



## Dépression et hépatite C : diagnostic et traitement

## Depression in chronic hepatitis C: diagnosis and pharmacological treatment

### الاكتئاب والتهاب الكبد : C التشخيص والعلاج

M. Belaizi, A. Yahia, J. Mehssani, K. Mohadi, Y. Othmane, MZ. Bichra

**الملخص :** يعد حاليا «الإنترفيرون- ألفا » مركب مع «الريبافيرين» العلاج المرجعي لالتهاب الكبد المزمن C على الرغم من فعاليته في كثير من الأحيان، فإن «IFN- $\alpha$ » يؤدي إلى سلسلة من الأعراض الجانبية النفسية المسؤولة عن توقف العلاج. إن الاكتئاب الناجم عن «الإنترفيرون-ألفا» هو المظهر الأكثر شيوعا والملاحظ عند ثلث المرضى تقريبا. والذي غالبا ما تكون أعراضه غير معروفة خلال المقابلة السريرية الروتينية.

ولتشخيص الاكتئاب يوصى باستعمال أدوات تشخيصية مثل « Mini International Psychiatric Interview » خصوصا وأنه مترجم للدرجة المغربية وتم التحقق من صدقه وثباته. ويعد التقييم النفسي ما قبل العلاجي ووضع علاج مضاد للاكتئاب عند حدوث أي عارض اكتئابي والمراقبة عن قرب للمرضى، تدابير ضرورية لضمان سلامتهم ومساعدتهم على التقيد بالعلاج. ولو أنه أمر مثير للجدل، فإن العلاج الوقائي بمضادات الاكتئاب يمكن أن يكون مفيدا للمرضى الذين يعانون من الاكتئاب قبل العلاج المضاد للفيروس.

**الكلمات الأساسية :** الاكتئاب، التهاب الكبد المزمن.

**Résumé :** L'interféron-alpha combiné à la ribavirine est actuellement le traitement de référence de l'hépatite chronique C. Bien que fréquemment efficace, l'IFN- $\alpha$  induit une série d'effets secondaires psychiatriques responsables de la rupture des soins. La dépression induite par l'IFN- $\alpha$  en est la manifestation la plus fréquente. Elle concerne approximativement un tiers des patients. Ses symptômes sont souvent méconnus lors des entretiens cliniques de routine. Pour l'établissement du diagnostic de cette dépression, il est recommandé d'utiliser des outils diagnostiques tel le Mini-International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV qui a l'avantage considérable d'être traduit et validé à l'arabe marocain. L'évaluation psychiatrique préthérapeutique, la mise en route d'un traitement antidépresseur lors de la survenue de l'épisode dépressif et la surveillance rapprochée des patients sont indispensables pour assurer leur sécurité et favoriser l'observance du traitement. Bien que controversé, le traitement préventif par les antidépresseurs pourrait être salutaire pour les patients qui présentent des symptômes dépressifs avant la thérapie antivirale.

**Mots clés :** Dépression, hépatite chronique C.

**Abstract :** Interferon-alpha combined with Ribavirin is currently the standard treatment for chronic hepatitis C. Although frequently effective, IFN- $\alpha$  induces has a series of psychiatric side effects responsible for the breakdown the treatment. Depression induced by IFN- $\alpha$  is the most common manifestation. It covers approximately one third of patients. Its symptoms are often overlooked during routine clinical interviews. For the diagnosis of this depression, it is recommended to use diagnostic tools such as the Mini-International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV, translated and validated in moroccan arabic. The psychiatric evaluation before treatment, the initiation of antidepressant medication at the onset of the depressive episode and close monitoring of patients are needed to ensure safety and promote compliance to antiviral treatment. Although controversial, the preventive treatment with antidepressant medication might be beneficial for patients with significant depressive symptoms prior to antiviral therapy.

**Key Words :** Depression chronic hepatitis C.

*Tiré à part : M. Belaizi : Service de psychiatrie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès. Université Mohammed V Rabat.*

## Introduction

L'hépatite chronique C constitue un problème majeur de santé publique au Maroc. Elle représente la principale cause des cirrhoses et du carcinome hépatocellulaire [1]. L'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) combiné à la ribavirine est actuellement son traitement de référence [2]. L'introduction relativement récente de la forme pégylée de l'IFN- $\alpha$  a contribué aux succès thérapeutiques considérables obtenus ces dernières années [2]. La réponse virologique prolongée peut atteindre le taux de 95%, elle dépend du génotype du virus et de la charge virale mais aussi de l'observance du traitement [3]. En effet l'observance et la tolérance de ces médicaments demeurent un écueil majeur de la prise en charge thérapeutique de par la fréquence et la sévérité de leurs effets indésirables [3]. Ces derniers altèrent la qualité de vie des patients et sont causes d'arrêt prématuré du traitement chez plus de 25% des malades [4]. Parmi ces effets secondaires, la dépression et d'autres troubles psychiatriques (manie, psychose aiguë, conduites suicidaires, troubles anxieux, asthénie, irritabilité, troubles cognitifs et troubles du sommeil), liés directement à l'IFN- $\alpha$ , sont spécialement fréquentes et concernent 15% à 60% des malades [3]. Elles représentent le principal facteur limitant l'utilisation de l'IFN- $\alpha$  [5] et constituent à l'heure actuelle l'une des préoccupations majeures dans la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite C [6]. Une évaluation psychiatrique systématique préthérapeutique des patients, un dépistage précoce des effets secondaires de l'IFN- $\alpha$  et leur bonne gestion sont indispensables pour assurer la sécurité des malades, optimiser la tolérance et l'observance du traitement afin d'accomplir avec succès l'entreprise thérapeutique.

Cet article passe en revue les complications psychiatriques rencontrées chez les patients sous traitement anti- hépatite chronique C mais se concentre essentiellement sur le diagnostic et la gestion de la dépression induite par l'IFN- $\alpha$ , avec le but d'aider les cliniciens qui soignent ces patients à améliorer leur prise en charge globale.

## Comorbidités psychiatriques dans l'hépatite chronique C

Indépendamment du traitement anti-hépatite C, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C s'accompagne aussi de morbidités psychiatriques. Dépression majeure, irritabilité, perte de l'appétit, trouble du sommeil, dysfonctionnement cognitif, asthénie et altération de la qualité de vie sont rapportés dans la littérature [3 ; 7 ; 8]. En plus, ce virus affecte souvent des sujets présentant des troubles psychiatriques sévères (trouble dépressif majeur, trouble bipolaire, schizophrénie, toxicomanie par voie intraveineuse, alcool-dépendance) [1]. La prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C chez ces patients est estimée 6 à 16 fois supérieure à celle observée dans la population générale [1]. Puisque des effets secondaires psychiatriques graves de novo (ex. dépression sévère, manie, psychose aiguë) se sont développés chez les patients sous IFN- $\alpha$ , qui n'ont pas de pathologie psychiatrique préexistante, des inquiétudes ont surgi au sujet de la sécurité d'emploi de l'IFN- $\alpha$  chez les patients ayant des antécédents psychiatriques. Ces soucis ont mené aux recommandations de ne pas prescrire l'IFN- $\alpha$  à ce groupe de patients en dépit de la fréquence élevée de l'hépatite chronique C dans cette population [9]. Contrairement à cette affirmation, les études récentes ont montré que plusieurs de ces malades peuvent bien tolérer l'IFN- $\alpha$  sans aggravation de leurs troubles et par conséquent ce traitement ne devrait plus constituer une contre-indication pour cette population [6 ; 10]. Toutefois une collaboration étroite entre médecin traitant, hépatologue et psychiatre et une surveillance rapprochée durant le traitement IFN- $\alpha$  sont indispensables pour réussir la prise en charge de ces patients [10]. La proposition d'un premier contact avec le psychiatre avant l'instauration du traitement antiviral facilitera certainement le recours à ce dernier en cas de survenue de complications psychiatriques lors du traitement. Autrement, il est bien recommandé aujourd'hui d'effectuer systématiquement un bilan psychiatrique avant l'instauration du traitement antiviral [6]. Ce bilan comporte la recherche d'antécédents de troubles psychiatriques (en particulier trouble dépressif, tentative de suicide, trouble

bipolaire) et le dépistage d'éventuels troubles actuels telle une dépression majeure ou sub-syndromique. Le recours à l'avis psychiatrique est indispensable avant la mise en route du traitement IFN- $\alpha$  pour tous les patients qui présentent des troubles psychiatriques actuels ou ayant des antécédents psychiatriques et dans toutes les situations critiques survenant en cours du traitement telle la verbalisation d'idées suicidaires, tentative de suicide, ou hostilité envers l'entourage.

### La dépression induite par l'IFN- $\alpha$

La dépression est considérée comme le principal effet secondaire psychologique de l'IFN- $\alpha$  [11]. Elle se manifeste souvent durant les 12 premières semaines de traitement [5] et représente une cause majeure d'échec thérapeutique chez les patients soignés pour l'hépatite chronique C [12].

### Prévalence et facteurs de risque

La prévalence de la dépression majeure chez les patients atteint d'hépatite chronique C et traités par l'IFN- $\alpha$  varie de manière importante selon les études, allant de 16% à 58% [13]. Cette variabilité est le reflet des posologies et des durées de traitement IFN- $\alpha$ , de l'hétérogénéité des populations de patients acceptés dans les protocoles thérapeutiques, mais surtout de la sensibilité et de la spécificité des outils de diagnostic de la dépression [14]. Approximativement un tiers des patients développe une dépression majeure au cours du traitement antiviral [15]. Le facteur de risque clinique le plus significativement corrélé au développement de la dépression induite par l'IFN- $\alpha$  et qui prédit fortement sa survenue semble être la présence de symptômes dépressifs juste avant le début du traitement [13]. Les patients qui présentent ce facteur de vulnérabilité tireront un bénéfice important du traitement prophylactique par un médicament antidépresseur [16 ; 17 ; 18]. Les autres facteurs de risque qui ont été identifiés sont les antécédents de trouble dépressif majeur, un manque de soutien social et une faible estime de soi [19 ; 20]. Les facteurs de risque inhérents au traitement IFN- $\alpha$  incluent le dosage, la durée

et son mode d'administration [13]. L'incidence et la sévérité des troubles dépressifs s'aggravent généralement à mesure que le dosage augmente et que la durée de traitement se prolonge [5].

## Diagnostic

La dépression induite par l'IFN- $\alpha$  est considérée par le DSM-IV-TR [21] comme un « Trouble de l'humeur induit par une substance avec caractéristiques dépressives ». Ses symptômes sont les mêmes que ceux de l'Episode dépressif majeur sauf qu'il y a un facteur étiologique pharmacologique clairement identifié. Le DSM-IV-TR [21] requiert pour le diagnostic de l'Episode dépressif majeur la présence pendant une durée minimum de deux semaines d'au moins 5 des 9 symptômes décrits par ce système diagnostique; un des symptômes au moins doit être une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou du plaisir. Ces symptômes doivent induire une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou d'autres domaines importants.

Les symptômes dépressifs, chez les patients recevant le traitement anti-hépatite chronique C, sont souvent méconnus lors des entretiens cliniques de routine [22]. Les recommandations actuelles incitent au recours à des outils diagnostiques pour le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de la dépression [3 ; 6]. Le Mini-International Neuropsychiatric Interview for DSM-IV (M.I.N.I.) [23] est l'un des meilleurs outils diagnostiques en pratique courante et présente l'avantage considérable d'être traduit et validé à l'arabe marocain [24]. Sa passation ne demande pas plus de quelques minutes. Il permet aussi l'évaluation du risque suicidaire. Des cas de suicide sous IFN- $\alpha$  sont rapportés dans la littérature et les 12 premières semaines de traitement constituent une période à haut risque [16].

La présentation clinique de la dépression induite par l'IFN- $\alpha$  est souvent atypique [7]. La tonalité de l'humeur peut être exprimée en termes de sentiment de tristesse mais elle est plus caractérisée par une irritabilité marquée: dysphorie, accès de colère, agitation, agressivité, impulsivité [25]. L'humeur irritable est un

effet secondaire psychologique de l'IFN- $\alpha$  fortement répandu [11]. Elle peut être aussi l'expression thymique prédominante de la manie induite par l'IFN- $\alpha$  [25]. Il est donc particulièrement indispensable de différencier cette manie dysphorique de la dépression car les antidépresseurs aggravent les symptômes des troubles expansifs de l'humeur. En pratique, devant une humeur irritable au premier plan, il est indispensable de rechercher les symptômes maniaques (fuite des idées, logorrhée intarissable, hypercommunicabilité, hypersociabilité, hyperactivité, agitation, idées mégalomaniaques). Pour le diagnostic de la manie/hypomanie les cliniciens peuvent se référer au M.I.N.I. [24].

### Étiologies

Les mécanismes invoqués pour expliquer la physiopathologie de la dépression induite par l'IFN- $\alpha$ , sont les perturbations majeures de la neurotransmission sérotoninergique du SNC et l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien [26]. L'IFN- $\alpha$  altère la production des cytokines secondaires et entraîne en particulier l'augmentation des taux des interleukines IL-2 et IL-6 [26]. Ces cytokines induisent une déplétion en sérotonine en activant une enzyme, l'indoléamine 2,3-dioxygénase, qui dévie le tryptophane, précurseur de la sérotonine, vers une voie catabolique [27]. Ainsi la symptomatologie dépressive induite par l'IFN- $\alpha$  est liée à l'hyperactivation de l'indoléamine 2,3-dioxygénase [8; 27]. L'étude de Turner et Blackwell [28] apporte des données complémentaires importantes en démontrant que l'IFN- $\alpha$  augmente la recapture de la sérotonine mais diminue également sa synthèse. Par ailleurs, la déviation du métabolisme du tryptophane, induite par les anomalies du système des cytokines, aboutit à la production de kynurénine et ses dérivés. Cette interaction cytokine-tryptophane, modulée par l'indoléamine 2,3-dioxygénase, a pour conséquence une augmentation du ratio kynurenate, neuroprotecteur / quinolinate, neurodégénératif ; ce déséquilibre est à la base de l'hypothèse neurodégénérative de la dépression [8; 29]. L'IFN- $\alpha$  a aussi un impact sur les récepteurs

glucocorticoïdes [3]. L'implication de ces récepteurs dans le déterminisme de la dépression en population générale est bien connue [3]. L'IFN- $\alpha$  augmente les taux plasmatiques de l'ACTH et du cortisol chez les patients qui développeront la dépression [30], ceci suggère qu'il existe une vulnérabilité fondamentale de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien chez ces individus [25].

### Traitement

#### Stratégie thérapeutique préventive versus symptomatique

Quelques études soutiennent la stratégie d'un traitement antidépresseur prophylactique pour tous les patients recevant l'IFN- $\alpha$  [31; 32]. Cependant Galvão-de Almeida et al. [33], dans une revue récente de la littérature, soulignent qu'il n'y a pas assez d'informations qui soutiennent cette indication. Ce constat est corroboré par plusieurs travaux, menés sur des patients atteints d'hépatite chronique C, qui n'ont pas confirmé l'efficacité de ce traitement préventif [12; 15; 17; 18; 34]. Toutefois, étant donné que les symptômes dépressifs significatifs présents avant le traitement IFN- $\alpha$  sont fortement corrélés au risque de développement d'une dépression caractérisée au cours du traitement, certains auteurs soulignent la nécessité du traitement prophylactique chez les patients qui présentent ce facteur de risque [16; 17; 18]. Quant à la stratégie thérapeutique symptomatique, elle vise le traitement de l'épisode dépressif qui survient au cours du traitement IFN- $\alpha$ . Des auteurs recommandent la mise en route du médicament antidépresseur chez les patients sous IFN- $\alpha$  à partir du septième jour de présence continue de symptômes dépressifs d'intensité légère ou sévère sans attendre la durée de 2 semaines requise par le DSM-IV-TR pour le diagnostic et donc pour le traitement de la dépression majeure idiopathique [13]. Plusieurs études ont démontré l'efficacité du traitement symptomatique de la dépression chez les patients recevant l'IFN- $\alpha$  / ribavirine [13; 34]. Malgré ces données encourageantes, il ya des circonstances où le jugement clinique peut dicter la suspension du traitement IFN- $\alpha$  jusqu'à ce que

la dépression qui en résulte ait été correctement traitée. Principalement lorsque le patient présente une dépression sévère associée à des idées suicidaires, et particulièrement lorsque un plan de suicide et les moyens pour l'accomplir sont déjà préétablis [13].

### Critères de choix du médicament antidépresseur

Tous les antidépresseurs sont susceptibles d'être efficaces aussi bien dans le traitement prophylactique que symptomatique de la dépression induite par l'IFN- $\alpha$  (cf. Tableau I) [13].

**Tableau I :** Antidépresseurs couramment utilisés dans la dépression induite par l'IFN- $\alpha$

Médicaments	Posologie quotidienne (initiale au maximale)
ISRS	
Escitalopram	10–20 mg
Fluoxétine	20-80 mg
Paroxétine	10-60 mg
Sertraline	25-200
Venlafaxine	37,5-225 mg

Les données de la littérature se sont concentrées sur la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et rapportent que paroxétine, fluoxétine, sertraline, escitalopram se sont montrés efficaces dans la dépression induite par l'IFN- $\alpha$  [25]. Ces nouveaux antidépresseurs représentent une classe de médicaments sûrs, efficaces et offrent un bon profil de tolérance. Toutefois bien que généralement bénins, les antidépresseurs ne sont pas dénués d'effets secondaires. Outre la possibilité d'induction d'un virage maniaque, ils exposent particulièrement les patients

affectés par le virus de l'hépatite C au risque d'hémorragie rétinienne et gastro-intestinale [13]. Les autres classes d'antidépresseurs ont une efficacité comparable à celle des ISRS mais leurs effets secondaires limitent leur utilisation chez les patients atteints d'hépatite chronique C [16]. Les tricycliques de par leurs effets anticholinergiques, aggravent les troubles cognitifs dus au virus de l'hépatite chronique C et leur surdosage est mortel en cas de tentative de suicide. Pour la venlafaxine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés [25]. Bien que les patients présentant une affection hépatique grave puissent avoir besoin de doses faibles d'antidépresseur en raison de la diminution de la capacité métabolique du foie, une étude récente chez les patients avec hépatite chronique C, non compliquée de cirrhose, a trouvé des taux plasmatiques normaux du citalopram quand le médicament a été administré aux doses standards ; suggérant que beaucoup de patients avec hépatite chronique C peuvent bénéficier des posologies standards d'antidépresseur pendant le traitement IFN- $\alpha$ /ribavirine [13].

### Conclusion

Bien que fréquemment efficace, le traitement IFN- $\alpha$  est associé à un large éventail d'effets secondaires neuropsychiatriques. La dépression majeure est la conséquence la plus largement identifiée de ce traitement. Pour cette raison, l'évaluation psychiatrique devrait faire partie intégrante de la prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique C. Le dépistage précoce et systématique et une évaluation régulière durant le traitement IFN- $\alpha$  de la dépression et d'autres effets secondaires permettront de réussir l'entreprise thérapeutique de ces patients.



## Références

1. Himelhoch S, McCarthy JF, Ganoczy D, Medoff D, Kilbourne A, Goldberg R, Dixon L, Blow FC. Understanding associations between serious mental illness and hepatitis C virus among veterans: a national multivariate analysis. *Psychosomatics* 2009 ; 50 : 30-37.
2. Foster GR. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C : pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peg interferon-alpha-2b. *Drugs* 2010 ; 70 : 147-165.
3. Horsmans Y. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 58 : 713.
4. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, Lang JP, Rotily M, Fontanges T, Varastet M, Chousterman M, Marcellin P. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 : 6195-6203.
5. Castéra L, Constant A, Henry C, Couzigou P. [Psychiatric disorders during treatment of chronic hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 123-133.
6. Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé - AFSSAPS 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. Site internet : <http://www.afssaps.fr>
7. Quelhas R, Lopes A. Psychiatric problems in patients infected with hepatitis C before and during antiviral treatment with interferon-alpha: a review. *J Psychiatr Pract* 2009 ; 15 : 262-281.
8. Gupta RK, Kumar R, Bassett M. Interferon-induced depressive illness in hep C patients responds to SSRI antidepressant treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006 ; 2 : 355-358.
9. Booth JCL, O'Grady J, Neuberger J; The Royal College of Physicians of London and the British Society of Gastroenterology. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001 ; 49 : 1-21.
10. Silverman BC, Kim AY, Freudenreich O. Interferon-induced psychosis as a «psychiatric contraindication» to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. *Psychosomatics* 2010 ; 51 : 1-7.
11. Blacklaws H, Gardner A, Usher K. Irritability : an underappreciated side effect of interferon treatment for chronic hepatitis C ? *J Clin Nurs* 2011 ; 20 : 1215-1224.
12. Diez-Quevedo C, Masnou H, Planas R, Castellvi P, Giménez D, Morillas RM, Martín-Santos R, Navinés R, Solà R, Giner P, Ardévol M, Costa J, Diago M, Pretel J. Prophylactic treatment with escitalopram of pegylated interferon alfa-2a-induced depression in hepatitis C: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 : 522-528.
13. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha : recognition and management. *CNS Drugs* 2005 ; 19 : 105-123.
14. Vignau J, Karila L, Costisella O, Canva V. Hepatitis C, interferon a and depression: main physiopathologic hypothesis]. *Encéphale* 2005 ; 31 : 349-357.
15. Morasco BJ, Loftis JM, Indest DW, Ruimy S, Davison JW, Felker B, Hauser P. Prophylactic antidepressant treatment in patients with hepatitis C on antiviral therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatics* 2010 ; 51 : 401-408.
16. Sockalingam S, Abbey SE. Managing depression during hepatitis C treatment. *Can J Psychiatry* 2009 ; 54 : 614-625.
17. Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, Indest DW, Moles JK, Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disorder* 2007 ; 103 : 83-90.
18. Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF, Borisov AS, Weinreb R, Staab JP, Zajecka JM, Bruno CJ, Henderson MA, Reinus JF, Evans DL, Asnis GM, Miller AH. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 1163-74.
19. Lotrich FE. Major depression during interferon-alpha treatment: vulnerability and prevention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009 ; 11 : 417-25.

20. Castellvi P, Navinés R, Gutierrez F, Jiménez D, Màrquez C, Subirà S, Solà R, Martin-Santos R. Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in chronic hepatitis C: role of personality. *J Clin Psychiatry* 2009 ; 70 : 817-828.
21. American Psychiatric Association – DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition, Texte Révisé (Washington DC, 2000). Traduction française par J.-D. GUELFY et al., Masson, Paris, 2003.
22. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR, Pederson C, Norkans G, Langeland N, Mørch K, Hjerrild S, Hellstrand K, Bech P, NORDynamiC Group. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010 ; 52 : 430.
23. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998 ; 59 : 22-33.
24. N. Kadri, M. Agoub, S. El Gnaoui, Kh. Mchichi-Alami, T. Hergueta D. Moussaoui. Moroccan colloquial Arabic version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : qualitative and quantitative validation. *European Psychiatry* 2005 ; 20 : 193-195.
25. Crone CC, Gabriel GM, Wise TN. Managing the neuropsychiatric side effects of interferon-based therapy for hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2004 ; 71 3 : S27-32.
26. Malek-Ahmadi P, Hilsabeck RC. Neuropsychiatric complications of interferons: classification, neurochemical bases, and management. *Ann Clin Psychiatry* 2007 ; 19 : 113-123.
27. Vignau J, Costisella O, Canva V, Imbenotte M, Duhamel A, Lhermitte M. Impact of interferon alpha immunotherapy on tryptophan metabolism in patients with chronic hepatitis C. Results of a pilot studies on ten patients. *Encéphale* 2009 ; 35 : 477-483.
28. Turner EH, Blackwell AD. 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. *Med Hypotheses* 2005 ; 65 : 138-144.
29. Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HW, Leonard BE. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis* 2009 ; 24 : 55-68.
30. Felger JC, Alagbe O, Hu F, Mook D, Freeman AA, Sanchez MM, Kalin NH, Ratti E, Nemeroff CB, Miller AH. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a non-human primate model of cytokine-induced depression. *Biol Psychiatry* 2007 ; 62 : 1324-1333.
31. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, Heinz A, van Boemmel F, Berg T J. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 ; 42 : 793-798.
32. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 961.
33. Galvão-de Almeida A, Guindalini C, Batista-Neves S, de Oliveira IR, Miranda-Scippa A, Quarantini LC. Can antidepressants prevent interferon-alpha-induced depression? A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2010 ; 32 : 401-405.
34. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, Scheurlen M. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008 ; 57 : 531-536.