

Incidence de virages maniaques chez les patients bipolaires hospitalisés traités avec des antidépresseurs

Mylène Malenfant, Julie Sarrazin, Marie-Christine Boulanger et Thérèse DiPaolo

Résumé

Objectifs : Déterminer l'incidence de virages maniaques chez les patients bipolaires hospitalisés recevant un traitement antidépresseur et décrire les caractéristiques des patients ayant fait un virage maniaque.

Méthodologie : Étude descriptive rétrospective réalisée au moyen de la revue de 100 dossiers de patients hospitalisés pour un épisode dépressif d'une maladie affective bipolaire au Centre hospitalier de l'Université Laval et traités au moyen d'antidépresseurs entre novembre 2001 et octobre 2007.

Résultats : Neuf virages maniaques ont été rapportés (9 %). La proportion de virages maniaques était plus élevée chez les patients traités au moyen de paroxétine, de venlafaxine, de citalopram ou de mirtazapine. Par contre, aucun virage maniaque n'a été rapporté avec l'utilisation des antidépresseurs tricycliques, des autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et du bupropion. L'incidence de virages augmentait à 30,8 % chez les patients souffrant de maladie affective bipolaire à cycles rapides (risque relatif = 8,26, [IC95 % 2,18-31,25; p = 0,016).

Conclusion : Cette étude conclut que la prise de certains antidépresseurs, tels que la paroxétine, la venlafaxine, le citalopram et la mirtazapine, est associée à une augmentation du risque de virages maniaques chez les patients bipolaires hospitalisés. Le fait de souffrir de maladie affective bipolaire à cycles rapides pourrait aussi accentuer ce risque.

Mots clés : virages maniaques, maladie affective bipolaire, antidépresseurs

Introduction

Les antidépresseurs font partie de l'arsenal thérapeutique dans la maladie affective bipolaire (MAB)¹. Leur utilisation en combinaison peut être indiquée lors de la phase dépressive de la MAB^{1,2}. Cet état peut cependant se transformer rapidement en état maniaque ou hypomaniaque chez certains patients, il s'agit alors d'un virage maniaque. À la différence des états maniaques, l'état d'exaltation présent lors des phases d'hypomanie ne s'accompagne pas de symptômes psychotiques et n'entraîne pas de modifications marquées du fonctionnement du patient³. Le virage maniaque peut être induit

par différentes substances, dont les antidépresseurs⁴. C'est donc un risque important à évaluer lors de leur utilisation chez les patients bipolaires⁵⁻⁷. Par contre, à ce jour, peu d'études cliniques à répartition aléatoire s'y sont intéressées. De plus, les études effectuées étaient souvent de faible envergure, s'étendaient sur une courte période de temps, avaient des critères d'inclusion et d'exclusion très variables et portaient sur des populations différentes^{5,6,8-10}. Le débat entre les bénéfices et les risques possibles de l'utilisation de cette médication chez les patients bipolaires est donc toujours d'actualité. D'un côté, certaines données probantes suggèrent que les antidépresseurs pourraient induire un virage maniaque ou une MAB à cycles rapides, celle-ci correspondant à une maladie présentant plus de quatre épisodes dépressifs ou maniaques par année. D'un autre côté, toutes les études n'ont pas confirmé ce risque^{1,2,6,8}. De plus, les périodes dépressives de la MAB seraient celles ayant le plus de conséquences négatives sur la qualité de vie, le travail, les loisirs et les interactions sociales^{1,2}. En pratique, les antidépresseurs sont fréquemment utilisés pour les traiter, puisque leur efficacité pour le traitement de la dépression unipolaire a été démontrée^{1,11,12}.

Cette différence d'opinion au sujet du risque de virages maniaques pourrait être secondaire à la disparité des variables prises en considération dans l'évaluation de ce risque, puisque celles-ci sont aussi controversées^{1,2}. Ainsi, l'incidence de virages maniaques peut varier selon les types d'antidépresseurs utilisés, leur nombre ou leurs doses^{5,8,12}. Les problèmes d'abus de substances, les troubles anxieux ou obsessionnels compulsifs (TOC), les antécédents de virages maniaques induits par les antidépresseurs, les antécédents familiaux de MAB, une maladie s'étant déclarée à un jeune âge ou l'essai antérieur de plusieurs antidépresseurs font aussi

Mylène Malenfant, B.Pharm, était étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital au CHUL lors de la réalisation de l'étude et est maintenant pharmacienne en psychiatrie et en oncologie à l'hôpital de Montmagny

Julie Sarrazin, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne au CSSS du Grand Littoral

Marie-Christine Boulanger, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne au CHUL

Thérèse DiPaolo, Ph.D. Chimie, est chercheuse au centre de recherche du CHUL et professeur titulaire à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

partie des facteurs de risque de virages maniaques^{6,8,10,13,14}. L'usage concomitant d'autres traitements pouvant induire une manie, ou un état semblable à une manie, chez les patients qui les utilisent doit aussi être pris en compte. Des rapports de cas impliquent en effet les corticostéroïdes, le clomiphène, les antibiotiques, le millepertuis, la L-dopa, les suppléments thyroïdiens et la buspirone^{3,8,12,15-20}. À l'inverse, l'utilisation de stabilisateurs de l'humeur, tels que le lithium, l'acide valproïque, la lamotrigine et la carbamazépine pourrait avoir un effet protecteur^{1,2,6-8,12,21,22}. Finalement, les relations entre l'incidence de virages maniaques et le sexe, de même qu'avec le type de maladie bipolaire, seraient plus controversées^{7-10,22-25}.

L'utilisation des antidépresseurs en traitement des épisodes dépressifs de la MAB étant fréquente en pratique, la sensibilisation des professionnels de la santé au risque de virages maniaques permettra d'augmenter leur vigilance lors de l'ajout de cette médication aux patients bipolaires. L'objectif primaire de cette étude était donc de calculer l'incidence de virages maniaques chez les patients bipolaires dépressifs traités au moyen d'antidépresseurs pendant leur hospitalisation au Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL). L'objectif secondaire était de décrire les caractéristiques des patients ayant subi un virage maniaque pendant leur hospitalisation.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de population longitudinale réalisée à partir des dossiers médicaux archivés. Tous les dossiers de patients hospitalisés au CHUL pour un épisode dépressif de MAB entre les mois de novembre 2001 et d'octobre 2007 ont été révisés. Parmi ces dossiers, ceux des patients âgés de plus de 18 ans et ayant reçu un ou plusieurs antidépresseurs pendant leur hospitalisation pour un épisode dépressif de MAB étaient inclus dans l'étude. Deux patients ont ainsi été exclus, puisque leur hospitalisation en psychiatrie au CHUL n'était pas terminée au moment de la collecte des données. Une autorisation de la direction des services professionnels du Centre hospitalier a été obtenue préalablement afin de permettre la consultation des dossiers médicaux. Le formulaire de collecte de données a été créé spécifiquement pour l'étude et a fait l'objet d'un test préalable sur les cinq premiers sujets inclus dans l'étude. À la suite de ce prétest, les progressions des doses d'antidépresseurs dans le temps et les doses maximales utilisées ont été ajoutées au formulaire pour une meilleure analyse des données. La collecte a été réalisée aux archives du CHUL sur une période d'un mois, en janvier 2008.

Puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective, le diagnostic de virage maniaque devait avoir été porté au dossier du patient par un psychiatre pour être pris en

considération. Dans ces cas, le moment de l'apparition de la manie induite par un antidépresseur était relevé. Lorsqu'un patient avait été traité avec plus d'un antidépresseur pendant son hospitalisation, l'antidépresseur considéré comme responsable du virage maniaque était celui dont l'administration avait été entreprise le plus récemment, ou celui dont on avait augmenté la posologie dans les jours précédant le virage, selon l'option la plus récente au dossier. Tous les antidépresseurs utilisés par un patient étaient compilés, même ceux dont l'administration avait été entreprise avant l'hospitalisation. Les autres variables prises en compte étaient les types d'antidépresseurs reçus, leurs doses, le type de MAB, la présence d'une MAB à cycles rapides, les antécédents de virages maniaques, la prise concomitante de certains autres médicaments et l'utilisation de stabilisateurs de l'humeur. D'autres variables, comme les problèmes d'abus d'alcool ou de drogues, les troubles anxieux et les antécédents familiaux de MAB ou de maladies psychiatriques ont été compilées. Les résultats ne seront cependant pas rapportés ici.

Analyse des données

Les données démographiques ont été exprimées à l'aide de moyennes, d'écart types ou de pourcentages. L'incidence de virages maniaques a été calculée de façon globale, puis pour chaque type d'antidépresseurs. Cette incidence a aussi été calculée pour certains sous-groupes de patients et comparée aux mêmes sous-groupes de patients n'ayant pas présenté de virages maniaques. Une valeur p et un intervalle de confiance ont été calculés par un statisticien au moyen d'un modèle de Cox pour ces différents sous-groupes. Un seuil alpha de 0,05 a été utilisé pour juger de la signification statistique. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

Pour la période visée de l'étude, 130 dossiers ont été révisés. De ce nombre, 30 (23 %) n'ont pu être inclus dans l'étude : huit n'ayant pas de diagnostic formel de MAB, trois ayant fait l'objet d'une erreur de classement et dix n'étant pas disponibles. Neuf patients ont dû être exclus parce qu'ils n'étaient pas traités au moyen d'antidépresseurs pendant leur hospitalisation.

Les caractéristiques des patients correspondant aux 100 épisodes inclus dans l'étude sont présentées au tableau I. Dans notre échantillon, 76 % des patients sont de sexe féminin. Le nombre de patients souffrant de MAB à cycles rapides et de MAB de type I ou II correspond à ce qui est rapporté dans la littérature psychiatrique¹. Sur l'échantillon de 100 hospitalisations, 20 (20 %) font état d'un ou de plusieurs antécédents de virages maniaques. De ceux-ci, quatre patients ont plus

Tableau I : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

| Caractéristique | Population à l'étude (n = 100) |
|---|--------------------------------|
| Âge moyen (ans) ¹ | 48 ± 15 |
| Nombre de femmes ² | 76 (76 %) |
| Type de MAB | |
| Nombre de patients ayant une MAB à cycles rapides | 13 (13 %) |
| Nombre de patients ayant une MAB de type I | 36 (36 %) |

¹ moyenne ± écart type ² nombre (%)

MAB : Maladie affective bipolaire ; Type I : MAB alternant entre des phases dépressives et maniaques

d'un antécédent de virages maniaques, trois ont un antécédent de virage maniaque provoqué par des électrochocs et pour trois autres, l'antidépresseur en cause n'était pas rapporté. Le nombre moyen d'antidépresseurs utilisés pendant chaque hospitalisation était de 1,7 par patient. Environ la moitié des patients (51 %) étaient traités au moyen de deux antidépresseurs ou plus.

Un virage maniaque a été rapporté chez neuf (9 %) patients pendant leur hospitalisation. Le tableau II présente l'incidence de virages maniaques selon chaque type d'antidépresseur utilisé. Tous les antidépresseurs utilisés par les patients ont été comptabilisés (n = 168). Chez les 12 patients ayant utilisé la paroxétine, le quart (3 patients [25 %]) a subi un virage maniaque. Des virages maniaques ont aussi été répertoriés chez les patients traités avec du citalopram (2 patients sur 30 [6,7%]), de la venlafaxine (4 patients sur 45 [8,9 %]), de la trazodone (2 patients sur 25 [8 %]) et de la mirtazapine (3 patients sur 20 [15 %]). À l'inverse, aucun virage n'a été rapporté avec l'utilisation des antidépresseurs tricycliques (n = 8), des autres inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (escitalopram, sertraline, fluoxétine et fluvoxamine) (n = 15) et du bupropion (n = 12).

Pour les 91 patients n'ayant pas subi de virages maniaques, la durée moyenne d'hospitalisation était de 28,5 (± 27,8) jours avec une durée médiane de 23 jours. Cette durée est beaucoup plus importante chez les neuf patients ayant subi un virage, soit de 54,2 (± 34,4) jours, pour une durée médiane de 47 jours. Chez ces patients, le virage maniaque survenait en moyenne après 19,7 jours. Selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4^e édition (DSM-IV), un virage peut être imputable à l'introduction ou à l'augmentation d'un antidépresseur s'il survient dans les soixante jours suivant cette modification³. L'un des patients a subi un virage maniaque 70 jours après que des modifications aient été apportées à sa thérapie antidépres-

sive. En excluant ce patient du calcul de la durée moyenne d'apparition de virages maniaques, le nombre de jours moyen avant l'apparition d'un virage maniaque chute à 13 jours. La prise de plus d'un antidépresseur (51 patients) ne semblait pas associée à une augmentation du risque de virage maniaque (RR = 1,2, p = 0,83, [IC95 % 0,27-3,76]). Les doses d'antidépresseurs utilisées ont aussi été compilées mais ne sont pas présentées, puisqu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de patients.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la médication psychiatrique concomitante utilisée par les patients ayant subi un virage maniaque comparativement à ceux n'en ayant pas subi, que ce soit quant à la prise de lithium (p = 0,4), d'antipsychotiques (p = 0,3) ou d'anticonvulsivants (p = 0,3). Tous les patients inclus dans l'étude recevaient au moins l'une de ces trois médications. Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, l'utilisation du lithium (67 %), des antipsychotiques (89 %) et des stabilisateurs de l'humeur (79 %) était plus importante dans le groupe de patients ayant subi un virage maniaque comparativement au groupe n'en ayant pas subi (respectivement 44 %, 74,7 % et 61,5 %).

L'influence d'autres variables sur l'incidence de virages maniaques a aussi été évaluée. Les résultats sont présentés au tableau III. Le fait de souffrir de MAB à cycles rapides semble augmenter de manière statistiquement significative le risque de virages maniaques (RR = 8,26, p = 0,0019, [IC95 % 2,18-31,25]). Les virages maniaques apparaissent aussi plus rapidement chez ces patients, soit 9,1 jours après l'introduction d'un antidépresseur, comparativement à 28,7 jours chez ceux ne souffrant pas de MAB à cycles rapides.

La prise de méthylphénidate (n = 6) semble aussi associée à une augmentation du risque de virages maniaques (RR = 4,8), mais ce résultat n'atteint pas le seuil de signification statistique (p = 0,055, [IC95 % 0,96-

Tableau II : Incidence de virages maniaques selon le type d'antidépresseurs

| Antidépresseurs n = 168 | Virages maniaques n (%) n = 14 | Sans virages maniaques n (%) n = 154 |
|----------------------------|--------------------------------------|--|
| PAR CLASSE | | |
| IMAO (n=1) | 0 (0) | 1 (100) |
| TRICYCLIQUES (n=8) | 0 (0) | 8 (100) |
| ISRS* (n=57) | 5 (8,8) | 52 (91,2) |
| PAR MOLECULE | | |
| Paroxétine* (n=12) | 3 (25) | 9 (75) |
| Citalopram* (n=30) | 2 (6,7) | 28 (93,3) |
| Escitalopram* (n=1) | 0 (0) | 1 (100) |
| Sertraline*(n=9) | 0 (0) | 9 (100) |
| Fluoxétine* (n=3) | 0 (0) | 3 (100) |
| Fluvoxamine* (n=2) | 0 (0) | 2 (100) |
| Venlafaxine (n=45) | 4 (8,9) | 41 (91,1) |
| Bupropion (n=12) | 0 (0) | 12 (100) |
| Trazodone (n=25) | 2 (8) | 23 (92) |
| Mirtazapine (n=20) | 3 (15) | 17 (85) |

IMAO = inhibiteurs de la monoamine oxydase;

*ISRS = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (paroxétine, citalopram, escitalopram, sertraline, fluoxétine et fluvoxamine)

Les noms apparaissant en majuscule dans le tableau représentent les classes d'antidépresseurs

Tableau III : Influence de différentes variables sur l'incidence de virages maniaques

| Caractéristique analysée N = nombre de patients | Incidence de virages maniaques n (%) | Risque relatif | Intervalle de confiance 95% | Valeur p |
|--|---|----------------|-----------------------------|----------|
| MAB à cycles rapides (n=13) | 4 (30,8) | 8,26 | 2,18 – 31,25 | 0,0019 |
| MAB de type 1 (n=36) | 2 (5,6) | 0,54 | 0,11 – 2,61 | 0,44 |
| Antécédents de virages maniaques (n=20) | 1 (5,0) | 0,421 | 0,06 – 3,15 | 0,40 |
| Médications | | | | |
| Prise de plusieurs antidépresseurs (n=51) | 5 (9,8) | 1,00 | 0,27 – 3,76 | 0,99 |
| Prise de corticostéroïdes par voie orale (n=11) | 1 (9,1) | 0,64 | 0,08 – 5,20 | 0,68 |
| Prise de lévothyroxine (n=19) | 3 (15,8) | 1,76 | 0,44 – 7,08 | 0,42 |
| Prise de méthylphénidate (n=6) | 2 (33,3) | 4,79 | 0,96 – 23,70 | 0,06 |

MAB = Maladie affective bipolaire ; Type I : MAB alternant entre des phases dépressives et maniaques

23,70]). Le tableau III présente aussi les risques relatifs de virages maniaques liés à la prise de corticostéroïdes et d'hormones thyroïdiennes, mais aucun de ces résultats n'est statistiquement significatif.

Parmi les vingt patients ayant un antécédent de virage maniaque, un seul virage maniaque a été répertorié (5 %) au cours des épisodes d'hospitalisation complétés. Finalement, chez 55,5 % des patients du groupe virages maniaques, une mention de surveiller l'apparition de virages maniaques avait été inscrite au dossier pendant l'hospitalisation. Chez les patients de l'autre groupe, cette proportion chute à 9,9 %.

Discussion

Un virage maniaque est survenu pendant neuf hospitalisations (9 %) sur les 100 épisodes inclus dans cette étude. Cette proportion est inférieure à ce qui est généralement rapporté dans la littérature psychiatrique, soit une incidence variant généralement entre 20 et 44 %, selon la méthodologie des études révisées. Ces estimations sont généralement basées sur des études de faible ou de moyenne envergure (44 à 500 patients), principalement rétrospectives ou d'observation^{8,26}. Le protocole de recherche rétrospectif de notre étude est l'un des facteurs ayant pu contribuer à cette incidence plus faible. Il implique en effet que le diagnostic médical de virage maniaque est le principal outil utilisé pour détecter les virages maniaques, vu l'impossibilité d'utiliser des échelles de notification reconnues. Le suivi des patients a aussi été limité à leur période d'hospitalisation, ce qui est relativement court comparativement à la durée des études réalisées à l'externe.

Le faible nombre de virages maniaques obtenu, en plus de la faible puissance et du grand nombre d'antidépresseurs utilisés, ne permet pas de déterminer avec certitude quels antidépresseurs sont plus susceptibles de provoquer un virage maniaque. Toutefois, l'utilisation de la paroxétine semblait particulièrement associée à l'induction de virages maniaques (3 patients sur 12, [25 %]). De plus, chez les patients utilisant la venlafaxine, le citalopram et la mirtazapine, une proportion plus importante de patients ont subi un virage maniaque. Dans le cas de la trazodone, 8 % (2 patients, n = 25) des patients l'ayant utilisée ont subi un virage, mais son usage n'a pas été associé directement à l'induction du virage maniaque. En effet, ces deux patients utilisaient la trazodone depuis une longue période en association avec un nouvel antidépresseur introduit depuis peu.

La paroxétine, la venlafaxine, le citalopram et la mirtazapine font partie des antidépresseurs qualifiés de plus récents, et le potentiel de certains d'entre eux à induire un virage maniaque a été étudié par Post et coll. en 2006²⁷. Ils ont comparé l'incidence de virages ma-

niaques lors de l'utilisation de bupropion, de sertraline ou de venlafaxine en combinaison avec un stabilisateur de l'humeur (antipsychotiques, anticonvulsivants ou lithium) chez 174 patients. L'incidence de virages maniaques obtenue différait selon l'outil utilisé pour définir l'apparition d'un état de manie ou d'hypomanie (*inventory of depression symptomatology* : IDS et *Young mania rating scale* : YMRS). Ainsi, chez les patients traités au moyen de la venlafaxine, l'incidence de virages maniaques variait de 15 à 31 %, alors que chez ceux traités au bupropion et à la sertraline, cette incidence variait respectivement de 4 à 14 % et de 7 à 16 %²⁷. En 2007, les données de l'étude STEP-BD ont aussi révélé un risque augmenté de virages maniaques ou hypomaniaques avec l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques, d'ISRS ou de bupropion²⁶. Dans le cadre de notre étude, l'incidence de virages maniaques sous l'effet de la venlafaxine est de 8,9 %, ce qui est inférieur aux résultats obtenus par Post²⁷. De plus, aucun patient prenant du bupropion ou de la sertraline n'a subi de virages maniaques. La faible fréquence d'utilisation de ces molécules pourrait en partie être responsable de cette différence, puisque douze et neuf patients les ont respectivement utilisés. Le diagnostic de virage maniaque reposait aussi sur le jugement du psychiatre traitant, alors que des tests (IDS et YMRS) étaient utilisés dans l'étude de Post. Leur sensibilité est généralement supérieure à celle des psychiatres traitants et peut avoir permis la détection d'un nombre plus important d'états maniaques.

Post et coll. ont émis une hypothèse pour expliquer l'incidence plus importante de virages maniaques liés à l'utilisation de la venlafaxine. Ils supposent en effet que son action noradrénergique, qui passe par l'inhibition de la recapture de la noradrénaline (NA), pourrait en être responsable²⁷. Cela pourrait aussi expliquer l'incidence plus importante de virages maniaques chez les patients de notre étude prenant de la mirtazapine. Cette dernière agit sur plusieurs récepteurs, mais bloque entre autres les récepteurs adrénergiques alpha-2. L'une des conséquences de ce blocage est l'augmentation de la transmission noradrénergique²⁸. Cependant, d'autres antidépresseurs, comme le trazodone, possèdent un tel effet, mais ne sont pas tous associés à une incidence plus importante de virages maniaques²⁸.

D'autres auteurs ont aussi réalisé des études cliniques mettant en relation l'incidence de virages maniaques avec différents antidépresseurs dans le traitement des épisodes dépressifs de MAB. En 1994, Vieta et coll. ont étudié l'incidence de virages maniaques chez 60 patients, dont la moitié utilisait la paroxétine et l'autre moitié la venlafaxine pendant six semaines. Treize pour cent des patients traités avec la venlafaxine ont subi un virage maniaque, comparativement à trois pour cent des personnes traitées avec la paroxétine, cette différence n'était cependant pas statistiquement signifi-

tive⁸. Dans les mêmes années, Kupfer et coll. ont, quant à eux, déterminé une incidence de 6,7 % lors de l'utilisation de citalopram en combinaison avec un stabilisateur de l'humeur, ce qui correspond exactement à la valeur que nous avons obtenue⁸.

La majorité des autres études disponibles compareraient les antidépresseurs plus récents avec ceux de la famille des tricycliques ou des IMAO⁸. Entre autres, une méta-analyse réalisée par Peet et coll. a conclu à une proportion statistiquement plus importante de virages maniaques quand les patients étaient sous l'influence d'antidépresseurs tricycliques (11,2 %) comparativement aux ISRS (3,7 %)²⁹. Dans notre étude, l'utilisation des IMAO et des antidépresseurs tricycliques était cependant très faible, puisqu'un patient seulement était traité au moyen d'IMAO et huit avec les antidépresseurs tricycliques. Ce qui ne nous a pas permis d'évaluer le risque de virages maniaques lié à leur utilisation chez les patients souffrant de MAB.

Certains éléments rendent difficile la détermination de la causalité du virage maniaque. Celui-ci peut être la conséquence de l'utilisation d'un antidépresseur, mais pourrait aussi être le fait de l'évolution normale de la maladie d'un patient. En effet, dans une étude avec placebo, 3 % des patients du groupe témoin ont subi un virage maniaque⁸. Afin d'attribuer raisonnablement un virage maniaque à l'introduction ou à l'augmentation de la posologie d'un antidépresseur, le DSM-IV accorde un délai de huit semaines (60 jours)³. Dans notre étude, le délai moyen d'apparition de virages maniaques était de 13 jours, si on exclut le patient ayant subi un virage maniaque 70 jours après la modification de sa thérapie. Ce délai est très inférieur à ceux obtenus par d'autres études. L'une d'entre elles mentionne en effet un délai moyen d'apparition de virages maniaques de 36 jours (+/- 32 jours), alors qu'une autre obtient un délai de 12 semaines⁴. Les durées d'hospitalisations des patients ayant subi un virage maniaque sont aussi supérieures à celles des autres patients souffrant de MAB et traités au moyen d'antidépresseurs. Il est cependant impossible de dire si la prolongation de l'hospitalisation était due à la gravité de la maladie ou à l'induction du virage maniaque lui-même.

La prise concomitante de certains médicaments pourrait protéger contre l'apparition de virages maniaques. Cependant, peu de données sont disponibles à ce sujet. Parmi les stabilisateurs de l'humeur utilisés, le lithium serait celui pouvant le plus réduire le risque de virages maniaques. En effet, un faible taux a été rapporté lorsque la paroxétine (0 %) ou l'imipramine (10 %) étaient ajoutés au lithium⁶⁻⁸. Dans notre étude, ces résultats n'ont pas été reproduits. Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, la prise de lithium, d'anticonvulsivants et d'antipsychotiques était plus importante dans le groupe de patients ayant subi un virage

maniaque. Nous pourrions cependant émettre l'hypothèse que les patients courant le plus de risque de virages sont ceux dont la maladie est la plus difficilement contrôlable.

La MAB à cycles rapides pourrait aussi contribuer à augmenter le risque de virages maniaques^{3,30}. L'utilisation d'antidépresseurs dans ce type de MAB n'est pas recommandée. Ils pourraient en effet induire une accélération des cycles naturels de la MAB et accroître davantage la variation cyclique de la maladie^{1,2,30}. Ce facteur de risque avait déjà été décrit par Wehr et Kukupulous, où l'incidence de virages maniaques chez ce sous-groupe de patients était de 26 à 35 %, soit supérieur à ce qui est généralement rapporté dans la population souffrant de MAB⁶⁻⁸. L'incidence de virages maniaques de 30,8 % que nous avons obtenue chez les patients souffrant de MAB à cycles rapides va aussi dans ce sens et appuie la non-utilisation des antidépresseurs chez ce type de patients.

Certains médicaments pourraient aussi causer des effets secondaires menant le patient à un état semblable à la manie ou à l'hypomanie²⁰⁻²⁵. L'étude actuelle est cependant la première à impliquer le méthylphénidate dans l'apparition de virages maniaques. Les effets secondaires rapportés du méthylphénidate sont en effet la nervosité, l'agitation, l'irritabilité et plus rarement, la psychose¹². Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, l'usage du méthylphénidate est plus important chez les patients hospitalisés ayant subi un virage maniaque (22 %) comparativement à ceux n'en ayant pas subi (4 %). Une puissance d'étude supérieure aurait pu permettre de déceler une différence significative. Il serait donc possible que ce médicament soit impliqué dans l'apparition de virages maniaques chez certains patients de l'étude, mais les données actuelles sont insuffisantes pour le confirmer. La prudence est néanmoins recommandée avant d'envisager son utilisation chez un patient souffrant de MAB, particulièrement s'il s'agit d'une MAB à cycles rapides.

L'inscription demandant la surveillance de l'apparition de virages maniaques chez un patient était compilée dans les résultats de notre étude. Le but était de décrire l'évaluation que les professionnels de la santé faisaient du risque de virages maniaques d'un patient. Un peu plus de la moitié des patients ayant réellement subi un virage maniaque avaient cette inscription à leur dossier. À première vue, cela pourrait signifier que les professionnels de la santé sont alertes et aptes à détecter les patients courant plus de risque de subir un tel virage. Par contre, comme il en a été discuté précédemment, ce risque est très difficile à déterminer, puisque les facteurs de risque sont controversés. De plus, lors de la collecte de données, nous nous sommes aperçus que cette mention était souvent inscrite au dossier dans les trois jours précédant l'apparition de l'état

maniaque. Nous pouvons donc nous demander si cette inscription correspondait à l'apparition des premiers symptômes de virages maniaques plutôt qu'à une mise en garde précoce réelle de l'équipe traitante. La prudence semble cependant être de mise chez les professionnels de la santé envers les patients ayant des antécédents de virage maniaque. Cet antécédent est en général reconnu comme un facteur de risque important dans l'apparition d'autres virages maniaques^{6,8,13}. Cependant, sur les vingt patients possédant un tel antécédent, un seul patient a subi un virage maniaque. Cela peut être le reflet de la prudence des professionnels dans la santé dans le traitement des épisodes dépressifs de MAB chez ce type de patient.

Limites

Cette étude présente plusieurs limites qui restreignent la portée des résultats obtenus. L'incidence de virages maniaques a été calculée à l'aide du diagnostic de virage maniaque porté au dossier par le psychiatre traitant. La perception individuelle du virage maniaque que pouvait avoir chacun des psychiatres était susceptible d'influencer les diagnostics, puisqu'aucune échelle n'était utilisée pour valider les perturbations de l'humeur. Selon nous, l'incidence de virages maniaques aurait été supérieure si des échelles, telles que l'IDS et l'YMRS, avaient pu être utilisées. Dans le même ordre d'idées, certains virages hypomaniaques pourraient ne pas avoir été diagnostiqués. Ceux-ci sont en effet cliniquement moins visibles qu'un virage en manie franche, ce qui pourrait amener à sous-estimer l'incidence totale réelle de virages maniaques et hypomaniaques^{7,8,13,21,23}. Finalement, treize dossiers sur les 130 révisés ont dû être exclus à la période de collecte des dossiers pour erreur de classement ou indisponibilité des dossiers. Vu la taille relativement restreinte de notre échantillon, il est possible que l'exclusion de ces dossiers ait pu modifier les résultats de l'étude.

Conclusion

Malgré les mises en garde relatives à leur utilisation chez des patients souffrant de MAB, les antidépresseurs sont fréquemment utilisés en traitement des épisodes dépressifs de la MAB. Dans cette étude, l'incidence globale de 9 % de virages maniaques survenus pendant l'hospitalisation et secondaires à la prise d'antidépresseurs demeure inférieure aux 20 à 44 % rapportés dans la littérature psychiatrique. Cependant, le protocole de recherche rétrospectif de l'étude peut avoir contribué à la sous-estimation de ce risque. La prudence semble s'imposer, particulièrement avec l'utilisation de paroxétine, mais aussi lors de traitements avec la venlafaxine, le citalopram ou la mirtazapine. La présence d'une maladie à cycles rapides contribue aussi à augmenter le risque de virages maniaques de manière statistiquement significative. Nous sommes d'avis que

les antidépresseurs devraient, le plus possible, être évités chez ces patients. Aucune autre variable n'était associée de manière statistiquement significative à une variation du risque de virages maniaques pendant l'hospitalisation. Cependant, la prise de méthylphénidate pourrait jouer un rôle dans l'augmentation de ce risque. Pour le moment, nous croyons donc aussi que ces patients devraient éviter de prendre du méthylphénidate jusqu'à ce que d'autres études démontrent le contraire.

Remerciements

Un merci très spécial à Stéphanie Camden et à Marie-Claude Lord qui ont su m'appuyer dans la réalisation des statistiques pour cet article.

Pour toute correspondance :

Mylène Malenfant

Département de pharmacie

Hôpital de Montmagny

14 avenue du Ruisseau

Montmagny (Québec) G5V 2H7

Téléphone : 418 248-0630 poste 2920

Télécopieur : 418-248-5530

Courriel : Mylene.Malenfant.csssml@sss.gouv.qc.ca

Références

1. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS et coll. Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005;7:5-69.
2. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre RS et coll. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006;8:721-39.
3. American Psychiatric Association. DSM-IV diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4e éd. Washington: American Psychiatric Press; 1994. 886 p.
4. Tamada RS, Issler CK, Amaral JA, Sachs GS, Lafer B. Treatment emergent affective switch: a controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6:333-7.
5. Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ. Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:565-9.
6. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003;5:421-33.
7. Henry C, Demotes-Mainard J. Avoiding drug-induced switching in patients with bipolar depression. *Drug Saf* 2003;26:337-51.
8. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 2003;5:407-20.
9. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Robb J, Begin H, Young LT. Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:427-30.
10. Goldberg JF, Nassir Ghaemi S. Benefits and limitations of antidepressants and traditional mood stabilizers for treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord* 2005;7:3-12.
11. Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, Ye Q, Wang Q, Naz B et coll. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:851-9.
12. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Baskys A. Clinical handbook of psychotropic drugs. 15e éd. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers;2005. 348 p.
13. Henry C, Sorbara F, Lacoste J, Gindre C, Leboyer M. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:249-55.
14. Goldberg JF, Whiteside JE. The association between substance abuse and antidepressant-induced mania in bipolar disorder: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:791-5.
15. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 14e éd. Hudson: Lexi-Comp Inc.;2006. 1938 p.
16. Parikh AR, Liskow BI. Manic delirium associated with clomiphen-induced ovulation. *Psychosomatics* 2007;48:65-6.
17. Moses EL, Mallinger AG. St. John's Wort: three cases of possible mania induction. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:115-7.
18. McDaniel JS, Ninan PT, Magnuson JV. Possible induction of mania by bupropion. *Am J Psychiatry* 1990;147:125-6.

19. Harsch HH, Miller M, Young LD. Induction of mania by L-dopa in a nonbipolar patient. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:338-9.
20. Abouesh A, Stone C, Hobbs WR. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:71-81.
21. Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 1998;59:374-9.
22. Amsterdam JD, Brunswick DJ. Antidepressant monotherapy for bipolar type II major depression. *Bipolar Disord* 2003;5:388-95.
23. Benazzi F. Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 1997;46:73-7.
24. Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE Jr et coll. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006;163:313-5.
25. Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA et coll. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation bipolar network. *Bipolar Disord* 2003;5:396-406.
26. Truman CJ, Golberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB et coll. 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;68:1472-9.
27. Post RM, Altshuler GS, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW et coll. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189:124 - 131.
28. M Stahl S. *Psychopharmacology of antidepressants*. 1^{re} éd. Londres: Martin Dunitz publishers;1998. 124 p.
29. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164:549-50.
30. Calabrese JR, Shelton MD, Rappaport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001;67:241-55.

Abstract

Objectives: To determine the incidence of manic episodes in hospitalized bipolar patients treated with antidepressants and to describe the characteristics of patients having had a manic episode.

Methodology: A retrospective descriptive study based on a review of 100 files of patients hospitalized for an episode of depression related to bipolar disorder at the Centre hospitalier de l'Université Laval and treated with antidepressants from November 2001 to October 2007.

Results: Nine manic episodes were reported (9%). The proportion of manic episodes was more elevated in patients treated with paroxetine, venlafaxine, citalopram, or mirtazapine. On the other hand, no manic episode was reported with the use of tricyclic antidepressants, other selective serotonin reuptake inhibitors and bupropion. Incidence of manic episodes increased by 30% in patients suffering rapid-cycling bipolar disorder (relative risk = 8.26 [CI95% 2.18–31.25; p = 0.016]).

Conclusion: This study suggests that taking antidepressants such as paroxetine, venlafaxine, citalopram, and mirtazapine is associated with an increased risk of manic episodes in hospitalized patients with bipolar disorder. Having rapid-cycling bipolar disorder could also increase the risk.

Key words: manic episodes, bipolar disorder, antidepressants