



# ***Hagop AKISKAL : l'Ami, l'Erudit, le Maître***

**Dr Elie-G. HANTOUCHE  
Pr Jawaher MASMOUTI**

***Conférence SFAX- 23 Octobre 2021***

# Hagop Akiskal



**1944 - 2021†**

(20 Janvier)

# Akiskal & Koukopoulos



# Rencontre avec Hagop: 1985, année spéciale

- 1985 : venue en France pour terminer mon Internat après le décès de mon père
- Syndrome Guillain-Barré sévère suites au vaccin de la fièvre jaune, sept 1985 – 3 mois soins intensifs et 3 mois de rééducation
- Un mois avant le GB, première rencontre avec Hagop Akiskal : Contacts réguliers avec une amie commune pour avoir de mes nouvelles
- Deuxième rencontre en 1987 : Hagop, invité spécial d'un Congrès à Paris, où il donne une conférence qui a pris date pour la suite de l'aventure



## **Colloque International**

**“Les Etats  
Dépressifs:  
Vers une  
révision des  
Concepts”**

**(Paris, 1987)**

**avec Professeur Pichot (Président)**

# Première apparition du “Spectre Bipolaire” dans la littérature scientifique

Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, Khani MK.

## **Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group.**

Am J Psychiatry. 1977 Nov;134(11):1227-33.

### **Abstract**

The authors identified 46 cyclothymic probands from a random pool of 500 psychiatric outpatients and prospectively followed them over a 2-3 year period. They used 50 bipolar patients with a definite history of mania and 50 patients with personality disorders as control groups. Although 66% of the cyclothymic outpatients had previously received the diagnosis of hysteria or sociopathy, their pedigrees were similar to those seen in classical bipolar manic-depressive illness; furthermore, 44% of the cyclothymic group experienced brief hypomanic episodes while taking tricyclic drugs, and 35% developed full-blown hypomanic, manic, or depressive episodes during drug-free follow-up. The authors conclude that these findings provide evidence for a cyclothymic-bipolar spectrum.

## Evidence for the Cyclothymia-Bipolar Spectrum Connection

- Early-onset biphasic mini-cycles
- Family history of bipolar disorder & **suicide**
- Antidepressants → hypo-mania (44%)
- Prospective follow-up:
  - Mania (6%)
  - Hypomania (16%)
  - Depression (26%)
- **Lithium response** (over 9 months)

## Clinical Presentations of Cyclothymia

<b>n=46</b>	<b>Percent</b>
<b>Repeated romantic failure</b>	<b>100</b>
<b>Episodic promiscuity</b>	<b>40</b>
<b>Financial extravagance</b>	<b>75</b>
<b>Uneven at work (school)</b>	<b>75</b>
<b>Changing line of work</b>	<b>50</b>
<b>Dilettantism</b>	<b>50</b>
<b>Geographic instability</b>	<b>50</b>
<b>Polysubstance abuse</b>	<b>50</b>
<b>Joining cults</b>	<b>25</b>

Akiskal, et al. *Am J Psychiatry*. 1977.



# Historical review of Cyclothymia

1862	Marcé	Prevalence of « <i>bipolar like</i> » personality
1877	Hecker	Introduction of the term Cyclothymia
1882	Kahlbaum	Separation from <i>Vesania Typica Circularis</i>
1898	Hecker	Cyclothymia as a circular disorder of emotion sensitivity
1906	Willmanns	<b>Cyclothymia = soft forms of MD Insanity</b>
1908	Deny	First French paper as “special psychic constitution”
	Kraepelin	Cyclothymia as a predisposition (basic state)
1936	Kretschmer	Continuum with Manic Depressive Psychosis
1958	Schneider	All mood disorders belong to Cyclothymia
60-70's		Cyclothymia neglected by “BP-UP dichotomy”
1977	Akiskal (100 years after Hecker)	First modern paper on Cyclothymia as temperament and variant of bipolar disorders



**Addressing the APA on the bipolar spectrum  
(Paula Clayton chair,  
David Dunner co-panelist), New York, 1983**

# NIMH New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU)

PSYCHOPHARMACOLOGY BULLETIN

Vol. 23, No. 1, 1987

## Criteria for the "Soft" Bipolar Spectrum: Treatment Implications

Hagop S. Akiskal, M.D.,<sup>1</sup> and  
Gopinath Mallya, M.D.<sup>2</sup>

(American Psychiatric Association 1980)—is statistically inaccurate: They constitute a large share of outpatient affective illness, often unrecognized, poorly researched, and typically mismanaged. It is the purpose of this paper to discuss the potentially adverse effects of the traditional (tricyclic) antidepressants (TCAs) on the course of these soft bipolar disorders.

### Defining the Soft Bipolar Spectrum

#### Introduction

In the second century A.D., Aretaeus of Cappadocia observed the connection between melancholia and mania. This insight does not seem to have made much impact on medicine until this century when Kraepelin (1921) introduced the concept of circular or manic-depressive insanity into psychiatric nosology. This con-

Figure 1 is a diagrammatic representation of the soft bipolar spectrum. This spectrum is characterized by a recurrent tendency to hypomanic excursions (shown in open rectangles) which, when coupled with depressive periods (shown in gray rectangles) of varying duration and severity, give rise to the various subtypes of the spectrum. These conditions, which are typically of mild to moderate severity, rarely lead to hospitali-

# « Mood Clinic » à l'Université de Tennessee



# THE WALL STREET JOURNAL.

Vol LXII NO28, 1983

Rockville, Md – Dr. Akiskal, Director of the University of Tennessee **Mood Clinic**, in an interview said: “We’ve treated thousands of patients and we see no suicides.” He credited the success to pharmacotherapy with antidepressants and lithium, social interventions, and what he termed “practical psychotherapy.” He further suggested that **the clinic created an ambiance of optimism in the prevention of mood episodes as well as that of interpersonal crises.**

## Initial Observations Suggesting a Broad Bipolar Spectrum\*

- **1977:** 2 day-threshold of hypomania in cyclothymia
- **1978:** 22% of anxious-neurotic depressions followed prospectively developed hypo-/ mania
- **1983:** BP family history as specific predictor of « antidepressant-induced » hypomania (BP-III)
- **1985:** 80% of affectively ill offspring of BP-I are not manic
- **1987:** Hyperthymic depression linked with BP family history (BP-IV)

\*Memphis Mood Clinic

Volume 73, issues 1-2

January 2003

ISSN 0165-0327  
73 (1-2) 1-210 (2003)

JOURNAL OF  
AFFECTIVE  
DISORDERS

Special Issue

Validating the Bipolar Spectrum

Edited by  
H.S. Akiskal

ELSEVIER



---

---

PSYCHIATRIC  
CLINICS OF  
NORTH AMERICA

---

---

Psychiatr Clin N Am 25 (2002) xi–xiii

## Preface

# Spectrum concepts in major mental disorders



Jack D. Maser, PhD



Hagop S. Akiskal, MD

*Guest Editors*



# Proposed Bipolar Spectrum Overlapping Clinical Subtypes\*

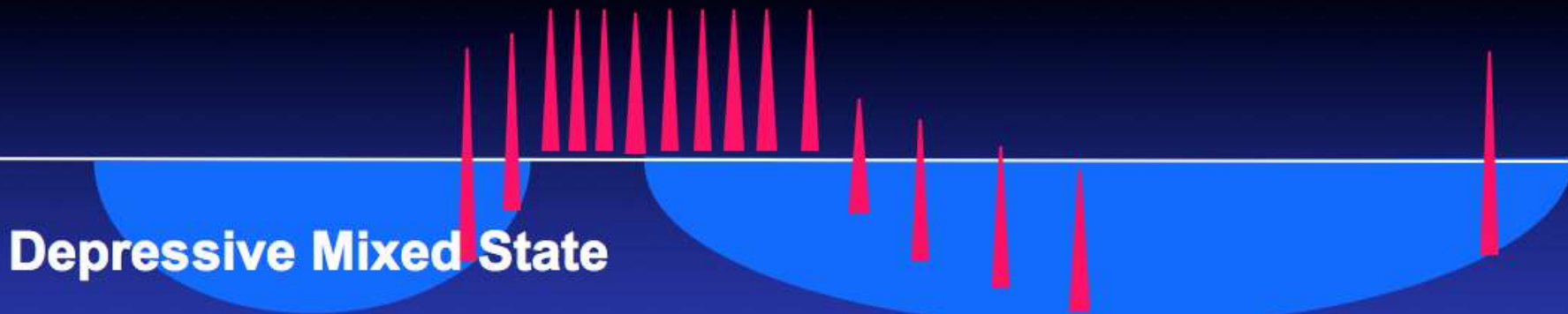
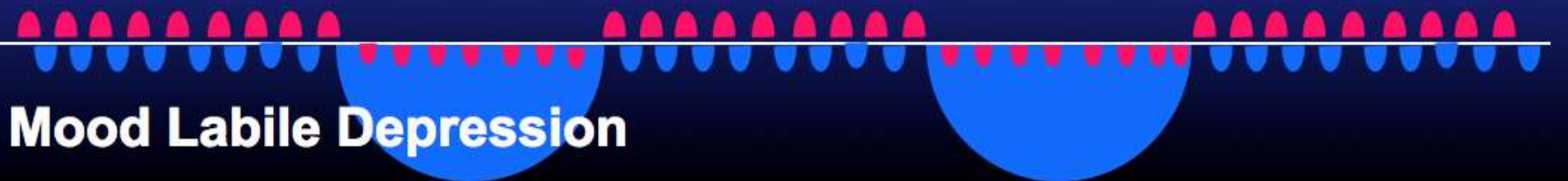
---

- Bipolar ½ – Schizobipolar
- Bipolar I – Manic Depression
- Bipolar I ½ – Protracted Hypomania
- Bipolar II – Hypomanic Episode
- Bipolar II ½ – Cyclothymic Depression
- Bipolar III – Antidepressant “Induced”
- Bipolar III ½ – Stimulant “Induced”
- Bipolar IV – Hyperthymic Depression

---

\*Modified from Akiskal & Pinto (PCNA, 1999)

# Complex Patterns of “Bipolar II”



# **“The Rule of 3” (or Excesses), Hinting at Soft Bipolarity in a Clinically Depressed Individual**

- **$\geq 3$  depressive episodes**
- **$\geq 3$  failed antidepressant trials**
- **$\geq 3$  failed marriages**
- **$\geq 3$  distinct professions**
- **$\geq 3$  classes of substance abuse/alcohol**
- **$\geq 3$  relatives with affective illness**

## Les triades évocatrices de bipolarité atténuée

(selon Akiskal, JAD, 2005)

- $\geq 3$  épisodes dépressifs
- $\geq 3$  diagnostics antérieurs : hystérie, psychopathie ou borderline
- $\geq 3$  médecins consultés
- $\geq 3$  mariages échoués
- $\geq 3$  antidépresseurs sans résultats
- $\geq 3$  professions différentes
- $\geq 3$  parents de premier rang présentant un trouble de l'humeur
- $\geq 3$  générations avec une histoire familiale positive
- **Éminence dans  $\geq 3$  domaines dans la famille\***
- **$\geq 3$  traits « labilité émotionnelle » + « hyperactivité » + « rêve diurne »\***
- $\geq 3$  indices « rouge » (cravatte, voiture, ceinture, sac...)
- $\geq 3$  abus de substances (alcool, cocaïne, cannabis...)
- $\geq 3$  comportements avec trouble de contrôle des impulsions (jeu pathologique, achats excessifs, voiture de course, parachutisme...)
- D rague simultanée de  $\geq 3$  individus
- Parler couramment  $\geq 3$  langues (pour les citoyens nés aux USA !)

*\* indice en faveur des liens entre la créativité et la bipolarité atténuée*

# **Aventure d'Elie avec Hagop en France et Ailleurs**

---

- **Diffusion de ses idées : 60 conférences en France (1991-94)**
- **Synthèse à travers un symposium 1995 à Paris / Lancement des études EPIDEP-EPIMAN**
- **Série de Conférences en France avec des experts internationaux avec Koukopoulos, Perugi, Karam Calabrese, Swann, Kelsoe... & majorité des Professeurs de psychiatrie en France**
- **Participation active dans les congrès IRBD entre 2003-2015**

# Conférence d'Inauguration du International Mood Center UCSD - San Diego 1995



## Conférences à Paris



**Symposium sur TOC avec Sweedo, March et Perugi**



**Symposium sur Bipolarité 1996 avec Calabrese, Loo, Lempérière, Olié, Bourgeois, Sechter, Hardy & Levy**



**Symposium International sur la Bipolarité à paris, 2000**





# Burning Issues in Psychiatry 27-28 October 2011, Beirut, Lebanon

Co Chairs: Prof E Karam (LEB) & Dr E Hantouche (F)



## Jean Delay Lecture: From Dysthymia to the Bipolar Spectrum



## The bipolar spectrum in the land of the Pharaoh



## Bipolarity: A Broad Spectrum (Spectra?) in search of Treatment





# Conférence *Burning Issues in Psychiatry* Beyrouth – 2011 (chair Elie Karam)



Hagop recevant la médaille de mérite national de la santé (premier degré)  
décernée par le Président de la République Libanaise

**Committee:**

JF Allilaire  
JM Azorin  
M Bougeois  
D Sechter

**Statistics:**  
S Lancrenon

**Coordinator:**  
E Hantouche

**Advisor:**  
H Akiskal

**Sponsor:**  
Sanofi-  
Synthélabo

> **Fifty**  
**psychiatrists**  
> **500 MDD**  
**patients**

**French**  
**15-site**  
**EPIDEP Study**  
**(1993 - )**

**BP II 20% rate at index interview doubled at the next interview in 1 month**



## Validating the Soft Bipolar Spectrum in the French National **EPIDEP** Study: the Prominence of BP-II 1/2\*

Early onset, complex temperament structure (CT, DT, IT), high mood instability, rapid switching, irritable “dark” hypomania, and **suicidality** emerged as the most prevalent and severe expression of the bipolar spectrum (33%).

Aren't these patients “borderline”?

Yes, they are borderline manic-depressive!



**Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of a common cyclothymic diathesis?**

**Perugi G, Fornaro M, Akiskal HS.**

World Psychiatry. 2011 Feb;10(1):45-51.

# How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania?

- **Early onset**
- **Intra-depressive irritable hypomania**
- **Atypical features**
- **Recurrent depression (>4)**
- **Bipolar family loading**

# Mixity and subtle expressions of bipolarity

- ❖ Agitated Depression
- ❖ Stimulant use during depression
  - ❖ Hostile depression
- ❖ Juvenile delinquency in a depressive
  - ❖ **Crime of passion**
- ❖ Severe premenstrual dysphoria
- ❖ Unrelenting anxiety during depression
  - ❖ SSRI sexual disinhibition
  - ❖ Extreme diurnality

# Ways to be Mixed

---

- DSM-IV: MDE + syndromal mania
- DSM-5: MDE + non-overlapping manic sxS
- Bipolarity specifier: MDE + manic symptoms (irrespective of overlap) with short duration
- Koukopoulos mixed depression: MDE + agitation/irritability/mood lability  $\pm$  manic sxS
- Temperament: Modifier of MDEs (hyperthymic / irritable / cyclothymic)

# La Primauté de la Manie et ses Equivalents dans les Troubles de l'Humeur

---

- Reconsidération des Etats Mixtes
  - Tempéraments
    - Hyperthymique, Dépressif, Irritable
  - Définition Large de la Manie
    - Incluant anxiété, tension intérieure, excitation psychique et agitation



Volume 85, March, 2005

Journal of **Affective**  
**Disorders**

**Special Issue:**

**TEMPS: Temperament Evaluation of  
Memphis, Pisa, Paris and San Diego**

**Edited by: H.S. Akiskal and K. Akiskal**

# TEMPS-A Validated >12 languages\*

- **M**emphis – **M**ood Clinic, family practice
- **I**taly (**P**isa, Rome & Cagliari) – students
- **P**aris – **n**ational sample depressives
- **S**an Diego – genetic study sample
- **G**ermany – university students
- **J**apan – company employees
- **T**urkey – university faculty/employees
- **L**ebanon – **e**pidemiologic sample
- **H**ungary – **e**pidemiologic sample
- **A**rgentina – general population
- **P**ortugal – university students
- **P**oland – university students

\* (Translated >25 languages)

# Evaluation des Tempéraments Affectifs (Questionnaire TEMPS-A)

- version française 1994

- premières validations dans les études

EPIDEP/EPIMAN

- première publication

*Hantouche & Akiskal Encéphale 1997 (XXIII:27-34)*

# Rôle Fondamental des Tempéraments dans les Troubles de l'Humeur

- Indices de Bipolarité
- Facteurs de risque (interface entre vulnérabilité, stress et épisodes)
- Stages précoces du trouble BP
- Déterminants majeurs de la Dichotomie Intra-Bipolaire :  
“*Episodique*” vs “*Instable*”
- Facteurs influençant les expressions cliniques, l'évolution et la réponse aux traitements



# **Regard Révolutionnaire sur les Etats Dépressifs et les Troubles Bipolaires**

---

- **Position nosologique de la cyclothymie et les dépressions atténuées chroniques (manifestations embryonnaires de la bipolarité)**
- **Introduction du concept « Spectre Bipolaire » qui va influencer le DSM-III avec la séparation « Bipolarité typique » versus « Cyclothymie »**
- **Lecture complètement différente des Etats Mixtes**
- **Rôle fondamental des Tempéraments Affectifs**

# Hagop Akiskal : un géant international de la santé mentale / troubles de l'humeur

- Erudit qui a brillé par sa capacité d'allier la recherche, l'intuition, le penchant littéraire, l'éloquence, la persévérance, la générosité, l'universalisme, le travail minutieux et la créativité

*« j'ai hérité le goût littéraire et médical de ma mère et les traits de précision de la physique et des mathématiques de mon père »*

- Dans le monde de la bipolarité, il y a un **« avant »** et un **« après »** Hagop Akiskal

## Première Séance

9h - 10h45

**Modérateurs : Pr Wahid MELKI ; Dr Hsan ATI ; Dr Bochra BEN MOHAMED**

1. Dr Elie HANTOUCHE : « Akiskal, l'Ami, l'Erudit et le Maître ».
  2. Pr Mejda CHEOUR : « La Réhabilitation des Tempéraments Affectifs au sein des Troubles Bipolaires ».
- 10h45 - 11h15 : Pause café.

## Deuxième Séance

11h15 - 13h30

**Modérateurs : Pr Abdelaziz OUMAYA ; Pr Asma BOUDEN; Pr Rym GACHEM**

1. Pr Jawaher MASMUDI : « La Naissance et l'Évolution du Spectre Élargi de la Bipolarité »
  2. Dr Anouar MECHRI: « Les Dépressions Bipolaires »
  3. Pr Raja LABBANE:« Le Potentiel de Créativité chez les Bipolaires »
- 13h30 - 15h : Déjeuner.

## Troisième Séance

15h - 17h

**Modérateurs : Pr Lotfi GAHA ; Pr Jihene ALOULOU ; Pr Lazhar ZARROUK**

1. Pr. Ag Yosra ZGUEB ; Pr. Ag Uta OUALI : « La Validité de l'Entité Personnalité Limite : Diagnostic Limite avec la Cyclothymie ».
2. Dr Taieb GHODHBANE : « Les États Mixtes selon Akiskal : Critères au-delà du DSM-5 »