

LES ANTIDÉPRESSEURS DANS LA DÉPRESSION BIPOLAIRE : attention aux risques

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (1), M. ANSSEAU (1)

RÉSUMÉ : Le rôle des antidépresseurs dans le trouble bipolaire est l'objet d'une grande controverse. Leur utilisation reste importante en pratique clinique malgré les recommandations internationales incitant à une grande prudence dans leur utilisation. Pourtant, un minimum de précautions devrait prévaloir lorsque l'on envisage le traitement d'un épisode dépressif majeur chez un patient bipolaire. La prescription d'antidépresseurs pourrait être envisagée notamment en cas d'échec avec un thymostabilisateur seul et toujours en association avec un traitement préventif.

MOTS-CLÉS : *Dépression bipolaire - Antidépresseurs - Antipsychotiques atypiques - Lamotrigine*

ANTIDEPRESSANTS IN BIPOLAR DISORDER : BEWARE OF RISKS !

SUMMARY : The value of antidepressants in bipolar disorder is the subject of significant controversy. The prescription of antidepressants remains frequent in clinical practice despite international guidelines recommending serious carefulness in their use. Caution should be exerted before the initiation of a treatment for an episode of major depression in a bipolar patient. The prescription of antidepressants might be envisaged in case of therapeutic failure with a thymostabilizing agent, and always in association with a preventive therapy.

KEYWORDS : *Bipolar depression - Antidepressants - Atypical antipsychotics - Lamotrigine*

Le trouble bipolaire est une affection psychiatrique sérieuse, récidivante et chronique qui touche 2 à 6% de la population adulte. Le trouble bipolaire correspond à un dérèglement de l'humeur souvent accompagné de comportements à risque, d'impulsivité et de problèmes interpersonnels importants. Les conséquences sur la qualité de vie du patient et de son entourage est considérable. En outre, cette affection, considérée par l'OMS comme la sixième cause mondiale d'incapacité, est associée à un haut risque de mortalité par suicide, homicide, accident ou cause médicale (p.ex. affection cardio-vasculaire) (1).

Le trouble bipolaire est caractérisé par la présence d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou hypomaniaques en alternance avec des épisodes dépressifs. L'état maniaque correspond à une période bien délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine. Pendant cette phase, on retrouve d'autres symptômes comme des idées de grandeur, une logorrhée, une fuite des idées, une plus grande communicabilité, une augmentation d'activité, une distractibilité importante, une réduction du besoin de sommeil. Cette phase entraîne une perturbation importante dans le fonctionnement social, familial et professionnel de l'individu nécessitant souvent une hospitalisation pour protéger le patient et/ou son entourage. L'hypomanie est équivalente à la manie, mais moins sévère. Le trouble bipolaire peut parfois se présenter sous une forme à cycles rapides (au moins quatre

épisodes maniaques ou dépressifs par an), ou sous forme d'épisodes mixtes au cours desquels sont réunis les critères à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur (à l'exception du critère de la durée), presque tous les jours pendant au moins une semaine. Le trouble bipolaire de type I est caractérisé par une alternance d'épisodes dépressifs majeurs et de phases maniaques. Le trouble bipolaire de type II présente une évolution caractérisée par l'apparition de un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs accompagnés par au moins un épisode hypomaniaque. Le DSM-IV distingue également le trouble cyclothymique caractérisé par plusieurs périodes d'hypomanie et de nombreuses périodes dépressives ne répondant pas aux critères de dépression majeure pendant une période d'au moins 2 ans. La dépression est sans doute la phase la plus invalidante de la maladie et la plus associée au risque de morbidité et de mortalité. La dépression est aussi le syndrome le plus apparent dans la maladie, la manie ou l'hypomanie étant rarement rapportées spontanément par le patient en tant que période anormale dans sa vie. La difficulté de repérer dans les antécédents du patient une phase maniaque ou hypomaniaque explique pourquoi ce diagnostic de trouble bipolaire est posé si difficilement. Le délai entre les premiers symptômes et l'établissement d'un diagnostic correct est particulièrement long (en moyenne 10 ans). Le diagnostic « erroné » le plus souvent posé est celui de dépression unipolaire (2). Le diagnostic différentiel est loin d'être évident. Certains paramètres cliniques peuvent cependant aider à distinguer les deux types de dépression (Tableau I). En outre, le trouble bipolaire est rarement une affection isolée, la comorbidité étant plutôt la règle, notamment avec l'anxiété et l'abus de substances.

(1) Professeur, Chef de Service Associé (2) Chef de Clinique Adjoint, (3) Professeur, Chef du Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I. ÉLÉMENTS CLINIQUES POUVANT AIDER À DISTINGUER UNE DÉPRESSION UNIPOLAIRE D'UNE DÉPRESSION BIPOLAIRE

	Unipolaire	Bipolaire
Sexe	H<F	H=F
Age de début	Après 25 ans	Avant 25 ans
Mode de début	Progressif	Brutal
Nombre d'épisodes	+	+++
Durée des épisodes	3 à 12 mois	3 à 6 mois
ATCDT familiaux	UP	UP et BP
Sommeil	Insomnie	Hypersomnie
Effets des antidépresseurs	Pas ou peu de virages	Virages fréquents
		Résistance au traitement
Rechute rapide		
Symptômes psychomoteurs	Agitation	Ralentissement

RÔLE DES ANTIDÉPRESSEURS

L'utilisation des antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs chez les patients souffrant de trouble bipolaire continue à faire l'objet d'une importante controverse. Un véritable paradoxe existe concernant le traitement de la dépression bipolaire, les antidépresseurs étant largement utilisés dans la pratique de tous les jours malgré les recommandations des experts internationaux qui mettent sérieusement en garde contre une prescription abusive d'antidépresseurs dans cette indication. Selon les dernières réunions de consensus, les antidépresseurs favoriseraient de manière significative le risque de virage maniaque ou hypomaniaque, ainsi que l'accélération des cycles (3). Certains pensent même que les antidépresseurs pourraient être à l'origine d'un phénomène de «kindling» (aggravation de la maladie au cours du temps).

Une méta-analyse portant sur 12 études randomisées et contrôlées a montré que le produit actif (fluoxétine, paroxétine, imipramine, tranylcypromine, déprenyl, désipramine, bupropion) était supérieur au placebo en termes de réponse et de rémission (4). En outre, les antidépresseurs (souvent associés à un stabilisateur de l'humeur) n'induisaient pas plus de virages maniaques (3,8 % pour les antidépresseurs vs 4,7 % pour le placebo). Cependant, le risque de virage était significativement plus élevé pour les tricycliques que pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (10 % vs 3,2 %). Précédemment, une revue de littérature avait pourtant mis en évidence des taux de virage maniaque beaucoup plus élevés situés entre 20 et 40 % (5). En 2004, Ghaemi et al. avaient également rapporté une prévalence élevée de 48,8 % de virage en manie ou en hypomanie chez les patients bipo-

lares exposés à une thérapie par antidépresseurs (6). Récemment, Leverich et al. (2004) ont évalué le risque de virage en manie ou hypomanie chez les patients déprimés bipolaires traités en aigu et à long terme (1 ans) avec la venlafaxine, la sertraline et le bupropion en association avec un stabilisateur de l'humeur (7). Un virage en hypomanie et en manie était observé respectivement chez 11,4 % et 7,9 % des patients traités en aigu, et chez 21,8 % et 14,9 % des patients dans le traitement à long terme. Le risque était plus élevé chez les bipolaires I (30,8 %) que chez les bipolaires II (18,6 %). Cette étude montre que le risque de virage en manie et hypomanie associé à l'utilisation des antidépresseurs est significatif même chez les patients traités avec un stabilisateur de l'humeur. En 2007, Sachs et al. ont évalué l'efficacité du traitement par antidépresseurs dans la dépression bipolaire dans une étude réalisée en double aveugle et contrôlée vs placebo sur une période de 26 semaines (8). Dans cette étude, 179 patients ont été traités par stabilisateur de l'humeur associé à un antidépresseur et 187 par un stabilisateur de l'humeur associé à un placebo. L'adjonction d'un antidépresseur comparé à l'utilisation d'un stabilisateur de l'humeur seul n'était pas associée à une plus grande efficacité ou à une augmentation du risque de virage maniaque ou hypomaniaque.

Chez les patients déprimés bipolaires traités efficacement par antidépresseur, l'arrêt précoce de celui-ci pourrait être associé à un risque de rechute dépressive. En effet, en 2003, Altshuler et al. ont évalué ce risque sur une période de 1 an chez 84 patients bipolaires en rémission d'un épisode dépressif avec l'adjonction d'un antidépresseur à un stabilisateur de l'humeur (9). Le risque de rechute dépressive était lié significativement à l'arrêt précoce de l'antidépresseur. En outre, le risque de rechute maniaque n'était pas associé à la poursuite du traitement par antidépresseur.

Les différents problèmes spécifiquement associés à l'utilisation des antidépresseurs ont été bien repris par Ghaemi et al. (2004) : 1) l'absence de réponse à court terme est 1,6 fois plus fréquente dans la dépression bipolaire que dans la dépression unipolaire; 2) le risque de virage maniaque ou hypomaniaque associé aux antidépresseurs est beaucoup plus élevé que celui observé dans le cas d'une évolution naturelle de la maladie et n'est que partiellement contrôlé par l'adjonction d'un stabilisateur de l'humeur; 3) les antidépresseurs entraînent une accélération des cycles et l'apparition d'une évolution à cycles rapides; 4) la perte de l'effet antidépresseur à long terme est 3,4 fois plus fréquente chez les

bipolaires que chez les unipolaires; 5) le taux de rechute après l'arrêt de l'antidépresseur est 4,7 fois plus élevé chez les bipolaires par comparaison avec les unipolaires. Les risques rapportés aux points 3 à 5 sont largement indépendants du type d'antidépresseur et peu influencés par l'adjonction d'un stabilisateur de l'humeur.

Sur base des études les plus récentes, on peut conclure que la prescription d'antidépresseurs en monothérapie est à proscrire dans le trouble bipolaire, mais que leur association à un stabilisateur de l'humeur peut être indiquée chez certains patients. Cependant, le risque de virage maniaque ou hypomaniaque reste une réalité chez les bipolaires à risque, notamment en cas de cycles rapides et chez les patients avec un grand nombre d'épisodes maniaques et/ou hypomaniaques dans les antécédents personnels. Les antidépresseurs peuvent être évités dans les cas de dépression bipolaire avec un niveau de sévérité léger à modéré et les alternatives envisagées. En effet, la plupart des agents considérés comme «thymostabilisateurs» possèdent au moins un effet antidépresseur modeste.

ALTERNATIVES AUX ANTIDÉPRESSEURS

A côté des 3 médicaments «classiques» que sont le lithium, le valproate et la carbamazépine, de nouvelles alternatives comme la lamotrigine et certains antipsychotiques atypiques ont fait la preuve d'une certaine efficacité. A la faveur des études réalisées avec les nouveaux produits, une nouvelle définition de la notion de stabilisateur de l'humeur a été proposée : la classe A («from above») efficace dans la prévention des épisodes maniaques et/ou hypomaniaques sans déclencher d'état dépressif, et la classe B («from below») efficace dans la prévention des épisodes dépressifs sans induire de phase maniaque ou d'accélération des cycles. Les produits classiques sont en général considérés comme antimaniaques même s'ils possèdent certaines propriétés antidépressives. En particulier, le lithium répond sans doute le mieux aux définitions de type A et B de stabilisateur de l'humeur, mais avec un effet antidépresseur souvent incomplet et apparaissant après un délai assez long.

La lamotrigine (Lambipol®, Lamictal®) est l'exemple type de stabilisateur de l'humeur de classe B. La lamotrigine est efficace dans le traitement aigu de la dépression bipolaire sans induire de virage maniaque ou d'accélération des cycles, mais surtout dans la prévention des récurrences dépressives, indication officiellement reconnue de la lamotrigine. En phase aiguë dans une étude en double-aveugle multicentrique, 192

patients bipolaires I avec un épisode de dépression majeure ont été randomisés pour recevoir soit la lamotrigine (50 ou 200 mg/j), soit le placebo pendant 7 semaines (10). Le pourcentage de répondeurs était significativement supérieur pour les 2 doses de lamotrigine comparé au groupe placebo. Dans la phase de prévention, 2 grandes études randomisées et en double-aveugle ont comparé la lamotrigine, le lithium et le placebo dans le trouble bipolaire I (11, 12). Dans une étude, les patients inclus étaient en rémission d'un épisode maniaque ou mixte (n=349) et dans la seconde, les patients randomisés étaient en rémission d'un épisode dépressif (n=966) et suivi sur 18 mois. Dans chaque étude, la lamotrigine et le lithium étaient plus efficaces que le placebo dans la prévention d'un nouvel épisode. Dans l'analyse regroupant ces 2 études, le lithium était significativement supérieur à la lamotrigine dans la prévention d'un nouvel épisode maniaque. Mais, contrairement au lithium, la lamotrigine était significativement supérieure au placebo dans la prévention d'un nouvel épisode dépressif. La lamotrigine était significativement plus efficace que le placebo dans la stabilisation de l'humeur sur une période de 6 mois. Les différentes études réalisées avec la lamotrigine ont clairement montré son intérêt comme stabilisateur de l'humeur, mais principalement dans la prévention des récurrences dépressives. En outre, la tolérance à long terme de la lamotrigine est excellente. En particulier, la lamotrigine n'était pas associée à une prise de poids ou à des effets secondaires sexuels. Elle ne favorise pas non plus les virages maniaques, ni l'accélération des cycles. Cependant, une certaine prudence est requise dans l'instauration du traitement en raison du risque de rash cutané et exceptionnellement de syndrome de Stevens-Johnson.

Les antipsychotiques atypiques représentent un progrès certain dans la prise en charge des troubles de l'humeur et, plus particulièrement, du trouble bipolaire. Dans cette indication, les antipsychotiques atypiques ont fait largement la preuve de leur efficacité dans l'état maniaque indépendamment de l'effet antipsychotique. Certains atypiques sont également intéressants dans le traitement de la phase dépressive. Dans la littérature, on retrouve 5 essais cliniques randomisés et en double-aveugle portant sur un total de 2.206 patients bipolaires en phase dépressive majeure traités pendant 8 semaines par un antipsychotique atypique (revue dans 13). Les 3 principales études placebo-contrôlées ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine (Zyprexa®) et de la quétiapine (Seroquel®)

dans le traitement de la dépression bipolaire. La première étude compare olanzapine seule, olanzapine associée à la fluoxétine (Prozac®) et placebo chez environ 800 patients déprimés bipolaires I (14). L'association fluoxétine/olanzapine est apparue plus efficace que l'olanzapine seule et le placebo avec un taux de rémission de 48.8 %. En dehors d'une prise de poids et de somnolence, la tolérance était bonne. Les 2 autres études appelées BOLDER I et II ont étudié l'efficacité de la quétiapine en monothérapie dans le traitement de la dépression bipolaire (15, 16). Dans BOLDER I, 542 patients ambulatoires dont 360 avec un diagnostic de trouble bipolaire de type I et 182 bipolaires II, ont été randomisés en 3 groupes : placebo, quétiapine 600 mg et quétiapine 300 mg. Les 2 doses de quétiapine ont induit une amélioration significative de la symptomatologie dépressive, de l'anxiété et du sommeil dès la première semaine de traitement. La proportion de patients en rémission était de 52,9 % pour les 2 doses de quétiapine et de 28,4 % sous placebo. Par rapport au placebo, la quétiapine avait un effet favorable pratiquement sur tous les items de l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg à l'exception de l'item évaluant l'appétit. La quétiapine avait notamment un effet favorable sur les idéations suicidaires. L'importance de l'effet antidépresseur était comparable pour les 2 doses de quétiapine. L'apparition d'états maniaques était comparable pour les groupes quétiapine et placebo (3,2 et 3,9 %). Les effets secondaires étaient dépendants de la dose et comprenaient surtout de la sédation, de la somnolence, de la sécheresse de bouche, de la constipation et des vertiges. Ces résultats ont été confirmés par l'étude BOLDER II. L'effet antidépresseur était plus important pour la quétiapine que pour l'olanzapine (NNT (number-needed-to-treat) = 4 à 5 pour la quétiapine vs NNT = 12 pour l'olanzapine).

CONCLUSION

Le rôle des antidépresseurs dans le traitement de la dépression et dans la prévention des rechutes dépressives reste très controversé. Si certaines études mettent en évidence les risques associés à une utilisation excessive des antidépresseurs dans cette indication, les données actuelles de la littérature sont malheureusement insuffisantes pour tirer de véritables conclusions. Malgré des guidelines recommandant une extrême prudence dans leur utilisation, les antidépresseurs continuent à être beaucoup utilisés dans la pratique clinique. Pourtant, un minimum de prudence devrait prévaloir lorsque l'on envisage le trai-

tement d'un épisode dépressif majeur chez un patient bipolaire. La prescription d'antidépresseurs pourrait être envisagée notamment en cas d'échec avec un thymostabilisateur seul et toujours en association avec un traitement préventif. En outre, une vigilance particulière devrait s'imposer chez les patients avec une évolution à cycles rapides et/ou des antécédents de virages maniaques ou hypomaniaques sous antidépresseurs. Quand la prescription d'antidépresseurs apparaît nécessaire, le clinicien devrait préférer aux anciens produits comme les tricycliques, les antidépresseurs de nouvelle génération, et en particulier les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou le bupropion.

BIBLIOGRAPHIE

1. Souery D, Staner L, Zdanowicz N, et al.— la dépression bipolaire : la face cachée de l'iceberg. *Acta Psychiatrica Belgica*, 2005, **105**, 131-139.
2. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA.— Perceptions and impact of bipolar disorder : how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 161-174.
3. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, et al.— Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use : data from the Systematic treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry*, 2007, **68**, 1472-1479.
4. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al.— Antidepressants for bipolar depression : a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**, 1537-1547.
5. Goldberg JF, Truman CJ.— Antidepressant-induced mania : an overview of current controversies. *Bipolar Disord*, 2003, **5**, 407-420.
6. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, et al.— Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2004, **161**, 163-165.
7. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al.— Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*, 2006, **163**, 232-239.
8. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al.— Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1711-1722.
9. Altshuler L, Suppes T, Black D, et al.— Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry*, 2003, **160**, 1252-1262.
10. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al.— A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamicta 602 study Group. *J Clin Psychiatry*, 1999, **60**, 79-88.
11. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al.— A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**, 1013-1024.

12. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs GS, et al.— A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, **60**, 392-400.
13. Derry S, Moore RA.— Atypical antipsychotics in bipolar disorder : systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry*, 2007, **16**, 7-40.
14. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al.— Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, **60**, 1079-1088.
15. Calabrese JR, Keck Jr PE, Macfadden W, et al.— A randomised double-blind placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 2005, **162**, 1351-1360.
16. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al.— Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*, 2006, **26**, 600-609.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. W. Pitchot, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.