis d'un addictologue avant de débiter le traitement.

Les injections d'interféron alfa peuvent être problématiques pour les patients usagers de drogue par voie intraveineuse (rapport à la seringue). Aussi, avant d'initier le traitement anti-hépatite C chez ces patients, il est recommandé d'évoquer ce sujet avec eux et un référent en addictologie.

Le médecin traitant est particulièrement impliqué et est le plus souvent l'interlocuteur le plus aisé à contacter. Les équipes paramédicales ont également une place particulière sur le plan de la prise en charge thérapeutique comportementale et sociale.

b) Evaluation de l'état psychiatrique actuel du patient

En second lieu, il conviendra de réaliser une évaluation de l'état psychiatrique actuel du patient à la recherche, notamment :

- d'un épisode dépressif caractérisé
- d'un risque suicidaire
- d'un trouble bipolaire (alternance de phases d'exaltation et de phases dépressives)
- d'un trouble du comportement (agressivité, impulsivité, irritabilité et hyperémotivité)
- d'un usage à risque actuel de drogues.

Cette première étape d'évaluation peut être réalisée par le médecin qui initie le traitement anti-hépatite C. A l'issue de sa consultation, celui-ci pourra juger de la nécessité d'orienter le patient vers une consultation spécialisée psychiatrique ou d'addictologie avant toute initiation du traitement anti-hépatite C.

Bien qu'il n'existe pas à ce jour d'outil standardisé et validé spécifiquement développé pour le diagnostic des troubles psychiatriques dans le contexte de l'hépatite C, l'interrogatoire structuré du MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) a été jugé comme étant un outil simple d'utilisation, pouvant aider le médecin dans sa démarche d'évaluation de l'état psychiatrique actuel du patient et le guider dans sa décision de se référer à un avis psychiatrique.

Trois modules du MINI visant à rechercher un épisode dépressif caractérisé, un épisode maniaque ou hypomaniaque et à évaluer le risque suicidaire sont ainsi proposés en annexe de cette mise au point en tant qu'outil d'aide au dépistage de troubles psychiatriques. Les niveaux de risque suicidaire (léger, modéré et sévère) ne sont donnés qu'à titre indicatif et ne doivent pas conduire à une sous-estimation du risque suicidaire. Aussi, un avis psychiatrique est recommandé si un risque suicidaire est identifié quelque soit le niveau du risque (y compris léger).

Le groupe considère que les patients devant être exclus, de manière définitive, d'un traitement par (peg)interféron-alfa et ribavirine pour des raisons psychiatriques sont peu nombreux. En revanche, il est indispensable de prendre les mesures appropriées pour que l'état psychiatrique du patient soit stabilisé avant la mise en route du traitement anti-hépatite C.

c) Prise en charge médicamenteuse des patients ayant des facteurs de risque de troubles psychiatriques avant l'instauration du traitement anti-hépatite C

Les patients dits à risque sont ceux pour lesquels des troubles psychiatriques actuels ou anciens ont été identifiés.

Chez ces patients, la nécessité d'un traitement par antidépresseur ou par antipsychotique avant de débiter le traitement anti-hépatite C doit être évaluée au cas par cas par le psychiatre.

Il est rappelé que tous les antidépresseurs peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients bipolaires. La prise en charge de ces patients doit donc relever d'un avis spécialisé.

d) Traitement préventif de la dépression chez le patient n'ayant pas de facteurs de risque identifiés

Les études disponibles évaluant l'utilisation préventive des antidépresseurs dans le contexte de l'hépatite C sont peu nombreuses, de méthodologie critiquable, incluant un nombre limité de patients. Elles ne permettent pas à ce jour d'évaluer le rapport bénéfique/risque d'une utilisation préventive des antidépresseurs chez les patients devant recevoir un traitement anti-hépatite C.

e) Importance de l'information du patient et de son entourage sur les risques liés au traitement

Avant de débiter le traitement anti-hépatite C, le patient et si possible son entourage proche doivent être informés des risques liés au traitement. La présence du conjoint ou d'un proche du patient lors de la consultation initiale, et en général lors des consultations de suivi, est donc recommandée. L'information du patient et de son entourage doit porter sur :

- les effets indésirables liés au traitement anti-hépatite C
- le risque de modification de l'humeur, de dépression, d'irritabilité, d'auto ou hétéro-agressivité, d'impulsivité, d'hyperémotivité, de troubles du sommeil, de fatigue, ...
- l'importance de prévenir un professionnel de santé dès que ces symptômes surviennent.

II- Pendant le traitement anti-hépatite C

a) Suivi des patients et détection des troubles psychiatriques au cours du traitement

Devant la fréquence et la diversité des effets indésirables psychiatriques associés au traitement anti-hépatite C et en raison de leur sévérité potentielle, il convient d'observer une grande vigilance afin de détecter et prendre en charge de manière précoce et adaptée toute modification de l'état habituel du patient.

Les symptômes dépressifs et les troubles du sommeil font partie des troubles les plus fréquemment décrits. Les troubles du sommeil peuvent également faire partie des symptômes de la dépression, de troubles anxieux ainsi que d'épisodes maniaques ou hypomaniaques. Les symptômes de ces divers troubles doivent donc être systématiquement recherchés chez un patient présentant des troubles du sommeil. Une insomnie isolée peut bénéficier sur une période courte d'un traitement symptomatique mais sa persistance doit faire envisager l'existence d'autres troubles et conduire à une stratégie thérapeutique plus spécifique.

De plus, anxiété, troubles de l'humeur, troubles du comportement (irritabilité, agressivité, impulsivité et hyperémotivité) ainsi que épisodes maniaques et états psychotiques ont également été signalés. Des idées suicidaires, des cas de tentative de suicide et de suicide ont également été rapportés.

Les effets indésirables d'ordre psychiatrique surviennent typiquement entre le premier et le troisième mois du traitement anti-hépatite C mais peuvent également se révéler tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement ; aussi, il est recommandé de surveiller l'état psychiatrique du patient régulièrement pendant toute la durée du traitement anti-hépatite C. Des consultations rapprochées, si possible toutes les deux semaines, sont recommandées durant les premiers mois de traitement. Le médecin traitant peut être sollicité sur ce plan. Les patients déjà traités par antidépresseur, thymorégulateur, antipsychotique ou anxiolytique doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Une prise en charge pluridisciplinaire est recommandée pour ces patients.

A chaque consultation, le médecin en charge du suivi thérapeutique de l'infection à VHC doit mener un entretien avec le patient. Les modules du MINI comme indiqués en annexe de ce document (même questionnaire que pour le bilan psychiatrique à l'initiation du traitement) peuvent être utilisés en tant qu'aide au dépistage, l'objectif étant de détecter de manière précoce toute modification de l'état psychiatrique du patient (notamment présence d'épisodes dépressifs, d'épisodes (hypo)maniaques et évaluation du risque suicidaire).

Tout signe évocateur doit amener le médecin à évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée.

En cas d'asthénie ou de dépression, un dosage de la TSH, en dehors du dosage bi ou trimestriel, doit être effectué afin d'exclure une hypothyroïdie pouvant être secondaire au traitement par l'interféron alfa.

Il est recommandé de contacter rapidement un psychiatre en cas de :

- verbalisation d'idées suicidaires
- manifestations d'agressivité envers l'entourage perturbant la vie familiale ou sociale ou troubles significatifs du comportement
- présence de signes (hypo)maniaques (euphorie, agitation excessive)
- persistance et/ou aggravation de symptômes dépressifs
- en cas de demande spontanée du patient
- et de manière générale dès qu'il existe un doute

La poursuite du traitement anti-hépatite C doit être réévaluée conjointement par l'hépatologue et le psychiatre.

Une diminution des doses d'interféron alfa dans ce contexte n'a pas été évaluée. Il est peu probable qu'elle puisse avoir un impact sur les troubles psychiatriques et elle expose de surcroît à un risque de perte d'efficacité du traitement anti-hépatite C. Aussi, le groupe considère qu'une diminution des posologies de l'interféron alfa n'est pas recommandée.

Concernant le patient toxicomane, il est recommandé de contacter un référent en addictologie en cas de modification du comportement habituel du patient telles qu'une augmentation de la prise de drogues et/ou une déstabilisation du traitement substitutif aux opiacés voire une augmentation des besoins en anxiolytiques.

b) Prise en charge des troubles psychiatriques survenant au cours du traitement

1. Prise en charge non médicamenteuse

Une prise en charge psychothérapeutique ou psychologique individuelle ou par thérapie de groupe peut être proposée au patient.

De plus, une prise en charge médico-sociale est recommandée en cas de symptômes psychiatriques ayant des répercussions notables sur la vie sociale, familiale et/ou professionnelle du patient.

Pour les patients usagers à risque de drogues, la coordination médicale (ou alliance thérapeutique) doit être renforcée. Celle-ci comprend un échange d'information, une réelle coordination entre les médecins contribuant à la double prise en charge (hépatologique et addictologique) ainsi que leurs équipes et un soutien psychosocial renforcé.

2. Prise en charge médicamenteuse, critères de choix des psychotropes

➤ **Episodes dépressifs** : voir aussi les recommandations sur le bon usage des antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte (Octobre 2006) http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/reco_antide_presseur_adultes.pdf

➔ Traitement des épisodes dépressifs d'intensité légère

Les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère ne nécessitent pas de manière systématique la mise en route d'un traitement par antidépresseur. Des conseils d'hygiène de vie (comme l'arrêt de l'alcool et la pratique d'une activité physique ou d'une méthode de relaxation) et des approches de type psychothérapeutique peuvent être proposés au patient.

➔ Traitement des épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère

La gravité des épisodes est évaluée en fonction du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs.

Choix de l'antidépresseur

En raison de leur efficacité et de leur profil de tolérance bien établis, il est préférable d'utiliser en première intention les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Les études évaluant l'intérêt de l'utilisation de ces antidépresseurs chez des sujets présentant une dépression sous interféron alfa sont cependant rares et incluent généralement un nombre limité de patients.

Aussi, les modalités de prescription, de posologie et de suivi du traitement antidépresseur doivent être identiques aux recommandations indiquées dans les autorisations de mise sur le marché des spécialités correspondantes :

Il est notamment rappelé que :

- ➔ tous les antidépresseurs peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients bipolaires. La prise en charge de ces patients relève d'un avis spécialisé
- ➔ il n'est pas recommandé d'associer systématiquement aux antidépresseurs des benzodiazépines ou apparentés.

Profil de tolérance des antidépresseurs

Les ISRS et les IRSNa peuvent être associés rarement à des élévations des enzymes hépatiques, et plus rarement à des hépatites, d'évolution le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement. A ce titre, ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique et *a fortiori* chez les patients infectés par le VHC. Le possible rôle des antidépresseurs dans l'apparition ou l'aggravation de troubles hépa-

tiques doit être considéré. Les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour classer de manière formelle les antidépresseurs en fonction de leur potentiel hépatotoxique. Toutefois, la duloxétine (Cymbalta®), produit récemment commercialisé, ne devrait pas être utilisée dans le contexte d'une hépatite virale, en raison de son risque hépatotoxique. En effet, cet antidépresseur est contre-indiqué chez les patients présentant une pathologie hépatique pouvant entraîner une insuffisance hépatique.

La dépression est associée à un risque d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicide qui doit être pris en compte tout au long du traitement par antidépresseur et tout particulièrement au début de celui-ci jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. La survenue ou l'aggravation de symptômes dépressifs, d'insomnie, d'irritabilité, d'anxiété, et de signes d'impulsivité et d'agressivité impose des consultations plus fréquentes.

Tous les antidépresseurs sont susceptibles d'induire une inversion de l'humeur avec apparition d'une symptomatologie hypomaniaque ou maniaque. Dans ce cas, le traitement antidépresseur doit être arrêté et la prise en charge du patient se faire en concertation avec un psychiatre.

Le risque hémorragique des ISRS et IRSNa doit être pris en compte et surveillé chez les patients infectés par le VHC. En effet, celui-ci peut être majoré en raison des anomalies hématologiques (thrombopénie) propres à l'hépatite C chronique (notamment en cas de cirrhose) ou pouvant être consécutives à l'interféron alfa.

Dans de rares cas, un syndrome sérotoninergique ou un tableau évocateur de syndrome malin des neuroleptiques peut survenir lors d'un traitement par un antidépresseur ISRS ou IRSNa, en particulier lorsque celui-ci est associé à des médicaments sérotoninergiques et/ou à des antipsychotiques.

Cas particulier de l'Athymil® (miansérine) et du Norset® (mirtazapine):

Il n'existe pas de données fiables évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de la miansérine et de la mirtazapine dans la dépression liée au traitement par interféron alfa. En cas d'utilisation dans ce contexte, la toxicité hématologique de ces antidépresseurs doit être prise en compte.

Durée du traitement et arrêt :

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés après l'arrêt du traitement anti-hépatite C et notamment dans les six mois qui suivent son arrêt.

Par conséquent, si le traitement par antidépresseur est bien toléré et efficace, il est recommandé de le maintenir tout au long du traitement anti-hépatite C et pendant les quatre à six mois qui suivent son arrêt. Toutefois, dans le cas d'un patient ayant des antécédents de dépression (dépression récurrente), il peut être nécessaire de prolonger le traitement par antidépresseur, ce qui nécessite un avis spécialisé. L'arrêt de l'antidép-

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

► Episodes maniaques et hypomaniaques

En raison de l'absence de toxicité hépatique établie, les sels de lithium représentent le thymorégulateur à privilégier chez les patients infectés par le VHC. Il est rappelé, cependant, que les sels de lithium peuvent entraîner des perturbations de la fonction thyroïdienne et qu'à ce titre, un contrôle de la fonction thyroïdienne doit être pratiqué avant d'initier le traitement. En cas d'hypothyroïdie, celle-ci doit être corrigée. La potentialisation de ces effets en cas d'association à l'interféron alfa n'est pas connue.

Le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique en cas d'association du lithium avec les ISRS et les IRSNa doit également être pris en compte.

Compte tenu du risque hépatotoxique de la carbamazépine, celle-ci ne devrait pas être utilisée chez les patients infectés par le VHC.

Les antipsychotiques tels que l'olanzapine, la rispéridone peuvent être utilisés dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. Cependant, des perturbations du bilan hépatique ont été fréquemment observées notamment en début de traitement par olanzapine. La prudence est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une perturbation du bilan hépatique avant l'instauration de ce traitement.

► Troubles du comportement isolés

La survenue de troubles du comportement tels que l'irritabilité, l'impulsivité, l'agressivité, ou l'hyperémotivité chez un patient infecté par le VHC et traité par interféron alfa doit faire rechercher la présence d'autres troubles psychiatriques associés, notamment un épisode maniaque ou hypomaniaque et/ou la consommation concomitante de drogues qui pourraient justifier de demander un avis spécialisé.

3. Prise en charge médicamenteuse - Populations particulières

► Patients co-infectés par le VHC et le VIH (virus de l'immunodéficience humaine)

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, il est nécessaire de choisir des médicaments psychotropes qui n'interfèrent pas ou peu avec le traitement antirétroviral notamment si celui-ci contient le ritonavir qui est un puissant inhibiteur du cytochrome P450. Par ailleurs, il est rappelé que l'association du ritonavir et de la méthadone peut entraîner

une diminution des concentrations plasmatiques de la méthadone. Cette association nécessite donc une surveillance clinique régulière et une adaptation éventuelle de la posologie de méthadone.

► Patients traités par méthadone

Les patients stabilisés par méthadone chez lesquels un traitement comprenant l'interféron pégylé alfa 2a ou alfa 2b est initié doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels signes ou symptômes de toxicité de la méthadone en raison d'une possible augmentation des concentrations plasmatiques de celle-ci.

La méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique chez les patients ayant un risque d'allongement de QT, en particulier en cas de fortes doses de méthadone ou en cas d'association avec des traitements médicamenteux connus pour allonger l'intervalle QT tels que certains antipsychotiques.

Par ailleurs, la fluvoxamine (ISRS) augmente les concentrations plasmatiques de la méthadone (par diminution de son métabolisme hépatique) pouvant entraîner des signes de surdosage. La surveillance clinique et électrocardiographique doit être renforcée et si nécessaire, la posologie de la méthadone doit être adaptée pendant le traitement par l'antidépresseur et après son arrêt.

III- Après le traitement anti-hépatite C

Des épisodes dépressifs avec idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides ainsi que des épisodes maniaques ou hypomaniaques ont été rapportés plusieurs mois après l'arrêt du traitement anti-hépatite C et en particulier pendant les six mois après l'arrêt. Le risque paraît cependant plus important au cours des quatre premières semaines qui suivent l'arrêt de l'interféron alfa. Il est donc recommandé de poursuivre une surveillance étroite de l'état psychiatrique du patient même après l'arrêt du traitement anti-hépatite C. En cas de traitement par antidépresseur, il est recommandé de le maintenir pendant les quatre à six mois qui suivent l'arrêt du traitement anti-hépatite C. Toutefois, dans le cas d'un patient ayant des antécédents de dépression (dépression récurrente), il peut être nécessaire de prolonger le traitement par antidépresseur, ce qui nécessite un avis spécialisé.

Le patient, son médecin traitant et son entourage doivent être informés de la possibilité de survenue ou d'aggravation de troubles psychiatriques après l'arrêt du traitement anti-hépatite C, du risque potentiel de réapparition des signes après l'arrêt du traitement par antidépresseur et de la nécessité de consulter rapidement si de tels troubles sont observés.

ANNEXE

MODULES DU MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (M.I.N.I)

A. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR			
A1	Au cours des deux dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) particulièrement triste, cafardeux(se), déprimé(e), la plupart du temps au cours de la journée, et ce, presque tous les jours ?	NON	OUI 1
A2	Au cours des deux dernières semaines, aviez-vous presque tout le temps le sentiment de n'avoir plus goût à rien, d'avoir perdu l'intérêt ou le plaisir pour les choses qui vous plaisent habituellement ?	NON	OUI 2
	A1 OU A2 SONT-ELLES COTEES OUI ?	→ NON	OUI
A3	Au cours de ces deux dernières semaines, lorsque vous vous sentiez déprimé(e) et/ou sans intérêt pour la plupart des choses :		
a	Votre appétit a-t-il notablement changé, <u>ou</u> avez-vous pris ou perdu du poids sans en avoir l'intention ? (variation au cours du mois de $\pm 5\%$, c. à d. $\pm 3,5$ kg / ± 8 lbs., pour une personne de 65 kg / 120 lbs.) COTER OUI , SI OUI A L'UN OU L'AUTRE	NON	OUI 3
b	Aviez-vous des problèmes de sommeil presque toutes les nuits (endormissement, réveils nocturnes ou précoces, dormir trop)?	NON	OUI 4
c	Parliez-vous ou vous déplaciez-vous plus lentement que d'habitude, ou au contraire vous sentiez-vous agité(e), et aviez-vous du mal à rester en place, presque tous les jours ?	NON	OUI 5
d	Vous sentiez-vous presque tout le temps fatigué(e), sans énergie, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI 6
e	Vous sentiez-vous sans valeur ou coupable, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI 7
f	Aviez-vous du mal à vous concentrer ou à prendre des décisions, et ce presque tous les jours ?	NON	OUI 8
g	Avez-vous eu à plusieurs reprises des idées noires comme penser qu'il vaudrait mieux que vous soyez mort(e), ou avez-vous pensé à vous faire du mal ?	NON	OUI 9
A4	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN A3 ? (ou 4 si A1 OU A2 EST COTEE NON) SI LE PATIENT PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR ACTUEL :	NON OUI Episode dépressif majeur actuel	
A5a	Au cours de votre vie, avez-vous eu d'autres périodes de deux semaines ou plus durant lesquelles vous vous sentiez déprimé(e) ou sans intérêt pour la plupart des choses et où vous aviez les problèmes dont nous venons de parler ?	→ NON	OUI 10
b	Cette fois ci, avant de vous sentir déprimé(e) et/ou sans intérêt pour la plupart des choses, vous sentiez-vous bien depuis au moins deux mois ?	NON	OUI 11
	A5b EST-ELLE COTEE OUI ?	NON OUI Episode dépressif majeur passé	

C. RISQUE SUICIDAIRE														
Au cours du mois écoulé, avez-vous :														
C1	Pensé qu'il vaudrait mieux que vous soyez mort(e), ou souhaité être mort(e) ?	NON	OUI	1										
C2	Voulu vous faire du mal ?	NON	OUI	2										
C3	Pensé à vous suicider ?	NON	OUI	3										
C4	Etabli la façon dont vous pourriez vous suicider ?	NON	OUI	4										
C5	Fait une tentative de suicide ?	NON	OUI	5										
C6	Au cours de votre vie, Avez-vous déjà fait une tentative de suicide ?	NON	OUI	6										
Y A-T-IL AU MOINS UN OUI CI-DESSUS		<table border="1"> <tr> <td>NON</td> <td>OUI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Risque suicidaire actuel :</td> </tr> <tr> <td>Léger</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Moyen</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Élevé</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>			NON	OUI	Risque suicidaire actuel :		Léger	<input type="checkbox"/>	Moyen	<input type="checkbox"/>	Élevé	<input type="checkbox"/>
NON	OUI													
Risque suicidaire actuel :														
Léger	<input type="checkbox"/>													
Moyen	<input type="checkbox"/>													
Élevé	<input type="checkbox"/>													
SI OUI, SPECIFIER LE NIVEAU DU RISQUE SUICIDAIRE COMME SI DESSOUS :														
C1 ou C2 ou C6 = OUI : LEGER														
C3 ou (C2 + C6) = OUI : MOYEN														
C4 ou C5 ou (C3 + C6) = OUI : ELEVE														

D. EPISODE (HYPO-)MANIAQUE				
D1a	Avez-vous déjà eu une période où vous vous sentiez tellement exalté(e) ou plein(e) d'énergie que cela vous a posé des problèmes, ou que des personnes de votre entourage ont pensé que vous n'étiez pas dans votre état habituel ? NE PAS PRENDRE EN COMPTE LES PERIODES SURVENANT UNIQUEMENT SOUS L'EFFET DE DROGUES OU D'ALCOOL. SI LE PATIENT NE COMPREND PAS LE SENS D'EXALTE OU PLEIN D'ENERGIE, EXPLIQUER COMME SUIV : Par exalté ou plein d'énergie, je veux dire être excessivement actif, excité, extrêmement motivé ou créatif ou extrêmement impulsif.	NON	OUI	1
b	SI OUI, Vous sentez-vous, en ce moment, exalté(e) ou plein(e) d'énergie ?	NON	OUI	2
D2a	Avez-vous déjà eu une période où vous étiez tellement irritable que vous en arriviez à insulter les gens, à hurler, voire même à vous battre avec des personnes extérieures à votre famille ? NE PAS PRENDRE EN COMPTE LES PERIODES SURVENANT UNIQUEMENT SOUS L'EFFET DE DROGUES OU D'ALCOOL.	NON	OUI	3
b	SI OUI Vous sentez-vous excessivement irritable, en ce moment ?	NON	OUI	4

	D1a OU D2a SONT-ELLES COTEES OUI ?	→ NON	OUI	
D3	SI D1b OU D2b = OUI : explorer seulement l'épisode actuel SI D1b ET D2b = NON : explorer l'épisode le plus grave			
	Lorsque vous vous sentiez exalté(e), plein d'énergie / irritable :			
a	Aviez-vous le sentiment que vous auriez pu faire des choses dont les autres seraient incapables, ou que vous étiez quelqu'un de particulièrement important ?	NON	OUI	5
b	Aviez-vous moins besoin de sommeil que d'habitude (vous sentiez-vous reposé(e) après seulement quelques heures de sommeil ?)	NON	OUI	6
c	Parliez-vous sans arrêt ou si vite que les gens avaient du mal à vous comprendre ?	NON	OUI	7
d	Vos pensées défilaient-elles si vite dans votre tête que vous ne pouviez pas bien les suivre ?	NON	OUI	8
e	Etiez-vous si facilement distrait(e) que la moindre interruption vous faisait perdre le fil de ce que vous faisiez ou pensiez ?	NON	OUI	9
f	Etiez-vous tellement actif(ve), ou aviez-vous une telle activité physique, que les autres s'inquiétaient pour vous ?	NON	OUI	10
g	Aviez-vous tellement envie de faire des choses qui vous paraissaient agréables ou tentantes que vous aviez tendance à en oublier les risques ou les difficultés qu'elles auraient pu entraîner (faire des achats inconsidérés, conduire imprudemment, avoir une activité sexuelle inhabituelle) ?	NON	OUI	11
	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN D3 OU 4 SI D1a = NON (episode passe) OU D1b = NON (episode actuel) ?	→ NON	OUI	
D4	Les problèmes dont nous venons de parler ont-ils déjà persisté pendant au moins une semaine et ont-ils entraîné des difficultés à la maison, au travail/à l'école ou dans vos relations avec les autres ou avez-vous été hospitalisé(e) à cause de ces problèmes ? COTER OUI, SI OUI A L'UN OU L'AUTRE	NON	OUI	12
	D4 EST-ELLE COTEE NON ? SI OUI, SPECIFIER SI L'EPISODE EXPLORE EST ACTUEL OU PASSE	NON OUI Épisode hypomaniaque Actuel <input type="checkbox"/> Passé <input type="checkbox"/>		
	D4 EST-ELLE COTEE OUI ? SI OUI, SPECIFIER SI L'EPISODE EXPLORE EST ACTUEL OU PASSE	NON OUI Épisode maniaque Actuel <input type="checkbox"/> Passé <input type="checkbox"/>		

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par le Pr J-P. Lépine et le Pr D. Vittecoq et composé de :

M. Bary (Paris)
M. Becchio (Villejuif)
M. Biour (Paris)
J-P. Blayac (Montpellier)
J-P. Bronowicki (Vandoeuvre-Les-Nancy)
P. Couzigou (Bordeaux Pessac)
S. Dally (Paris)
M. Doffoël (Strasbourg)
B. Granger (Paris)
C. Henry (Paris)
J-Ph. Lang (Erstein, Strasbourg)
M-F. Poirier (Paris)
D. Touzeau (Bagneux)

La coordination scientifique et rédactionnelle a été réalisée par :

A. Castot (Afssaps), C. Deguines (Afssaps), C. Férard (Afssaps), S. Henry (Afssaps),
C. Kreft-Jaïs (Afssaps), N. Morgensztejn (Afssaps), A. Vitores (Afssaps)

Ce document a été présenté au Groupe de Travail des Médicaments Psychiatrie le 7 février 2008 et au Groupe de Travail des Médicaments du SIDA et des hépatites virales le 14 février 2008

Cette mise au point a été validée par la Commission d'AMM du 27 mars 2008 présidée par le Pr Daniel Vittecoq.

Cette mise au point est disponible sur le site internet :
www.afssaps.sante.fr



143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.sante.fr