

Hypomanie induite par les antidépresseurs

Les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*, suggèrent que les patients qui deviennent hypomaniaques ou maniaques durant un traitement par antidépresseurs souffrent de dépression majeure avec hypomanie induite par les antidépresseurs (HIA), excluant ainsi tout lien avec la maladie bipolaire¹. Cependant, plusieurs incertitudes persistent en ce qui concerne le rôle iatrogène associé aux antidépresseurs dans ce contexte et le sujet demeure controversé¹⁻⁴. Certains antidépresseurs peuvent-ils induire un état d'hypomanie chez des patients traités pour une dépression majeure unipolaire ?

Texte rédigé par **Han Sang Valcke**, Pharm. D.,
Pharmacie Noura A. Shahid.

Texte original soumis le 6 mai 2012.

Texte final remis le 4 septembre 2012.

Révision : Noura A. Shahid, B. Pharm., tutrice pour les laboratoires de pratique professionnelle du Pharm. D., Université de Montréal; et Philippe Vincent, B. Pharm., M. Sc., BCP, Hôpital Louis-H. Lafontaine.

Selon ces critères diagnostiques, un épisode hypomaniaque est caractérisé par une humeur anormalement élevée⁵ pendant sept jours ou plus. Cet épisode n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une pathologie et altère le fonctionnement ou nécessite une hospitalisation⁵. L'hypomanie est un état psychologique qui, comme la manie, se caractérise par un trouble de l'humeur persistant et omniprésent. Contrairement à la manie, les symptômes psychotiques sont généralement absents et les individus atteints sont souvent moins affectés sur le plan fonctionnel.

Les auteurs d'une revue de la littérature médicale sur l'induction d'une hypomanie associée aux antidépresseurs recommandent, selon les prochains critères DSM-V, de classer les patients souffrant de dépression majeure et présentant des symptômes d'hypomanie dans la catégorie bipolaire². Dans cette revue, 89 % des études (soit 121 publications) ne rapportent aucun épisode d'hypomanie chez les dépressifs majeurs unipolaires². Les auteurs concluent que les individus bipolaires commencent un épisode de manie par un épisode prémaniaque ou hypomaniaque dépressif. Ainsi, l'administration d'antidépresseurs accélérerait ce cycle, ce qui représente une tendance à amplifier le cours

naturel de la maladie plutôt qu'un effet iatrogène directement attribuable à cette classe de médicaments².

Une méta-analyse publiée en 2010 a évalué le risque de développer une HIA chez des patients bipolaires et chez ceux souffrant de dépression majeure, avec ou sans exposition aux antidépresseurs³. Parmi un total de 73 études (39 essais randomisés contrôlés et 34 études ouvertes), 35 étaient admissibles, car elles présentaient des preuves d'alternance entre les épisodes d'hypomanie et de manie, soit un « switch » (conversion de l'état maniaque à l'état dépressif, ou l'inverse) *de novo*, à la suite d'un traitement antidépresseur. La proportion globale de manie versus hypomanie, avec ou sans antidépresseurs, était en moyenne de 12,5 % (IC 95 %, 12,4–12,6; n = 56 212) vs 7,46 % (IC 95 %, 7,36–7,56; n = 58 309) respectivement, soit 1,7 fois supérieure avec les antidépresseurs (p = 0,04)³. Ce risque était plus élevé chez les patients bipolaires que chez ceux souffrant de dépression majeure unipolaire³. Cela montre un risque de base plus élevé chez les patients bipolaires, sans augmentation statistiquement significative du risque entre ces deux groupes. Ce phénomène s'explique, en partie, par le taux élevé de manie spontanée dans cette popula-

Tableau I
Antidépresseurs et risque d'hypomanie/manie^{4,6}

| Antidépresseurs | Risque relatif (IC 95 %) | Valeur P | Auteurs | Commentaires |
|-----------------|--------------------------|----------|----------------------|---|
| ISRS + ISRN | 1,70 (0,87-3,32) | 0,12 | Tondo et coll., 2010 | Plusieurs résultats de l'étude non statistiquement significatifs. Seulement 4 des 45 études considérées montrent un risque plus élevé avec les antidépresseurs. |
| ATC | 1,92 (1,13-3,30) | 0,02 | Tondo et coll., 2010 | |
| IMAO | 2,83 (0,79-10,2) | 0,11 | Tondo et coll., 2010 | Peu d'études dans l'analyse. L'étude de Sachs et coll., 1994, favorise le bupropion (n = 9), puissance faible. |
| Bupropion | 0,34 (0,13-0,88) | 0,03 | Sidor et coll., 2011 | |

Légende : = IC: intervalle de confiance; ISRS = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine; ATC = antidépresseurs tricycliques; IMAO = inhibiteurs de la monoamine oxydase; ISRN = inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline



Le « switch » (conversion de l'état maniaque à l'état dépressif, ou l'inverse) serait plus élevé chez les bipolaires de type 2 que chez les dépressifs unipolaires à la suite d'un traitement antidépresseur.

tion³. Par contre, on observe une augmentation statistiquement significative de ce risque, presque cinq fois plus élevé, dans le groupe atteint de dépression majeure sous antidépresseurs⁴. Les auteurs concluent que le risque moyen de développer un épisode de manie/hypomanie chez les patients dépressifs exposés aux antidépresseurs est de 12 % globalement. Il se traduit par un nombre nécessaire pour nuire (NNN) de 20 pour une exposition moyenne de cinq mois de traitement³.

Le risque de « switch » chez les patients souffrant de dépression majeure unipolaire varie beaucoup selon les études. Il serait inférieur à 10 %, comparativement à 20-40 % chez les malades bipolaires¹⁻³. Le groupe de Bond et coll. a démontré, dans une méta-analyse de 2008, que le « switch » serait plus fréquent chez les bipolaires de type 2 que chez les dépressifs unipolaires⁷. Les antécédents HIA, l'abus de drogues ou d'alcool, la cyclicité rapide (quatre épisodes de dépression majeure, maniaque, hypomaniaque ou mixte en moins d'un an) ont été associés à un risque plus élevé de « switch »⁷. Sur le plan génétique, le polymorphisme 5-HTTLPR court du transporteur de sérotonine, codé par le gène SLC6A4, a été associé à un risque plus élevé d'HIA dans quelques études, mais leurs résultats sont plutôt faibles et n'ont pas été reproduits par d'autres groupes de chercheurs⁸.

Quant au risque associé aux différents types d'antidépresseurs, il est illustré au **tableau I** pour les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les antidépresseurs tricycliques (ATC), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) et les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN). L'incidence semble plus élevée avec les ATC qu'avec les ISRS. Il n'y a pas assez de données probantes pour différencier le risque d'HIA en fonction des différentes molécules, mais selon un consensus d'experts, la paroxétine serait associée à un risque plus faible¹. Pour les ISRN et les classes d'antidépresseurs atypiques, il existe peu de données présentement, mais la venlafaxine semble associée à un risque plus élevé² et le bupropion, à un risque plus faible, selon les résultats d'une méta-analyse

récente⁶. Cependant, pour le bupropion, il faut prendre en considération que le nombre de patients étudiés dans la littérature médicale est très faible.

Conclusion

Les données probantes solides sur l'HIA dans une population uniquement unipolaire sont rares. Les études s'appuient principalement sur des devis à caractère rétrospectif et peu d'essais randomisés et contrôlés ont été publiés. Cela explique les résultats souvent contradictoires observés, notamment en raison de l'hétérogénéité des groupes étudiés, de la méthode non systématique utilisée pour identifier les épiso-

des d'hypomanie/manie, de la courte durée des essais, de la petite taille des échantillons et de la difficulté à diagnostiquer la maladie bipolaire. À la lumière des résultats obtenus jusqu'à présent, ce phénomène serait plus fréquent chez les patients bipolaires que chez les unipolaires. Parmi les antidépresseurs étudiés, la venlafaxine et les ATC seraient plus enclins à induire un épisode d'HIA, comparativement aux autres traitements. Pour un pharmacien soupçonnant un épisode d'HIA chez un patient ayant débuté un traitement antidépresseur, il est préférable de faire cesser le traitement par le médecin et de demander une réévaluation du patient. ■

Références

1. **Goldberg JF, Truman CJ.** Antidepressant-induced mania: An overview of current controversies. *Bipolar Disorders* 2003;5:407-20.
2. **Chun B, Dunner D.** A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disorders* 2004;6:32-42.
3. **Tondo L, Vasquez G, Baldessarini RJ.** Mania associated with antidepressant treatment: Comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121(6):404-14.
4. **Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et coll.** Mood switch in bipolar depression: Comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189:124-31.
5. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000;358-9.
6. **Sidor MM, MacQueen GM.** Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2011;72:156-67.
7. **Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, et coll.** Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69:1589-601.
8. **Biernacka JM, McElroy SL, Crow S, et coll.** Pharmacogenomics of antidepressant induced mania: A review and meta-analysis of the serotonin transporter gene (5HTTLPR) association. *J Affect Disord.* 2012; 136(1-2):e21-9.

QUESTION DE FORMATION CONTINUE

1) Laquelle des affirmations suivantes est fautive ?

- A. Les antidépresseurs tricycliques (ATC) sont associés à un risque plus faible de développer une hypomanie.
- B. Les épisodes psychotiques sont souvent absents dans l'hypomanie.
- C. Le risque d'hypomanie/manie associé aux antidépresseurs chez les patients bipolaires varierait entre 20 % et 40 %.
- D. Il n'y a pas assez de données probantes présentement pour affirmer que le polymorphisme 5-HTTLPR court est un facteur de risque d'HIA.

Répondez en ligne sur www.professionsante.ca, section **Ma FC en ligne**; rechercher **Québec Pharmacie**, décembre 2012/janvier 2013.

Vous avez jusqu'au 17 décembre 2013 pour répondre et obtenir 4 UFC.