

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Recommandations pour le traitement biologique

des troubles bipolaires

Chapitre I : traitement de la dépression bipolaire

**Heinz Grunze¹, Siegfried Kasper², Guy Goodwin³, Charles Bowden⁴, David Baldwin⁵,
Rasmus Licht⁶, Eduard Vieta⁷, Hans-Jürgen Möller¹, WFSBP Task Force on Treatment
Guidelines for Bipolar Disorders⁸**

¹ Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

² Department of General Psychiatry, University of Vienna, Vienna, Austria

³ Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford, United Kingdom

⁴ Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA

⁵ Department of Mental Health, University of Southampton, Royal South Hants Hospital,
Southampton, United Kingdom

⁶ Psychiatric Hospital, Aarhus University, Risskov, Denmark

⁷ Department of Psychiatry, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

⁸ WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders:

Siegfried Kasper (Chairman; Austria), Guy Goodwin (Co-Chairman; United Kingdom), Charles Bowden (Co-Chairman; USA), Heinz Grunze (Secretary; Germany), Hans-Jürgen Möller (WFSBP Past-President; Germany) Hapog Akiskal (USA), Herve Allain (France), Jose Ayuso-Gutierrez (Spain), David Baldwin (United Kingdom), Peer Bech (Denmark), Otto Benkert (Germany), Michael Berk (South Africa), Istvan Bitter (Hungary), Marc Bourgeois (France), Graham Burrows (Australia), Joseph Calabrese (USA), Giovanni Cassano (Italy), Marcelo Cetkovich-Bakmas (Argentina), John Cookson (United Kingdom), Delcir da Costa (Brasil), Mihai George (Romania), Frank Goodwin (USA), Gerado Heinze (Mexico), Teruhiko Higuchi (Japan), Robert Hirschfeld (USA), Cyril Hoeschl (Czech Republic), Edith Holsboer-Trachsler (Switzerland), Kay Jamison (USA), Cornelius Katona (United Kingdom), Martin Keller (USA), Parmanand Kulhara (India), David Kupfer (USA), Yves Lecruibier (France), Brian Leonhard (Ireland), Rasmus Licht (Denmark), Odd Lingjaerde (Norway), Henrik Lublin (Denmark), Mario Maj (Italy), Julien Mendlewicz (Belgium), Philip Mitchell (Australia), Stuart Montgomery (United Kingdom), Charles Nemeroff (USA), Willem Nolen (The Netherlands), David Nutt (United Kingdom), Eugene Paykel (United Kingdom), Michael Philipp (Germany), Robert Post (USA), Stanislaw Puzynski (Poland), Zoltan Rihmer (Hungary), Janusz Rybakowski (Poland), Peer Vestergaard (Denmark), Eduard Vieta (Spain), Jörg Walden (Germany), Peter Whybrow (USA), Kazuo Yamada (Japan)

Publié dans *World J Biol Psychiatry* (2002) 3, 115 – 124

Traduction française : S. Dollfus et P. Delamillieure CHU de Caen, France

Courriel : dollfus-s@chu-caen.fr et delamillieure-p@chu-caen.fr

Résumé

Ces recommandations pratiques concernant le traitement biologique, et principalement pharmacologique, de la dépression bipolaire ont été rédigées par une Task Force internationale de la Fédération Mondiale des Sociétés de Psychiatrie Biologique (WFSBP). Leur but est de mettre à disposition des cliniciens une revue systématique de tous les arguments scientifiques concernant le traitement de la dépression bipolaire. Les données utilisées pour établir ces recommandations proviennent d'une recherche Medline et Embase, de comptes-rendus de conférences récentes importantes ainsi que de différentes recommandations nationales et internationales sur les traitements. Leur rigueur scientifique a été catégorisée en quatre niveaux de preuve (A, B, C et D). Dans la mesure où ces recommandations sont destinées à un usage clinique, le niveau de preuve scientifique n'est pas seulement classé de A à D mais il est également commenté par les experts de la Task Force pour en faciliter l'utilisation pratique.

Mots clés : *trouble bipolaire, dépression, traitement aigu, recommandations basées sur des niveaux de preuve, pharmacothérapie, antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur, électroconvulsivothérapie*

Remerciements :

Nous aimerions remercier particulièrement les personnes suivantes pour leur aide précieuse dans la préparation de ces recommandations : David Baldwin, Rasmus Licht et Eduard Vieta pour leur contribution scientifique importante qui justifie leur position de coauteurs ; Jacqueline Klesing et Ilka Lachmair, Munich, pour leur assistance générale et éditoriale. Email : grunze@psy.med.uni-muenchen.de

Introduction

Le trouble bipolaire est une maladie sous-diagnostiquée (Ghaemi et coll., 2000b; Kasper et coll., 2002a) qui peut être dévastatrice lorsqu'elle n'est pas correctement traitée (Simpson et Jamison, 1999). Contrairement à la dépression unipolaire, le trouble bipolaire semble avoir à travers le monde, une prévalence comprise dans une fourchette relativement étroite. Les études multinationales ont révélé un taux de prévalence sur la vie entière d'environ 1.6 % pour le trouble bipolaire I (Weissman et coll., 1996), et une prévalence de 5.5 % pour le spectre des troubles bipolaires associant troubles bipolaires I et II (Angst 1995). Les jeunes patients présentant une dépression avec caractéristiques psychotiques, sont particulièrement à risque de recevoir un diagnostic erroné lors de l'épisode index: jusqu'à 50 % des patients hospitalisés avec un épisode index de dépression peuvent s'avérer être bipolaires au long cours (Goldberg et coll., 2001) (Figure 1). Parallèlement à la mise en évidence d'un polymorphisme génétique associé, par exemple dans l'expression de gènes codant pour des transporteurs et des récepteurs d'amines biogéniques (Kelsoe et coll., 1996; Waldman et coll., 1997), les données épidémiologiques suggèrent une forte composante héréditaire et une prévalence relativement peu sensible aux conditions de l'adversité individuelle ou sociale, dans le trouble bipolaire. Il est admis qu'un traitement biologique optimisé qui sera la plupart du temps psychopharmacologique puisse apporter des avantages comparables à travers les cultures.

Cependant, Il existe à travers le monde de nombreuses recommandations et stratégies mettant l'accent sur tel ou tel type de traitement dans le trouble bipolaire. Ceci apparaît plus lié aux traditions thérapeutiques et aux attitudes différentes envers des traitements particuliers qu'aux diversités biologiques. En conséquence, le niveau de preuves sur lequel les différentes approches sont basées, est relativement limité.

Pour le spectre bipolaire, ces recommandations thérapeutiques peuvent différer encore plus dans la mesure où même le découpage nosographique est loin d'être résolu (Akiskal et Pinto 1999 ; Baldessarini 2000).

Méthodes

L'objectif de cette recommandation est de rassembler les différents points de vues sur le traitement pharmacologique approprié du trouble bipolaire, émanant d'experts scientifiques reconnus et représentatifs de tous les continents. Afin d'atteindre ce but, une revue étendue de la littérature a été conduite jusqu'en février 2002, utilisant MEDLINE et EMBASE, aussi bien que

d'autres sources, par exemple des chapitres de livre, des comptes-rendus de conférences récentes importantes ainsi que différentes recommandations nationales sur les traitements, produites à partir de 1997. Le niveau de preuves était résumé et catégorisé de manière à refléter le risque de biais (Shekelle et coll., 1999). Chaque suggestion de traitement pharmacologique était évaluée selon l'efficacité, la sécurité d'emploi (profil d'effets indésirables et, en particulier pour la dépression, de risque de virage de l'humeur), l'utilisation en pratique et la disponibilité dans les différents pays. En raison de la variation importante des prix des médicaments à travers le monde, les coûts quotidiens de traitement n'ont pas été pris en compte. Etant donné le manque existant d'études scientifiques rigoureuses dans les troubles affectifs bipolaires (Ghaemi et coll., 2000a), il a été décidé, à l'opposé des recommandations existantes pour d'autres troubles plus rigoureusement étudiés, d'utiliser des critères moins rigides mais aussi de prendre en considération toute expérience clinique au long cours avec un traitement. Après une importante discussion au congrès mondial de psychiatrie biologique à Berlin en juillet 2001, les niveaux de preuve ont été basés sur les recommandations thérapeutiques établies par la *Schizophrenia Patient Outcome Research Team* (PORT) (Lehman et Steinwachs 1998). Ces niveaux de preuve ont été établis en combinant l'expérience clinique et des éléments de type « *evidence-based* », elles ont été utilisées pour les recommandations établies par la WFSBP concernant les troubles unipolaires (Bauer et coll. 2002a,b):

Niveau A :

Bon niveau de preuve basé sur la recherche. Ceci signifie que la preuve de l'efficacité a été faite par au moins trois études dont la méthodologie est bonne, incluant au moins une étude contrôlée contre placebo et au moins deux études de comparaison contre un autre traitement standard. Dans ces études, des critères tels qu'une taille suffisante d'échantillon, la durée de l'essai, une distribution randomisée dans chacun des groupes de traitements et les conditions du double aveugle ont été respectés.

Niveau B

Niveau de preuve correct basé sur la recherche. Ceci signifie un niveau de preuve basé sur deux essais randomisés en double aveugle mais pour lesquelles un des critères listés ci-dessus n'est pas respecté (par exemple un faible effectif ou pas de condition placebo) ou encore une

étude randomisée en double aveugle associée à au moins une étude prospective naturalistique à large échelle.

Niveau C

Une étude randomisée en double aveugle utilisant un produit comparateur, une étude prospective en ouvert, ou bien deux études prospectives en ouvert incluant au moins 10 sujets.

Niveau D

Recommandations basées sur des études prospectives de cas incluant un minimum de 10 sujets ou bien sur des analyses graphiques rétrospectives à large échelle confortées par l'opinion des experts.

Une fois qu'une ébauche de cette recommandation avait été préparée par le secrétaire et le président du groupe de travail, elle était envoyée aux 55 membres de la Task force de la WFSBP travaillant sur les recommandations dans les troubles bipolaires, pour une revue critique et l'addition de remarques au sujet de particularités thérapeutiques spécifiques de leurs pays respectifs. Une deuxième ébauche, révisée selon les recommandations, fut alors distribuée pour l'approbation finale.

Pour minimiser les biais potentiels, ces recommandations furent établies sans aucune aide des entreprises pharmaceutiques. Les experts de la Task force furent sélectionnés pour leur expertise mais aussi afin de couvrir une multitude de cultures différentes.

Bien que les auteurs aient conscience que le trouble bipolaire se caractérise par des variations thymiques qui peuvent prendre l'allure d'un état mixte (manifestations simultanées dépressives et maniaques), et pour des raisons pratiques, les recommandations thérapeutiques suivent les catégorisations classiques en traitements aigus de la dépression et de la manie et prophylactiques. Cet article se concentre sur le traitement de la dépression bipolaire.

Traitement aigu de la dépression bipolaire

• Antidépresseurs

Il existe de nombreuses études qui étayent l'efficacité des différents antidépresseurs disponibles dans le traitement des symptômes de dépression unipolaire, même chez les patients résistants (McConville et coll., 1998; Nelson 1998a,b). Surtout avec les nouveaux antidépresseurs, les

essais sont méthodologiquement sophistiqués et tous les antidépresseurs qui ont été agréés durant les deux dernières décennies auraient obtenu clairement un niveau A pour l'efficacité. Ceci n'est cependant malheureusement vrai que pour la dépression de type unipolaire. La bipolarité est, de manière regrettable, un critère d'exclusion dans la plupart des essais sur les antidépresseurs lors de ces deux dernières décennies. Des essais plus anciens sur les antidépresseurs tricycliques (TCA) ont parfois inclus des patients déprimés bipolaires, cependant, une sous-analyse séparée n'était pas réalisée ou ne fournissait pas de preuves suffisantes en raison d'un petit nombre de patients bipolaires. Par conséquent, à partir des essais contrôlés, nous pouvons seulement nous référer à plusieurs essais portant sur de faibles effectifs, dont la plupart ont testé de nouveaux antidépresseurs tels des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSSs), des inhibiteurs non sélectifs ou sélectifs de la MAO-A, ou du bupropion contre des antidépresseurs tricycliques (TCAs)-principalement l'imipramine- ou du placebo. Ils suggèrent que les inhibiteurs irréversibles, non-sélectifs de la MAO (Baumhackl et coll., 1989), les IRSS (Cohn et coll., 1989 ; Amsterdam et al 1998) et le bupropion (Sachs et coll., 1994) sont supérieurs au placebo et/ou identiques ou plus efficaces que l'imipramine ou la desipramine.

Le niveau de preuve basé sur les études contrôlées est peu évident. La pratique est guidée par la similarité des épisodes dépressifs avec une évolution unipolaire ou bipolaire. Ce qui est vrai pour le traitement aigu de la dépression unipolaire semble être aussi valable pour la dépression bipolaire. Quelques preuves ont été rapportées en faveur d'une efficacité comparable des tricycliques chez des patients déprimés uni ou bipolaires lors d'une large étude rétrospective sur 2032 patients hospitalisés recrutés dans les années 1980 à 1992 dans le département de psychiatrie et universitaire de Munich (Möller et coll., 2001). Lorsque les items humeur dépressive de l'AMDP, la CGI utilisée en routine et la durée d'hospitalisation étaient comparés, aucune différence ne pouvait être détectée entre les patients uni et bipolaires. A cette époque, les antidépresseurs autres que les tricycliques étaient rarement administrés. L'analyse de la co-administration des stabilisateurs de l'humeur (presque exclusivement le lithium) ne faisait pas non plus apparaître de différences. Nous considérons ceci comme une preuve importante de niveau D étayant l'usage des antidépresseurs dans la dépression bipolaire modérée à sévère.

Pour les nouveaux antidépresseurs, des petits essais suggèrent aussi une efficacité comparable dans la dépression uni ou bipolaire, par exemple avec la fluoxétine (Amstersam et coll., 1998) et la venlafaxine (Amsterdam 1998). Une exception concernait un essai additionnel de lithium avec

des lithiémies élevées associé à de la paroxétine comparé à un TCA (imipramine) et placebo. Aucun effet traitement n'a été établi dans l'analyse principale (Nemeroff et coll., 2001). Cet essai pourrait être considéré comme un échec, bien que les analyses secondaires aient conduit à d'autres interprétations des résultats. Par exemple, chez les patients avec des lithiémies basses, la paroxétine et l'imipramine étaient significativement meilleures que le placebo, et la paroxétine était mieux tolérée que l'imipramine.

En résumé, il peut être conclu, au mieux, une preuve de niveau B, mais aussi de niveau C et D, que les antidépresseurs, classiques (TCAs) et de nouvelle génération, sont effectifs dans le traitement des symptômes dépressifs classiques des patients bipolaires.

Pour ce qui est de la sécurité et du profil des effets secondaires, les antidépresseurs de nouvelle génération sont considérés comme mieux tolérés par les patients et sont moins toxiques lorsqu'ils sont pris à très fortes doses (Lader 1996 ; Barbey et Roose 1998 ; Frey et coll., 2000) (Figure 2). Il doit être mentionné, cependant, qu'une méta-analyse de la librairie Cochrane a établi seulement une tendance, mais pas d'avantage significatif des IRSSs sur les TCAs (Barbui et coll., 2000) lorsque les taux de sorties des essais cliniques étaient examinés. L'adhésion au traitement est aussi une question hautement critique, particulièrement chez les patients bipolaires, et une tendance à une meilleure tolérance favorise l'utilisation d'antidépresseurs de nouvelles générations.

Il n'a pas été montré d'efficacité différente entre les antidépresseurs lors des études comparant un antidépresseur avec un autre. Ainsi le choix du traitement, peut être orienté selon la symptomatologie prévalente ; par exemple on utilisera un antidépresseur sédatif lors de troubles du sommeil majeurs ou un antidépresseur stimulant chez les patients ralentis. Il a cependant été observé que la venlafaxine (un nouvel antidépresseur avec une composante d'action à la fois noradrenergique et sérotoninergique) pouvait plus facilement induire un virage maniaque qu'un IRSS (Vieta et coll., 2000). Par conséquent, le risque de survenue d'un virage avec un antidépresseur donné devrait être considéré de manière cruciale (voir la section sur le virage). En pratique, la majorité des nouveaux antidépresseurs peut être administrée une à deux fois par jour ; ainsi ils peuvent être associés facilement avec l'administration d'un stabilisateur de l'humeur. En ce qui concerne l'accessibilité au produit, la plupart des nouveaux antidépresseurs sont disponibles sur le marché international. Cependant, tant qu'ils sont sous le domaine de la propriété exclusive du laboratoire, ils restent plus chers que les produits plus anciens dont les brevets ont expiré. Lorsque les considérations économiques sont particulièrement importantes,

des tricycliques, moins chers et avec une meilleure tolérance comme la nortriptyline, peuvent être envisagés si le risque de virage est bien contrôlé par un stabilisateur de l'humeur.

En résumé, étant donné le faible nombre d'essais contrôlés (souvent avec des effectifs insuffisants) mais l'existence d'analyses rétrospectives importantes, nous évaluons le niveau de preuves pour l'efficacité des antidépresseurs en tant que classe chez les patients bipolaires seulement de niveau B. Des produits pris individuellement méritent une évaluation plus faible.

Stabilisateurs de l'humeur

Dans l'état actuel de la recherche et des données disponibles nous nous concentrerons sur le lithium, le valproate, la carbamazépine et la lamotrigine uniquement. De manière générale, ce domaine est sous étudié ainsi, avant l'essai sur la lamotrigine publié en 1999 (Calabrese et coll., 1999a), aucune étude contrôlée, placebo, randomisée avec groupe parallèle en monothérapie n'avait été entreprise dans la dépression bipolaire.

Lithium

Les preuves démontrant que le lithium peut être plus efficace dans la dépression bipolaire par rapport à la dépression unipolaire sont limitées (Goodwin et coll., 1972 ; Baron et coll., 1975). Huit essais sur neuf en double aveugle versus placebo suggèrent que le lithium est supérieur au placebo dans le traitement de la dépression bipolaire (Zornberg et Pope 1993). Cependant, la plupart de ces essais ont des problèmes méthodologiques. Seule, une méta-analyse englobant ces études (Souza et Goodwin 1991) présente un nombre de patients suffisant pour confirmer l'efficacité du lithium. La force de l'effet antidépresseur du lithium en monothérapie comparé à celui d'autres antidépresseurs reste plutôt peu clair. Cinq essais en double aveugle avec des faibles effectifs ont été documentés (c'est à dire Mendels et coll., 1972, Arieli et Lepkifker 1981 ; pour revue voir Adli et coll., 1998)). En particulier, nous ne connaissons pas d'essai contrôlé publié comparant l'efficacité antidépressive du lithium avec celle des antidépresseurs de nouvelle génération. De plus, le lithium n'a pas d'effet sédatif, alors qu'un tel effet peut être recherché chez des patients avec une dépression sévère et des pulsions suicidaires. L'effet anti-suicidaire potentiel du lithium n'est pas un effet aigu mais se développe au cours du temps. Par conséquent, l'efficacité antidépressive en phase aiguë du lithium serait peut-être évaluée à un niveau B. Bien que le lithium soit aussi utilisé comme une stratégie de potentialisation dans les dépressions réfractaires, la monothérapie du lithium par elle-même pourrait ne pas être suffisante chez les patients présentant une dépression bipolaire modérée ou sévère.

Valproate

Il y a moins d'évidence pour un effet antidépresseur aigu du valproate. Une étude systématique, contrôlée, en double-aveugle versus placebo chez 19 patients avec un trouble bipolaire type II en phase dépressive a été publiée (Winsberg et coll., 2001) démontrant un effet antidépresseur du valproate. Lambert, a cependant montré une réponse, chez seulement 24 % des 103 patients déprimés bipolaires (Lambert 1984) ; il s'agissait d'une étude ouverte avec principalement des patients bipolaires de type I. Cette réponse de 24 % est probablement différente d'une réponse placebo. Par conséquent, il n'y a pas d'évidence forte en faveur de l'efficacité du valproate comme antidépresseur en monothérapie dans le traitement aigu au moins pour les patients bipolaires de type I. Son potentiel à prévenir des épisodes dépressifs, est cependant plus évident. Une étude de maintenance contrôlée versus placebo à large échelle a montré que le valproate, mais pas le lithium, était significativement meilleur que le placebo dans la prévention d'une rechute dépressive (Bowden et coll., 2000). Cependant, il s'agissait d'une analyse secondaire provenant d'un essai négatif quant au critère de jugement principal. En conclusion, le rationnel dans l'utilisation du valproate dans la dépression bipolaire aiguë provient de considérations concernant des études de maintenance à long terme et de la prévention d'un virage maniaque. S'il n'y a pas de réponse en aiguë, l'adjonction d'un traitement par un antidépresseur ou un normothymique ayant une action antidépressive est justifiée. Au mieux, le valproate peut atteindre un niveau preuve C en tant que traitement antidépresseur aigu.

Carbamazepine

Comme le valproate, la carbamazépine a été peu étudiée dans le traitement de la dépression aiguë de type bipolaire ainsi que dans la manie ou dans le traitement prophylactique (Stromgren et Boller 1985 ; Shelton 1999 ; Schou 1997). La majorité des études a mélangé à nouveau les patients déprimés uni et bipolaires. Quelques effets suggèrent une efficacité modérée (Matkowski et Rabakowski 1992, Ballenger et Post 1980 ; Neumann et coll., 1984 ; Maj et coll., 1991) incluant un effet contrôlé versus placebo (Ballenger 1988), mais d'autres travaux n'ont pas répliqué celle-ci (Small 1999). Dans le dernier essai, le taux de réponses pour la carbamazépine n'apparaît pas être plus important que celui observé sous placebo. Par conséquent, comme le valproate, la carbamazépine ne doit pas être recommandée comme une monothérapie pour la dépression bipolaire (niveau C), bien qu'elle puisse aider à prévenir un virage maniaque. Cependant, contrairement au valproate, la carbamazépine peut augmenter le métabolisme de plusieurs antidépresseurs, qui peuvent rendre le suivi du traitement difficile. Si un patient a déjà reçu de la carbamazépine comme traitement prophylactique et a répondu avec

celui-ci, la poursuite de ce traitement peut être justifiée. Par ailleurs, si le traitement prophylactique est envisagé, d'autres options thérapeutiques tels que le lithium, le valproate ou la lamotrigine devraient être considérées.

Lamotrigine

De tous les normothymiques disponibles, la lamotrigine est celui dont l'efficacité antidépressive en phase aiguë est la plus étayée par un essai plus important. Cependant, cet essai n'a pas montré d'effet significatif sur le critère de jugement principal : le score à l'échelle de dépression d'Hamilton comparativement au placebo (Calabrese et coll., 1999a). Cependant, d'autres évaluations (l'échelle de dépression de Montgomery-Asberg, la CGI) étaient significativement en faveur de la lamotrigine. Malheureusement, dans l'état actuel, il n'y a pas d'essai contrôlé publié comparant la lamotrigine avec un antidépresseur standard. Ainsi, en prenant en compte cet essai avec le nombre considérable d'essais ouverts de validités incertaines, nous pourrions évaluer le grade de preuves de l'efficacité antidépressive de la lamotrigine à un niveau B.

Tolérance

Comme toujours, les effets secondaires et la tolérance présentent des avantages et des inconvénients distincts selon les médicaments et les personnes. Lorsque l'on compare le lithium, le valproate et la carbamazépine, il apparaît que les patients sont les plus satisfaits avec la lamotrigine en ce qui concerne les effets thérapeutiques et secondaires (J. Goldberg, données présentées à l'APA 2000). Cependant, le risque de réactions allergiques, en particulier, avec la lamotrigine et aussi avec la carbamazépine ne devrait pas être sous-estimé.

Risque de virage

Beaucoup de médecins, en particulier en Amérique du nord, semblent plus concernés par le risque du virage maniaque que par l'efficacité maximale dans le traitement de la dépression. D'une part, les épisodes maniaques peuvent être dévastateurs pour le patient, son emploi et sa vie de famille. D'autre part, un traitement insuffisant de la dépression peut réduire sévèrement les capacités fonctionnelles des patients et augmenter chez eux le risque suicidaire. En ce qui concerne les taux de virage rapportés avec une monothérapie par normothymique, ils se situent entre 0 et 5 %, le lithium étant probablement le plus efficace dans la prévention du virage (Calabrese et coll., 1999b). Le risque naturel d'un virage maniaque lors du rétablissement d'une dépression bipolaire est estimé à 4 à 8 % (Angst 1985; Bunney et coll., 1972). Les antidépresseurs en monothérapie sans un stabilisateur de l'humeur associé, peuvent cependant

augmenter ce risque de virage de manière significative (Lewis et Winokur 1982 ; Weh et Goodwin 1987). Cependant, le taux de virage le plus élevé rapporté (jusqu'à 70 %) était observé à l'époque où les traitements par tricyclique ou IMAO irréversibles étaient les seules options. Lorsque les nouveaux antidépresseurs ont été utilisés, et particulièrement les IRSSs, le risque de virage n'était pas très différent de celui du risque de virage naturel (Peet 1994), et pouvait être suffisamment contrôlé par l'association d'un normothymique (Boerlin et Coll., 1998) en sachant qu'un normothymique n'élimine pas totalement ce risque (Bottlender et Coll., 1998 ; Quitkin et coll., 1981). Les taux de virage rapportés avec les IRSSs associés à un normothymique sont du même ordre que les taux de virage sous normothymique en monothérapie. Cependant, étant donné qu'un virage peut encore apparaître avec un IRSS, ceux qui ont une longue demi-vie tel que la fluoxétine ne sont pas idéaux à utiliser. Un faible risque de virage est attribué au bupropion (Haykal et Akiskal 1990 ; Sachs et coll., 1994), mais toutes les études n'ont pas confirmé celui-ci (Fogelson 1992). De plus le faible effectif de ces études réduit la confiance de leurs conclusions.

Lorsqu'un traitement par antidépresseur de nouvelle génération, comme un IRSS, la venlafaxine ou le bupropion, est efficace, il devrait être continué, associé à un stabilisateur de l'humeur comme traitement de maintenance (Post et coll in press). Lors du seul essai prospectif randomisé, en double aveugle sur les effets du maintien à long terme d'antidépresseurs modernes dans la dépression bipolaire, le risque d'une rechute dépressive est significativement plus faible chez les patients maintenant l'antidépresseur comparativement à ceux qui l'arrêtent après la rémission, avec aucune différence statistiquement significative pour la survenue d'épisodes maniaques (Altshuler et coll in press). Cette observation s'oppose clairement avec les précédentes recommandations qui était d'interrompre les antidépresseurs aussi précocement que possible (cf l'Association Américaine de Psychiatrie 1994 ; Sachs 1996).

• **Recommandations**

Quand on considère l'efficacité, la tolérance et la sûreté, il s'avère que les antidépresseurs sont probablement le traitement le plus efficace, alors que les stabilisateurs de l'humeur sont le traitement le plus sûr ou le plus conservateur. Il n'y a probablement pas beaucoup de différence entre la tolérance de la nouvelle génération d'antidépresseur et celle de la nouvelle génération de stabilisateurs d'humeur comme la lamotrigine. Quand les principaux risques inhérents à la dépression bipolaire sont présents à l'esprit, c.-à-d. le virage maniaque et le suicide, il s'avère qu'une combinaison antidépresseur et stabilisateur de l'humeur devrait habituellement être le

traitement de choix dès le début de la dépression. Les antidépresseurs de première ligne sont les Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine (IRSS) et peut-être le bupropion selon la disponibilité; La première ligne de stabilisateurs de l'humeur est représenté par le lithium (qui de plus peut avoir des propriétés antisuicidaires) (Thies-Flechner et coll., 1996) et la lamotrigine. Cependant, le principal problème de la lamotrigine est que l'augmentation rapide du dosage est inenvisageable dans la mesure où elle peut mener à des complications allergiques graves. Dans une étude multicentrique de phase III (Calabrese et coll., 1999a), les premiers effets antidépresseurs ont été observés pour un dosage de 50 mg, or ce dosage n'est pas atteint avant la troisième semaine de traitement si la dose de lamotrigine est augmentée selon les recommandations de l'industriel. Le temps nécessaire au développement de l'action antidépressive du lithium n'est probablement pas très différent, ce qui limite clairement son utilisation en monothérapie dans la dépression bipolaire (Montgomery et coll., 2000). Les antidépresseurs conventionnels ont également un délai d'action de deux semaines ou plus avant qu'ils ne montrent le bénéfice de leur action, ce qui peut rendre nécessaire pendant cette phase l'utilisation de traitements symptomatiques tels les tranquillisants comme le lorazepam, ce qui pourrait même accélérer la réponse (Furukawa et coll., 2002).

Si un traitement par stabilisateur de l'humeur s'est montré efficace pour prévenir les rechutes dans le passé, il est conseillé de le maintenir, d'optimiser le dosage et d'ajouter un antidépresseur si nécessaire. L'optimisation du traitement stabilisateur de l'humeur n'implique pas seulement un taux plasmatique prédéfini, mais aussi un équilibre optimal entre efficacité et tolérance. Si ce premier traitement n'est pas suffisant, il n'y a que peu de preuves contrôlées sur lesquelles se baser pour aller plus loin dans la décision thérapeutique. Certains préconisent l'addition d'un deuxième stabilisateur d'humeur mais un changement d'antidépresseur peut également être envisagé. Le niveau de preuves est insuffisant pour affirmer qu'ajouter un deuxième stabilisateur d'humeur au traitement stabilisateur de l'humeur préexistant serait aussi efficace qu'ajouter un antidépresseur (Young et coll., 2000). Cependant, en ce qui concerne la tolérance, l'addition d'un antidépresseur moderne peut être mieux tolérée que l'association de deux stabilisateurs de l'humeur (l'association lithium - valproate a été utilisée dans l'étude de Young et coll.). Quand la décision d'ajouter un deuxième stabilisateur d'humeur ou un antidépresseur doit être prise, l'analyse de l'histoire du patient et en particulier des antécédents de virages de l'humeur ou de cycles rapides peut être utile.

Cette recommandation peut différer quelque peu chez les patients présentant une dépression sévère et/ou psychotique, ainsi que dans la dépression s'inscrivant dans le cadre de cycles rapides. Dans la dépression unipolaire non compliquée, l'efficacité des IRSS ne diffère pas de celle des antidépresseurs tricycliques (ADT) (Geddes et coll., 2000). En revanche, dans la dépression sévère et/ou psychotique, un ADT classique ou un IMAO irréversible peut s'avérer indispensable de la même manière que dans la dépression unipolaire, dans la mesure où ces traitements apparaissent supérieurs aux IRSS dans ces indications (Perry 1996). L'ajout d'un antipsychotique atypique peut également s'avérer bénéfique. Des études avec l'olanzapine (Vieta et coll., 2001b ; Rothschild et coll., 1999 ; Tohen et coll., 2000) et la rispéridone (Vieta et coll., 2001a) ont montré que ces traitements pouvaient tout en traitant les symptômes psychotiques et être bien tolérés, avoir aussi de véritables effets antidépresseurs satisfaisants.

Pour la dépression survenant dans le cadre de cycles rapides, le rôle des antidépresseurs est controversé. Certains auteurs soulignent le rôle potentiel des antidépresseurs non seulement dans l'induction de virages de l'humeur mais également dans l'augmentation du nombre d'épisodes (Altshuler et coll., 1995), bien que cette dernière éventualité ait été remise en question (Coryell et coll., 1992). Compte tenu de la vision négative sur les antidépresseurs chez les patients présentant des cycles rapides, une monothérapie par stabilisateur de l'humeur ou une combinaison de deux stabilisateurs de l'humeur peut être envisagée chez ces sujets lors de dépression d'intensité légère à modérée, sans risque suicidaire associé. Cependant, en cas de dépression plus sévère dans le cadre de cycle rapide, l'addition d'un antidépresseur semble tout à fait raisonnable. Si un antidépresseur est ajouté, il se doit d'être arrêté aussi vite que possible même si dans la pratique cela peut être difficile.

• **Modalités thérapeutiques additionnelles**

Si aucune réponse thérapeutique suffisante n'est observée malgré un traitement bien conduit par stabilisateurs de l'humeur et antidépresseurs, l'addition de fortes doses de thyroxine peut être un traitement de choix (Bauer et coll., 1998) (niveau C). La poursuite du traitement par thyroxine peut de plus avoir un effet bénéfique sur les cycles rapides. Cependant, en raison d'effets secondaires somatiques, en particulier cardio-vasculaires variables, cette stratégie ne peut être appliquée que sous surveillance médicale et après information du patient.

Plusieurs études d'augmentation notamment avec le pindolol et le pramipexole, menées à partir d'études de cas et de résultats positifs d'essais contrôlés chez les patients unipolaires, n'ont mené qu'à un niveau de preuves peu élevé, n'atteignant pas les critères du niveau D.

La stratégie d'intervention chronobiologique associant privation de sommeil et protocole d'avance de phase de sommeil s'est montré aussi efficace dans la dépression bipolaire que dans la dépression unipolaire (Riemann et coll., 2002) (niveau C). En l'absence de stabilisateur de l'humeur, le risque de virage est d'environ 10 % (Colombo et coll., 1999). Ainsi, après avoir commencé un stabilisateur de l'humeur, la privation de sommeil devrait être considérée chez les patients présentant des antécédents de résistance au traitement d'antidépresseur ou de mauvaise tolérance au traitement pharmacologique.

Bien que les données contrôlées soient limitées dans la dépression bipolaire, le traitement non-pharmacologique le plus efficace dans la dépression (Abrams 1992) est encore l'électroconvulsivothérapie (ECT) (Kalin 1996) (niveau B). L'ECT a une place majeure dans le traitement des dépressions très sévère et avec caractéristiques psychotiques, ou dans la dépression survenant dans un contexte de retard psychomoteur sévère. Le risque de virage est relativement élevé (environ 7 %, Angst 1985), mais l'administration à visée protectrice de lithium peut augmenter le risque et la durée d'un épisode confusionnel post-ECT passager. La promptitude à employer l'ECT est assez différente d'un pays à l'autre et reflète principalement l'opinion publique et non l'utilité de la technique. Ainsi, l'ECT peut être utilisé dans certains pays à un stade précoce du traitement, alors que dans d'autres pays, elle n'est habituellement employée que chez les patients résistants au traitement.

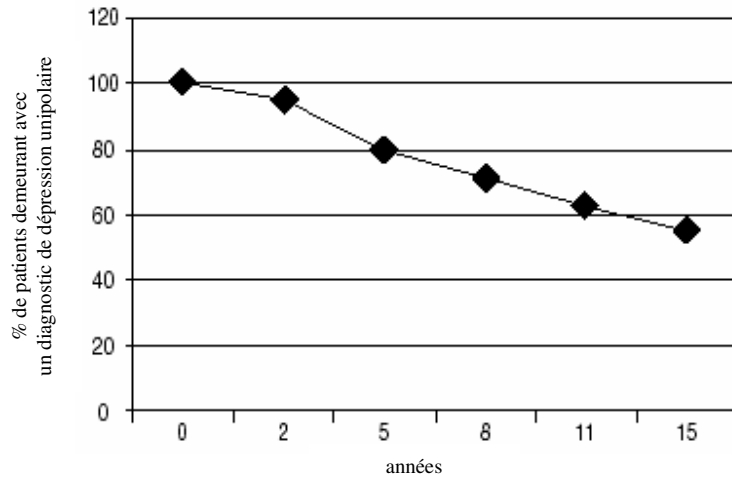
La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est actuellement en cours d'évaluation dans la dépression unipolaire, nous ne connaissons que peu de chose concernant ses effets chez les patients bipolaires (Yaroslavsky et coll., 1999).

Associer au traitement pharmacologique, une approche psychothérapique standardisée ou non, comme par exemple la thérapie cognitivo-comportementale (TCC, (Zaretsky et coll., 1999)) ou la psychothérapie interpersonnelle (IPT, (Weissman 1997)) est toujours une option, particulièrement chez les patients modérément malades. Les effets bénéfiques peuvent être une meilleure compliance et adhésion au traitement pharmacologique mais aussi l'évitement de styles de vie susceptibles d'induire du stress (Miklowitz et coll., 1996).

Conclusions

Le traitement de la dépression bipolaire a soulevé une certaine controverse, notamment lorsque l'on évalue l'impact du risque de virage de l'humeur contre celui du risque suicidaire (Möller et Grunze 2000). Des recommandations récentes montrent une relative convergence des différents points de vue (Sachs et coll., 2000; Nolen and Bloemkolk 2000; Kasper et coll., 2000, 2002b; van Calker and Berger 2000; Grunze et coll., 2002; American Psychiatric Association 2002). Le consensus qui semble en train d'émerger est qu'un traitement associant un stabilisateur d'humeur et un antidépresseur, de préférence moderne, non tricyclique, constitue une approche de première ligne, au moins pour des patients présentant une dépression bipolaire modérée ou sévère. Dans la dépression sévère ou avec caractéristiques psychotiques, les IRSS peuvent être moins efficaces, et les antidépresseurs classiques tels que les TCAs et les IMAO irréversibles peuvent être utiles. Les suggestions d'algorithme de traitement pharmacologique sont résumées dans la figure 3.

Figure 1



L'étude de suivi de Chicago. En 15 ans, quasiment 50 % des patients initialement hospitalisés pour dépression unipolaire ont présenté au moins un épisode hypomaniaque ou maniaque (Goldberg et al 2001)

Figure 2 : Tolérance comparative des antidépresseurs

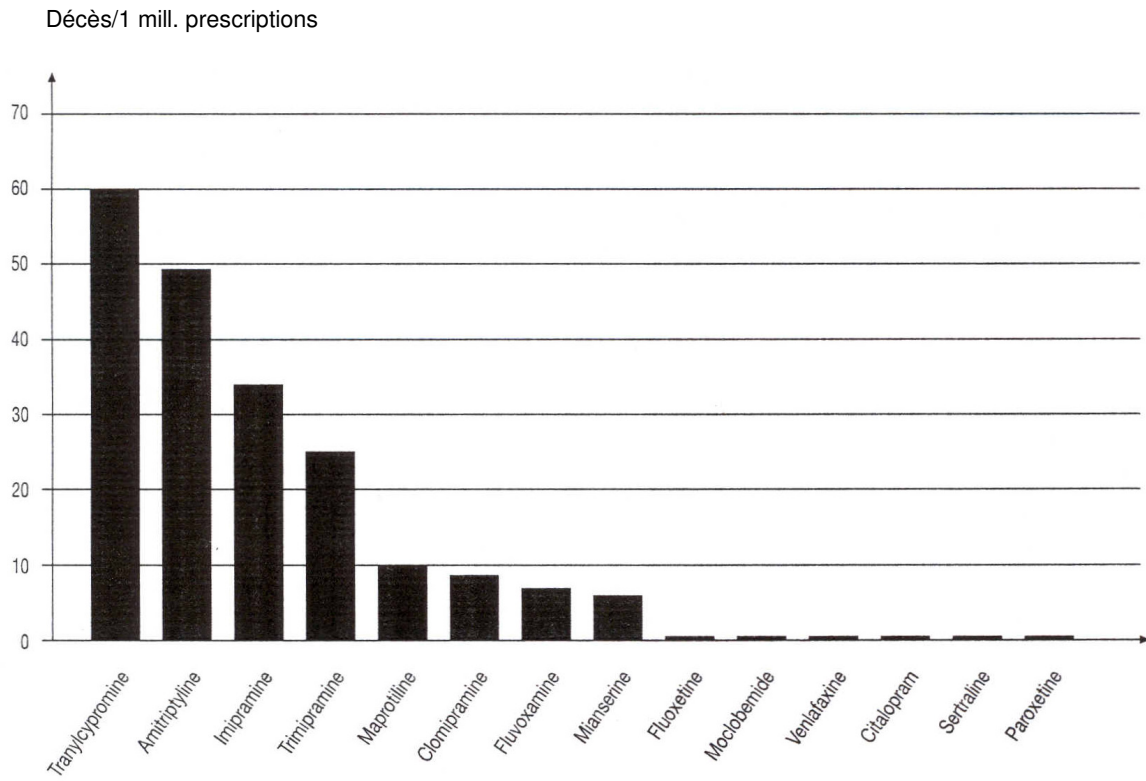
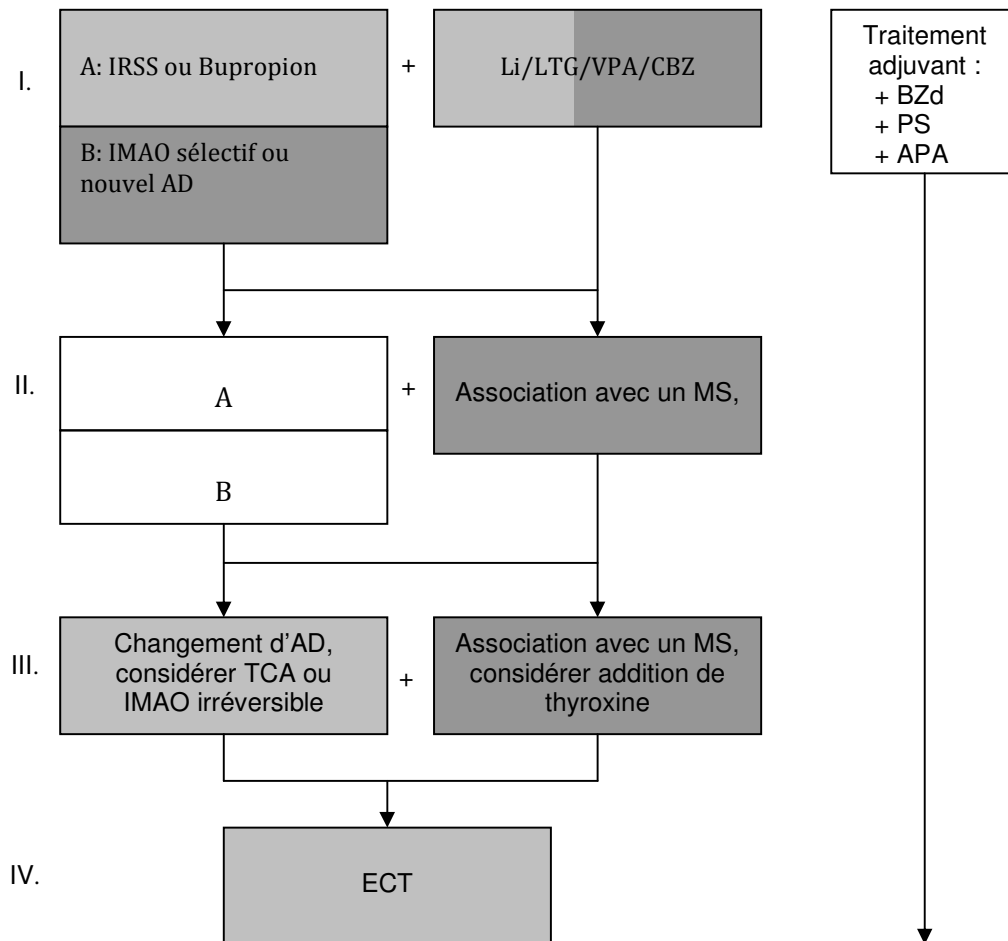


Figure 3. Traitement de la dépression bipolaire

Suggestions d'algorithme de traitement pharmacologique



MS : Stabilisateur de l'humeur
AD : Antidépresseur
TCA : Antidépresseur tricyclique
IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase
Li : Lithium
CBZ : Carbamazépine
VPA : Valproate
LTG : Lamotrigine
IRSS : Inhibiteurs de recapture de la sérotonine
BZD : Benzodiazépines
ECT : Electroconvulsivothérapie
PS : Privation de sommeil
APA : Antipsychotiques atypiques (particulièrement lors de caractéristiques psychotiques)

Niveau de preuve :

Niveau A

Niveau B

Niveau C

Niveau D

References

- Abrams R (1992) *Electroconvulsive therapy*. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford.
- Adli M, Bschor T, Canata B, Döpfmer S, Bauer M (1998) Lithium in der Behandlung der akuten Depression. *Fortschr Neurol Psychiatr* 66: 435-441.
- Akiskal H, Pinto O (1999) The evolving bipolar spectrum. Prototypes I,II,III, and IV. In: *Bipolarity: Beyond classic mania*. Akiskal, H (Guest ed) *The psychiatric clinics of North America* (Bewick, CA, ed), Vol 5, No 3, W.B. Saunders, Philadelphia, pp 517-534.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalauskas K, Rosoff A, Ackerman L (1995) Antidepressant-induced mania and cycle acceleration:a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152:1130-1138.
- Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen W, Keck PE, Frye M, McElroy SL, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Post R (In Press) Impact of antidepressant discontinuation after acute remission from bipolar depression on rates of depressive relapse on one-year follow-up. *Am J Psychiatry*.
- American Psychiatric Association (1994) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 151: 1-36.
- American Psychiatric Association (2002) *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder*. 2 ed. Washington, DC.
- Amsterdam J (1998) Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18: 414-417.
- Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Schweizer E, Beasley C (1998) Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18: 435-440.
- Angst J (1985) Switch from depression to mania--a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 18: 140-154.

Angst J (1995) Epidemiologie du spectre bipolaire. *Encephale* 21: 37-42.

Arieli A, Lepkifker E (1981) The antidepressant effect of lithium. *Curr Dev Psychopharmacol* 6: 165-190.

Baldessarini RJ (2000) A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar Disord* 2: 31-36.

Ballenger JC (1988) The clinical use of carbamazepine in affective disorder. *J Clin Psychiat* 49 (Suppl 4): 13-19.

Ballenger JC, Post RM (1980) Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 137: 782-790.

Barbey JT, Roose SP (1998) SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 15): 42-48.

Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, Geddes JR, Hardy R, Lewis G, Mason JM (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev* CD002791.

Baron M, Gershon ES, Rudy V, Jonas WZ, Buchsbaum M (1975) Lithium carbonate response in depression. Prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 32:1107-1111.

Bauer M, Hellweg R, Baumgartner A (1998) Hochdosierte Thyroxinbehandlung bei therapie- und prophylaxeresistenten Patienten mit affektiven Psychosen. *Nervenarzt* 69: 1019-1022.

Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders (2002a) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorder, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 3: 4-43.

Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders (2002b) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 3: 69-86.

Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, Geretsegger C, Hebenstreit G, Radmayr E, Stabl M (1989) Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSMIII): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl* 155: 78-83.

Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL (1998) Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 59: 374-379.

Bottlender R, Rudolf D, Strauß A, Möller H-J (1998) Antidepressant associated manifold states in acute treatment of patients with bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248: 296-300.

Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG, Chou JC, Keck PE, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ (2000) A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57: 481-489.

Bunney WE, Murphy DL, Goodwin FK, Borge GF (1972) The "switch process" in manic-depressive illness. I. A systematic study of sequential behavioral changes. *Arch Gen Psychiatry* 27: 295-302.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd G for the Lamictal 602 Study Group (1999a) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60: 79-88.

Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD (1999b) Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 9 (Suppl 4): 109-112.

Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF (1989) A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4: 313-322.

Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E (1999) Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 86: 267-270.

Coryell W, Endicott J, Keller M (1992) Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 49: 126-131.

Fogelson DL, Bystritsky A, Pasnau R (1992) Bupropion in the treatment of bipolar disorders: the same old story? *J Clin Psychiatry* 53: 443-446.

Frey R, Schreinzer D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S (2000) Suicide by antidepressant intoxication at autopsy in Vienna between 1991-1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* 10: 133-142.

Furukawa TA, Streiner DL, Young LT (2002) Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* CD001026.

Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J (2000) SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD001851.

Ghaemi N, Sachs G, Goodwin FK (2000a) What is to be done ? Controversies in the Diagnosis and Treatment of Manic-depressive Illness. *World J Biol Psychiatry* 2: 65-74.

Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK (2000b) Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 61: 804-808.

Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE (2001) Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 158: 1265-1270.

Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE (1972) Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 129: 44-47.

Grunze H, Walden J, Dittmann S, Berger M, Bergmann A, Bräunig P, Dose M, Emrich HE, Gastpar M, Greil W, Möller H-J, Uebelhack R (2002) Psychopharmakotherapie Bipolarer Affektiver Erkrankungen. *Nervenarzt* 73: 4-17.

Haykal RF, Akiskal HS (1990) Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. *J Clin Psychiatry* 51: 450-455.

Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P (1991) Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 148: 910-916.

Kalin NH (1996) Management of the depressive component of bipolar disorder. *Depress Anxiety* 4: 190-198.

Kasper S, Haushofer M, Zapotoczky HG, Aschauer H, Wolf R, Hinterhuber H, Bonelli M, Wuschitz A (2000) Konsensus Statement: Diagnostik und Therapie der bipolaren Störung. *Neuropsychiatrie* 13: 100-108.

Kasper S, Agren H, Bourgeois ML, Cassano GB, Chengappa KN, Cookson J, Elgie R, Goodwin G, Marneros A, Mendlewicz J, Montgomery S, Morselli PL, Sacchetti E, Sachs G, Suppes T, van Gent EM, Vieta E, Yamawaki S, Yatham LN (2002a) The BEAM panel. Clinical overview-Module 2: Recognizing bipolar disorder. Complete Medical Communications (CMC), Macclesfield, UK.

Kasper S, Agren H, Bourgeois ML, Cassano GB, Chengappa KN, Cookson J, Elgie R, Goodwin G, Marneros A, Mendlewicz J, Montgomery S, Morselli PL, Sacchetti E, Sachs G, Suppes T, van Gent EM, Vieta E, Yamawaki S, Yatham LN (2002b) The BEAM panel. Treating and managing bipolar disorder. A guide for patients. Complete Medical Communications (CMC), Macclesfield, UK.

Kelsoe JR, Sadovnick AD, Kristbjarnarson H, Bergesch P, Mroczkowski-Parker Z, Drennan M, Rapaport MH, Flodman P, Spence MA, Remick RA (1996) Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *Am J Med Genet* 67: 533-540.

Lader MH (1996) Tolerability and safety: essentials in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 57 (Suppl 2): 39-44.

Lambert PA (1984) Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). In: Emrich HE, Okuma T, Müller AA (eds) *Anticonvulsants in affective disorders*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Oxford, Princeton: pp 33-44.

Lehman AF, Steinwachs DM (1998) Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 24: 1-10. Lewis JL, Winokur G (1982) The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiatry* 39: 303-306.

Maj M, Pirozzi R, Kemali D (1991) Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 48: 772.

Matkowski K, Rybakowski J (1992) Karbamazepina w leczeniu chorób depresyjnych. *Psychiatr Pol* 26: 251-258.

McConville BJ, Chaney RO, Browne KL, Friedman L, Cottingham E, Nelson D (1998) Newer antidepressants. Beyond selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Pediatr Clin North Am* 45: 1157-1171.

Mendels J, Secunda SK, Dyson WL (1972) A controlled study of the antidepressant effects of lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 26: 154-157.

Miklowitz DJ, Frank E, George EL (1996) New psychosocial treatments for the outpatient management of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 32: 613-621.

Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S, Nemeroff C, Swann A, Zajecka J (2000) Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord* 59 (Suppl): 39-56.

Möller H-J, Grunze H (2000) Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250: 57-68.

Möller HJ, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J (2001) Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *J Affect Disord* 67: 141-146.

Nelson JC (1998a) Overcoming treatment resistance in depression. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 16): 13-19.

Nelson JC (1998b) Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 15): 35-41.

Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD (2001) Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158: 906-912.

Neumann J, Seidel K, Wunderlich H-P (1984) Comparative studies of the effect of carbamazepine and trimipramine in depression. In: Emrich HM, Okuma T, Müller AA (eds) *Anticonvulsants in affective disorders*. Elsevier Science, Amsterdam, pp 160-166.

Nolen W, Bloemkolk D (2000) Treatment of bipolar depression, a review of the literature and a suggestion for an algorithm. *Neuropsychobiology* 42 (Suppl 1): 11-17.

Peet M (1994) Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 164:549-550.

Perry PJ (1996) Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 39: 1-6.

Pietzcker A, Gebhardt R (1983) Depressive syndromes and scales in the AMDP-system. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 310: 65-84.

Post R, Leverich G, Nolen W, Kupka R, Altshuler L, Frye M, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Grunze H, Walden J (In Press) A reevaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: Data from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Bipolar disorders*.

Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV (1981) Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 38: 902-907.

Riemann D, Voderholzer U, Berger M (2002) Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression. *Neuropsychobiology* 45 (Suppl 1): 13-19.

Rothschild AJ, Bates KS, Boehringer KL, Syed A (1999) Olanzapine response in psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 60: 116-118.

Sachs GS (1996) Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *J Clin Psychopharmacol* 16: 32S-47S.

Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF (1994) A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 55: 391-393.

Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP (2000) The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med Spec Report* 1-104.

Schou M (1997) Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54: 9-13.

Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J (1999) Developing guidelines. *BMJ* 318: 593-596.

Shelton RC (1999) Mood-stabilizing drugs in depression. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 5): 37-40.

Simpson SG, Jamison KR (1999) The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 2): 53-56.

Small JG (1990) Anticonvulsants in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 26: 25-36.

Souza FG, Goodwin GM (1991) Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 158: 666-675.

Stromgren LS, Boller S (1985) Carbamazepine in treatment and prophylaxis of manic-depressive disorder. *Psychiatr Dev* 3: 349-367.

Thies-Flechtner K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W (1996) Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 29: 103-107.

Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD,

Breier A (2000) Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 57:841-849.

van Calker D, Berger M (2000) Affektive Erkrankungen. Richtlinienentwurf der DGPPN. Steinkopff, Darmstadt.

Vieta E, Martínez-Arán A, Colom F, Benabarre A, Reinares M, Gastó C (2000) Treatment of bipolar depression: paroxetine vs. venlafaxine. *Int J Neuropsychopharmacol* 3 (Suppl 1): 336-337.

Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, Fernandez A, Colom F, Martinez-Aran A, Torrent C (2001a) Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 62: 818-825.

Vieta E, Reinares M, Corbella B, Benabarre A, Gilaberte I, Colom F, Martinez-Aran A, Gasto C, Tohen M (2001b) Olanzapine as longterm adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 21: 469-473.

Waldman ID, Robinson BF, Feigon SA (1997) Linkage disequilibrium between the dopamine transporter gene (DAT1) and bipolar disorder: extending the transmission disequilibrium test (TDT) to examine genetic heterogeneity. *Genet Epidemiol* 14: 699-704.

Wehr TA, Goodwin FK (1987) Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 144:1403-1411.

Weissman MM (1997) Interpersonal psychotherapy: current status. *Keio J Med* 46: 105-110.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen

H, Yeh EK (1996) Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276: 293-299.

Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA (2001) Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord* 67: 207-212.

Yaroslavsky Y, Grisar N, Chudakov B, Belmaker RH (1999) Is TMS therapeutic in mania as well as in depression? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl 51)*: 299-303.

Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I (2000) Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157: 124-126.

Zaretsky AE, Segal ZV, Gemar M (1999) Cognitive therapy for bipolar depression: a pilot study. *Can J Psychiatry* 44: 491-494.

Zornberg GL, Pope HG (1993) Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 13:397-408.

