

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Recommandations pour le traitement biologique des troubles bipolaires

Chapitre III : traitement de maintenance

Heinz Grunze¹, Siegfried Kasper², Guy Goodwin³, Charles Bowden⁴, Hans-Jürgen Möller¹, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders⁵

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 Dept. of Psychiatry, Univ. of Texas Health Science Center, San Antonio, USA

5 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)

Hagop Akiskal (USA), Herve Allain (France), José Ayuso-Gutiérrez (Spain), David Baldwin (United Kingdom), Per 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 C. Cookson (United Kingdom), Delcir da Costa (Brasil), Mihai D. George (Romania), Frank Goodwin (USA), Gerado Heinze (Mexico), Teruhiko Higuchi (Japan), Robert M. Hirschfeld (USA), Cyril Hoeschl (Czech Republik), Edith Holsboer-Trachsler (Switzerland), Kay Jamison (USA), Cornelius Katona (United Kingdom), Martin B. Keller (USA), Parmanand Kulhara (India), David J. Kupfer (USA), Yves Lecrubier (France), Brian Leonard (Ireland), Rasmus W. 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 S. Paykel (United Kingdom), Michael Philipp (Germany), Robert Post (USA), Stanislaw Puzynski (Poland), Zoltan Rihmer (Hungary), Janusz K. Rybakowski (Poland), Per Vestergaard (Denmark), Eduard Vieta (Spain), Jörg Walden (Germany), Peter C. Whybrow (USA), Kazuo Yamada (Japan)

Publié dans *World J Biol Psychiatry* (2004) 5, 120 – 135

Traduction française : C. Spadone, CHU Saint-Louis (AP-HP), Paris
Mail : christian.spadone@sls.ap-hp.fr

Résumé

De la même manière que les recommandations précédentes de cette série, ces recommandations pratiques concernant le traitement pharmacologique de maintenance du trouble 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 maintenance. 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 ; maintenance ; prévention ; recommandations fondées sur des niveaux de preuves ; pharmacothérapie ; antipsychotiques ; stabilisateur de l'humeur; électroconvulsivothérapie

1 - Introduction

Les parties I et II des recommandations de la WFSBP pour le traitement biologique des troubles bipolaires (Grunze et al, 2002a ; Grunze et al, 2003) concernait le traitement aigu de la manie et de la dépression bipolaire. Bien qu'il soit très important de contrôler ces manifestations aiguës de la maladie d'une manière aussi rapide et efficace que possible, le point-clé du traitement des troubles bipolaires est un traitement de maintenance efficace. Depuis les observations de Kraepelin (1921), plusieurs études observationnelles à long terme ont démontré que la durée des intervalles libres tendait à décroître nettement au fur et à mesure des épisodes (Zis et al. 1980 ; Angst 1981 ; Roy-Birne et al. 1985 ; Kessing 1998). Les objectifs centraux du traitement à long terme sont la prévention de nouveaux épisodes cliniquement significatifs, et le maintien d'une rémission complète sans symptômes subsyndromiques. Les symptômes subsyndromiques et la chronicité contribuent de façon significative au handicap à long terme des patients (Coryell et al. 1993 ; Angst and Preisig 1995a, b) et ont donc également un fort impact socio-économique (Begley et al. 2001). Alors qu'il peut être exagérément optimiste de rechercher un agent stabilisateur de l'humeur unique qui serait suffisamment efficace sur tous les symptômes du trouble bipolaire, une combinaison fondée sur les preuves et adaptée de deux molécules ou plus pourrait de plus en plus devenir la stratégie thérapeutique de choix (Post et al. 1996 ; Frye et al. 2000). Malheureusement, les données contrôlées sur les différentes stratégies d'association de traitements sont encore très limitées. L'association de traitement repose sur des choix informés de molécules, leurs propriétés étant généralement établies seulement en monothérapie. Nous allons donc dans ce chapitre nous centrer essentiellement sur les preuves publiées pour des molécules prises individuellement, telles qu'elles sont confirmées par des essais contrôlés ou des études naturalistiques à grande échelle. Lorsque des données sont disponibles, les stratégies de combinaison de traitements seront prises en compte.

2 - Méthodes

Une description détaillée de la méthodologie utilisée se trouve dans les recommandations précédemment publiées sur la dépression bipolaire (Grunze et al. 2002a). En bref, la WFSBP a mis en place une task force sur le traitement biologique des troubles affectifs bipolaires incluant 55 membres, avec un comité comportant un chairman, deux co-chairmans et un secrétaire. Une première version de ces recommandations a été établie par le comité et adressée aux 55 membres pour recueillir leurs commentaires, ajouts et corrections. Une seconde version a été établie en incluant les proposition des membres. Afin de s'assurer que ces

recommandations sont aussi actuelles que possibles, une seconde interrogation sur MEDLINE et une recherche dans les publications de résumés des conférences internationales essentielles ont été réalisées, afin d'inclure les dernières informations sur les stratégies thérapeutiques jusqu'en janvier 2004. De plus, d'autres avis d'experts et recommandations récemment publiés ont été recueillis pour obtenir des références complémentaires, comme par exemple les recommandations autrichiennes (Kasper et al. 2003), allemandes (Grunze et al. 2002b), des USA (Zarin et al. 2002), britanniques (Goodwin 2003), danoises (Licht et al. 2003), australiennes et néozélandaises (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder, 2004). La version finale de ces recommandations de la WFSBP a essayé d'inclure les apports de tous les membres de la task force, bien que des domaines d'incertitude ou d'accentuation différente puissent subsister.

Pour établir les différents niveaux de preuve de chacune des recommandations thérapeutiques spécifiques, une version modifiée des recommandations thérapeutiques établies par la *Schizophrenia Patient Outcome Research Team* (PORT) (Lehman et Steinwachs, 1998) a été utilisée dans ces recommandations, de façon similaire aux chapitres précédents sur le traitement aigu. Quatre niveaux de preuve ont été établis :

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.

Le trouble bipolaire de type I classique est un trouble sévère, souvent psychotique et généralement intermittent. La plupart des données existantes concernent les patients bipolaires de type I. Néanmoins durant les dernières années, une meilleure reconnaissance des états d'élévation thymique moins sévères a étendu notre définition des troubles bipolaires pour inclure une large variation de cas plus modérés mais encore cliniquement significatifs. Ce spectre bipolaire représente également un enjeu pour le traitement de maintenance. Les modes évolutifs suivants de la maladie seront ici envisagés :

- Trouble bipolaire de type I sans cycles rapides
- Trouble bipolaire de type I avec cycles rapides
- Trouble bipolaire de type II sans cycles rapides
- Trouble bipolaire de type II avec cycles rapides

- Trouble schizo-affectif, de type bipolaire

Ces catégories sont controversées. Cependant, en dépit d'une appartenance au même spectre, l'évolution longitudinale des troubles bipolaires de type I et de type II diffère suffisamment pour justifier une séparation en entités distinctes (Judd et al. 2003) ; et bien qu'il devienne clair que définir les cycles rapides comme une catégorie séparée est jusqu'à un certain point artificiel (Kupka et al. 2003, 2004), ceci est pourtant appliqué régulièrement dans les essais de traitement préventif. Il a également été décidé d'inclure les troubles schizo-affectifs dans ces recommandations, car ils pourraient avoir plus de points communs avec les troubles bipolaires qu'avec les troubles schizophréniques en ce qui concerne le traitement de maintenance (Marneros 2001). Néanmoins, ces catégorisations simplistes ne peuvent rendre justice à la complexité clinique du traitement des troubles bipolaires. Lors du choix du traitement stabilisateur de l'humeur ou d'un autre traitement de maintenance de première intention, des caractéristiques telles que celles proposées ci-après devraient également être prises en compte:

- Prédominance des épisodes maniaques ou hypomaniaques sur les épisodes dépressifs durant le cours de la maladie
- Sévérité des épisodes
- Symptômes psychotiques associés, et nombre d'épisodes concernés
- Lien des épisodes précédents avec un traitement antidépresseur concomitant, ou avec un usage ou un mésusage de psycho-stimulants
- Acceptabilité à long terme du médicament considéré
- Préférences du patient

Le terme de stabilisateur de l'humeur nécessite des éclaircissements. Il n'existe pas de molécule qui à elle seule montre une bonne efficacité de manière égale pour toutes les altérations de l'humeur du spectre bipolaire. Suivant les suggestions de Ketter et Calabrese (2002), nous avons incli ici dans les stabilisateurs de l'humeur les médicaments qui agissent préférentiellement sur les rechutes, et qui les préviennent, d'un pôle seulement de la maladie (par exemple manie ou dépression, sans effet néfaste sur l'autre pôle).

Il faut attirer l'attention sur la durée des essais cliniques. Les études se conformant à de stricts critères scientifiques ne durent habituellement pas plus de 12 à 18 mois. Il est donc jusqu'à un certain point problématique de revendiquer des propriétés prophylactiques, plutôt que des propriétés de maintenance en subaigu, pour des produits comme l'olanzapine ou la lamotrigine.

Une limitation supplémentaire de ces recommandations internationales tient au fait que le lecteur doit prendre en considération dans sa pratique clinique personnelle le fait que tous les produits ne sont pas autorisés et distribués dans tous les pays.

3 – Trouble bipolaire I sans cycle rapide

Les recommandations pour le trouble bipolaire I sans cycle rapide sont celles qui sont le plus fondées sur des preuves, puisque, jusqu'à récemment, les études de maintenances n'étaient conduites que dans ce type de maladie.

Lithium

L'efficacité prophylactique du lithium a été reconnue dès les années 1960 et le début des années 1970 (Baastrup et Schou 1967 ; Prien et al 1973a) ; pour des revues récentes, voir Goodwin (2002) et Müller-Oerlinghausen et al (2002). Malheureusement, l'effet prophylactique a probablement été surestimé, particulièrement dans les essais dans lesquels les patients répondeurs étaient à nouveau randomisés du lithium vers le placebo, en raison de l'effet de "discontinuation" du lithium. Une méta-analyse réalisée selon la méthode Cochrane, et contrôlant les études de sevrage, a identifié un total de 9 études dans les troubles affectifs unipolaires et bipolaires (Burgess et al. 2001) : l'analyse groupée a indiqué que le lithium est néanmoins efficace dans la prévention de nouveaux épisodes dans les troubles de l'humeur. Bien que certains aspects de la méthodologie des essais les plus anciens puissent être remis en question, leurs conclusions positives ont été confortées récemment de manière indépendante par deux essais randomisés en double aveugle contrôlés contre placebo à grande échelle, où le lithium a été utilisé comme comparateur pour la lamotrigine (Bowden et al. 2003 ; Calabrese et al. 2003a). Une autre étude contrôlée à large échelle récente (Bowden et al. 2000a), dans laquelle le lithium servait de comparateur au valproate et au placebo, n'a pas montré d'efficacité du lithium sur le critère évolutif principal (délai jusqu'à un épisode thymique), en raison d'une conjonction de défauts méthodologiques et d'un manque de puissance. L'analyse secondaire a montré une efficacité du lithium dans la prévention de la manie. Une méta-analyse ultérieure des essais portant seulement sur les bipolaires, incluant 5 essais et au total 770 patients, a montré que le lithium est efficace dans la prévention des nouveaux épisodes dans le trouble bipolaire, tout en étant particulièrement efficace contre les nouveaux épisodes de manie (Geddes et al. 2004). En ce qui concerne les taux sanguins optimaux en traitement de maintenance, Gelenberg et al. (1989) ont trouvé que les taux de rechute étaient plus élevés parmi les patients dont les taux plasmatiques étaient maintenus entre 0.4 et 0.6 mEq/L que parmi les patients dont les taux plasmatiques étaient maintenus entre 0.8 et 1.0 mEq/L. Cependant, des problèmes d'acceptabilité pourraient limiter l'utilisation de posologies élevées de lithium pour des traitements à long terme. Conjointement avec d'autres essais de design correct contre comparateurs (par exemple carbamazépine (Greil et al. 1997b, 1998; Hartong et al. 2003) ou imipramine (Priem et al 1973b), **les preuves d'une efficacité prophylactique du lithium dans le trouble bipolaire I peuvent clairement être considérées comme de niveau A. Il est probablement plus efficace contre les rechutes maniaques que contre les rechutes dépressives, et il pourrait donc être prescrit préférentiellement lorsque le cours évolutif de la maladie est surtout marqué par des épisodes maniaques (et plus probablement lorsque les épisodes maniaques présentent une euphorie classique non compliquée).**

Cependant, en pratique clinique, l'utilité de la prophylaxie par lithium sur l'ensemble du spectre clinique apparaît moindre que celle qui est suggérée par ces essais contrôlés (Dickson et Kendell 1986 ; Harrow et al. 1990 ; Goldberg et al 1996 ; Keck et McElroy 1996 ; Maj et al 1991, 1998). Cet écart entre efficacité et utilité pourrait exister non seulement pour le lithium, mais aussi pour tous les produits utilisés dans le traitement de maintenance. Les cohortes des études cliniques pourraient ne pas être totalement représentatives de la population clinique des troubles bipolaires (Licht et al. 1997), tandis que la comorbidité (Suppes et al. 2001) ou la mauvaise observance (Johnson et McFarland 1996 ; Scott 2002) compliquent le traitement. De

plus, la structure des études cliniques améliore probablement les soins aux patients et l'évolution générale. Il faudrait également prendre en considération des prédicteurs potentiels de réponse favorable au lithium (antécédents familiaux de troubles bipolaires, évolution marquée par des intervalles libres de manie ou de dépression, absence de cycles rapides, absence d'abus de drogue ou d'alcool et, tout particulièrement, bonne observance) pour la recommandation d'un traitement par lithium (Abou-Saleh et Coppen 1986 ; Maj 1992). En cas de réponse partielle au lithium, l'adjonction de faibles doses (400 µg) d'acide folique a été suggéré pour améliorer l'évolution (Coppen et al. 1986). Cependant, cette suggestion demeure un point de controverse au sein de la task force, car sa rigueur scientifique est modeste.

Particulièrement pour le lithium, une augmentation du risque de rechute après arrêt brusque a été décrite (Mander et Loudon 1988), et la réintroduction du lithium pourrait ne pas être toujours efficace (Post et al. 1992; Goodwin 1994). Si l'arrêt est nécessaire, il est fortement recommandé de diminuer lentement un traitement de maintenance par lithium, sur quelques semaines ou même quelques mois (Suppes et al. 1993). Une adhésion informée à la stratégie thérapeutique est clairement nécessaire chez les patients bipolaires, et une psycho-éducation formalisée peut améliorer l'évolution (Colom et al. 2003). Une attention particulière à l'information du patient et à son adhésion devrait être obligatoire pour les patients pressentis pour un traitement prophylactique à long terme.

Médicaments antiépileptiques

Ainsi qu'il a déjà été mentionné, divers médicaments antiépileptiques ont également été étudiés pour le traitement de maintenance du trouble bipolaire I classique.

Lamotrigine

Des guidelines récents ont recommandé la lamotrigine pour le traitement aigu de la dépression bipolaire (Zarin et al. 2002; Calabrese et al. 2004), en dépit de l'absence de preuves non ambiguës dans des études contrôlées (Calabrese et al. 1999b). En revanche, deux études récentes (Bowden et al 2003; Calabrese et al 2003a) ont montré l'efficacité prophylactique de la lamotrigine. Les deux études (réalisées respectivement chez des patients en guérison de manie ou de dépression) ont été menées en double aveugle, dans un plan à trois bras contre placebo et contre lithium comme comparateur. La population de patients était partiellement biaisée par une probabilité plus élevée de réponse et d'acceptabilité pour la lamotrigine. Les patients étaient stabilisés durant une période de pré-inclusion en ouvert sous lamotrigine en adjonction des autres psychotropes indiqués. Les patients devaient rester stables sous lamotrigine seule après arrêt des autres traitements aigus. Il était donc possible que les patients qui avaient eu des effets indésirables avec la lamotrigine, ou qui n'avaient pas répondu au traitement aigu par lamotrigine, n'aient pas été randomisés.

Le principal résultat des deux études était que la lamotrigine est statistiquement supérieure au placebo (comme l'est le lithium) sur le critère évolutif principal – "le délai jusqu'à une intervention pour un épisode thymique". Une analyse secondaire a montré que cette évolution globale était principalement due à un effet préventif de la lamotrigine contre les rechutes dépressives, indépendamment de la nature maniaque ou dépressive de l'épisode index. La lamotrigine était moins utile dans la prévention

des nouveaux épisodes maniaques, mais dans une analyse combinée, elle était encore significativement supérieure au placebo (Goodwin et al 2004). En revanche, le lithium était plus utile dans la prévention des nouveaux épisodes maniaques, mais moins utile dans la prévention de la dépression bipolaire. Ces propriétés apparemment complémentaires pourraient soutenir l'utilisation combinée du lithium et de la lamotrigine en pratique clinique, bien qu'il n'y ait pas, à notre connaissance, d'étude contrôlée soutenant cette approche.

En plus de ces essais contrôlés, il existe des données positives de traitements ouverts à long terme par lamotrigine (Walden et al. 1996, 2000; Calabrese et al. 1998; Suppes et al. 1999a; Bowden et al. 1999). En résumé, **nous pourrions évaluer la lamotrigine comme ayant un niveau de preuve de grade A concernant l'efficacité prophylactique, sa force principale étant la prévention de nouveaux épisodes dépressifs** (Goodwin et al. 2004).

Valproate

Les attentes envers le valproate comme médicament prophylactique étaient très fortes du fait de plusieurs études ouvertes, mais pour partie seulement randomisées, apparemment positives (Lambert 1984; Denicoff et al. 1997a; Hirschfeld et al. 1999; Emrich et Wolf 1992; Hayes 1989; Vencovsky et al. 1984; Salomon et al 1998). Cependant, la seule étude randomisée contrôlée en double-aveugle contre placebo n'a pas pu démontrer de bénéfice statistique. Une efficacité prophylactique n'a pu être montrée ni pour le valproate, ni pour le lithium, qui a été utilisé comme comparateur actif, sur le paramètre évolutif principal ("le délai jusqu'à un épisode thymique") (Bowden et al. 2000a). L'analyse secondaire (délai jusqu'à un épisode thymique spécifique) suggère une efficacité du valproate, en particulier dans la prévention d'un nouvel épisode dépressif. Cette donnée est également discutée dans une récente analyse Cochrane (Macritchie et al. 2001). L'extension d'un essai en aigu sur la manie (Tohen et al. 2003) jusqu'à 47 semaines a permis la comparaison de deux petits groupes parallèles qui étaient en rémission sous valproate ou sous olanzapine (Tohen et al. 2002a). Le double aveugle a été maintenu durant toute l'étude. Lors de l'évaluation finale, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour le nombre de rechutes maniaques (olanzapine 41%, valproate 50%), ou pour le délai médian avant rechute. Cependant, il y avait des différences sur les critères évolutifs secondaires, comme la stabilité affective et les mesures des fonctions cognitives, en faveur de l'olanzapine.

Ainsi, **avec les preuves issues des études ouvertes de long terme, nous pourrions évaluer le valproate comme ayant un niveau de preuve de grade B concernant l'efficacité prophylactique.** Il pourrait être d'une aide particulièrement intéressante pour prévenir la survenue de nouveaux épisodes dépressifs, bien que de nouvelles preuves devront être apportées à l'avenir sur ce point.

Carbamazépine

La carbamazépine a été largement utilisée en alternative de première intention au traitement de maintenance par lithium chez les patients ne répondant pas suffisamment ou ne tolérant pas le lithium, particulièrement en Europe et au Japon. Il y a quelques preuves d'une supériorité de la carbamazépine sur le placebo lors d'essais contrôlés (Okuma et al. 1981), et il a été également avancé que son utilité pourrait être comparable au lithium (Placidi et al. 1986; Luszkat et al. 1988; Denicoff

et al. 1997b). Cependant, ces études suivaient une méthodologie qui ne serait plus acceptée aujourd'hui, avec un très petit nombre de patients, ce qui rend leurs résultats difficiles à interpréter (Dardennes et al. 1995). Deux comparaisons directes plus récentes de la carbamazépine avec le lithium ont donné des résultats plus convaincants. Le point-clé de l'étude MAP était, pour les patients avec des antécédents de manies euphoriques classiques, une supériorité du lithium sur la carbamazépine (Greil et al 1997b). Ceci a été confirmé dans une étude publiée récemment sur des patients recevant un traitement de maintenance pour la première fois. Hartong et al (2003) ont comparé le lithium et la carbamazépine dans un essai randomisé en double aveugle durant deux ans. Lors de l'évaluation finale, le lithium montrait de meilleurs résultats que la carbamazépine sur le taux de sorties d'étude pour rechute. En fait, il y avait une diminution linéaire de l'efficacité de la carbamazépine, tandis que les patients sous lithium tendaient ou à rechuter plus précocément (la carbamazépine apparaît supérieure durant les 6 premiers mois), ou à rester stables pour la durée de l'étude. La plus faible efficacité de la carbamazépine durant la seconde année ne peut pas être expliquée par une auto-induction de la voie métabolique de la carbamazépine, car les posologies du lithium comme de la carbamazépine étaient fondées sur les taux plasmatiques durant l'étude.

Un nombre significatif de patients ne répondant pas au lithium pourraient présenter des traits atypiques –par exemple, une dysphorie plutôt qu'une euphorie, un diagnostic de trouble bipolaire II ou "non spécifié ailleurs", des idées délirantes incongruentes à l'humeur et des comorbidités. Dans une analyse secondaire des données de l'étude MAP, ce groupe atypique montre une meilleure évolution sous carbamazépine que sous lithium (Greil et al. 1998).

Ainsi, à un niveau formel, la carbamazépine pourrait remplir les conditions d'un niveau de preuve de grade B. La carbamazépine pourrait être d'une aide plus intéressante pour les manifestations atypiques, mais montre habituellement une moindre efficacité à long terme que le lithium. Un désavantage significatif est la possibilité qu'elle induise également le métabolisme des antidépresseurs, des antipsychotiques, et des autres anticonvulsivants utilisés comme stabilisateurs de l'humeur, conduisant donc à une perte d'efficacité de ces co-traitements (Spina et al. 1996; Hesslinger et al. 1999). Son utilisation est donc difficilement applicable dans certaines stratégies de traitements combinés.

Antipsychotiques atypiques

Des preuves contrôlées d'une efficacité à long terme des antipsychotiques ne sont à ce jour disponibles que pour l'olanzapine (Kasper et al. 2002). L'olanzapine a montré une efficacité prophylactique comparée au placebo dans une étude sur 12 mois chez des patients en rémission d'une manie sous traitement par olanzapine. Bien que la prévention des nouveaux épisodes de dépression comme de manie était significativement meilleure sous olanzapine que sous placebo, l'effet était plus marqué pour la prévention des rechutes maniaques (Tohen et al. 2004). Dans une large étude d'un an, randomisée en double aveugle contre le lithium comme comparateur, l'olanzapine a montré une efficacité au moins comparable au lithium – peut-être même supérieure pour la prévention des rechutes maniaques (Tohen et al. 2002c). Comme dans l'étude de maintenance du valproate (Bowden et al. 2000a),

l'absence de bras placebo limite l'interprétation de ce résultat. L'olanzapine en traitement d'appoint du lithium ou du valproate s'est également montrée significativement supérieure au placebo pour la prévention des rechutes dans une étude d'extension de 18 mois de l'étude correspondante dans la manie aiguë (Tohen et al. 2002b). Ainsi, **l'olanzapine pourrait être considérée comme ayant un niveau A de preuve pour le traitement prophylactique, avec une probable plus grande efficacité sur le pôle maniaque de la maladie.** Ce profil est donc similaire à celui du lithium. La seule réserve pourrait être que les études-clés de maintenance ont ciblé une population de patients répondeurs en aigu à l'olanzapine, un biais de sélection qui est même plus marqué que dans les études sur la lamotrigine. Par conséquent, l'efficacité prophylactique relative de l'olanzapine dans un échantillon non sélectionné reste peu claire.

La clozapine a été utilisée en dehors d'une indication officielle dans les troubles bipolaires résistants depuis plus de 30 ans. Dans cette indication, elle a montré une efficacité principalement dans des essais de petite taille, initiés par les investigateurs, pour les traitements en aigu et de maintenance (Suppes et al. 1999b). De plus, plusieurs rapports de cas (Puri et al. 1995; Hummel et al. 2002; Kurz et al. 1998; Zarate et al. 1995b; Banov et al. 1994) sont en faveur d'une efficacité à long terme de la clozapine. En dépit de sa large utilisation clinique, **les preuves publiées concernant la clozapine dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire I classique sont limitées (niveau C).**

La risperidone, au moins en traitement d'appoint, pourrait être utile dans le trouble bipolaire en utilisation à long terme, malgré l'absence d'essai contrôlé randomisé (niveau D). Elle a été ajoutée aux stabilisateurs de l'humeur chez des patients symptomatiques en conditions ouvertes (Vieta et al. 2001). Cette stratégie a non seulement amélioré significativement les symptômes dépressifs et maniaques, mais apparaît également avoir réduit la récurrence dans les 6 mois suivants.

Antidépresseurs

Chez les patients bipolaires dont les épisodes dépressifs récurrents dominent l'évolution clinique, l'utilisation à long terme d'antidépresseurs en combinaison avec un stabilisateur de l'humeur pourrait être prise en considération. D'un autre côté, la monothérapie, particulièrement avec les tricycliques, devrait être découragée. Dans l'étude Prien (Prién et al. 1973b, 1984) comparant le lithium et l'imipramine, l'imipramine était utile dans la prévention de nouveaux épisodes dépressifs mais était associée à un risque élevé d'inversion maniaque. La situation pourrait être différente avec les nouveaux antidépresseurs comme les ISRS, ou les inhibiteurs combinés de la sérotonine et de la noradrénaline, par exemple la venlafaxine ou le milnacipran, et le bupropion. Des données naturalistiques issues du Stanley Foundation Bipolar Network (SFBN) sont en faveur de la poursuite à long terme des antidépresseurs chez les patients préalablement stabilisés sous l'un de ces antidépresseurs. Les patients étaient en partie recrutés dans une précédente étude randomisée et contrôlée en double aveugle comparant l'efficacité de la sertraline, de la venlafaxine et du bupropion dans le traitement aigu de la dépression bipolaire, et en partie parmi des patients qui avaient répondu à un antidépresseur introduit comme traitement habituel.

Après rémission, un traitement de continuation sans aveugle était proposé aux patients, qui étaient tous traités simultanément par un stabilisateur de l'humeur. On peut relever que seuls 15% des patients initialement sous antidépresseurs restaient en rémission après deux mois : l'échantillon étudié durant le suivi est donc hautement sélectionné, à la fois comme répondant aux antidépresseurs et comme ayant un risque relativement faible d'inversion maniaque. Durant l'année du suivi, les patients poursuivant un traitement par antidépresseur avaient un taux de rechute significativement plus bas pour de nouveaux épisodes dépressifs et, également numériquement, pour des épisodes maniaques (Altshuler et al 2003). Ces données étaient cohérentes avec celles d'une précédente étude de petite taille menée par Altshuler et al. (2001). Une revue rétrospective de Ghaemi et al. (2000) ne confirme que partiellement ces résultats. Les patients avaient, ici aussi, moins de rechutes dépressives, mais il y avait un risque élevé d'inversion maniaque lors du traitement de continuation par antidépresseur. Ainsi, à ce stade, **l'option d'un traitement de continuation à long terme par antidépresseur non tricyclique devrait être principalement envisagée chez les patients qui sont de bons répondeurs en aigu et qui sont surtout à risque d'épisodes dépressifs sévères récurrents à long terme (niveau D).**

Options thérapeutiques supplémentaires

D'autres options thérapeutiques, comme les antagonistes calciques, ne sont habituellement envisagées que pour les patients qui présentent une évolution à cycle rapide d'un trouble bipolaire (Post 1990). En dépit du risque élevé de dyskinésie tardive persistante (Mukherjee et al. 1986), l'utilisation à long terme des neuroleptiques conventionnels, surtout sous forme retard, est parfois envisagée chez les patients bipolaires I non observants, mais ils sont surtout réservés aux patients qui présentent des symptômes psychotiques marqués ou des troubles schizo-affectifs. Littlejohn et al (1994) ont comparé la durée des épisodes affectifs dans les périodes sous ou sans neuroleptiques retard chez 18 patients bipolaires traités sur une durée moyenne de 8.2 ans. Les patients, dans cette étude naturalistique, ont présenté moins de rechutes et ont passé significativement moins de temps en hospitalisation ($p=0.001$) pour traitement d'épisodes affectifs dépressifs, maniaques ou mixtes durant le traitement par neuroleptiques retard. Cependant, un essai récent en double aveugle contrôlé contre placebo a montré un taux significativement plus élevé d'apparition de dépression lorsque le neuroleptique conventionnel était maintenu après rémission d'une manie (Zarate et Tohen 2004).

Les ECT de maintenance sont réputés utiles sur la foi de preuves limitées reposant sur des rapports de cas uniques et de petites séries de cas dans les troubles bipolaires (Kramer 1999; Gupta et al. 1998; Rabheru et Persad 1997; Vanelle et al. 1994; Shapiro et al. 1989), mais ils sont également associés à un risque modéré d'inversion de l'humeur lorsqu'ils sont administrés sans traitement stabilisateur de l'humeur concomitant (Angst 1985).

La psycho-éducation du patient par des approches de groupe, individuelles, ou familiales, peut jouer un rôle crucial dans le succès à long terme d'un traitement de maintenance médicamenteux. Une adhésion augmentée, une meilleure attention aux prodromes de rechute et une organisation efficace des actions thérapeutiques sont des composantes centrales de telles interventions. Une revue détaillée des

interventions psychologiques est en cours d'examen, mais le point clé est de savoir comment les leçons d'interventions très spécifiques peuvent être généralisées pour une bonne pratique clinique.

4 – Trouble bipolaire I classique avec cycles rapides

Lithium

Dunner et Fieve (1974) ont retrouvé que les patients avec au moins 4 épisodes par an étaient au total moins bons répondeurs au lithium que ceux avec un nombre moindre d'épisodes, et ont créé le terme de "patients à cycles rapides" pour ce sous-groupe. Dans une population non sélectionnée, les patients à cycle rapide pourraient constituer 15 à 20% de l'ensemble des bipolaires; cependant, en clinique spécialisée ce chiffre pourrait s'élever jusqu'à plus de 50 % (Suppes et al. 2001). Les cycles rapides constituent donc un défi particulier dans un cadre d'experts plutôt que pour les praticiens généralistes.

Après l'étude de Dunner et Fieve, l'opinion de l'inutilité du lithium pour les patients bipolaires à cycles rapides s'est confortée. Cependant, ceci pourrait avoir été prématuré, et les patients à cycles rapides pourraient être moins répondeurs à la plupart des traitements. En fait, dans l'étude Dunner et Fieve, le lithium apparaît prévenir les nouveaux épisodes maniaques chez les patients à cycle rapide, mais n'a pas d'effet sur les nouveaux épisodes dépressifs. Dans d'autres essais en ouvert de petite taille chez des patients à cycles rapides (par exemple Walden et al. 2000), un effet prophylactique modeste du lithium a été de nouveau observé (bien qu'il soit inférieur au comparateur actif, la lamotrigine). Ainsi, **on pourrait classer le niveau de preuve de l'efficacité du lithium pour la prévention de nouveaux épisodes maniaques dans le trouble bipolaire à cycle rapide comme étant de niveau C ; il pourrait ne pas être efficace dans la prévention de nouvelles dépressions.**

Valproate

Les preuves de l'efficacité du valproate dans le trouble bipolaire I à cycle rapide proviennent uniquement d'études ouvertes. L'étude la plus large, par Calabrese et al. (1993), a montré une efficacité prophylactique chez les patients à cycles rapides contre de nouveaux épisodes de manie typique, d'états mixtes, et à certain point également contre la dépression bipolaire. Cette impression est également confortée par d'autres études ouvertes de petite taille (Jacobsen 1993; Sharam et al. 1993; Walden et Grunze 2002). La seule étude randomisée en double aveugle, à notre connaissance, comparant le valproate et le lithium dans les troubles bipolaires I et II à cycles rapides, a été négatif en raison d'une puissance insuffisante (Calabrese et al. 2003b) : seul un patient sur quatre était stabilisé avec succès à l'inclusion et donc éligible pour entrer dans la phase randomisée de l'étude. Numériquement, le valproate était supérieur au lithium. Ainsi, **on pourrait conclure que le niveau de preuve pour le valproate est, au mieux, de niveau C comme traitement de maintenance du trouble bipolaire I à cycles rapides.**

Lamotrigine

Les données contrôlées les plus fiables disponibles dans les cycles rapides concernent la lamotrigine. Dans une large étude sur 6 mois randomisée et contrôlée contre placebo, la lamotrigine était significativement supérieure au placebo sur la courbe de survie dans l'étude. Cependant, elle n'était pas positive pour le critère primaire d'efficacité (le délai jusqu'à une intervention). Une analyse secondaire a

également montré que l'effet était limité aux patients bipolaires II et non aux bipolaires I (voir le chapitre correspondant). Un essai contrôlé non encore publié en 2004 n'a pas pu montrer d'amélioration significative avec la lamotrigine comparée au placebo. Les données en ouvert semblent plaider en faveur d'un effet bénéfique de la lamotrigine dans la prévention des cycles rapides bipolaires I (Kusumakar et Yatham 1997; Fatemi et al. 1997; Bowden et al 1999; Walden et al. 2000). Nous pourrions donc conclure que **la lamotrigine en monothérapie a un niveau de preuve de niveau D pour le traitement du trouble bipolaire I à cycles rapides.**

Carbamazépine

Les preuves d'une efficacité prophylactique de la carbamazépine dans les cycles rapides sont contradictoires. La seule étude contrôlée comparant le lithium et la carbamazépine n'ont pas pu montrer de supériorité de la carbamazépine (Okuma 1993). Certains essais en ouvert ont donné des indications positives (Di Constanzo et Schifano 1991 ; Strömngren et Boller 1985), tandis que d'autres soit n'ont pas pu répliquer ces données, soit ne les ont répliqué que partiellement (Joyce 1988; Post et al. 1990). Aucune de ces études n'a été réalisée en conditions contrôlées, et donc **l'utilisation de la carbamazépine dans le trouble bipolaire I à cycles rapides dépend d'études de cas ou d'opinion d'expert (niveau D).**

Antagonistes calciques

Deux études (Pazzaglia et al. 1993, 1998) conduites en condition de double aveugle avec un schéma on-off-on ont apporté des preuves de l'efficacité prophylactique d'un antagoniste calcique, la nimodipine, même chez des patients bipolaires I à cycles rapides auparavant résistants (**niveau B**). L'utilité clinique pourrait être limitée par la demi-vie courte –une posologie quotidienne de plus de 240 mg est habituellement nécessaire, correspondant à 8 comprimés donnés en trois fois. Néanmoins, cette option devrait être envisagée chez des patients chez qui les autres tentatives de traitement ont échoué.

Antipsychotiques atypiques

Comme il a déjà été mentionné, il existe quelques preuves de l'efficacité prophylactique de la clozapine chez les patients à cycles rapides (Hummel et al. 2002; Frye et al. 1996; Suppes et al. 1994; Calabrese et al. 1991). Là encore, ces études sont plutôt de faible taille et sont interrogeables d'un point de vue méthodologique. Cependant, étant donné que ces patients sont difficiles à traiter, **l'option de la clozapine chez les patients à cycles rapides résistants devrait toujours être envisagée, bien que le niveau de preuve soit actuellement de niveau D.** Pour les autres antipsychotiques atypiques, les données ne sont pas encore suffisantes pour émettre un jugement sur leur efficacité prophylactique.

Traitements combinés

Particulièrement dans les cycles rapides, la combinaison de stabilisateurs de l'humeur est la règle clinique, et non l'exception. Ceci reflète les réponses généralement décevantes aux monothérapies. La plupart des données sur les traitements combinés des troubles bipolaires proviennent d'études ouvertes, mais des études prospective en aveugle ont également été conduites (Denicoff et al 1997b; Solomon et al 1997). Dans l'étude de référence, quoique de trop faible puissance, de Denicoff et al., l'efficacité prophylactique du lithium, de la carbamazépine et de leur combinaison ont été comparées. Cinquante-deux patients

remplissant les critères du DSM-III-R pour la maladie bipolaire ont été randomisés en double aveugle pour commencer le traitement soit par carbamazépine soit par lithium, suivi par un traitement croisé de l'autre molécule, puis par leur combinaison durant un an. La proportion de patients évaluables qui avaient une amélioration moyenne ou marquée sur l'échelle CGI (Clinical Global Impression) était de 33.3% sous lithium, de 31.4% sous carbamazépine et de 55.2% sous traitement combiné (pas de différence significative). Les patients avec des antécédents de cycles rapides s'amélioraient peu sous monothérapie (28.0% répondaient au lithium, 19.0% répondaient à la carbamazépine), mais significativement plus sous traitement combiné (56.3%, $p < 0.05$). Une étude de petite taille de Solomon chez 12 patients bipolaires I sans cycles rapides ont testé l'efficacité du lithium + valproate versus l'efficacité du lithium seul en traitement de continuation et de maintenance durant un an (Solomon et al. 1997). Les patients recevant le traitement combiné lithium et valproate avaient une probabilité significativement plus faible de présenter une rechute ou une récurrence ($p = 0.014$), mais avaient également une probabilité significativement plus élevée de présenter au moins un effet adverse modéré ou sévère ($p = 0.041$). Ainsi, les cliniciens prescrivant un traitement combiné doivent en peser le bénéfice par rapport à ce risque.

Avec les études disponibles, les preuves en faveur d'un traitement combiné peuvent être évaluées comme de niveau C. Le choix de la combinaison dépend souvent du jugement clinique, comme de la balance de la morbidité entre les deux pôles de la maladie.

5 – Trouble bipolaire II sans cycles rapides

Le trouble bipolaire II n'est devenu que récemment un domaine d'intérêt pour la recherche, particulièrement avec l'apparition de nouveaux médicaments comme la lamotrigine. Cet intérêt est aussi dû à la prise de conscience récente de la prévalence élevée du trouble bipolaire II et, tout particulièrement, des troubles du spectre bipolaire (Akiskal et al. 2000; Angst et Gamma 2002). Malheureusement, ce nouvel intérêt pour les troubles bipolaires II ne se retrouve pas de la même manière dans de larges études randomisées et contrôlées contre placebo (Suppes et al. 2002). Les recommandations actuelles pour les troubles bipolaires II, incluant les guidelines de l'APA (American Psychiatric Association, 2002) et les Algorithmes de Mise en oeuvre des traitements Médicamenteux du Texas (auparavant connus sous l'appellation de Texas Medication Algorithm Project; Rush et al. 1999) n'incluent pas de recommandations spécifiques pour le traitement des troubles bipolaires II.

En raison d'un manque de preuves, il a été suggéré que le lithium pourrait ne pas être aussi utile dans le trouble bipolaire II que dans le trouble bipolaire I. Cependant, ceci ne semble pas être confirmé dans les études naturalistiques à grande échelle (Tondo et al. 1998; Peselow et al. 1982; Dunner et al. 1976; Fieve et al. 1976). Un essai contrôlé contre placebo versus imipramine (Kane et al. 1982) et un essai randomisé contre carbamazépine (Greil et Kleindienst 1999) ont également montré une supériorité (contre imipramine) ou une égalité (contre carbamazépine) de la prophylaxie par lithium. Les données d'études à long terme pour d'autres anticonvulsivants ou pour des antipsychotiques atypiques ne sont disponibles que pour les patients bipolaires II avec cycles rapides (voir le chapitre correspondant).

Tant qu'il n'existe pas de preuve claire qu'un stabilisateur de l'humeur spécifique est supérieur aux autres chez les bipolaires II sans cycles rapides, une règle générale pourrait être de continuer le stabilisateur de l'humeur qui a été utile en traitement aigu. Pour les patients qui reçoivent un stabilisateur de l'humeur pour la première fois, les traits généraux de la maladie pourraient aussi guider le choix du traitement. Le trouble bipolaire II est caractérisé non seulement par une plus grande morbidité inter-épisode (Benazzi 2001) et intra-épisode, et par des épisodes dépressifs pour la plupart sévères (Vieta et al. 1997b; Tondo et al. 1998), mais aussi par un degré élevé de suicidalité (Vieta et al. 1997a; Rihmer et Pestalicy 1999). Ainsi, les stabilisateurs de l'humeur qui montrent un effet préventif principalement sur la dépression dans le trouble bipolaire I, comme la lamotrigine, ou sur la suicidalité, comme le lithium (Tondo et Baldessarini 2000) pourraient être les médicaments de choix. De plus, le lithium semble être d'une même efficacité chez les patients bipolaires II non compliqués que dans le trouble bipolaire I.

L'usage des tricycliques en traitement de maintenance est déconseillé, du fait de leur probable propension à induire des cycles rapides (Altshuler et al. 1995) ; cependant, des traitements au long cours avec les antidépresseurs récents pourrait ne pas être exclus, bien que les preuves soient encore préliminaires (Altshuler et al. 2003). Le taux d'inversion vers la manie pour les patients bipolaires II traités par antidépresseurs est encore sujet à controverse (Ghaemi et al. 2001), mais si une inversion survient, elle est plus probablement de sévérité modérée (Benazzi 1997).

Actuellement, seul le lithium atteint un niveau de preuve de niveau C, et les preuves en faveur de la carbamazépine ne sont pas meilleures qu'un niveau D.

6 – Troubles bipolaires II avec cycles rapides

Une analyse secondaire de l'étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo avec la lamotrigine chez les patients à cycles rapides suggère qu'elle pourrait être d'un intérêt particulier chez les patients bipolaires II (Calabrese et al. 2002). Pour les 52 patients avec trouble bipolaire II, le délai médian avant une intervention était significativement plus long chez les patients recevant de la lamotrigine (17 semaines vs 7 semaines). Cependant, l'effet positif de la lamotrigine dans le trouble bipolaire II est une donnée retrouvée en post-hoc, et est liée seulement à la réduction de la dépression. Ceci ajouté aux preuves apportées par d'autres séries de cas en ouvert (Calabrese et al. 1999; Suppes et al. 1999a; Fatemi et al. 1997), **un niveau C de preuve pourrait être approprié pour la lamotrigine.**

Pour le valproate, quelques preuves utiles proviennent de l'essai de Calabrese et Delucchi (1990) déjà cité. Trente des 55 sujets à cycles rapides avaient un trouble bipolaire II. De façon intéressante, **la réaction au valproate apparaît être légèrement meilleure chez les patients bipolaires II comparés aux bipolaires I (niveau D).**

7- Trouble schizo-affectif

Le positionnement du trouble schizo-affectif de type bipolaire, entre schizophrénie et troubles affectifs, a toujours été sujet à controverse, menaçant de basculer à chaque nouveau manuel diagnostique. De plus, le diagnostic de trouble schizo-affectif,

même dans les bonnes études, n'est pas fiable : par exemple, la fiabilité inter-juge dans l'étude de Maj (2000) pour le trouble schizo-affectif avait un kappa de 0.22. Il est également un peu préoccupant que les données sur le traitement du trouble schizo-affectif soient presque exclusivement fournies par des analyses de sous-groupes issues des essais dans la schizophrénie. Cependant, afin de ne pas négliger ce groupe de patients, nous allons brièvement résumer les preuves disponibles.

En se référant aux essais initialement consacrés aux rechutes dans la schizophrénie, concernant les antipsychotiques atypiques, à savoir la rispéridone, l'olanzapine, la ziprasidone et l'aripirazole, l'efficacité prophylactique apparaît similaire chez les patients schizo-affectifs. Cependant, le critère évolutif primaire était presque exclusivement centré sur l'apparition de symptômes psychotiques, et non thymiques, ce qui rend difficile une interprétation complète de ces données. Étant donnée l'efficacité antimaniaque en aigu de tous les antipsychotiques atypiques, néanmoins, il apparaît probable que les effets positifs sur les symptômes thymiques puissent aussi être observés chez les patients schizo-affectifs.

L'efficacité du lithium (Tress et Haag 1979) et de la carbamazépine (Vovin et al. 1984) a été explorée dans des essais ouverts, montrant une efficacité pour les deux produits. Dans une étude ouverte randomisée multicentrique (l'étude MAP), l'efficacité du lithium et de la carbamazépine a également été comparée (Greil et al. 1997a). Un total de 90 patients schizo-affectifs selon la CIM-9 ont été inclus dans une phase de maintenance (2.5 ans). Le diagnostic était posé selon les critères de recherches diagnostiques RDC et selon le DSM-III-R et classés en sous-groupes. Les critères évolutifs étaient l'hospitalisation, la récurrence, les traitements psychotropes concomitants, et les effets adverses conduisant à un arrêt du traitement. Les résultats ont montré plus de non-répondeurs sous carbamazépine que sous lithium ($p=0.02$). Les analyses de survie ont montré l'absence de différence significative entre lithium et carbamazépine sur l'évolution sous traitement. L'évaluation par les patients des effets adverses ($p=0.003$) et de la satisfaction quant au traitement ($p=0.02$) étaient en faveur de la carbamazépine. Selon les critères RDC, les patients du type schizo-dépressif et non classables répondaient mieux à la carbamazépine qu'au lithium ($p=0.055$ pour la récurrence), tandis que les deux traitements étaient équivalents pour les patients schizomaniques. Avec les critères du DSM-III-R, la carbamazépine se montrait supérieure dans le groupe de patients présentant plus de troubles de type schizophrénique ("schizophrenia-like") ou dépressifs ($p=0.040$ pour la récurrence), mais pas dans le groupe de patients remplissant les critères du DSM-III-R pour le trouble schizo-affectif de type bipolaire. Ceci est la donnée la plus probante disponible à ce jour pour l'efficacité prophylactique des stabilisateurs de l'humeur dans les troubles schizo-affectifs. Le lithium et la carbamazépine semblent des alternatives équivalentes pour le traitement de maintenance des troubles schizo-affectifs définis de manière large. Cependant, dans le sous-groupe des patients avec traits dépressifs ou de type schizophrénique, et en ce qui concerne l'acceptabilité à long terme, la carbamazépine pourrait être supérieure. Ces données sont cohérentes avec de précédents rapports montrant que le lithium pourrait être plus utile dans le trouble schizo-affectif avec signes thymiques prédominants (Müller-Oerlinghausen et al. 1989) que chez les patients avec signes schizophréniques prédominants (Lenz et al. 1989).

Chez les patients qui ne répondent pas suffisamment à la prophylaxie par lithium, une augmentation du traitement par carbamazépine pourrait être bénéfique (Bocchetta et al. 1997).

La carbamazépine comme le lithium pourraient être classés dans cette indication comme de niveau C.

Le valproate a également démontré une utilité prophylactique dans les troubles schizo-affectifs, mais seulement sur la base de séries de cas et d'essais en ouvert (Puzynski et Klosiewicz 1984; McElroy et Keck 1993; Keck et al. 1996) (Niveau D).

En dépit des données positives avec les stabilisateurs de l'humeur, un traitement concomitant par un antipsychotique apparaît souvent prudent dans les troubles schizo-affectifs. Les données proviennent surtout d'études ouvertes, où les antipsychotiques atypiques semblent un traitement plus prometteur que les neuroleptiques conventionnels (Ghaemi et Goodwin, 1999). La clozapine a traditionnellement été utilisée dans la prophylaxie des troubles schizo-affectifs (Suppes et al. 1999b; Ciaparelli et al. 2000; Hummel et al. 2002) (pour revue de la littérature plus ancienne, voir aussi Zarate et al. 1995a). Une analyse de sous-groupe sur un large essai contrôlé de phase III a montré que l'olanzapine est plus efficace que l'halopéridol dans la prévention des rechutes du trouble schizo-affectif (Tran et al. 1999). De façon similaire, la rispéridone apparaît plus utile et mieux tolérée que l'halopéridol, comme l'a montré un essai de maintenance prospectif en double aveugle à large échelle pour la schizophrénie et les troubles schizo-affectifs (Csernansky et al. 2002). Cependant, ces deux essais contrôlés ne duraient qu'un an, et une expérience clinique à plus long terme est nécessaire pour un jugement définitif. Par exemple, un rapport récent sur le traitement par quétiapine a soulevé la question d'une perte d'efficacité et d'un rebond psychotique après trois ans (Margolese et al. 2002).

Dans une combinaison entre un stabilisateur de l'humeur et un antipsychotique, le lithium et le valproate pourraient être le choix de stabilisateur de l'humeur de première intention. L'induction du métabolisme cytochrome P450-dépendant par la carbamazépine conduit souvent à un niveau sérique insuffisant d'antipsychotiques (Spina et al. 1996; Hesslinger et al. 1999; Yatham 2000). En addition avec la gamme de produits discutés ci-dessus, les ECT de maintenance pourraient également être un traitement utile (Swoboda et al. 2001).

8- Options thérapeutiques psychopharmacologiques complémentaires

A côté des options pharmacothérapeutiques citées, il existe une vaste gamme de traitements additionnels expérimentaux ou d'agents nutritionnels actuellement en cours d'investigation pour leurs propriétés de stabilisation de l'humeur. Ceci inclut, par exemple, une supplémentation thyroïdienne chez les patients présentant un trouble bipolaire à cycle rapide (Bauer et Whybrow 1990), de nouveaux anticonvulsivants comme l'oxcarbazépine (Grunze et Walden 2002) ou des suppléments nutritionnels comme par exemple les acides gras omega-3 (Severus et al. 1999). Pour des raisons de place et en raison de la qualité limitée des données d'études disponibles actuellement, nous ne discuterons pas plus ces options. On

peut noter qu'elles pourraient, néanmoins, faire la preuve de leur importance dans le futur.

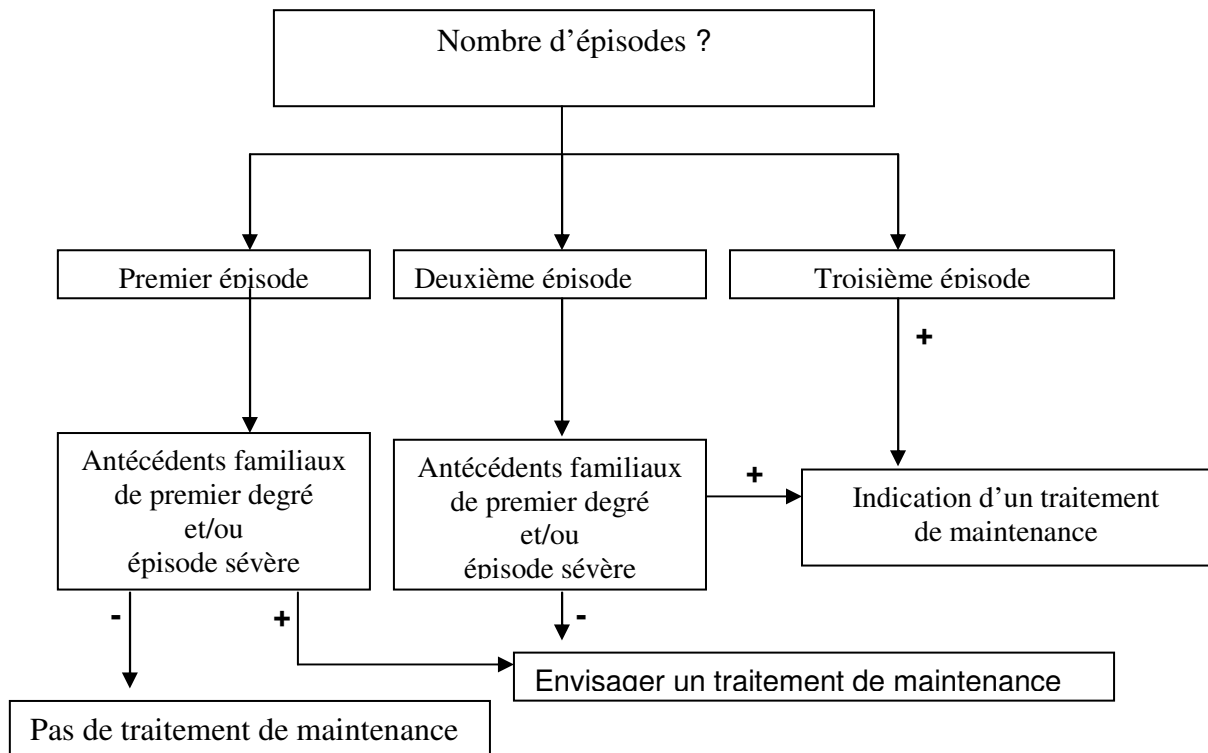
9 – Quand le traitement de maintenance est-il indiqué?

Il n'existe pas d'étude prospective contrôlée permettant d'indiquer à quel moment le traitement de maintenance devrait être débuté. Plusieurs analyses rétrospectives de données suggèrent qu'à chaque épisode, la durée de l'intervalle libre de symptôme qui suit diminue (Kessing 1998; Roy-Birne et al. 1985; Angst 1981; Zis et al. 1980). Pour le lithium, il existe également des preuves récentes que l'efficacité prophylactique pourrait diminuer lorsque le délai entre le début de la maladie et l'initiation du traitement augmente (Franchini et al. 1999; Garcia-Lopez et al. 2001). Néanmoins, il existe également des données contradictoires (Baldessarini et al. 1999b) et le fait de savoir si ce phénomène est uniquement vrai pour le lithium ou également pour d'autres modalités thérapeutiques reste peu clair. Cela justifie de débiter le traitement de maintenance aussi précocément que possible après que le diagnostic ait été établi. Cependant, tous les patients ne présenteront pas un nouvel épisode (Goodwin 2002), et l'acceptation d'un traitement à long terme est mauvaise pour de nombreux patients à un stade aussi précoce, et la prescription du lithium à tous entraîne un risque d'interruption prématurée. Une interruption subite, particulièrement avec le lithium, pourrait plus nuire au patient que s'il n'avait jamais été sous traitement prophylactique (Baldessarini et al. 1999c; Goodwin 1994), et pourrait augmenter le risque suicidaire (Baldessarini et al. 1999a).

Tandis que de nombreux guidelines européens recommandent habituellement d'attendre au moins le second épisode de la maladie, et ne recommandent un traitement de maintenance que si cet épisode survient dans un intervalle de temps plutôt bref (par exemple trois ans), les guidelines des USA privilégient l'initiation du traitement de maintenance avec le premier épisode maniaque (Sachs et al. 2000; Bowden et al. 2000b). Réalisant un compromis entre ces recommandations, les guidelines néerlandais prennent en compte le nombre d'épisodes et des variables comme la sévérité et les antécédents familiaux de troubles bipolaires suggérant un risque génétique augmenté (Nolen et al. 2001). Ainsi, si le premier épisode est maniaque, d'une sévérité qui entraîne des perturbations, et avec des antécédents familiaux, ils recommandent de considérer sérieusement l'initiation du traitement de maintenance. Sinon, après deux épisodes (dont l'un est maniaque), le traitement de maintenance devrait être débuté si au moins l'un des épisodes est d'une particulière sévérité ou si le patient a des antécédents familiaux. Après le troisième épisode, la prophylaxie devrait toujours être envisagée (figure 1). Quel que puisse être l'avis de médecins, les facteurs limitants, à ce stade, sont souvent l'attitude du patient et de sa famille.

Figure 1

Algorithme pour l'indication d'un traitement de maintenance (Guidelines néerlandais, d'après Nolen et al. 2001)



Concernant la durée du traitement prophylactique, il existe un consensus parmi les experts pour dire qu'il devrait être poursuivi toute la vie si possible, bien qu'il n'y ait pas d'étude de discontinuation qui visent à répondre à cette question.

10 – Conclusions

Aussi bien l'élargissement du spectre bipolaire que la conscience plus grande des limites du lithium (Maj et al 1998), de même que le reste de notre portefeuille de traitements disponibles (Frye et al. 2000), particulièrement concernant la dépression bipolaire, donnent lieu au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Certains produits anticonvulsivants et antipsychotiques atypiques pourraient être des alternatives utiles aussi bien en monothérapie qu'en association. Face à des manifestations différentes de celles observées classiquement, ils pourraient même être le traitement de première intention. Cependant, d'autres données contrôlées sont nécessaires, particulièrement au-delà de deux ans (similaires à celles disponibles pour le lithium et la carbamazépine) et concernant des expériences cliniques à long terme, et plusieurs importantes questions, comme les propriétés anti-suicidaires, doivent encore être posées (Goodwin et al.2003). Le **tableau 1** résume les recommandations actuelles, bien que basées seulement jusqu'à un certain point sur des preuves, pour le traitement de maintenance des différentes formes de troubles bipolaires. Elles représentent une séquence proposée d'utilisation des médicaments. Lors d'une évolution sévère et résistante du trouble bipolaire, une

association de traitement devrait être débutée précocément dans certains cas, par exemple souvent dès le début chez des patients schizo-affectifs et à cycles rapides.

Nous pouvons raisonnablement dire que nous avons identifié des approches rationnelles du traitement à long terme chez les patients bipolaires, fondées librement sur des preuves, bien qu'elles soient de solidité variable. Les développements futurs des associations de traitement ne pourront être optimisées que si nous allons au-delà de raisonnements simples, vers des preuves de haute qualité issues d'essais à large échelle dans des échantillons représentatifs de patients.

Tableau 1

Choix des traitements médicamenteux pour le traitement prophylactique et de maintenance du trouble bipolaire. En cas de sévérité et/ou de résistance, les combinaisons sont recommandées à un stade précoce de traitement. Le niveau de preuve pour l'efficacité est indiqué entre parenthèses après chaque produit ; cependant, en pratique clinique, d'autres aspects comme l'acceptabilité et les interactions doivent être pris en compte avec la même attention. (-) **fondé seulement sur des rapports de cas ou une opinion d'experts en l'absence de données suffisantes pour un niveau D.**

Trouble Bipolaire I sans cycle rapide	Bipolaire I avec cycles rapides	Trouble Bipolaire II sans cycles rapides	Bipolaire II avec cycles rapides	Trouble Schizo-affectif (type bipolaire)
Lithium (A)	Combinaison de lithium et carbamazépine (C) ou valproate (C)	Lithium (C)	Lamotrigine (C)	Lithium (C) Type schizo-dominant : antipsychotiques atypiques (A)
Type Manie-dominant : antipsychotiques atypiques (spécialement olanzapine (A)), Type Depression-dominant : lamotrigine (A)	Type Manie-dominant : lithium (C), olanzapine (D) Type Depression-dominant : lamotrigine (D)	Carbamazépine (D)	Valproate (D)	Carbamazépine (C)
Valproate (B)	Carbamazépine (D) ; clozapine (D)	Lamotrigine (-), valproate (-) Avec dépressions prédominantes : antidépresseurs récents (-)	Carbamazépine (-), lithium (-)	Valproate (D), antipsychotiques atypiques (-)
Carbamazépine (B), Avec manies sévères : antipsychotiques classiques, clozapine, risperidone (D) Avec dépressions prédominantes : antidépresseurs récents combinés avec stabilisateur de l'humeur (D), maintenance ECT (D)	Nimodipine (B)	antipsychotiques atypiques (-), maintenance ECT (-)	Nimodipine (-), antipsychotiques atypiques (-)	Neuroleptiques typiques (-), maintenance ECT (-)

Références

- Abou-Saleh MT, Coppen A (1986) Who responds to prophylactic lithium? *J Affect Disord* 10: 115-125.
- Akiskal H, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H-J, Hirschfeld RM (2000) Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 59 (Suppl 1): 5-30.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L (1995) Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152: 1130-1138.
- Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J, Goodman R, Gitlin M, Frye M, Mintz J (2001) The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 62: 612-616.
- Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R (2003) Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 160:1252-1262.
- American Psychiatric Association (2002) American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. 2nd ed. Washington, DC.
- Angst J (1981) Course of affective disorders. In: van Praag HM, Lader HM, Rafaelson OJ, Sachar EJ (eds) *Handbook of Biological Psychiatry*. Marcel Dekker, New York, pp 225-242.
- Angst J (1985) Switch from depression to mania: A record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 18: 140-154.
- Angst J, Gamma A (2002) A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar disorders* 4 (Suppl 1) 11-14.
- Angst J, Preisig M (1995a) Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 146: 5-16.
- Angst J, Preisig M (1995b) Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 146: 17-23.
- Baastrop PC, Schou M (1967) Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 16: 162-172.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J (1999a) Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 60: 77-84.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Floris G (1999b) Latency and episodes before treatment: response to lithium maintenance in bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 1: 91-97.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC (1999c) Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disord* 1: 17-24.
- Banov MD, Zarate CA Jr, Tohen M, Scialabba D, Wines JD Jr, Kolbrener M, Kim JW, Cole JO (1994) Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in longterm follow-up. *J Clin Psychiatry* 55: 295-300.
- Bauer MS, Whybrow PC (1990) Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 47: 435-440.
- Begley CE, Annegers JF, Swann AC, Lewis C, Coan S, Schnapp WB, Bryant-Comstock L (2001) The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics* 19: 483-495.
- Benazzi F (1997) Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 46: 73-77.
- Benazzi F (2001) Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychother Psychosom* 70: 232-238.
- Bocchetta A, Chillotti C, Severino G, Ardaù R, Del Zompo M (1997) Carbamazepine augmentation in lithium-refractory bipolar patients: a prospective study on long-term prophylactic effectiveness. *J Clin Psychopharmacol* 17: 92-96.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Cookson J, Anderson J, Bolden-Watson C., Ascher J, Monaghan E, Zhou J (1999) The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 45: 953-958.
- 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 (2000a) 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.

- Bowden CL, Lecrubier Y, Bauer M, Goodwin G, Greil W, Sachs G, von Knorring L (2000b) Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 59 (Suppl 1) 57-67.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVaugh-Geiss J (2003) A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60: 392-400.
- Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G (2001) Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* CD003013.
- Calabrese JR, Delucchi GA (1990) Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 147: 431-434.
- Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ (1991) Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 11: 396-397.
- Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woyshville MJ (1993) Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 38: 57-61.
- Calabrese JR, Rapport DJ, Shelton MD, Kimmel SE (1998) Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 38: 185-191.
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE, Rhodes L, Bolden-Watson C., Zhou J, Ascher JA (1999a) Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 156: 1019-1023.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd G, for the Lamictal 602 Study Group (1999b) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60: 79-88.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kimmel SE (2002) Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 63 (Suppl 3): 5-9.
- Calabrese J, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen O-P, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl NL, DeVaugh-Geiss J, for the Lamictal 605 Study group (2003a) A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64: 1024.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Shirley E, Elhaj O, Packer K, Bilali S, Findling RL (2003b) A 20-month, double-blind, maintenance study of lithium versus divalproex monotherapy in bipolar I and II disorder accompanied by rapid cycling. *Eur Neuropsychopharmacol* 23 (Suppl 4): 227.
- Calabrese JR, Kasper S, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN, Young AH (2004) International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry* 65: 571-579.
- Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, Chiavacci MC, Fenzi M, Cassano GB (2000) Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 61: 329-334.
- Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J (2003) A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 60:402-407.
- Coppen A, Chaundry S, Swade C (1986) Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 10: 9-13.
- Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, Klerman GL (1993) The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 150: 720-727.
- Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R (2002) A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 346: 16-22.
- Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A (1995) Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 166: 378-381.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM (1997a) Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 154: 1456-1458.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM (1997b) Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58: 470-478.
- Di Costanzo E, Schifano F (1991) Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 83: 456-459.
- Dickson WE, Kendell RE (1986) Does maintenance lithium therapy prevent recurrences of mania under ordinary clinical conditions? *Psychol Med* 16: 521-530.

- Dunner DL, Fieve RR (1974) Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 30: 229-233.
- Dunner DL, Stallone F, Fieve RR (1976) Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 33: 117-120.
- Emrich HM, Wolf R (1992) Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16: 691-701.
- Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P (1997) Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58: 522-527.
- Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL (1976) Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients. *Am J Psychiatry* 133: 925-929.
- Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M (1999) Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249: 227-230.
- Frye MA, Altshuler LL, Bitran JA (1996) Clozapine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 16: 87-90.
- Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff KD, Post RM (2000) The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 61:9-15.
- Garcia-Lopez A, Ezquiaga E, Nieves P, Rodriguez-Salvanes F (2001) Factores predictores de respuesta al litio en pacientes bipolares en seguimiento a largo plazo. *Actas Esp Psiquiatr* 29: 327-332.
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161: 217-222.
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, Lavelle J (1989) Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 321: 1489-1493.
- Ghaemi SN, Goodwin FK (1999) Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 19: 354-361.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK (2000) Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 61: 804-808.
- Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ (2001) Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 62: 565-569.
- Goldberg JF, Harrow M, Leon AC (1996) Lithium treatment of bipolar affective disorders under naturalistic followup conditions. *Psychopharmacol Bull* 32: 47-54.
- Goodwin FK (2002) Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 63 (Suppl 10): 5-12.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D (2003) Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex 1. *JAMA* 290: 1467-1473.
- Goodwin GM (1994) Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 164: 149-152.
- Goodwin GM (2003) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 17: 149-173.
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R (2004) A meta-analysis of two placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in Bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 65: 432-441.
- Greil W, Kleindienst N (1999) Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 14: 283-285.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, M.ller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GA, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1997a) Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247: 42-50.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Sch.chlin C, Schmidt S, Engel RR, Czernik A, Giedke H, M.ller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GA, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1997b) Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomised study. *J Affect Disord* 43: 151-161.
- Greil W, Kleindienst N, Erazo N, M.ller-Oerlinghausen B (1998) Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18: 455-460.
- Grunze H, Walden J (2002) Relevance of new and newly rediscovered anticonvulsants for atypical forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 72 (Suppl 1): 15-21.

- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, M.ller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2002a) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part I: Treatment of Bipolar Depression. *World J Biol Psychiatry* 3: 115-124.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden CL, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, M.ller H-J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2003) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 4: 5-13.
- Grunze H, Walden J, Dittmann S, Berger M, Bergmann A, Brunig P, Dose M, Emrich HM, Gastpar M, Greil W, M.ller H-J, Uebelhack R (2002b) Psychopharmakotherapie Bipolarer Affektiver Erkrankungen. *Nervenarzt* 73: 4-17.
- Gupta S, Austin R, Devanand DP (1998) Lithium and maintenance electroconvulsive therapy. *J ECT* 14: 241-244.
- Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY (1990) Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 47: 665-671.
- Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA (2003) Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 64: 144-151.
- Hayes SG (1989) Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 50 (Suppl): 35-39.
- Hesslinger B, Normann C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J (1999) Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 19: 310-315.
- Hirschfeld R, Weisler RH, Keck PE (1999) Cost-effectiveness evaluation of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder. 152nd APA Annual meeting abstracts NR 686.
- Hummel B, Dittmann S, Forsthoef A, Matzner N, Amann B, Grunze H (2002) Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: a case series. *Neuropsychobiology* 45 (Suppl 1): 37-42.
- Jacobsen FM (1993) Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 54: 229-234.
- Johnson RE, McFarland BH (1996) Lithium use and discontinuation in a health maintenance organization. *Am J Psychiatry* 153: 993-1000.
- Joyce PR (1988) Carbamazepine in rapid cycling bipolar affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 3: 123-129.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, Solomon DA, Keller MB (2003) The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 73:19-32.
- Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A (1982) Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 39: 1065-1069.
- Kasper S, Stamenkovic M, Letmaier M, Schreiner D (2002) Atypical antipsychotics in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 17 (Suppl 3): 1-10.
- Kasper S, Tauscher J, Aschauer H, Danzinger R, Friedl EJ, Friedrich M, Haring C, Kalousek M, Kapfhammer HP, K.nig P, Lehofer M, Platz T, Schubert H, Simhandl C, Stupp.ck C, Tauscher-Wisniewski S, Windhager E, Wolf W (2003) Bipolare St.rungen. Medikamentse Therapie. Konsensus-Statement - State of the Art 2003. *CliniCum psy Sonderausgabe*.
- Keck PE, McElroy SL (1996) Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 16: 15S-23S.
- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM (1996) New developments in the pharmacologic treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 57 (Suppl 9): 41-48.
- Kessing (1998) Recurrence in affective disorders. *British J Psychiatry* 172: 23-28.
- Ketter TA, Calabrese JR (2002) Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry* 63: 146-151.
- Kraepelin E. 1921. Manisch-depressives Irresein und Paranoia.
- Kramer BA (1999) A naturalistic review of maintenance ECT at a university setting. *J ECT* 15: 262-269.
- Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Leverich GS, Nolen WA (2003) Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a metaanalysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 64: 1483-1494.
- Kupka R, Luckenbaugh D, Post R, Altshuler L, Denicoff K, Frye M, Grunze H, Keck PE, Leverich G, McElroy SL, Suppes T, Walden J, Nolen W (2004) A comparative study of rapid and non-rapid

- cycling bipolar disorder using daily prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry*, 2005 Jul;162(7):1273-80.
- Kurz M, Hummer M, Kemmler G, Kurzthaler I, Saria A, Fleischhacker WW (1998) Long-term pharmacokinetics of clozapine. *Br J Psychiatry* 173: 341-344.
- Kusumakar V, Yatham LN (1997) Lamotrigine treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 154: 1171-1172.
- Lambert PA (1984) Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). In: Emrich HM, Okuma T, Moller 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.
- Lenz G, Wolf R, Simhandl C, Topitze A, Berner P (1989) Langzeitprognose und Rückfallprophylaxe der schizoaffektiven Psychosen. In: Marneros A (ed) *Schizoaffektive Psychosen: Diagnose, Therapie und Prophylaxe*. Springer, Berlin, pp 55-66.
- Licht RW, Gouliavov G, Vestergaard P, Frydenberg M (1997) Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry* 170: 264-267.
- Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH (2003) Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1-22.
- Littlejohn R, Leslie F, Cookson J (1994) Depot antipsychotics in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 165: 827-829.
- Lusznat RM, Murphy DP, Nunn CM (1988) Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 153: 198-204.
- Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM (2001) Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD003196.
- Maj M (1992) Clinical prediction of response to lithium prophylaxis in bipolar patients: a critical update. *Lithium* 3: 15-21.
- Maj M, Pirozzi R, Kemali D (1991) Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 48: 772.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L (1998) Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 155: 30-35.
- Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, Bartoli L, Bucci P (2000) Reliability and validity of the DSM-IV diagnostic category of schizoaffektive disorder: preliminary data. *J Affect Disord* 57: 95-98.
- Mander AJ, Loudon JB (1988) Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. *Lancet* 2: 15-17.
- Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC (2002) Therapeutic tolerance and rebound psychosis during quetiapine maintenance monotherapy in patients with schizophrenia and schizoaffektive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22: 347-352.
- Marneros A (2001) Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Disord* 62: 39-44.
- McElroy SL, Keck PE (1993) Treatment guidelines for valproate in bipolar and schizoaffektive disorders. *Can J Psychiatry* 38: 62-66.
- Mukherjee S, Rosen AM, Caracci G, Shukla S (1986) Persistent tardive dyskinesia in bipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 43:342-346.
- Müller-Oerlinghausen B, Thies K, Volk J (1989) Lithium in der Prophylaxe schizoaffektiver Psychosen. Erste Ergebnisse der Berliner Lithium-Katamnese. In: Marneros A (ed) *Schizoaffektive Psychosen: Diagnose, Therapie und Prophylaxe*. Springer, Berlin, pp 191-195.
- Müller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M (2002) Bipolar disorder. *Lancet* 359: 241-247.
- Nolen WA, Knoppert-van der Klein EAM, Bouvy PF, Honig A, Klompenhouwer JL, De Wit A, Ravelli DP (2001) Richtlijn bipolaire stoornissen. Boom, Amsterdam.
- Okuma T (1993) Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 27: 138-145.
- Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, Mori A, Watanabe S (1981) A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology Berl* 73: 95-96.
- Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, George MS, Marangell LB (1993) Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. *Psychiatry Res* 49: 257-272.

- Pazzaglia P, Post RM, Ketter TA, Callahan AM, Marangell LB, Frye MA, George MS, Kimbrell TA, Leverich GS, Cora-Locatelli G, Luckenbaugh DA (1998) Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. *J Clin Psychopharmacol* 18: 404-413.
- Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Laitin A (1982) Lithium prophylaxis of depression in unipolar, bipolar II, and cyclothymic patients. *Am J Psychiatry* 139: 747-752.
- Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano GB, Akiskal HS (1986) The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 47: 490-494.
- Post RM, Kramlinger KG, Altshuler LL, Ketter T, Denicoff K (1990) Treatment of rapid cycling bipolar illness. *Psychopharmacol Bull* 26: 37-47.
- Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikaluskas K (1992) Lithium discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 149: 1727-1729.
- Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, Denicoff K, George MS, Callahan A, Leverich G, Frye M (1996) Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders. *Epilepsy Res* 11 Suppl: 153-180.
- Prien RF, Caffey EM, Klett CJ (1973a) Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 28: 337-341.
- Prien RF, Klett CJ, Caffey EM (1973b) Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 29: 420-425.
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE (1984) Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1096-1104.
- Puri BK, Taylor DG, Alcock ME (1995) Low-dose maintenance clozapine treatment in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Clin Pract* 49: 333-334.
- Puzynski S, Klosiewicz L (1984) Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *J Affect Disord* 6: 115-121.
- Rabheru K, Persad E (1997) A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 42: 476-484.
- Rihmer Z, Pestaloty P (1999) Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 22: 667-673.
- Roy-Byrne PP, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D (1985) The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 317: 1-34.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Bipolar Disorder (2004) Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 38: 280-305.
- Rush AJ, Rago WV, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP, Suppes T, Miller AL, Trivedi MH, Swann AC, Biggs MM, Shores-Wilson K, Kashner TM, Pigott T, Chiles JA, Gilbert DA, Altshuler KZ (1999) Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: the Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 60: 284-291.
- 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.
- Scott J (2002) Using health belief models to understand the efficacy-effectiveness gap for mood stabilizer treatments. *Neuropsychobiology*, In press
- Severus WE, Ahrens B, Stoll AL (1999) Omega-3 fatty acids-the missing link? *Arch Gen Psychiatry* 56: 380-381.
- Shapiro DR, Quitkin FM, Fleiss JL (1989) Response to maintenance therapy in bipolar illness. Effect of index episode. *Arch Gen Psychiatry* 46: 401-405.
- Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K (1993) Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry* 38: 137-139.
- Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Kazim A, Keller MB (1997) A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 58: 95-99.
- Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW (1998) Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol* 18: 38-49.
- Spina E, Pisani F, Perucca E (1996) Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 31: 198-214.

- Stromgren LS, Boller S (1985) Carbamazepine in treatment and prophylaxis of manic-depressive disorder. *Psychiatr Dev* 3: 349-367.
- Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tondo L, Tohen M (1993) Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. *Harv Rev Psychiatry* 1: 131-144.
- Suppes T, Phillips KA, Judd CR (1994) Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 36: 338-340.
- Suppes T, Brown ES, McElroy SL, Keck PE, Nolen W, Kupka R, Frye MA, Denicoff KD, Altshuler L, Leverich G, Post RM (1999a) Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. *J Affect Disord* 53: 95-98.
- Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM (2001) The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 67: 45-59.
- Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Sachs GS, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP (2002) Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 63: 288-299.
- Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ (1999b) Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 156: 1164-1169.
- Swoboda E, Conca A, Konig P, Waanders R, Hansen M (2001) Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology* 43: 23-28.
- Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA (2002a) Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 159: 1011-1017.
- Tohen M, Chengappa K, Suppes T (2002b) Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium for relapse prevention of bipolar disorder: an 18-month study. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, 18-23 May 2002 Philadelphia PA.
- Tohen M, Marneros A, Bowden C, Calabrese J, Greil W, Koukopoulos A, Belmaker R, Jacobs TG, Robert MAS, Baker RW, Williamson D, Evans AR, Cassano GB (2002c) Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *Bipolar Disord* 4 Suppl 1: 135.
- Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW (2003) Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 160: 1263-1271.
- Tohen M, Bowden C, Calabrese J, Chou JC, Baker RW, Williamson D, Evans AR (2004) Olanzapine's efficacy for relapse prevention in bipolar disorder: A randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *World J Biol Psychiatry* 5: 51.
- Tondo L, Baldessarini RJ (2000) Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 9) 97-104.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G (1998) Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 155: 638-645.
- Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Berg PH, Beasley CM (1999) Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *Br J Psychiatry* 174: 15-22.
- Tress W, Haag H (1979) Vergleichende Erfahrungen mit der rezidivprophylaktischen Lithium-Langzeitmedikation bei schizoaffectiven Psychosen. *Nervenarzt* 50: 524-526.
- Vanelle JM, Loo H, Galinowski A, de Carvalho W, Bourdel MC, Brochier P, Bouvet O, Brochier T, Olie JP (1994) Maintenance ECT in intractable manic-depressive disorders. *Convuls Ther* 10: 195-205.
- Vencovsky E, Soucek K, Kabes J (1984) Prophylactic effect of dipropylacetamide in patients with bipolar affective disorder. In: Emrich HM, Okuma T, M.ller AA (eds) *Anticonvulsants in affective disorders*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 66-67.
- Vieta E, Benabarre A, Colom F, Gasto C, Nieto E, Otero A, Vallejo J (1997a) Suicidal behavior in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Dis* 185: 407-409.
- Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J (1997b) Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 38: 98-101.
- Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, Fernandez A, Colom F, Martinez-Aran A, Torrent C (2001) 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.

- Vovin RI, Digilov AG, Skorik AI (1984) [Preventive treatment of affective psychoses with finlepsin]. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 84: 1226-1230.
- Walden J, Grunze H (2002) Prospective, randomised study on valproate, lithium, valproate + lithium and lamotrigine in Bipolar I rapid cycling patients. Proceedings SMRI research Center conference, Bethesda, MD, November 8, 2002.
- Walden J, Hesslinger B, van Calker D, Berger M (1996) Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. Pharmacopsychiatry 29: 193-195.
- Walden J, Schaerer LO, Schl.sser S, Grunze H (2000) An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. Bipolar disorders 2: 336-339.
- Yatham LN (2000) Efficacy and tolerability of risperidone as combination therapy in bipolar mania: Results from a randomised, double-blind study (RIS-INT-46). Eur Neuropsychopharmacol 10 (Suppl 3): 250.
- Zarate CA, Tohen M (2004) Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. Am J Psychiatry 161: 169-171.
- Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ (1995a) Clozapine in severe mood disorders. J Clin Psychiatry 56: 411-417.
- Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO (1995b) Is clozapine a mood stabilizer? J Clin Psychiatry 56: 108-112.
- Zarin D, Pincus HA, McIntyre JS (2002) APA Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Bipolar Disorder. Electronic Citation : http://www.psych.org/clin_res/pg_bipolar.cfm
- Zis AP, Grof P, Webster M (1980) The cyclicity of affectives disorders ans its modification by drugs. Psychopharmacol. 16: 47-49