

# Troubles psychopathologiques induits par l'interféron alpha : à propos d'une bouffée délirante.

G. BEZZAN <sup>1</sup>, A. LECOQ <sup>2</sup>, J. BERTRAND <sup>3</sup>

## Résumé :

L'interféron alpha, qui est actuellement utilisé dans le traitement de diverses pathologies carcinomateuses et virales, peut entraîner des effets indésirables de nature variée et en particulier des troubles psychiatriques. Ces derniers consistent en des modifications de la personnalité associant irritabilité et troubles relationnels, des troubles thymiques incluant des syndromes dépressifs de gravité variable ainsi que des manies ; enfin des troubles confusionnels et quelques rares manifestations psychotiques ont également été décrites. Nous rapportons ici la survenue d'une bouffée délirante chez une jeune patiente de 23 ans traitée par interféron alpha pour une hépatite aiguë de type C. En outre, la fréquence et les conséquences parfois graves de ces troubles psychopathologiques amènent les auteurs à s'interroger sur la conduite à tenir en matière de prévention, de dépistage et de traitement.

## Mots-clés :

Interféron, bouffée délirante, prévention.

***Psychopathological disorders associated with interferon alpha treatment : about a psychotic disorder.***

## Summary :

Interferon alpha is now used as a viral and carcinomatous pathology treatment, however it has many side effects and particularly some psychiatric side effects. In this paper, we report the precipitation of a psychotic reaction after interferon alpha therapy for acute hepatitis C in a 23 year old woman. We believe that this constitutes an uncommon psychiatric side effect that has not been often described. Moreover, the frequency and the sometimes serious consequences of these psychopathological disorders make the authors wonder about the attitude to adopt concerning prevention, detection and treatment.

## Key words :

Interferon, psychotic reaction, prevention.

## Introduction

Depuis une quinzaine d'années, l'interféron alpha est utilisé comme traitement dans diverses pathologies carcinomateuses (notamment les hémopathies malignes, le carcinome rénal et le mélanome) et virales ayant une évolution péjorative.

Plus particulièrement, actuellement, l'interféron alpha constitue la modalité thérapeutique de choix de l'hépatite chronique active liée aux infections par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Il est également administré pour traiter l'hépatite virale aiguë.

Un traitement par interféron alpha peut entraîner des effets indésirables de nature variée et notamment psychiatriques.

Nous décrivons ici l'émergence d'une bouffée délirante chez une jeune femme âgée de 23 ans traitée par interféron alpha pour une hépatite C aiguë.

## Vignette clinique

Notre observation porte sur Mademoiselle D, âgée de 23 ans, étudiante en communication. Ses antécédents médicaux sont constitués d'une hépatite virale aiguë de type C diagnostiquée en août 1998, d'un asthme allergique qui s'est déclaré à l'âge de 16 ans et qui est actuellement traité par fluticasonepropionate à raison de 2 prises par jour. Sur le plan chirurgical, nous retiendrons : une appendicectomie, une amygdalectomie, une cure d'hernie inguinale droite ainsi qu'une fracture de la tête du radius opérée

en février 98. La patiente présente des antécédents personnels d'abus d'alcool. Par ailleurs, nous découvrons une lignée éthylique au long cours du côté paternel ainsi que des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs avec tentative de suicide médicamenteuse chez le père de la patiente.

L'hépatite virale aiguë de type C a été diagnostiquée en août 98 lors d'une consultation dans un service d'urgence. La patiente présentait alors un tableau clinique caractérisé par une altération de l'état général, la présence de nausées et de vomissements, la survenue de pics de température irréguliers ainsi que la présence de douleurs au niveau de l'hypochondre droit et de la fosse iliaque droite. La biologie réalisée mit en évidence une altération des tests hépatiques avec une élévation majeure des TGO et TGP. La sérologie révéla par la suite des AC HCV(+) et la recherche du virus par méthode PCR s'avéra également positive. La source de contamination ne put être mise en évidence. La voie sexuelle étant formellement exclue par la patiente, nous retiendrons une potentielle source de contamination lors de la chirurgie orthopédique réalisée en février 98. Afin d'éradiquer le virus, un traitement par interféron alpha fut initié à raison de 5 10<sup>6</sup> unités par jour injectées par voie sous-cutanée dès le 01/10/1998. Ce traitement fut poursuivi pendant 6 semaines jusqu'à l'admission de la patiente dans le service de psychiatrie.

Dès le début du traitement, l'entourage familial rapporte que la patiente présentait une hypersomnie importante, une irritabilité massive, un repli sur elle-même ainsi qu'une hyporexie. Par ailleurs, elle passait son temps dans l'obscurité tant les stimulations neurosensorielles l'irritraient.

<sup>1</sup> Médecin - assistante hospitalière - Service universitaire de psychiatrie - Clinique Notre-Dame des Anges - rue E. Vandervelde 67 - 4000 Liège - Belgique.

<sup>2</sup> Médecin chef de Service - Service universitaire de psychiatrie - Clinique Notre-Dame des Anges - rue E. Vandervelde 67 - 4000 Liège - Belgique.

<sup>3</sup> Médecin Directeur - Hôpital de Jour universitaire " La Clé " - Boulevard de la Constitution 153 - 4020 Liège, Belgique.

Trois jours avant son admission dans le service de psychiatrie, elle présenta une agitation psychomotrice brutale avec agressivité verbale et physique. Son discours prit un caractère incohérent, la patiente répétant inlassablement les mêmes phrases. Ce tableau incita l'entourage familial à présenter la patiente dans un service d'urgence.

A l'admission dans le service de psychiatrie, la patiente présente une agitation psychomotrice et un état d'anxiété intense. Elle se montre agressive tant verbalement que physiquement, insultant et frappant le personnel soignant. Dès le lendemain, après une période de mutisme et de prostration, elle exprime un sentiment de déréalisation, « l'impression de jouer une comédie, dans laquelle ses parents, son hépatologue et elle-même sont acteurs ».

Elle présente en outre une préoccupation délirante concernant l'intégrité de ses organes : elle interprète une simple gène abdominale comme la signature d'un dysfonctionnement hépatique grave avec risque « d'éclatement » hépatique ; une difficulté respiratoire banale est pour elle le début d'une crise d'asthme...

De plus, elle exprime un délire à thème de préjudice dans lequel la méfiance porte sur l'équipe de nuit qui veut l'empoisonner.

Elle présente des troubles perceptifs consistant en des illusions visuelles (elle voit des ombres humaines dans sa chambre pendant la nuit) et des hallucinations auditives (elle entend des gens converser entre eux et entend des voix qui lui disent qu'on l'enregistre à son insu). La pensée est superficielle et inconsistante, avec persévération du discours. Nous notons également l'incapacité à accéder à une symbolsation. La thymie est fluctuante suivant les modifications successives des vagues délirantes et idéiques. Enfin, la patiente est parfaitement anosognosique.

La biologie réalisée à l'entrée se révéla sans particularités, avec une normalisation des tests hépatiques. L'EEG et le scan cérébral se révèlèrent normaux.

Par ailleurs, le test de Rorschach (analyse selon Exner) réalisé dans le décours de l'hospitalisation mit en évidence une organisation limite de la personnalité.

Du point de vue thérapeutique, nous avons arrêté le traitement par interféron alpha. La symptomatologie délirante nous a incité à traiter la patiente par halopéridol 10 mg/j.

L'anxiété et l'agitation psychomotrice furent jugulée par diazepam 4 x 5 mg/j et dehydrobenzperidol 3 x 5 mg/j.

Après 6 semaines de traitement, la symptomatologie s'atténua avec disparition des interprétations délirantes et des hallucinations.

Il fallut néanmoins attendre 8 semaines pour que la pensée reprend un cours complètement cohérent et consistant. Un retour complet à l'euthymie fut également noté à ce moment. La patiente quitta la clinique avec un traitement constitué de 5 mg halopéridol et reprit son fonctionnement familial et social antérieur.

Par la suite, elle put poursuivre ses études en communication. Dans les 6 mois qui suivirent cet épisode, la patiente ne présenta pas de rechute sur le plan psychique et elle reste à l'heure actuelle asymptomatique.

## **Manifestations psychiatriques consécutives à un traitement par interféron alpha : des symptômes aux syndromes**

Depuis le milieu des années 80 jusqu'à nos jours, de nombreux auteurs relatent la responsabilité de l'interféron alpha dans la survenue d'effets secondaires de type psychiatrique.

Ces auteurs ont d'abord décrit des manifestations symptomatiques ne constituant pas un syndrome psychiatrique tel que classiquement défini. Par la suite, différents auteurs vont décrire des syndromes psychiatriques spécifiques.

### **a) Les symptômes psychiatriques (manifestations sub-syndromiques).**

Adams et al. (1984) examinent 10 patients après 10 jours et puis après un mois de traitement, et identifient des troubles dans le domaine comportemental, cognitif et affectif. Les troubles comportementaux incluent : une asthénie, un ralentissement psychomoteur avec bradykinésie et bradypsychie, une hypersomnie, un retrait social et une perte d'intérêt. L'anorexie et la baisse de libido sont également répertoriées.

Sur le plan cognitif, ils notent des troubles de concentration, des troubles mnésiques, un ralentissement de la pensée, une persévération du langage et de l'écriture, un sentiment de détachement et d'irréalité ainsi que des difficultés à planifier et à effectuer une tâche logique. Une désorientation temporelle est également notée.

Sur le plan des affects, humeur dépressive, irritabilité et anxiété sont répertoriées.

McDonald et al. (1987), dans une étude randomisée ouverte comparant l'évolution des scores de santé mentale entre un groupe recevant de l'interféron pour une hépatite chronique B et un groupe témoin, rapportent outre les symptômes cités précédemment, l'apparition de symptômes phobiques, obsessionnels compulsifs et d'un véritable trouble phobique. Selon eux, ces symptômes pourraient être sous-jacents et seraient alors révélés ou aggravés par ce traitement.

Prasad et al. (1992) ont suivi 29 patients traités pendant 6 à 8 mois par interféron alpha pour une hépatite virale C. Ils rapportent les symptômes suivant : une asthénie (59%), une dépression (26%), de l'irritabilité (35%), des troubles du sommeil (37%), une diminution de la libido (19%), une confusion mentale (18%). Deux tentatives de suicides furent également dénombrées.

Plusieurs publications font également état de tentatives de suicide durant la thérapie (Janssen et al. (1994), Rifflet et al. (1995)).

### **b) Les syndromes psychiatriques.**

Renault et al. (1987), les premiers, ont proposé de regrouper ces manifestations psychiatriques en trois catégories syndromiques de gravité croissante qu'ils répartissent comme suit : **a)** les troubles de la personnalité associant une irritabilité intense et fluctuante ainsi que des troubles relationnels souvent à l'origine de problèmes familiaux ou professionnels, **b)** des troubles de l'affectivité regroupant des syn-

dromes dépressifs de gravité variable, **c)** des troubles confusionnels incluant : désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire à court terme, irritabilité, agitation et paranoïa.

Plusieurs auteurs décrivent la survenue de troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques associées dans le décours d'un traitement par interféron alpha. Lemonnier et al. (1996) rapportent l'émergence d'un syndrome de persécution dans le décours d'un épisode dépressif chez une patiente indemne de tout antécédent psychiatrique. Il souligne la persistance des symptômes psychotiques plusieurs semaines après l'arrêt du traitement tandis qu'une levée des symptômes dépressifs a pu être observée à l'arrêt de l'interféron alpha.

Van Thiel et al. (1995), Iancu et al. (1997), rapportent quant à eux la survenue d'épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques précipités par la prise d'interféron alpha. Ces auteurs soulignent que la récupération après arrêt du traitement s'est étendue entre 4 à 6 semaines avec majoration du traitement par lithium et adjonction d'un traitement neuroleptique.

Smith et al. (1992) rapportent 2 cas de patients traités en I.V. par une association d'interleukine 2 et d'interféron alpha ayant présentés un syndrome confusionnel associé à des symptômes psychotiques (hallucinations visuelles). Ces patients étaient indemnes d'antécédents psychiatriques. Chez eux, les symptômes ont persisté plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

Plus récemment Nozaki et al. (1997) ont répertorié 49 cas d'effets indésirables de type psychiatrique chez des patients traités par interféron alpha. Ils identifient 35 troubles de l'humeur, 10 confusions et 4 troubles psychotiques. Les troubles de l'humeur et confusionnels apparaissent très rapidement, selon eux, après l'administration du traitement. Les troubles psychotiques, quant à eux, seraient d'apparition plus tardive. Ces derniers ne sont malheureusement pas d'avantage documentés.

Ainsi, comme nous le constatons, les « symptômes » psychiatriques décrits en **a)**, à l'exception des tentatives de suicide, constituent des effets iatrogènes mineurs de l'interféron alpha. Les « syndromes » psychiatriques décrits en **b)** représentent les effets iatrogènes majeurs de l'interféron alpha.

## **Discussion**

A l'admission, la patiente ne présentait aucun signe d'insuffisance hépatique. Sa biologie était par ailleurs strictement normale en cela, y compris les tests hépatiques. Son EEG et son scanner cérébral, de même que son examen neurologique ne mirent en évidence aucune anomalie. En conséquence, nous pensons que cette bouffée délirante n'est pas à mettre en rapport avec une quelconque défaillance de la fonction hépatique.

Par ailleurs, le traitement par fluticasonepropionate ne présente pas d'effets secondaires de type psychiatrique et ne peut par conséquent être la raison de cette symptomatologie.

Vu la présence d'antécédents psychiatriques et d'une personnalité pré-morbide chez cette patiente, il n'est pas possible d'attribuer entièrement la survenue de cette bouffée délirante à la thérapeutique par interféron alpha. Cependant, la survenue de cet épisode psychotique pendant le traitement et sa résolution après l'arrêt du traitement suggère que l'interféron fut pour le moins contributif.

Comme nous l'avons vu, parmi les effets psychopathologiques iatrogènes de l'interféron alpha décrits dans la littérature, les troubles psychotiques sont rares et peu documentés.

Le plus souvent, il s'agit de symptômes psychotiques accompagnant des troubles de l'humeur (dépressifs ou maniaques) ou des troubles confusionnels (delirium). Néanmoins, Nozaki et al. (1997) décrivent la survenue de 4 troubles psychotiques comme entités distinctes de troubles de l'humeur ou de troubles confusionnels dans une série comprenant 49 cas de manifestations psychiatriques secondaires à un traitement par interféron alpha.

Notre observation, suggère que l'interféron alpha peut jouer un rôle précipitant dans l'élosion d'un trouble psychotique chez des individus présentant une structure de personnalité à risque (par exemple une personnalité borderline) mais jusque là bien compensée et dont la fragilité n'a pas (encore) été mise en évidence.

Ceci corroborerait l'hypothèse de l'existence d'une « prédisposition de sujets » à développer un trouble psychotique émise par Smith et al. (1992) qui ont observé la survenue de troubles psychotiques chez des patients traités conjointement par interleukine 2 et interféron alpha et par ailleurs indemnes d'antécédents psychiatriques.

Les quelques auteurs qui ont observé les troubles psychotiques décrivent unanimement l'existence d'un délai préalable à l'apparition du trouble psychotique. Ce délai, retrouvé dans notre observation, est de 6 semaines.

En outre, dans le cas rapporté ci-dessus comme dans la littérature, l'arrêt du traitement par interféron alpha n'aboutit pas à une résolution immédiate de l'épisode psychotique (contrairement à ce qui est observé pour les épisodes dépressifs induits par l'interféron alpha). Ceci suggère qu'une fois le mécanisme neurophysiopathologique de l'épisode psychotique enclenché, il continue à évoluer pour un temps de manière autonome.

D'autre part, plusieurs auteurs ont tenté de cibler les patients présentant un risque accru de développer des effets secondaires de types psychiatriques.

La présence de métastases cérébrales, d'atrophie cérébrale ou d'atteinte neurologique centrale exposerait d'avantage les patients aux effets neurotoxiques de l'interféron alpha (Adams et al. (1988)). Selon Renault et al. (1987), la consommation d'alcool et de toxiques pourrait contribuer à la survenue d'épisodes confusionnels sous interféron alpha.

En outre, les manifestations psychiatriques seraient plus fréquentes lors d'une co-infection avec le virus d'immunodéficience humaine (McDonald et al. (1987)).

Enfin, les patients âgés de plus de 40 ans ainsi que ceux recevant des doses supérieures à 6-10<sup>e</sup> unités par jour seraient à risque (Spiegel (1987)).

Nous ajoutons à cela que les patients présentant un trouble de personnalité de type borderline et par extension schizoïde, schizotypique ou paranoïaque seraient à risque de décompenser sous forme de troubles psychotiques. Aussi, à la lumière de cette vignette clinique et de la revue de la littérature, nous pensons qu'il serait judicieux, avant d'instaurer un traitement par interféron alpha, de recourir systématiquement à un avis psychiatrique.

Une anamnèse soigneuse avec recherche d'antécédents psychiatriques et neurologiques, la mise en évidence d'une éventuelle consommation d'alcool ou de toxiques, de même qu'une évaluation de la structure de personnalité avec, si nécessaire, réalisation d'un test psychologique de personnalité, permettraient de cibler les individus à risque susceptibles de développer des manifestations psychiatriques sous traitement. Une surveillance clinique incluant la collaboration du somaticien avec un psychiatre serait également souhaitée pendant toute la durée de l'administration de l'interféron alpha.

De plus, vu la fréquence et la gravité potentielle de certains troubles pathologiques induits par l'interféron alpha, le patient et son entourage doivent être systématiquement informés quant à la potentialité des effets secondaires de type psychiatrique, et de quelle manière ces derniers peuvent affecter leur fonctionnement social, psychologique et professionnel (Meyers et al. (1995)).

Cette démarche, tout en permettant une *meilleure tolérance aux troubles les plus mineurs*, permettrait d'améliorer le *repérage précoce des effets majeurs (troubles de l'humeur, épisodes confusionnels et épisodes psychotiques)*.

En terme de traitement, dans la plupart des cas, la stratégie thérapeutique dépendra de la sévérité des troubles psychopathologiques iatrogène induits.

*Les effets mineurs* : asthénie, irritabilité, fléchissement de l'humeur, ne doivent pas à priori, remettre en cause l'indication de l'interféron alpha ; la prise en charge de ces troubles inclura, selon les cas, une diminution de la posologie voire une interruption momentanée du traitement (Renault et al. (1987), P. Hardy (1996)).

*Les effets psychopathologiques majeurs* : dépression grave avec risque suicidaire, épisode psychotique, syndrome confusionnel, *imposent impérativement un arrêt du traitement*.

Un traitement psychotrope classique sera instauré en fonction du trouble présenté : neuroleptique pour le traitement d'un épisode psychotique, antidépresseur s'il s'agit d'un épisode dépressif ■

## Références

Adams F, Quesada JR, Guterman JU. (1984). Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer. *JAMA*, 252, 938-41.

Adams F, Fernandez F, Mavlight G. (1988). Interferon-induced organic mental disorders associated with unsuspected preexisting neurologic abnormalities. *J. Neurooncol*, 6, 355-9.

Hardy P (1996). Troubles dépressifs et interféron alpha-Gastroenterol. *Clin. Biol*, 20, 255-7.

Iancu I, Sverdlik A, Dannon P, Lepkeker E (1997). Bipolar disorder associated with interferon-alpha treatment. *Postgrad. Med. J.*, 73, 834-5.

Janssen HLA, Brouwer JT, Van der Mast RC, Schalm SW (1994). Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J. Hepatol*, 21, 241-3.

Lemonnier E, Condat B, Paillère-Martinot ML, Chollet R, Allilaire JF (1996). Syndrome de persécution sous interféron : à propos d'un cas. *Ann. Méd Psychol*, 154, n° 4, 246-8.

McDonald EM, Mann AH, Thomas HC (1987). Interferons as mediators of psychiatric morbidity. *The Lancet*, 2, 1175-7.

Meyers Ch, Valentine A (1995). Neurological and psychiatric adverse effects of in unological therapy. *CNS Drugs*, 3(1), 56-68.

Nozaki O, Takagi C, Takaoka K, Takata T, Yoshida M (1997). Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C : an overview of cases in Japan. *Psychiatry clin neurosci*, 51 (4), 175-80.

Prasad S, Waters B, Hill PB, Portera FA, Riely CA. (1992). Psychiatric side effects of interferon alpha-2b in patients treated for hepatitis C. *Clin Res*, 40, 840A.

Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y. et al. (1987). Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med*, 147, 1577-80.

Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, Laine P, Calè P (1995). Interféron et suicide au cours des hépatites virales chroniques. *Gastroenterol Clin Biol*, 19, 1063.

Smith M, Khayat D (1992). Residual acute confusional and hallucinatory syndromes induced by interferon-2-a-interferon treatment. *Psycho-oncology*, 1, 115-8.

Spiegel RJ (1987). The alpha-interferon : clinical overview. *Sém Oncol*, 14 (suppl 2), 1-12.

Van Thiel DH, Friedlander L, Molloy PJ, Fagiuoli S, Kania RJ, Caraceni P (1995). Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 7, 165-8.