

---

# ***LES ANTIDEPRESSEURS DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE : LES CONTROVERSESES***

**T. Ghodhbane Tunis**

**14<sup>ème</sup> congrès international de L'ARSPG**

***Paris 24 mars 2016***

# La Dépression Bipolaire

---

## Défi Diagnostique

- peut être retardé >10ans
- Mode d'entrée dans le TBP
- Similitude clinique avec le TDM
- 50% des DUP sont BP et 60% des BPs considérés DUP
- La Comorbidité est la règle: Anxiété, alcool et substances, somatique

## Défi Thérapeutique

- Pharmacopée pauvre
- 50% des psychotropes : Antidépresseurs. Hors AMM
- 50% des BPs en prennent
- Efficacité mise en doute
- Innocuité controversée
- Protection des TRs surestimée

# Episode Dépressif Majeur dans le Spectre Bipolaire

Bipolar Spectrum Groups  
in the National Comorbidity Survey Replication (N=5,692)

## Prévalence

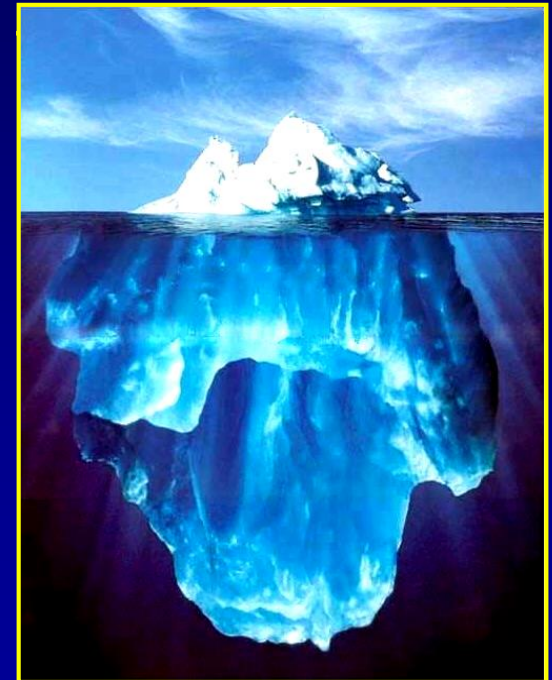
EDM avec Manie = DBP I

EDM avec Hypomanie = DBP II

EDM avec Hypomanie subsyndrom. (DSM-5)

EDM dans tout le spectre bipolaire

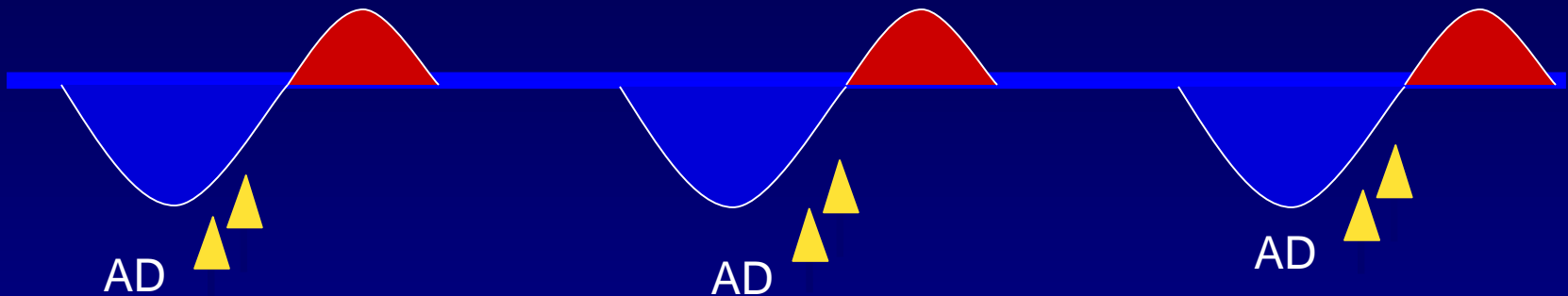
EDM Sans Manie = TDM



# Objets des Controverses: Efficacité et Effets délétères

la dépression paraît “unipolaire”

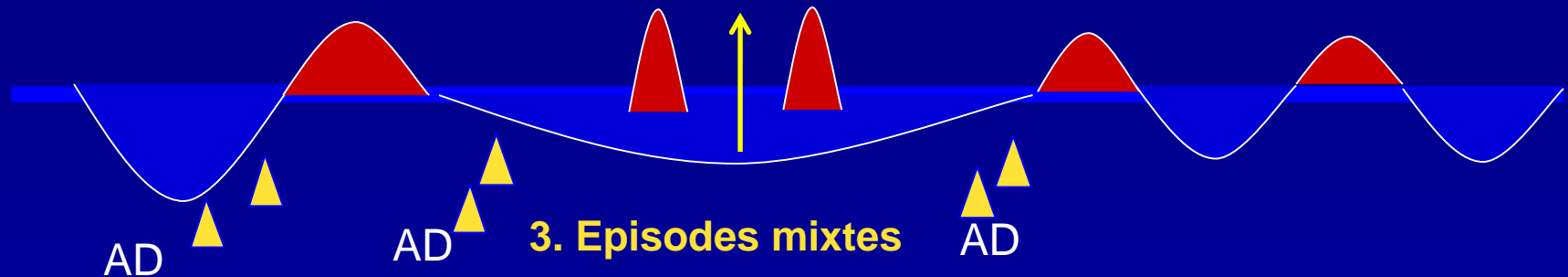
1. Efficacité: bonne réponse ou virage ?



2. virage

4. TS

5. Accélération de Cycle



Ghodhbane hope Dubai 2015

# Que dit La Littérature?

---

- **Littérature pauvre:**
- Dépression BP < 20 RCTs
- Dépression UP > 1500 RCTs!

# Essais des Antidépresseurs dans le trouble bipolaire

## Biais Méthodologiques

---

- Échantillons de petites tailles
- Rarement vs comparateurs placebo ou autre AD
- Peu d'Ads étudiés: paroxétine, bupropion et imipramine (larges RCT, vs placebo )
- De courte durée, centrées sur l'épisode pas le cycle,
- souvent rétrospectives, non dédiées aux effets délétères
- Coprescription de TRs ou d'APAs biaise les résultats

- 
- critères et échelles d'évaluation hétérogènes,
  - Difficulté à définir l'induction du virage maniaque et à le distinguer des effets secondaires des ADs (agitation, anxiété, insomnie)
  - Souvent limitées aux BP I , ou ne distingue pas BP I, BP II ou cyclothymie ou les formes sub-syndromiques
  - Le tempérament, facteur déterminant de l'expression clinique du TBP, est quasiment exclu des études
  - Ne tiennent pas compte des comorbidités (Tr anxieux, dépendances et tr somatiques)
  - Les rares études controversées sont à l'origine de méta-analyses encore plus controversées

# Essais des Antidépresseurs dans le trouble bipolaire

## Marketing en cause !

---

- les études excluent les patients BP (FDA, AEM)
- Etudes sponsorisées par l'industrie pharmaceutiques
- Ces firmes se contentent du vaste marché des DUP
- Celui des DBP, supposé restreint, est déjà acquis grâce à «l'extension » d'AMM pratiquée par les prescripteurs (hors AMM)
- Les études défavorables peuvent ne pas être publiées
- L'apparition des génériques réduit l'intérêt
- Le marché des thymo-régulateurs et surtout des antipsychotiques atypiques est bien plus porteur



# Essais des Antidépresseurs dans le trouble bipolaire

## La nosographie en cause?

---

- Les critères DSM de l'épisode dépressif majeur (DSM IV-R et DSM-5) sont les mêmes pour le trouble dépressif majeur (DUP) et pour la dépression bipolaire (DBP)
- Les critères de l'état mixte du DSM IV-R est trop restrictif ce qui a pu permettre l'inclusion de cas de dépression mixte (par définition résistante)
- Le DSM-5 intègre, partiellement, une approche dimensionnelle

# DBP Aigue: Efficaces mais CR

---

Revue systématique et méta-analyse de Gijsman et al. 12 RCTs:

- 2004 Efficacité: les Ads sont efficaces dans la phase aigue de la DBP

NB: 75% recevaient des TRs ou des APAs

- 2008 Innocuité: combines à un TR, les Ads n'induisent pas de virages mais peuvent déstabiliser la maladie et accélérer ses cycles

Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al. Am J Psychiatry 2004

Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, et al. Acta Psychiatr Scand 2008

# Inefficaces et bien tolérés!

Percent with Benefit / Harm

Sidor MM, MacQueen GM.  
 J Clin Psychiatry 2011  
 antidepressants for the acute  
 treatment of bipolar depression  
 a systematic review and meta-  
 analysis(15 RCTs)

\*\* p < 0.01 vs. PBO.

## Antidepressants

**Benefit (NNT)**  
 Response/Remission

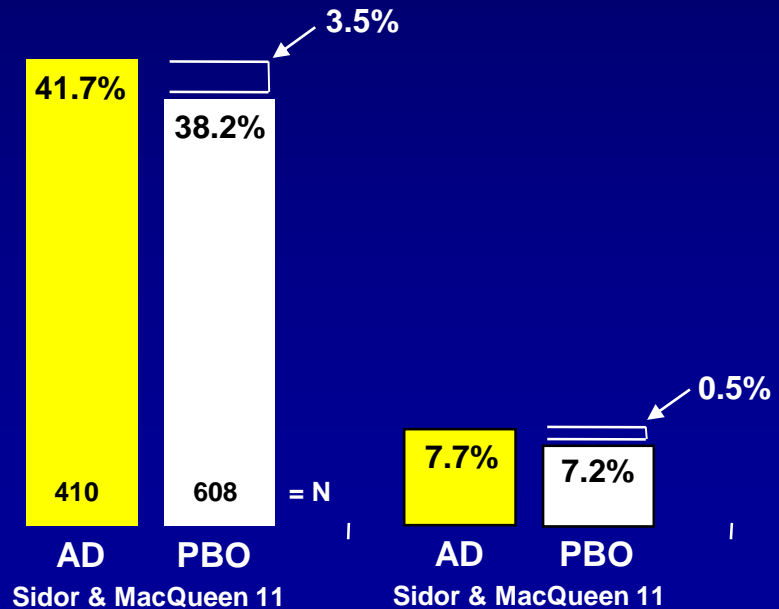
29

Antidepressant  
 vs Placebo

**Harm (NNH)**  
 Mood Switch

200

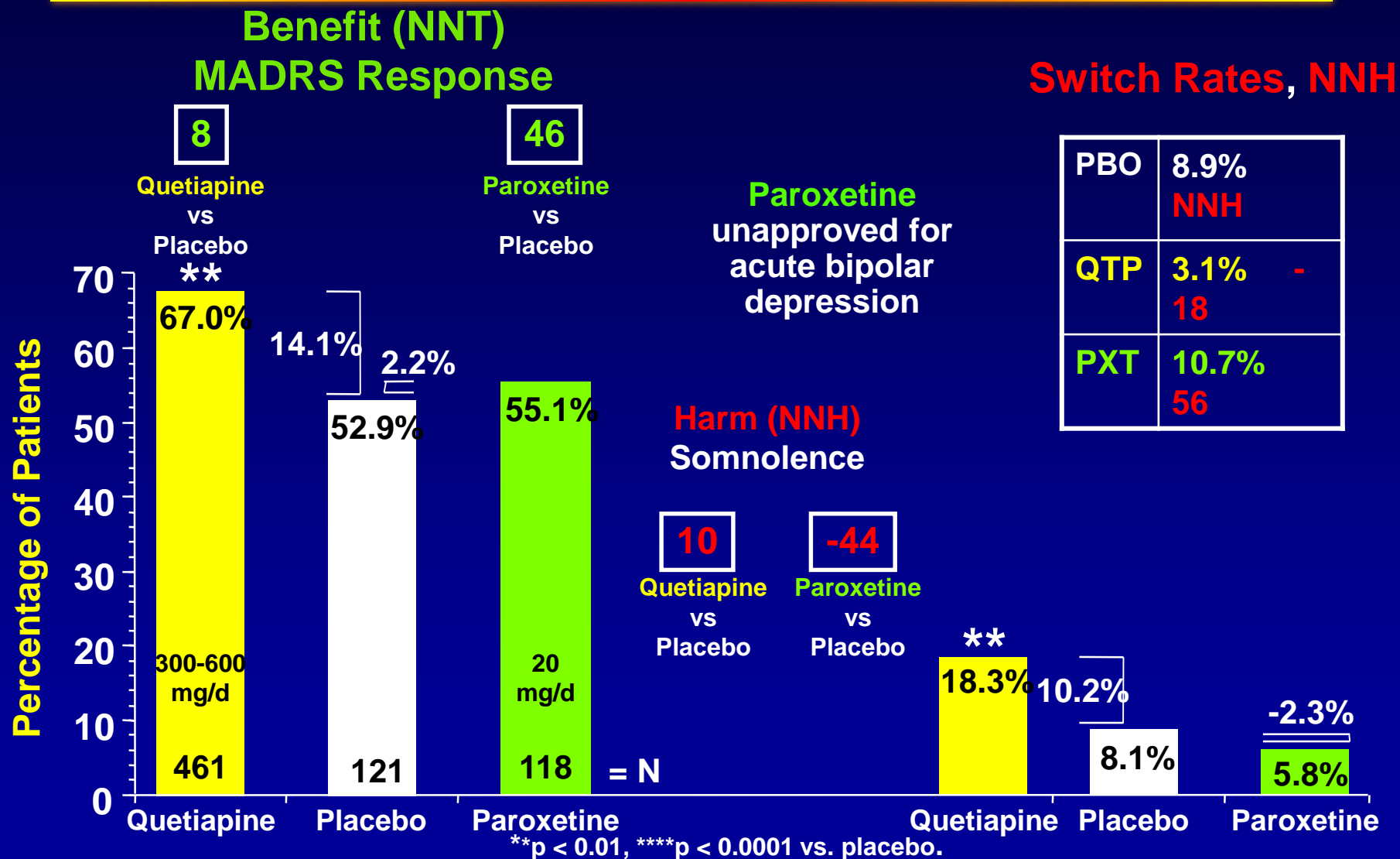
Antidepressant  
 vs Placebo



Sidor & MacQueen 11

Sidor & MacQueen 11

# 8-Week Randomized Double-Blind Quetiapine, Paroxetine, and Placebo in Acute Bipolar Depression (EMBOLDEN II)



# Inefficaces à long termes et source de virages

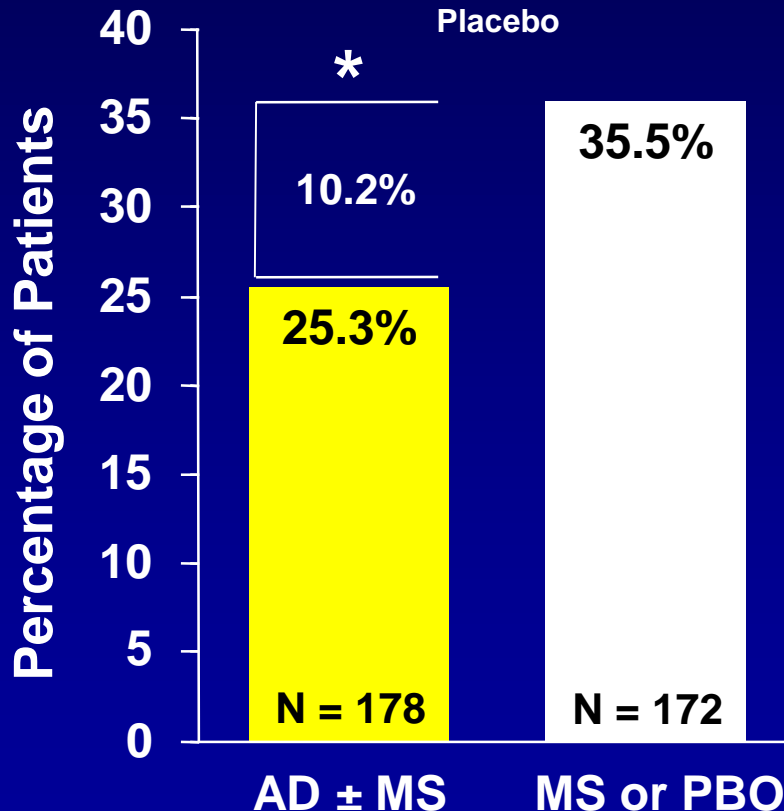
Meta-Analysis of Antidepressants in Bipolar Maintenance

## Depressive Relapse Rates

**NNT**

**10**

Antidepressant  
vs  
Placebo

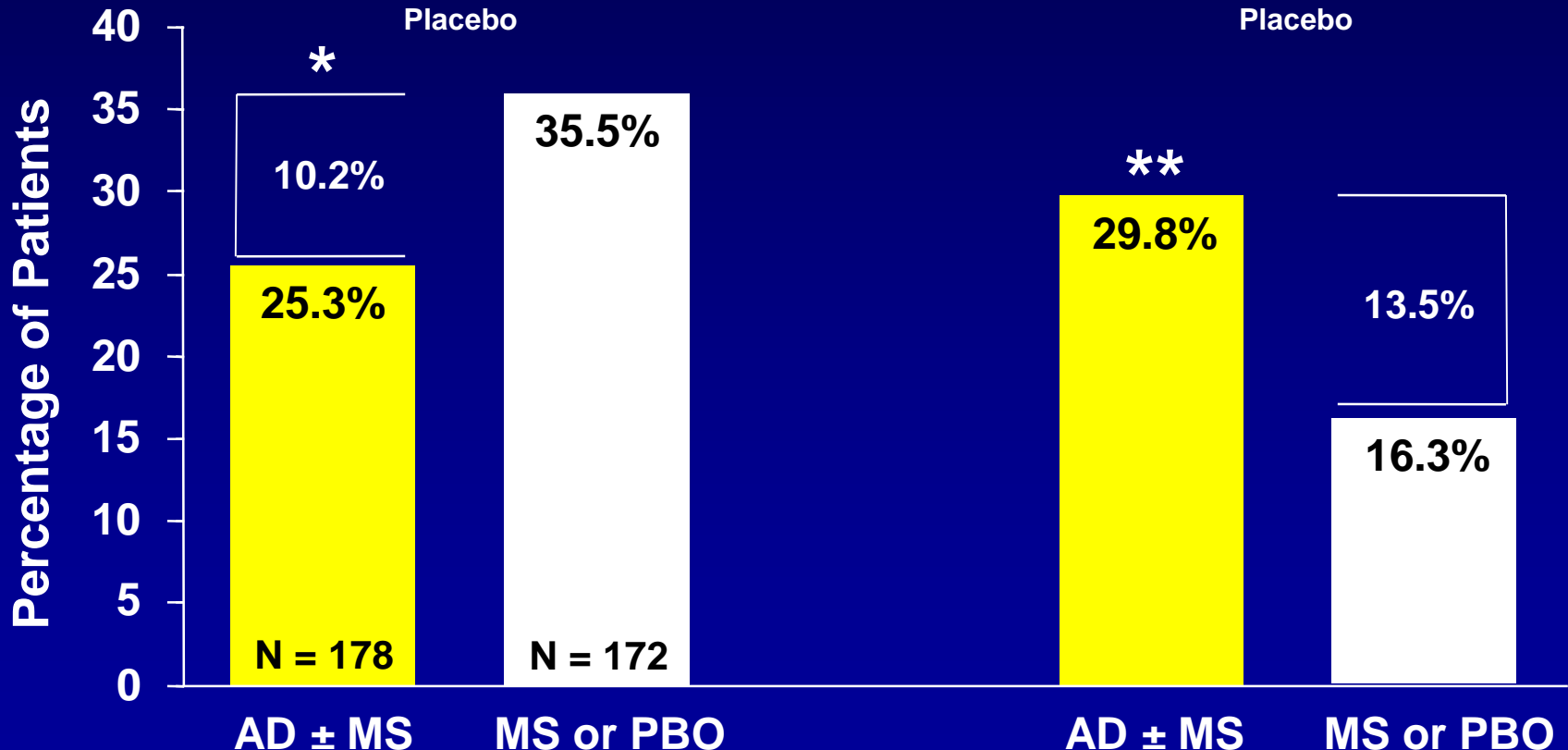


## Manic Relapse Rates

**NNH**

**8**

Antidepressant  
vs  
Placebo



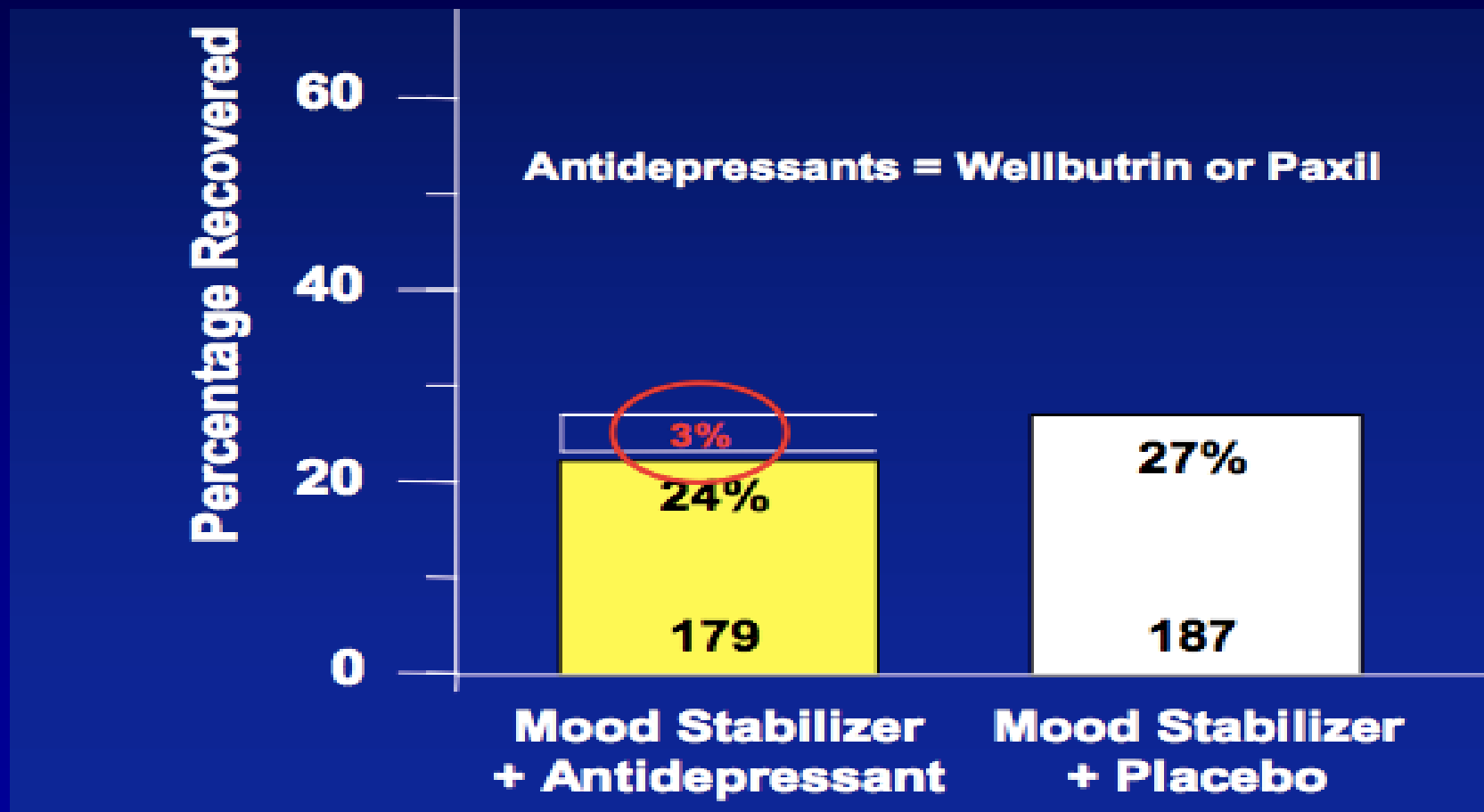
Patients with BPI, BPII, or BPNOS. AD = Antidepressant; MS = Mood Stabilizer; PBO = Placebo.

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01 vs. PBO.

Adapted from Ghaemi SN, et al. Acta Psychiatr Scand 2008;118(5):1-10.

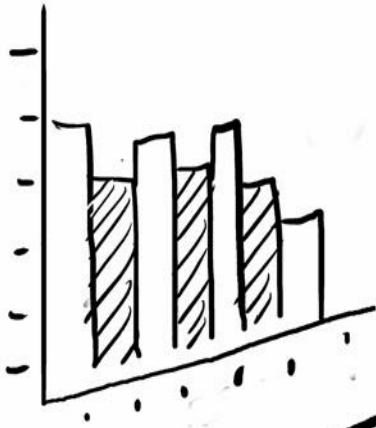
# Inefficaces à long termes et source de virages

Meta-Analysis of Antidepressants in Bipolar Maintenance



Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese J. N Engl J Med. 2007 Apr 26;356(17):1711-22.

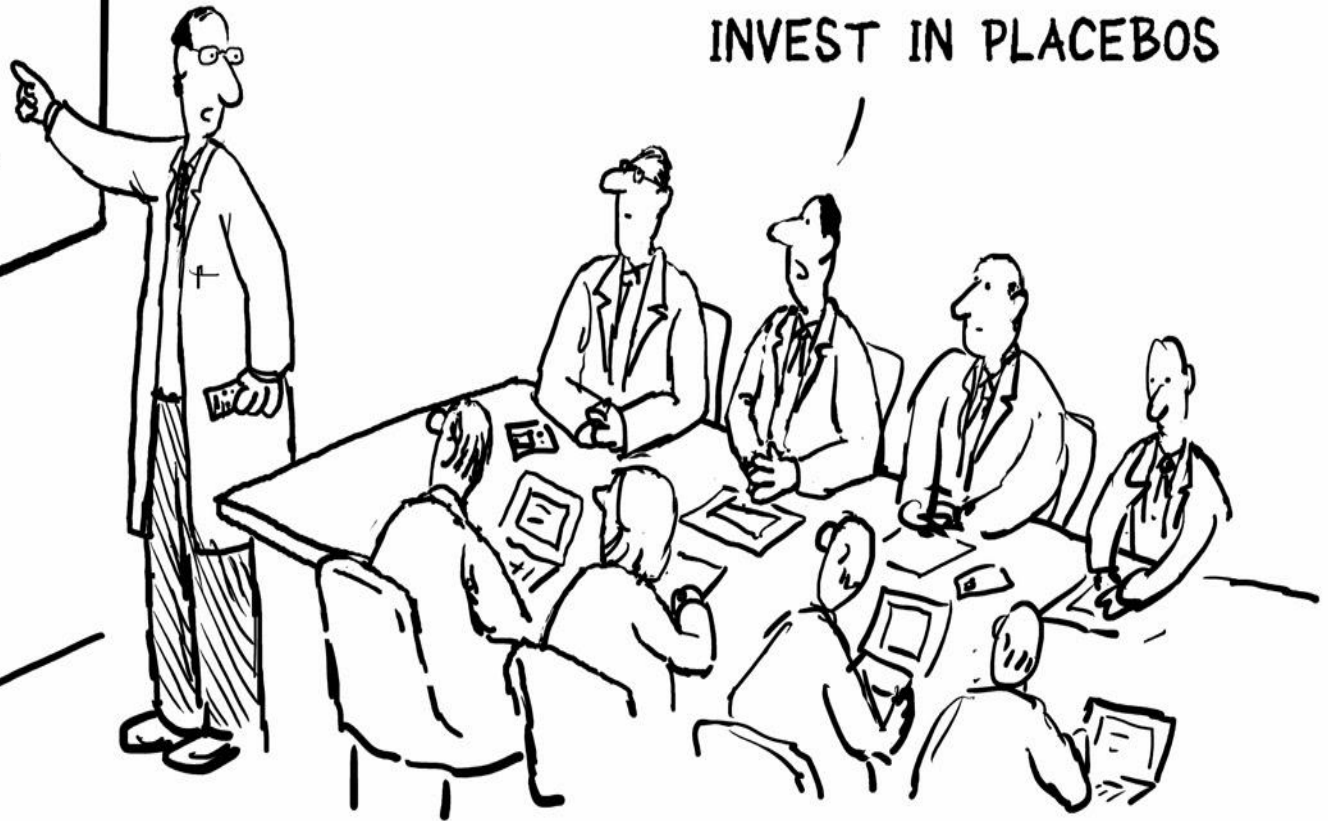
# PHARMACOLOGICAL DRUG TRIAL RESULTS



OUR TRIALS SHOW THAT  
THE NEW DRUG PERFORMS  
NO BETTER THAN PLACEBO

MAYBE WE SHOULD  
INVEST IN PLACEBOS

CHRIS  
MADDEN



# Efficaces: dans les Dépressions BP II

---

première étude sur **la prévention des rechutes sur 6 mois**, en double-aveugle randomisée et comparé à un groupe témoin

- (N=129): venlafaxine vs lithium en monothérapie **en phase aiguë** (44 contre 22), durant **la phase de continuation** (40/15).
- au cours de la poursuite du traitement en monothérapie, les épisodes dépressifs **subsyndromiques** ont été plus élevés sous lithium que sous venlafaxine.
- les Ads en monothérapie chez les BP II confère une prophylaxie raisonnable avec un faible risque de virage
- En contradiction avec les recommandations des guidelines !

Amsterdam JD et al. *J Affect Disord* October 2015



# Virage / accélération de cycle

---

- ✓ Absence de définition homogène du virage
- ✓ virage sous Ads est estimé à 20 - 40%
- ✓ Le taux le plus élevé se voit avec les TCs et la venlafaxine
- ✓ Absence de virage chez les non répondeurs
- ✓ on ne peut constater les virages naturels de la maladie car les cas placebo quittent les études plus tôt
- ✓ Aucun prédicteur de virage n'a été validé par d'autres études
- ✓ Pour certains auteurs virages et CR sont indépendants.
- ✓ Pour d'autres, le virage pourrait être influencé par les CR (BP II)

Azorin JM, Kaladjian A. Expert Opin Pharmacother 2009  
Salvi V, Fagiolini A, Swartz HA, et al. J Clin Psychiatry 2008

Henry C, Demotes-Mainard J. A. Drug Saf 2003

Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, et al. Acta Psychiatr Scand 2008

Goldberg JF, Truman CJ. Bipolar Disord 2003  
Grunze HC. CNS Spectr 2008

Goodwin GM, Anderson I, Arango C, et al. Eur Neuropsychopharmacol 2008

# Inefficaces à long termes et source de virages

## Meta-Analysis of Antidepressants in Bipolar Maintenance

---

- 2011 revue de Strejilevich et al:
  - ✓ l'exposition aux Ads est prédictrice d'instabilité de l'humeur à long terme .
  - ✓ Même quand les Ads étaient associés aux TRs
- 2008 El-Mallakh et al: Risque de dysphorie chronique sous Ads

Strejilevich SA, Martino DJ, Marengo E, et al. Ann Clin Psychiatry 2011;23(3):186-92  
El-Mallakh RS, Ghaemi SN, Sagduyu K, et al. J Affect Disord 2008
- 2005 Amsterdam en contraste avec les résultats d'une petite RCT sur la fluoxétine en monothérapie chez des BP II

Amsterdam et al. Int Clin Psychopharmacol 2005

# Avec ou Sans Thymorégulateurs?

---

- N=3 240 sous antidépresseurs (sans Ads au cours de l'année précédente). **ADs en monothérapie (35%)** VS **ADs + TRs (65%)**
- **Conclusion:**
- L'utilisation des antidépresseurs en monothérapie a été associée à un risque accru de manie les 3 premiers mois, nettement diminué entre 3 et 9 mois
- Aucun risque de manie dans le groupe Ad +TR durant les 3 mois qui ont suivi

Viktorin, Thase et al *Am J Psychiatry* 2014

# L'Accélération de Cycle sous Ads: Incontrôlable même sous TRs

---

- (N = 68). Patients BPs en rémission, pendant au moins 2 mois
- Le nombre de patients en CR était faible (N = 16),
- **AD+TR vs TR seul.**
- Chez les patients BP en CR, la poursuite à long terme des ADs a entraîné **un triplement des épisodes dépressifs** durant la première année de suivi.
- ***Il est très important de noter que les patients étaient déjà sous TRs mais qu'ils n'étaient pas protégés pour autant!***

JE VAIS VOUS  
PRESCRIRE UN  
MÉDICAMENT  
TOTALEMENT  
INNEFFICACE

ET UN SECOND  
POUR OUBLIER  
QUE LE PREMIER  
NE SERT À RIEN



# Facteurs de virage (Hypo)maniaque

---

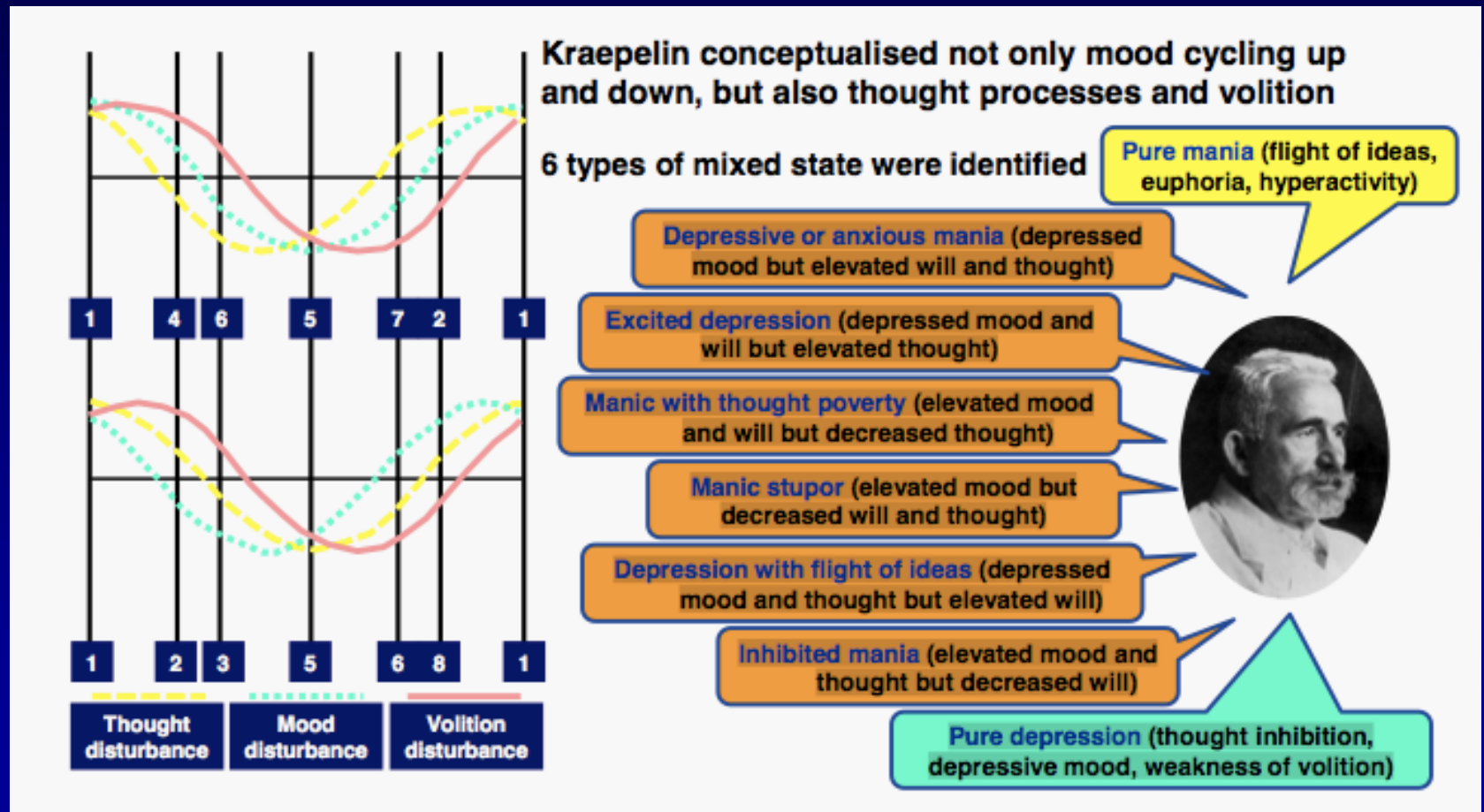
1. Histoire de virage sous Ads : risque augmenté de 2 à 5 (Truman 07)
2. Manie récente précédant l'épisode dépressif courant: (MacQueen 02)
3. Risque plus élevé chez les BP-I (Himmelhoch 91; Altshuler 06)
4. Comorbidité alcool ou substance : augmente le risque 5 à 7 fois (Goldberg 03)
5. ATCs ou IRSNAs que bupropionf ou IRSSs (Sachs 94; Peet 94)
6. Traits de tempérament Hyperthymique: (Henry 01)
7. Symptômes maniaques durant l'épisode dépressif courant (Frye 09; Bottlender 01)

# Revisiter les Etats Mixtes

---

- Les états mixtes ne répondent pas aux critères rigides
- Posent de vrais problèmes thérapeutiques et exposent fortement au suicide
- Imposent une réévaluation de la méthodologie des essais cliniques afin de réduire leurs biais
- Nécessitent une réhabilitation des concepts psychopathologiques classiques Krapliniens
- Pour une approche alternative, dimensionnelle plutôt que catégorielle, des états mixtes. Aussi bien dans les DUP que les DBP

# Concept de Kraepelin: Continuum des Etats Affectifs



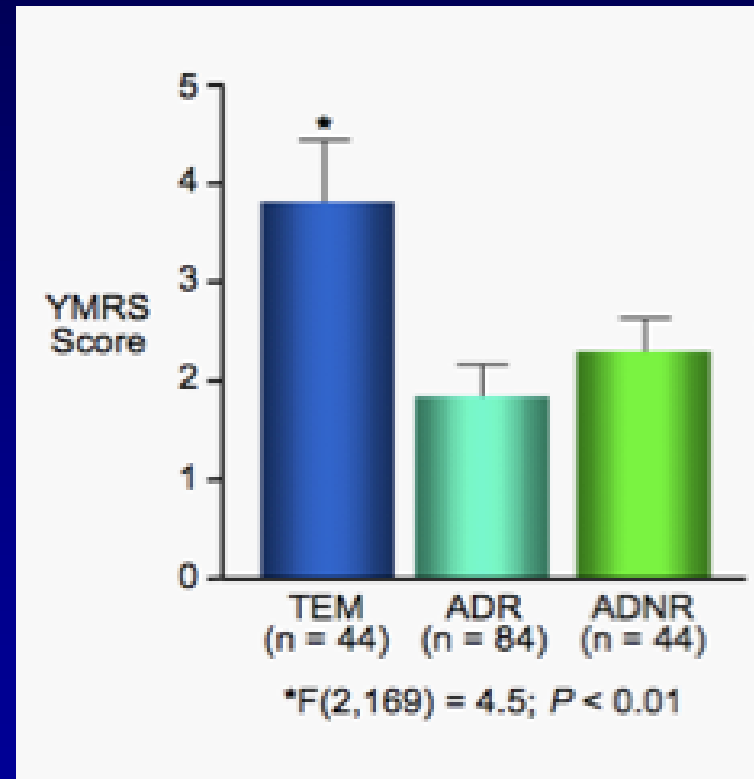


# Conceptualization of Pure and Mixed States in DSM-IV-TR and DSM-5

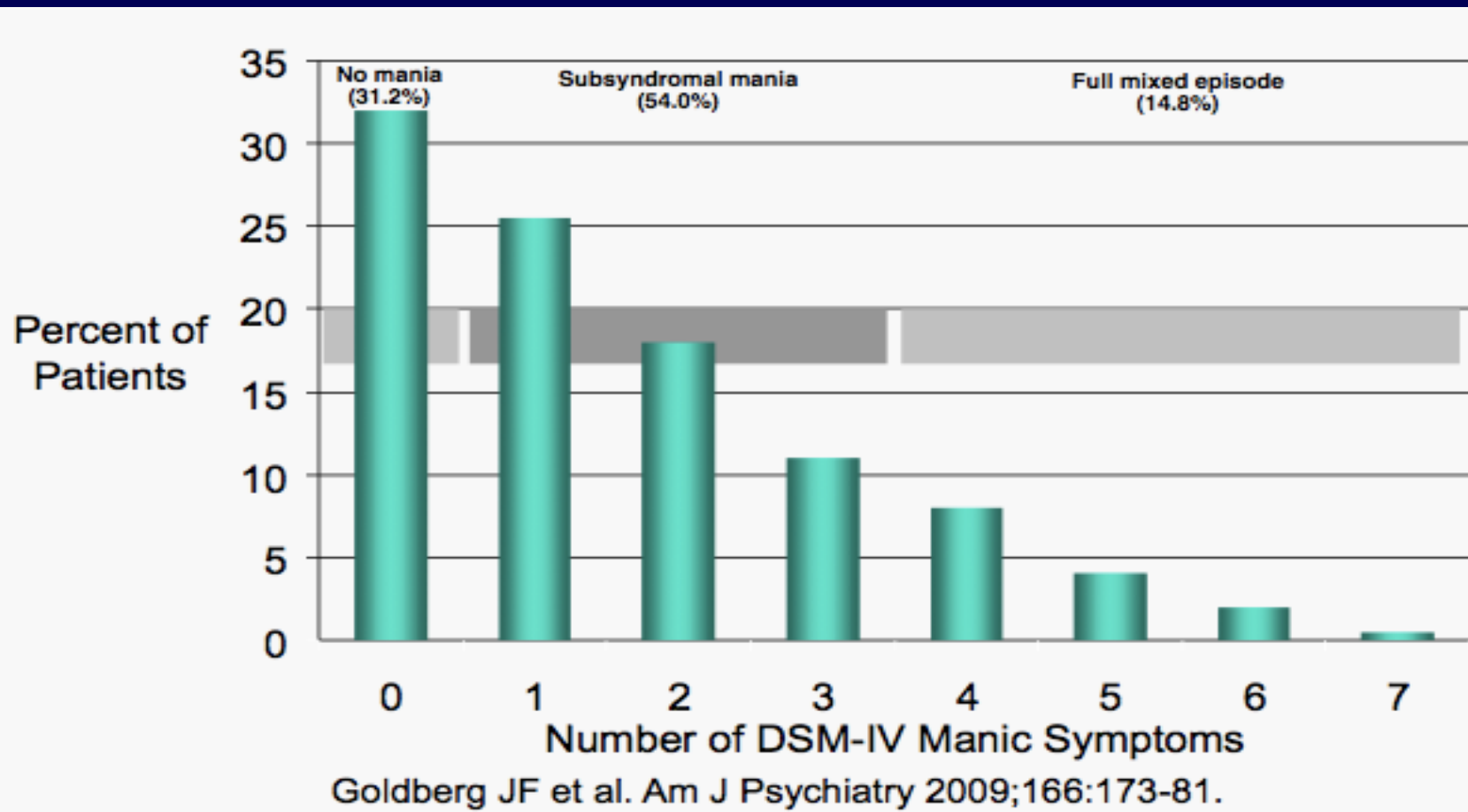
	Core symptoms	Elevated mood	Elevated mood + depressed mood or loss of interest	Depressed mood or loss of interest
	Manic	$\geq 3$	$\geq 3$	$< 3$
	Depressive	$< 5$	$\geq 5$	$\geq 5$
DSM-IV-TR	Manic	Mixed	Depressive	
DSM-5	Manic	Manic with mixed features	Depressive with mixed features	Depressive
	Core symptoms	Elevated mood + energy	Elevated mood + energy	Depressed mood or loss of interest
	Manic	$\geq 3$	$\geq 3$	$\geq 3$
	Depressive	$< 5$	$\geq 3$	$< 3$
				$\geq 5$

# Dépression et virage: Score des Symptômes Maniaques

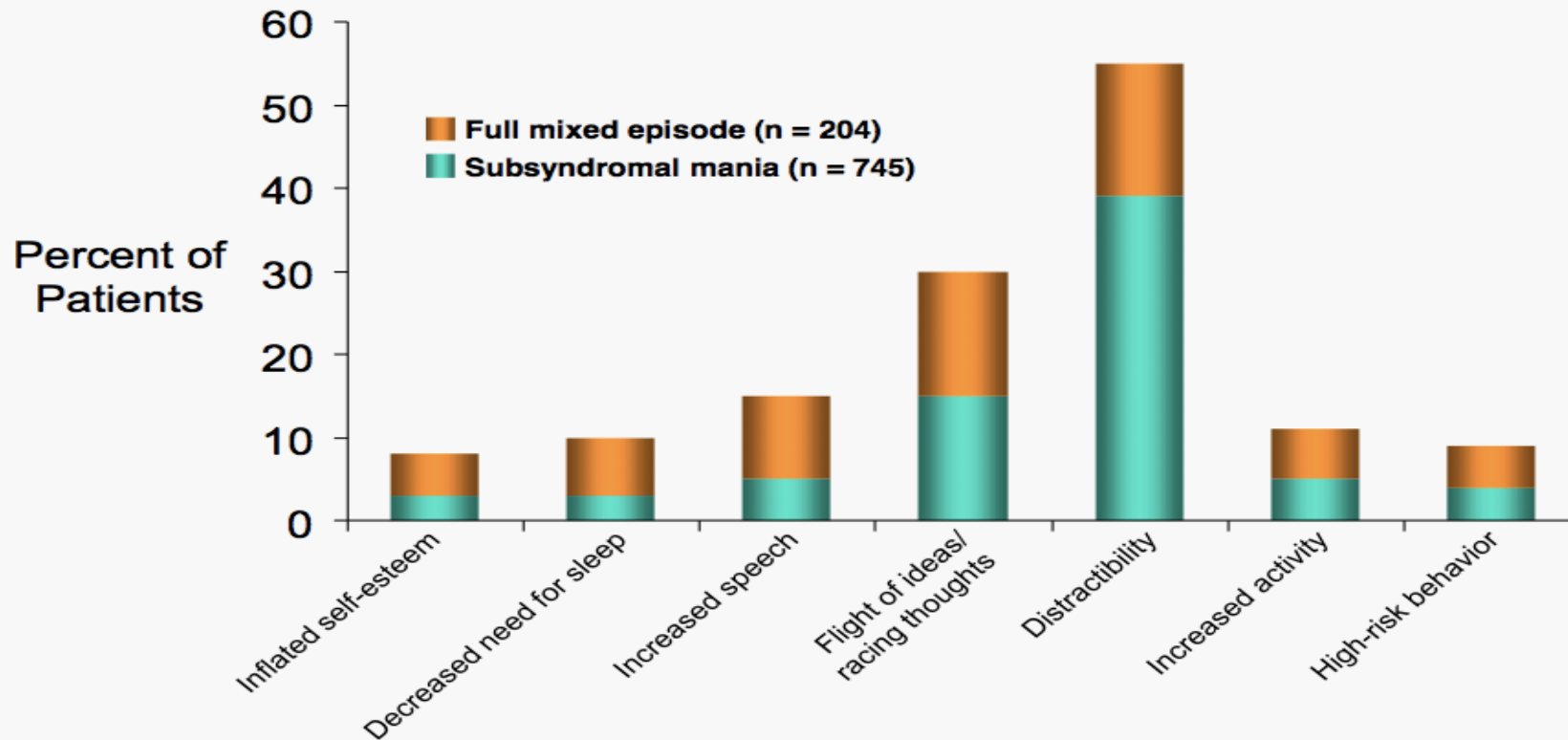
- Avant les Antidépresseurs
- 3 critères YMRS significativement élevés
  1. Énergie motrice
  2. Débit verbal
  3. Cours de la pensée



# During an Index Episode of Bipolar Depression in STEP-BD



# Symptômes Maniques Spécifiques (DSM-IV) Durant Un Episode Dépressif Bipolaire (STEP-BD)



Goldberg JF et al. Am J Psychiatry 2009;166:173-81.

# Conclusion

---

- Virages et accélération de cycles sont plus rares qu'on ne le pense: 10% à 25%
- Beaucoup de controverses pour un phénomène rare et une littérature pauvre et mitigée, qui ne permet pas de conclusions et de recommandations univoques
- une approche alternative basée sur une relecture sémiologique dimensionnelle des états dépressifs mixtes serait plus opérante pour mieux cerner les candidats aux Ads de ceux susceptibles de mal réagir à ces produits