



DU BON USAGE DES ANTIÉPILEPTIQUES DANS LES TROUBLES DE L'HUMEUR

Dr Guillaume Meyer – Pharmacien

Dr Géraldine Pflieger – Psychiatre

CH Erstein

6^{ème} Journée PharmacoPsy Alsace - 14 octobre 2022

Centre Hospitalier Erstein



THYMORÉGULATEUR ET DÉFINITION(S)

- Thymorégulateurs : classe hétérogène, pas reconnue FDA
- Effets attendus :
 - Traitement de l'épisode aigu / traitement prophylactique
 - Pôle manie EM, EHM / Pôle dépression ED
- Evolution du concept : qu'est-ce qu'un TR ?
 - 1970 : le Li
 - 1998 : C. Bowden « TR diminue la fréquence et l'intensité des épisodes EM, EHM, ED ou EMI sans augmenter la fréquence des autres épisodes »
 - 2001 : « deux sur trois » S. Ghaemi « 1) curatif EM, et/ou 2) curatif ED, et/ou 3) effet préventif sur EM et ED »
 - Bauer et Mitchner : « traitement possédant action curative et préventive sur les deux pôles du TB »
- TR : **tout traitement ayant une action sur un pôle de l'humeur sans effet aggravant sur l'autre**
- AP2G sont-ils des TR ? Effets de marketing ?
- Dans les recommandations internationales, le terme mood stabilizer s'applique en général au lithium et aux antiépileptiques (VAL)

DÉCOUVERTE

- 1966, P. Lambert et al. : observent chez des patients épileptiques placés sous amide primaire (**Depamide**®), nouvel agent anticonvulsivant, une amélioration de l'impulsivité, de l'irritabilité et de la labilité émotionnelle
- 1968, P. Lambert et al. CNPLF : action favorable du Depamide sur l'évolution des psychoses maniaco-dépressives « les accès sont espacés, d'intensité plus réduite, ils peuvent être supprimés dans le meilleur des cas »
- Nouvelle voie thérapeutique : utilisation des antiépileptiques dans le TB
- Utilisation de la **carbamazépine** à partir des années 1980

LES MOLÉCULES

- Indication reconnue dans le TB (ANSM, FDA, recommandations internationales)
 - Acide valproïque et dérivés **VAL**
 - Carbamazépine **CBZ**
 - Lamotrigine **LTG**
- Par extension de classe
 - Oxcarbazépine **OXC**, eslicarbazépine, apparenté avec la **CBZ**,
- Données non concluantes :
 - Topiramate : potentielle
 - Gabapentine, lévétiracétam, phénytoïne, prégabaline, zonisamide : très limité



**INDICATIONS
RECOMMANDATIONS
INTERNATIONALES**

	CANMAT/ISBD (2018)	CINP (2017)	AFBPN (2015)	WFSBP (2009)
VAL	1 ^{ère} ligne / Niv Reco. : 1	1 ^{ère} ligne / Niv. Reco. : 1	1 ^{ère} ligne	A1
CBZ	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 1	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	2 ^{ème} ligne	A2
OXC	NR**	3 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 3	2 ^{ème} ligne	C1 / 4
LTG	NR**	NR**	-	E
VAL + Quétiapine	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 1	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	1 ^{ère} ligne ⁺	NR*
VAL + Aripiprazole	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	1 ^{ère} ligne ⁺	NR*
VAL + Risperidone	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 1	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	1 ^{ère} ligne ⁺	NR*
VAL + Halopéridol	3 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	> 2 ^{ème} ligne	NR*
VAL + Olanzapine	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	1 ^{ère} ligne ⁺	NR*
VAL + Lithium	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 3	-	1 ^{ère} ligne ⁺	NR*
OXC/CBZ + Lithium	3 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 3	2 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	> 2 ^{ème} ligne	NR*
OXC/CBZ + VAL	3 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 3	-	> 2 ^{ème} ligne	NR*

Place des antiépileptiques dans la prise en charge de l'épisode maniaque

- : absence de recommandations ; NR : Non recommandé ; [†] CANMAT : bithérapie envisageable d'emblée si symptômes sévères, tenant compte de l'historique médicamenteux, expose à un risque accru d'EI ; ⁺ AFBPN : bithérapie licite d'emblée dans les formes les plus sévères, a fortiori si caractéristiques psychotiques associées ; * WFSBP : Monothérapie recommandée en 1^{ère} intention / données insuffisantes pour conclure sur la balance bénéfique/risque de la bithérapie ; ** Résultats négatifs ou absences de données dans l'indication

	CANMAT/ISBD (2018)	CINP (2017)	AFBPN (2015)	WFSBP (2010)
VAL	2 ^{ème} ligne / Niv Reco. 2	2 ^{ème} ligne / Niv Reco. 3	2 ^{ème} ligne ⁺	B3*
CBZ	3 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	4 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 4	2 ^{ème} ligne ⁺	D5*
OXC	-	-	2 ^{ème} ligne ⁺	-
LTG	1 ^{ère} ligne / Niv Reco. : 2	4 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 4	1 ^{ère} ligne ⁺	B3*
LTG + Quétiapine	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	-	> 1 ^{ère} ligne [‡]	
LTG + Lithium	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	4 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 4	> 2 ^{ème} ligne	B3*
VAL + Quétiapine	-	2 ^{ème} ligne [◇] / Niv. Reco. : -	> 1 ^{ère} ligne [‡]	-
VAL + Olanzapine	-	-	> 1 ^{ère} ligne [‡]	-
VAL + Aripiprazole	-	2 ^{ème} ligne [◇] / Niv. Reco. : 2	> 1 ^{ère} ligne [‡]	-
OXC + Lithium	-	3 ^{ème} ligne / Niv. Reco. : 2	> 2 ^{ème} ligne	-

Place des antiépileptiques dans la prise en charge de la dépression bipolaire

- : absence de recommandations ; NR : Non recommandé ; [†] CANMAT : adjonction LTG est possible à un traitement par quétiapine ou lithium en cas de recrudescence de symptômes ou de non réponse à un traitement préalablement bien conduit ; ⁺ AFBPN : association avec un antidépresseur possible selon l'intensité de l'épisode dépressif en l'absence de caractéristiques de mixité, de cycle rapide et en l'absence d'antécédents de virage de l'humeur sous antidépresseurs ; [◇] CINP : Adjonction valproate en cas d'anxiété comorbide ; [‡] AFBPN : Association d'antiépileptiques et d'antipsychotiques de seconde génération en cas de caractéristiques mixtes ou symptômes psychotiques associés ; * WFSBP : absences de données scientifiques univoques permettant de classer les médicaments par ligne de traitement – le choix tiendra essentiellement compte des précédentes réponses le cas échéant.

	CANMAT/ISBD (2018)	CINP [◇] (2017)	AFBPN ⁺ (2015)	WFSBP* (2013)
VAL	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 1	Si réponse / Niv. Reco. : 2	1 ^{ère} /2 ^{ème} ligne	3
CBZ	2 ^{ème} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	Si réponse / Niv. Reco. : 3	2 ^{ème} /2 ^{ème} ligne	4
OXC	NR	NR	2 ^{ème} /2 ^{ème} ligne	4
LTG	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 1	Si réponse / Niv. Reco. : 2	NR / 1 ^{ère} ligne	1 (dépression)
VAL + Quétiapine	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 1	2 ^{ème} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	-	-
VAL + Aripiprazole	1 ^{ère} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	NR	-	-
LTG + Aripiprazole	3 ^{ème} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	NR	-	-
CBZ + Lithium	-	2 ^{ème} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	-	-
LTG + Lithium	-	4 ^{ème} ligne [†] / Niv. Reco. : 2	-	-
OXC + Lithium	-	NR	-	-
LTG + VAL	-	NR	-	-

Place des antiépileptiques en phase maintenance de la maladie bipolaire

- : absence de recommandations ; NR : Non recommandé ; [†] CANMAT : La majorité des données de maintenance intéresse la rechute maniaque, les données sur la rechute dépressive est sujette à caution ; [◇] CINP : le traitement initial doit être poursuivi au moins deux mois après la résolution complète des symptômes puis être changé par un traitement de maintenance selon recos ; ⁺ AFBPN : ligne thérapeutique selon polarité des récives : maniaque (gauche) / dépressive (droite) ; * WFSBP : pas de recommandations sur les association de traitement

ANTIÉPILEPTIQUES & CYCLES RAPIDES

CINP (2017)

- CANMAT (2018) / BAP (2016) / NICE (2014 m à j 2020) :
 - ∅ de données permettant d'identifier une molécule préférentiellement ;
 - Choix thérapeutique selon la polarité du trouble et recos associées ;
 - Bithérapie peut être nécessaire / trithérapie n'a pas démontré d'efficacité.

Table 7. Treatment of Rapid Cycling Patients during the Different Phases of BD

Agent/modality (alphabetical order)	ACUTE mania	Depression	Maintenance
Aripiprazole	3	-	3
→ Carbamazepine	-	-	2 (Li + Cbz)
→ Lamotrigine	-	-	5
Lithium	4	3	2 (Li, Li + Cbz)
Olanzapine	3	-	-
Paroxetine	-	5	-
Quetiapine	3	2	2 (Quet+ Val/Li)
Risperidone, long-acting injectable	-	-	2 (RLAI+TAU)
→ Valproate	4	4	-

Abbreviations: -, no data; Cbz, carbamazepine; Li, lithium; Quet, quetiapine; RLAI, risperidone long-acting injectable; TAU, treatment as usual; Val, valproate. The treatment options are rated on the basis of efficacy according to the rating system shown in Table 1.

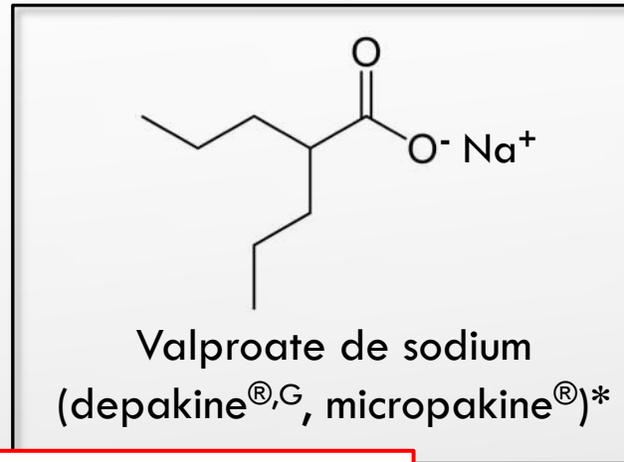
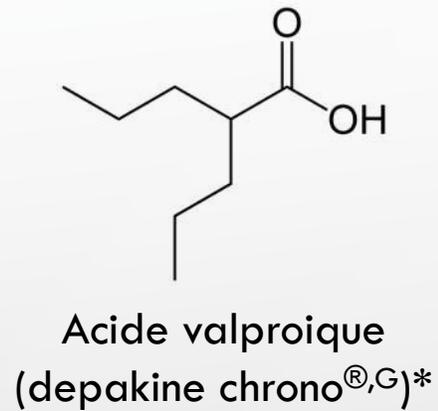
	Posologie cible (CINP 2017)		Episode aigu		Maintenance		Risque de switch
	Episode maniaque	Episode dépressif	Innocuité	Tolérance	Innocuité	Tolérance	
VAL	1 200–3 000 mg/j (DC 20–30 mg/kg de poids corporel)	500 – 2 500 mg/j	-	+	++	+	-
CBZ	600 – 1 200 mg/j	300 – 800 mg/j	++	+	++	++	-
OXC	900 – 1 800 mg/j	600 – 1 200 mg/j	+	+	+	+	-
LTG	-	50 – 200 mg/j	++	-	-	-	-

Posologies habituellement recommandées et tolérance/innocuité des antiépileptiques

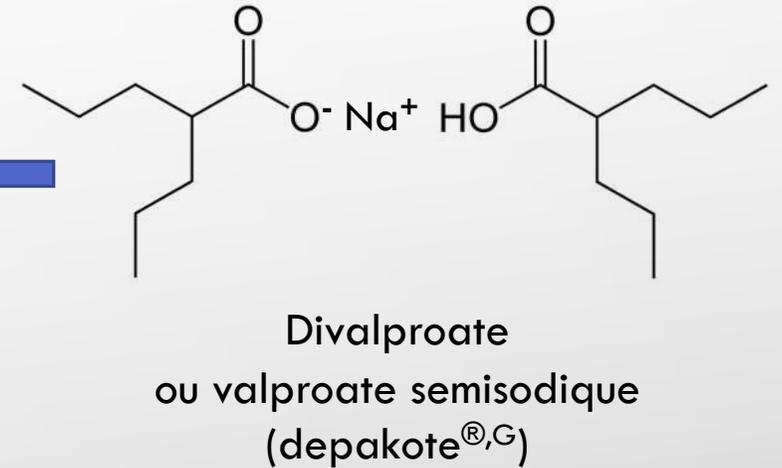


LES ANTICONVULSIVANTS EN PRATIQUE

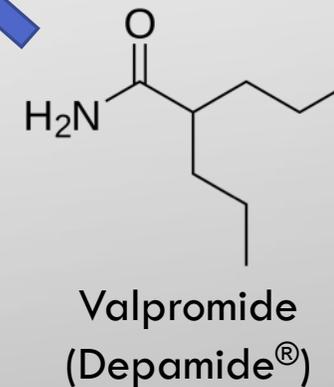
ACIDE VALPROÏQUE ET DÉRIVÉS VAL



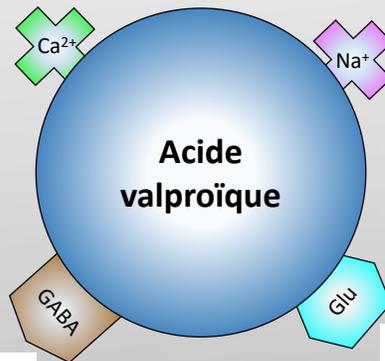
Forme pharmacologiquement active



≈ 80%
Bialer (1991)



Perturbations d'autres canaux ioniques



↓ de la sensibilité des canaux
Na⁺ voltage-dépendants

↓ de l'excitabilité neuronale

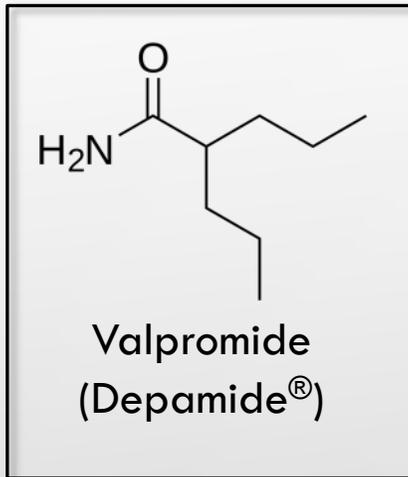
↑ de la neurotransmission
GABAergique

+ autres mécanismes - modification des
voies de transduction de signaux cellulaires

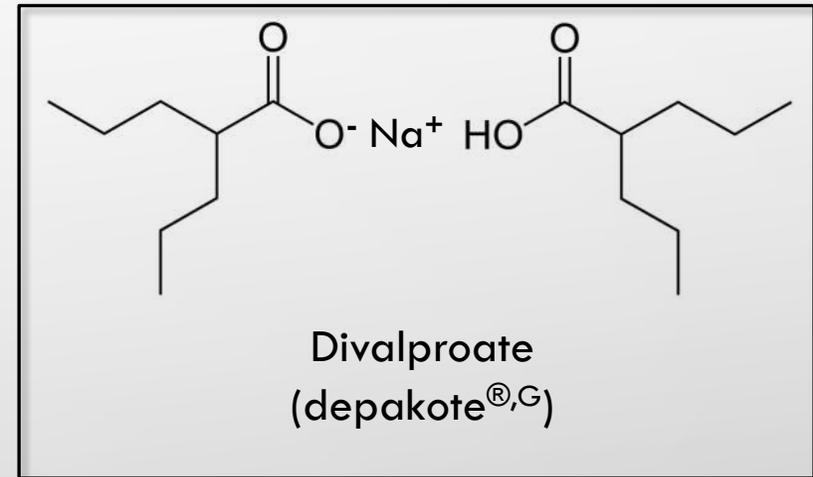
*Pas d'AMM dans la prise en charge du trouble bipolaire en Fr

ACIDE VALPROÏQUE ET DÉRIVÉS

- Depakote® et Depamide® sont des prodrogues de Depakine®



300mg \approx 250mg



- Risques particuliers :
 - Tératogénicité, effets neuro-développementaux et sur la fertilité
 - Risque hépatique et hématologique, risque cutané
 - Profil sédatif et métabolique
 - Effets cognitifs et extrapyramidaux
 - Encéphalopathie par hyperammoninémie

ACIDE VALPROÏQUE ET DÉRIVÉS : DÉPAKOTE, DÉPAKINE, DÉPAMIDE

Indications	CI	EI & Précautions d'emploi	Surveillance	Autres
<p>Manie Prophylaxie TB</p> <p>Epilepsies généralisées Epilepsies partielles de l'enfant et de l'adulte</p> <p><u>Filles et femmes en âge de procréer</u> : uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres ttt</p>	<p>Femme enceinte Femme en âge de procréer</p> <p>ATCD HS Hépatite A ou C ATCD hépatite sévère Porphyrie</p> <p>Tb cycle de l'urée Tb mitochondriaux</p> <p><u>Associations</u> : Millepertuis</p>	<p>Risque suicidaire Tératogénicité importante</p> <p>R hépatique : rare Pancréatites rares R cutané : Sd Lyell, SSI, DRESS R hématologique Tb coagulation</p> <p>Sédation +++ asthénie, céphalées, vertiges Tb psy : confusion, hallucinations, agitation Tremblements +++ , sd parkinsonien, tb cognitifs</p> <p>Prise de poids ++</p> <p>Tb digestifs Incontinence Alopécie Hyponatrémie Hyperammoniémie Hyperandrogénisme, hyperinsulinémie OMI Ostéoporose</p>	<p>NFS avant traitement et à J15 Bilan hépatique avec TP Poids, IMC Gly, EAL</p>	<p>Pas inducteur CYP 450 Métabolisme glucuro-conjugaison</p> <p><u>Grossesse</u> : CI, 11% malformations et tb neurodéveloppementaux <u>Allaitement</u> : déconseillé <u>Fertilité</u> : chez l'homme : diminution fertilité, réversible après 3 mois Chez la femme : aménorrhée, OPK, hyperandrogénisme</p>

ACIDE VALPROÏQUE ET DÉRIVÉS : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Associations :

- VAL/LTG : risque majoré de réaction cutanée grave, augmentation C_{LAM}
- VAL/pénems : risque crise convulsive par diminution C_{VAL}
- VAL/acétazolamide, VAL/phénobarbital, VAL/phénytoïne, VAL/topiramate, VAL/zonisamide : augmentation ammoniémie, risque encéphalopathie

Médicaments diminuent VAL	Médicaments augmentent VAL et E2
Pénems, aztréonam, métamizole Oestrogènes Rifampicine	Antiépileptiques (CAR, felbamate)

RISQUE HÉPATIQUE

- Risque **d'hépatite**, potentiellement létale
 - Rare avec **CAR**,
 - Très rare avec **OXC**
 - Très rares avec **VAL** : surtout nourrissons et jeunes enfants, patients avec maladie mitochondriale
- Risque de **pancréatite**, potentiellement létale
 - Très rare avec **VAL**, surtout jeunes enfants
- Surveillance : risque accru les **6 premiers mois de traitement**
 - Prudence chez les patients insuffisants hépatiques
 - Avant traitement : bilan hépatique **CAR**, bilan hépatique dont TP **VAL**
 - Pendant traitement : bilan hépatique régulier **CAR**, **VAL** (à 6 mois puis 1X/an)¹
- Consulter en cas de signe d'hépatite : asthénie, perte d'appétit, nausées, ictère ou hépatomégalie, parfois vomissements ou douleurs abdominales
- **Arrêt traitement si transaminases > 3N¹**

ACIDE VALPROÏQUE ET DÉRIVÉS : RISQUES SPÉCIFIQUES

- **Troubles cognitifs ou extrapyramidaux**

- Des **troubles cognitifs ou extrapyramidaux** peuvent être associés à une imagerie d'atrophie cérébrale.
- Tableau peut être confondu avec une pathologie de type démence ou maladie de Parkinson.
- Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement

- **Hyperammoniémie avec encéphalopathie**

- **Encéphalopathie** : du syndrome confusionnel jusqu'au coma
 - Indépendant de l'hépatotoxicité
 - Contexte intoxication, surdosage ? Possible à dose thérapeutique
- Devant un syndrome confusionnel chez un patient sous **VAL**, avec atteinte hépatique
 - Evoquer une hyperammoniémie
 - Doser (prélèvement veineux sur tube EDTA, à jeun) **ammoniaque** > 50 micromol/L
- Traitement : Arrêt de **VAL**, changement de TR, réduire l'ammoniémie : lactulose

RISQUE FŒTAL ET NÉONATAL

- **VAL** :
 - **11% malformations congénitales majeures** (mère épileptiques traitées par **VAL** en monothérapie) vs 2-3%.
 - Risque dose-dépendant mono- et polythérapie, **pas de seuil excluant le risque**
 - Le risque est présent pendant toute la grossesse
- **Malformations les plus fréquentes :**
 - Anomalies de fermeture tube neural
 - Dysmorphies faciales, fentes labiales et palatines, crâniosténoses
 - Malformations cardiaques, rénales, uro-génitales
 - Malformations de membres, sd polymalformatifs
 - Surdité, déficit auditif, malformation oculaires (colobome, microphthalmie)
- **Troubles neurodéveloppementaux :**
 - Retards de développement, capacités intellectuelles ou verbales diminuées, troubles de la mémoire
 - TSA et autisme infantile
 - TDAH
- **Troubles néonataux**
 - Sd hémorragique, hypoglycémie, hypothyroïdie, sd de sevrage

RISQUE FŒTAL ET NÉONATAL

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



Information
de **sécurité**

MÉDICAMENTS,
REPRODUCTION
& GROSSESSE :

**nouvelles informations
sur les risques liés
à la prise de topiramate,
de prégabaline et de
valproate**

- Valproate et dérivés : mise à jour des informations sur le risque
 - Lettre d'information laboratoire décembre 2021
 - ANSM juillet 2022

VALPROATE et ses dérivés

Mise à jour des informations disponibles sur le risque malformatif et les effets sur la fertilité masculine

Risque avéré

Concernant le risque malformatif :

- **Réévaluation globale de ce risque désormais estimé à 11 %**• Réévaluation globale de ce risque désormais estimé à 11 % pour les enfants exposés au valproate et ses dérivés pendant la grossesse (contre 10,73 % précédemment) :
- Ajout du **risque de malformations oculaires** :
- Dans le traitement de l'épilepsie, **risque plus élevé de malformations congénitales majeures lors de la prise de plusieurs médicaments dont du valproate**, versus la prise de plusieurs médicaments sans valproate.

Les [documents de réduction des risques](#) ont été mis à jour.

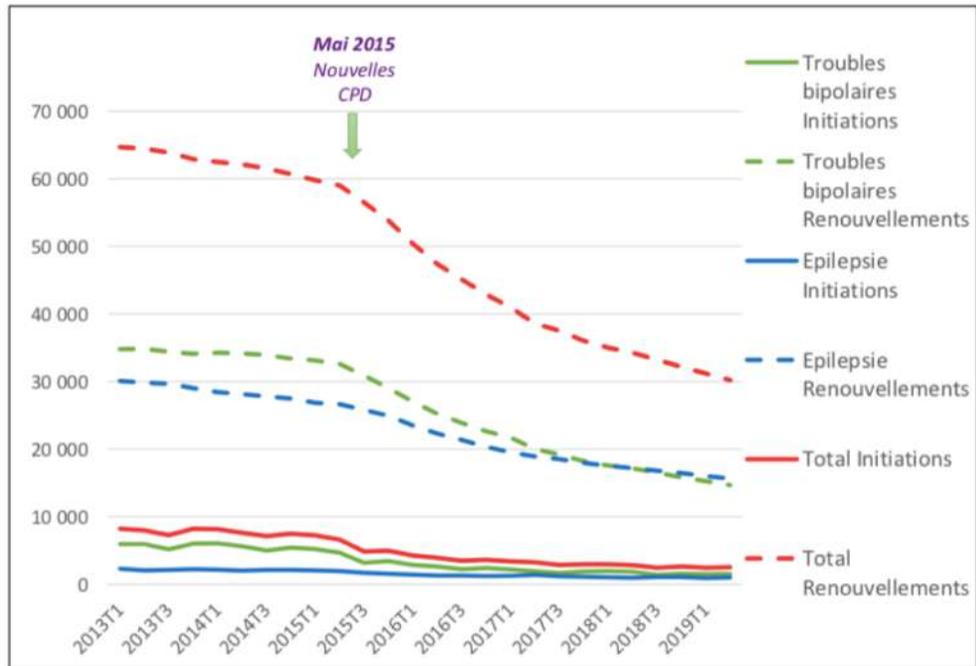
Concernant les troubles de la fertilité :

- Le valproate peut nuire à la fertilité masculine (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) :
- Ces troubles sont généralement réversibles après au moins 3 mois d'arrêt traitement et possiblement réversibles après diminution de la dose.

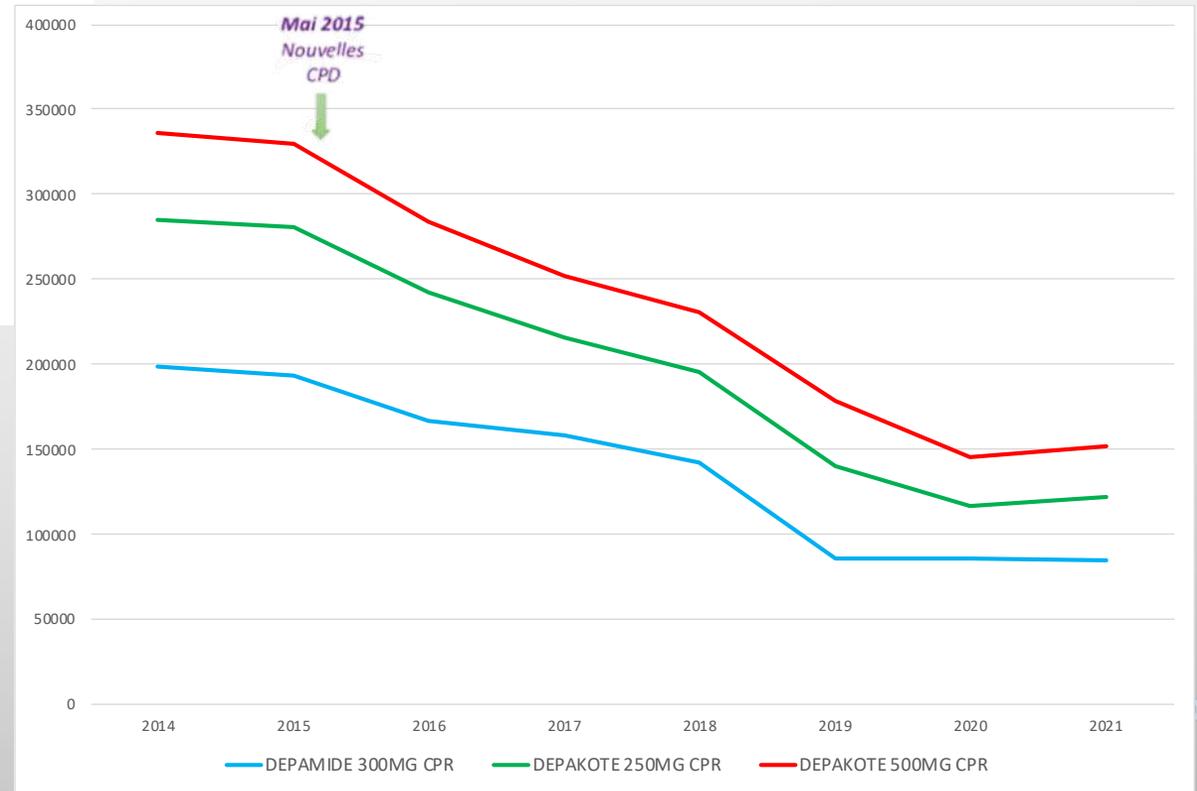
- Nous rappelons que **le valproate et ses dérivés sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse dans la prise en charge des troubles bipolaires.**
- **Ils ne doivent pas être utilisés chez les femmes enceintes épileptiques**, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

- **Informez vos patients qui auraient un projet de parentalité, et évoquez avec eux la possibilité d'une adaptation de leur traitement.**

Evolution 1^{er} trim 2013 – 2^e trim 2019



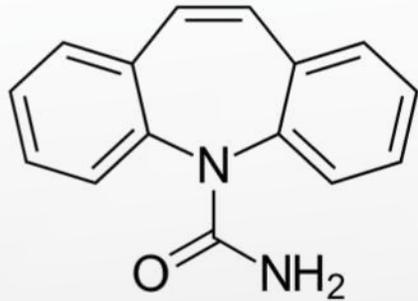
- **Renouvellements : - 53%**
 - Epilepsie : - 48%
 - Tbles bipolaires : - 58%
- **Initiations : - 69%**
 - Epilepsie : - 57%
 - Tbles bipolaires : - 74%



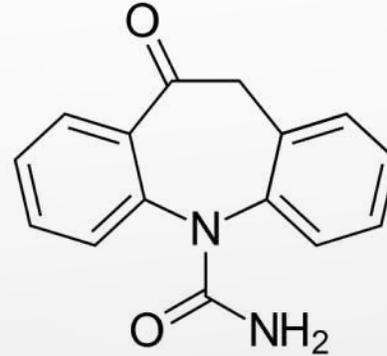
Evolution du remboursement - dépakote 250mg, 500mg et dépamide – chez la femme âgée de 19 à 59 ans OPEN MEDIC (2014 – 2021)

Nombre de femmes en âge de procréer (15-49ans) exposées à l'acide valproïque - EPI-PHARE (2020)

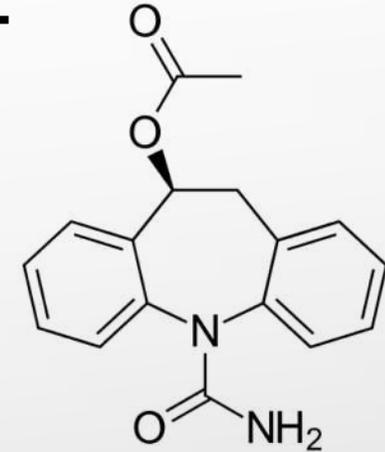
CARBAMAZÉPINE, (OX/ESLI)CARBAZEPINE



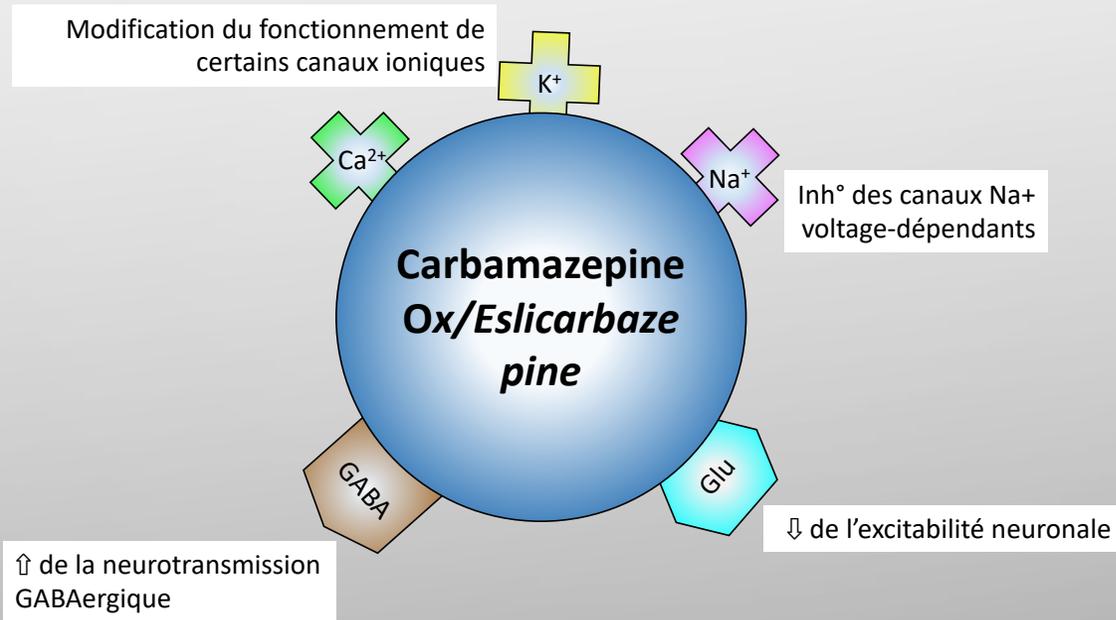
Carbamazepine
(tegretol[®],G)



Oxcarbazepine
(trileptal[®],G)*



Eslicarbazepine
(zebinix[®])*



*Pas d'AMM dans la prise en charge du trouble bipolaire en Fr

CARBAMAZÉPINE **CBZ**

- Carbamazépine : TEGRETOL 200 mg, 400 mg, LP 200 mg, suspension buvable
- Risques particuliers :
 - Risques hématologiques et hépatiques, risque cutané
 - **Auto-induction**
 - **Interactions médicamenteuses**
 - Profil sédatif
 - Hyponatrémie

CARBAMAZEPINE : TÉGRÉTOL LP 200, 400 MG, LI 200 MG

Indications	CI	El & précautions d'emploi	Surveillance	Autres
<p>Prévention épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre PMD, chez les patients résistants ou CI au Li 400-600 mg/j 2 prises Max 1600 mg C : < 8 microg/ml</p> <p>Epilepsie Généralisée TC Partielle</p> <p>Douleurs paroxystiques névralgie trijumeau 600-800 mg/j Max 1600 mg</p>	<p>Hypoplasie médullaire Anomalie de la conduction auriculo-ventriculaire HS substance active, excipient ATCD porphyrie</p> <p><u>Associations</u> : IMAO Voriconazole Millepertuis</p>	<p>Risque suicidaire Tératogénicité R cutané : NET, SSI R hépatique hépatite RH : DRESS, RHRS R hématologique Cardio : BAV, arythmie Prise de poids + Hyponatrémie Tb visuels, diplopie Chutes, sédation +++, ataxie, somnolence, hypoTA Arthralgies/myalgies Tb sexuels Psy : agitation, hallucinations, confusion, dépression Neuro : tremblements, dyskinésies, SMN Baisse efficacité contraception hormonale</p>	<p><u>Avant</u> : NFS Bilan hépatique, rénal, thyroïdien Na</p> <p><u>Pendant</u> : Poids, IMC Gly, EAL NFS mensuelle 5 mois puis trimestrielle Bilan hépatique, rénal, thyroïdien 1-2X par an Na</p>	<p>Rch HLA-B*1502 chez patients origine thaïlandaise ou chinoise Han : risque SSI</p> <p>Interactions CYP 3A4 ++ CAR métabolisée par CYP3A4 et CAR induit CYP 3A4 : induit son métabolisme</p> <p><u>Grossesse</u> : non recommandé, tératogénicité faible, risque néonataux <u>Allaitement</u> : non recommandé <u>Fertilité</u> : pas de données</p>

CARBAMAZEPINE : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Cytochrome P450 3A4 : catalyse formation métabolite actif
 - Inhibiteurs CYP3A4 (ou arrêt inducteur) : augmentent C_{CBZ} , augmentent risque EI
 - Inducteurs CYP3A4 (rifampicine) : diminuent C_{CBZ} , diminuent efficacité thérapeutique CBZ
 - CBZ est puissant inducteur CYP3A4 : augmente le métabolisme des médicaments éliminés par métabolisation
- IMAO : arrêt 2 semaines avant introduction CBZ
- Autres...

Médicaments diminuent CAR	Médicaments augmentent CAR et EI
Antiépileptiques (dont VAL et OXC), théophylline, mifloquine, rifampicine, cisplatine, digoxine, isotrétinoïne, Millepertuis, Etc.	AINS : ibuprofène, dextropropoxyphène, danazol, antibiotiques (macrolides, ciprofloxacine), antidépresseurs (désipramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine), AP (olanzapine, loxapine, quétiapine), antiépileptiques (dont LTG , phénobarbital), antifongiques (azoles), antihistaminiques, isoniazide, antiviraux, diltiazem, vérapamil, oméprazole, pamplemousse, Etc.

CARBAMAZEPINE : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

CBZ diminue concentration/effet

Analgésiques, AINS (paracétamol, tramadol, fentanyl), méthadone, buprénorphine, antibiotiques (doxycycline), **anticoagulants oraux** (warfarine, -coumarol, rivaroxaban, apixaban), **antidépresseurs** (citalopram, miansérine, sertraline, bupropion, imipramine, amitriptyline, clomipramine), **AP** (clozapine, halopéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone,, aripiprazole, palipéridone), **anxiolytiques** (alprazolam, clobazam), **antiépileptiques** (LTG, OXC, VAL, etc.), antifongiques, antinéoplasiques, antiviraux, théophylline, **lévothyroxine**, immunosuppresseurs, corticoïdes, inhibiteurs canaux calciques, statines, **contraceptifs hormonaux oestro-progestatifs**

- Association **CBZ**/paracétamol : **hépatotoxicité à long terme**
- Association **CBZ**/Li ou **CBZ**/AP : augmente El neurologiques, **ataxie cérébelleuse, troubles de la marche, nystagmus**
- Association **CBZ**/clozapine : majore le risque **hématotoxique**

RISQUE HÉMATOLOGIQUE

- **CBZ** : leucopénie +++, thrombopénie, leucocytose, agranulocytose, anémie (aplasique, hémolytique, mégaloblastique), pancytopénie, aplasie médullaire très rares
 - NFS, fer, ionogramme avant traitement
 - 5 premiers mois : NFS mensuelle puis NFS 2 à 4 fois par an
- **VAL** : anémie et thrombopénie +++, leucopénie, aplasie médullaire, agranulocytose très rares
 - NFS avant traitement puis à J15
- **OXC** : leucopénie +, thrombopénie, agranulocytose, anémie aplasique, pancytopénie très rares
- **Arrêt du traitement en cas de leucopénie** (surtout neutropénie), **thrombopénie sévère** (signes cliniques de fièvre, mal de gorge) ou **dépression médullaire**
- Informer le patient de consulter en cas d'apparition de : fièvre, d'un mal de gorge, d'éruption cutanée, d'ulcérations buccales, d'apparition spontanée d'ecchymoses, de purpura ou de pétéchies, de nausées, d'ictère et d'hépatomégalie

RISQUE D'HYPERSENSIBILITÉ

- **CBZ** :
 - risque d'**éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques** (DRESS),
 - risque de **réaction d'hypersensibilité retardée multiviscérale** pouvant affecter la peau, le foie, les organes hématopoïétiques et le système lymphatique ou d'autres organes (rein, poumon, pancréas, myocarde), individuellement ou ensemble, dans le cadre d'une réaction systémique. Clinique : fièvre, éruption, adénopathies, arthralgies, hépato- et splénomégalie, éosinophilie, leucopénie, etc.
 - Risque de **réaction anaphylactique**, d'angio-œdème
- **OXC** :
 - Risque HS classe I (immédiate) : éruption, prurit, œdème, anaphylaxie
 - Risque réaction d'HS retardée multiviscérale
- Imposent l'arrêt du traitement
- Patients ayant présenté RH avec **CBZ** ont **25-30 % risque de RH** avec **OXC**
- **CBZ** : Une RH croisée est possible avec phénytoïne, phénobarbital

OXCARBAZÉPINE **OXC**

- Oxcarbazépine : TRILEPTAL® 150 mg, 300 mg, 600 mg, solution buvable
- Preuves efficacité :
 - Méta-analyses : Hirschfeld, 2004 ; Mazza, 2007 ; Pratoomsri, 2006 ; Grünze, 2021
 - Traitement manie aiguë : efficacité démontrée par études, surtout dans les accès maniaques légers à modérés, à confirmer par des études RDA, grandes cohortes
 - Traitement états mixtes : idem
 - Prévention de la rechute maniaque : efficacité démontré mais moindre niveau de preuve (Vasudev, 2008)
 - Traitement maintenance : études encourageantes mais insuffisantes
 - Traitement des épisodes dépressifs : pas de preuve concluantes, au mieux effet modéré, intérêt en add-on
- Recommandations HAS, 2009
 - **OXC** recommandé en 2^e intention, hors AMM dans le traitement de la manie aiguë et dans le traitement prophylactique du TB

OXCARBAZÉPINE **OXC**

- Risques particuliers :
 - Profil tolérance proche de la **CBZ** mais pas auto-induction enzymatique, **moins d'interactions**
 - Profil sédatif moindre, moindre prise pondérale
 - **Moins d'effets hépatiques et hématologiques**
 - Plus de **risques d'hyponatrémie**

OXCARBAZÉPINE : TRILEPTAL

Indications	CI	El & précautions d'emploi	Surveillance	Autres
<p>Epilepsie partielle, +/- secondairement généralisée</p> <p>Adulte et enfant > 6 ans</p> <p>TB : 1200-2400 mg</p>	<p>HS substance ou excipient</p>	<p>Risque suicidaire</p> <p>R tératogène pas démontré</p> <p>R cutané SSJ, NET très rares</p> <p>R hépatique très rare</p> <p>R hémato très rare</p> <p>R HS immédiate et RHRS</p> <p>Hyponatrémie</p> <p>Hypothyroïdie</p> <p>Prise poids +</p> <p>Sédation +, céphalées, asthénie, vertiges, ataxie, chutes</p> <p>Tb élocution</p> <p>Tb visuels, diplopie</p> <p>Trouble digestifs</p> <p>Ostéoporose</p> <p>Baisse efficacité contraception hormonale</p>	<p><u>Avant</u> :</p> <p>Na</p> <p><u>Pendant</u> :</p> <p>Poids, IMC</p> <p>Gly, EAL</p> <p>Na pendant 3 mois</p>	<p>Rch HLA-B*1502 chez patients origine thaïlandaise ou chinoise Han : risque SSJ</p> <p>OXC inducteur faible CYP3A4 et CYP3A5</p> <p>OXC inducteur faible UDP-glucuronyl-transférase</p> <p>OXC inhibe CYP2C19</p> <p>Pas d'auto-induction</p> <p><u>Grossesse</u> : possible, supplémentation folates</p> <p><u>Allaitement</u> : non recommandé</p> <p><u>Fertilité</u> : pas de données</p>

OXCARBAZÉPINE : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- **OXC** et son métabolite actif DMH (dérivé monohydroxy)
 - sont inducteurs faibles CYP3A4 et CYP3A5
 - sont inducteurs faibles UDP-glucuronyl transférase
 - Sont inhibiteurs de CYP2C19
- Association **OXC/LTG** augmentent EI (nausées, somnolence, vertiges et céphalées)
- Association **OXC/Li** augmenterait effets neurotoxiques

OXC et DMH diminuent concentrations	OXC et DMH augmentent concentrations et EI
Antiépileptiques (CBZ) Immunosuppresseurs (tacrolimus, cyclosporine) Contraceptifs oraux	Antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital)

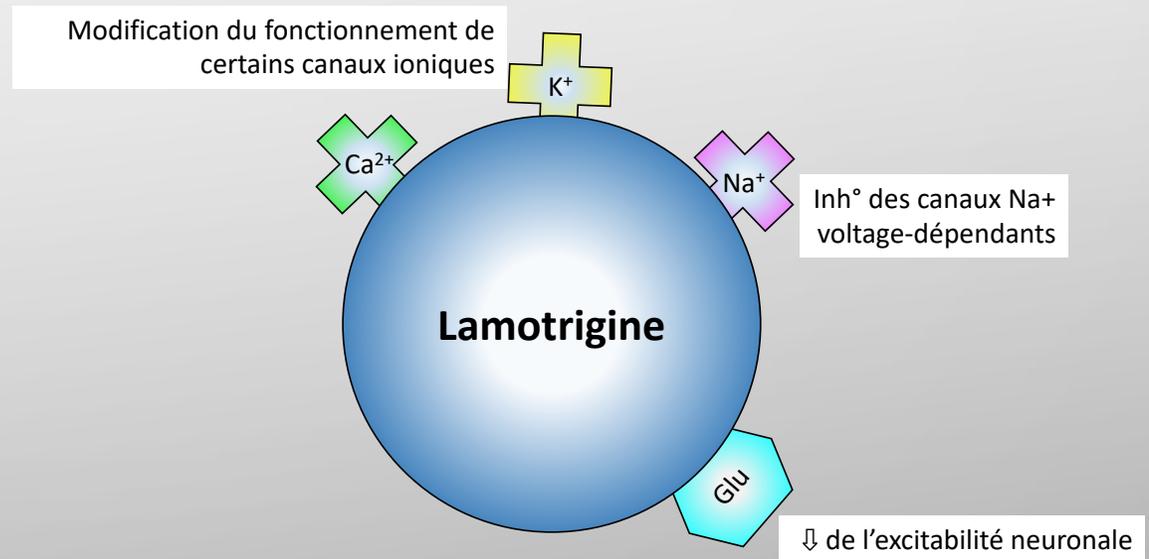
Médicaments qui diminue concentration/effet de DMH
Antiépileptiques (CBZ , VAL , phénobarbital, phénytoïne) Rifampicine

RISQUE D'HYPONATRÉMIE

- Risque d'hyponatrémie avec **CBZ** << **OXC** (2,7% patients)
- Patients à risque :
 - Sujets âgés
 - Troubles rénaux avec Na basse (SIADH)
 - Patients sous diurétiques ou autres médicaments hyponatrémiants (AINS)
- Surveillance **CBZ**, **OXC** :
 - Avant traitement : Na
 - Pendant traitement : Na à 2 semaine, 1X par mois pendant 3 mois ou selon nécessité clinique
 - **Survenue d'une hyponatrémie dans les 3 premiers mois serait prédictive d'une hyponatrémie chronique¹**
- Hyponatrémie le plus souvent modérée et asymptomatique : discuter B/R maintien
- Si hyponatrémie symptomatique :
 - Pas dose-dépendante, diminution voire arrêt du traitement le plus souvent
 - Mesures correctives : restriction hydrique

LAMOTRIGINE **LTG**

- Lamotrigine : LAMICTAL[®] 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
- Etudes :
 - Intérêt dans les cycles rapides
 - Propriétés neuroprotectrices avec efficacité sur les troubles cognitifs du TB
- Risques spécifiques :
 - **Risque cutané**
 - Profil stimulant, excitation, insomnie



LAMOTRIGINE : LAMICTAL

Indications	CI	EI & précautions d'emploi	Surveillance	Autres
Prévention ép dépressifs chez TB type I avec prédominance ED > 18 ans Epilepsie Généralisée TC Partielle Absences Sd Lennox-Gastaut Enfant > 2 ans et adultes	HS substance active, excipient	R cutané : NET, SSJ, DRESS, éruptions bénignes, photosensibilité, alopecie Lympho-histiocytose hémophagocytaire R hépatique très rare R hémato très rare Tb rythme, sd Brugada Tb psy : agressivité, confusion, hallucinations, insomnies Céphalées, sédation +, vertiges, tremblements, insomnie, ataxie Prise de poids + Tb digestifs Tb visuels, dipopie Arthralgies	Clinique	Métabolisé par UDP-glucuronyltransférases Inducteurs/inhibiteurs de la glucuronisation, inducteurs CYP3A4 <u>Grossesse</u> : possible, supplément folates, Risque dose > 200 mg/j <u>Allaitement</u> : non recommandé , taux LAM 50% taux maternel <u>Fertilité</u> : pas d'impact

LAMOTRIGINE : TITRATION

- Réintroduction **LTG** : si interruption > 5 jours, augmenter **LTG** selon schéma approprié
- Risque d'éruption cutanée majoré en cas d'augmentation trop rapide
- Schémas d'adaptation posologique en cas d'arrêt/ajout des traitements listés ci-dessous
- Insuffisance hépatique : réduire 50% IH modérée, réduire 75% IH sévère

Traitement associé	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaine 5	Posologie cible semaine 6
Monothérapie ou association sans VAL et sans inducteur glucuronisation				
	25 mg 1 prise	50 mg 1-2 prises	100 mg 1-2 prises	200 mg jq'à 400 mg
Association avec VAL				
VAL	12,5 mg 25 mg 1 jour /2	25 mg 1 prise	50 mg 1-2 prises	100 mg jq'à 200 mg
Association sans VAL et avec inducteur glucuronisation				
CBZ , phénytoïne, phénobarbital, primidone, rifampicine, lopinavir/ritonavir	50 mg 1 prise	100 mg 2 prises	200 mg 2 prises	300 mg jq'à 400 mg semaine 7

LAMOTRIGINE : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

• Contraception hormonale :

- association éthinylestradiol/lévonorgestrel X 2 clairance **LTG**, ↓ taux **LTG** : posologie doublée par paliers 50 à 100 mg/sem (diminuée par 2 en cas d'arrêt d'une contraception hormonale)
- Pendant semaine sans prise de pilule taux **LTG** X 2
- **Privilégier pilule en continu**
- **LTG** ne diminue pas efficacité de la contraception hormonale

Médicaments qui inhibent la glucuronisation de LTG	Médicaments qui induisent la glucuronisation de LTG
VAL	CBZ, phénytoïne, phénobarbital, primidone, Rifampicine Lopinavir/ritonavir, Atazanavir/ritonavir Association éthinylestradiol/lévonorgestrel

RISQUE CUTANÉ

- Réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital :
 - Nécrolyse épidermique toxique (NET) ou syndrome de Lyell
 - Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
 - Éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), risque CIVD, méningite aseptique et défaillance multi viscérale encore appelé syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHS)
 - Pustulose exanthémateuse généralisée aiguë (AGEP)
- **LTG** : éruptions graves (SSJ, NET, DRESS) **1 pour 500 patients épileptiques dans essais, SSJ 1/2 ; enfants 1/300 à 1/100**
- Autres réactions cutanées légères :
 - Exanthème maculeux ou maculo-papuleux isolé
 - Transitoires et sans danger
- Risque majeur pendant les 8 premières semaines de traitement
- Facteurs de risque éruption cutanée sous **LTG**
 - Augmentation trop rapide de **LTG**
 - Co-prescription d'un inhibiteur de la glucuronisation (VAL et dérivés)
 - ATCD d'allergie avec un autre anti-épileptique
 - Jeune âge, sexe féminin
 - Traitement immunosuppresseur, VIH

RISQUE CUTANÉ

- Décrits avec plusieurs anti-épileptiques :
 - **CBZ** : SSJ, NET, DRESS, 1 à 6 cas pour 10 000 population caucasienne
 - **OXC** : SSJ, NET, érythème polymorphe
- **CBZ** et **OXC** : risque cutané accru en populations particulières, allèles HLA
 - NET et SSJ dans les populations chinoise Han et thaïlandaise, autres populations asiatiques : Philippines, Malaisie
 - Allèle HLA-B*1502 : 10% porteurs dans ces populations
 - Recherche d'allèle avant traitement par **CBZ** et **OXC**: si positif pas de **CBZ** ni **OXC**
 - Allèle HLA-A*3101 : associé risque accru dans les populations européennes et japonaise de NET, SSJ, DRESS, AGEF
 - Pas de recommandation de dépistage allèle
- Prévention et PEC : **information et surveillance cutanée +++**
 - Risque maximum dans les 8 premières semaines de traitement
 - CAT : arrêt immédiat du traitement
 - En cas de NET ou SSJ : ne jamais réintroduire le traitement incriminé

RISQUE CUTANÉ

	Rash d'allure bénigne	Rash avec caractéristiques graves
Délai apparition	Quelques jours, installé 10-14 jours	Majeur 8 premières semaines, à tout moment
Aspect	Clairsemé, non confluent, consistance non molle	Confluent, extensif, prurigineux, mou, avec décollement Aspect purpurique ne s'effaçant pas à la vitropression
Extension	Limitée Atteinte cutanée	Extension marquée du cou, de la partie haute du tronc, des yeux, des lèvres, de la bouche Avec atteinte des muqueuses
Signes systémiques	Absents	Sd grippal, fièvre, malaises, pharyngite, anorexie, adénopathies
Biologie	Normale	Anomalies NFS, fonction hépatique, urée, créatinine
CAT	Réduire dose, prescrire antihistaminique /corticoïdes locaux, surveiller	Arrêt immédiat traitement, explorer le fonctionnement des appareils, hospitaliser

RISQUE CUTANÉ

- Réintroduction ou pas **LTG** ?¹
 - Discussion B/R au cas par cas
 - Dans de bonnes conditions, 80% de succès
 - Informer le patient : signes à surveiller, CAT
- Conditions de réintroduction
 - Uniquement en cas d'éruption bénigne
 - Attendre au moins 4 semaines (réduit le risque de récurrence de 32 à 7%)
 - Paliers d'augmentation de **LTG** :

Jours	Dose/j (mg) Sans VAL	Dose/j (mg) Avec VAL
1 à 14	5	5 tous les deux jours
15 à 28	10	5
29 à 42	15	10
43 à 56	20	15
57 à 70	25	20
71 à 84	Selon RCP	25
> 84	Selon RCP	Selon RCP

1. Newsletter Pharmacopsy n°31 oct 2021. G. Meyer, H. Javelot, S. Weibel, G. Bertschy

COMMENT CHOISIR ?¹

- Association Li ou VAL + 2^e TR est très fréquentes dans guidelines :
 - comment choisir Li ou VAL ?
 - Facteurs prédictifs de réponse ?

Bonne réponse au Li	Bonne réponse au VAL
Petit nb d'épisodes et d'hospitalisations	Nbx épisodes
ATCD familiaux de TB, de réponse au Li	
Profil MDI	
Risque suicidaire élevé	
Absence de comorbidités	Comorbidités : alcool, tb anxieux, TOC, tb perso bordeline
Age de début tardif	

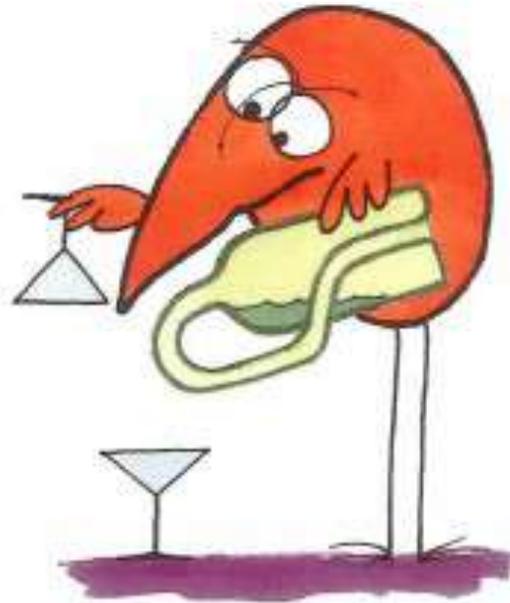
DOSAGE VAL DANS LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE ?

- Fortes concentrations sériques **VAL**
 - Majorent effets sédatifs des AP et des bzd
 - Inhibe le métabolisme de **LTG**
- Recommandations ?
 - CANMAT et ISBD 2018 : **50-100 microg/ml**, WFSBP 2013 : 45-100 microg/ml
- Etude de cohorte Chen et al.¹ :
 - Méthodologie : étude rétrospective multicentrique, 2001-2019, suivi 2 ans + méta-analyse (2 articles/1795). La plus large cohorte étudiée jusque là.
 - Résultats : plus de rechute (statistiquement significatif) chez les patients du groupe < 50 microg/ml que des groupes 50-74 microg/ml et 75-104 microg/l
 - Résultats statistiquement moins significatifs pour le groupe 75-104 microg/ml
 - **Avantage pour le groupe 50-74 microg/ml**

1. YC Chen et al. Comparative effectiveness of valproic acid in different serum concentrations for maintenance treatment of bipolar disorder : A retrospective cohort study using target trial emulation framework. The Lancet, 2022

NOUS VOUS REMERCIONS POUR VOTRE ATTENTION

La devise Shadok de la semaine



*S'IL N'Y A PAS DE SOLUTION
C'EST QU'IL N'Y A PAS DE PROBLÈME.*

BIBLIOGRAPHIE

- Bellivier, F. *et al.* Prise en charge thérapeutique des patients présentant un trouble bipolaire en France et en Europe : étude multinationale longitudinale WAVE-bd. *L'Encéphale* **40**, 392–400 (2014).
- Bialer, M. Clinical Pharmacology of Valpromide: *Clinical Pharmacokinetics* **20**, 114–122 (1991).
- Coste, J. *et al.* Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. *Sci Rep* **10**, 17362 (2020).
- Crapanzano C, Casolaro I, Amendola C, Damiani S. Lithium and Valproate in Bipolar Disorder: From International Evidence-based Guidelines to Clinical Predictors. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2022;20(3):403-414.
- de Leon, J. & Spina, E. Possible Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions That Are Likely to Be Clinically Relevant and/or Frequent in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep* **20**, 17 (2018).
- Fountoulakis, K. N. *et al.* The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: The clinical guidelines. *IJNPPY* pyw109 (2016) doi:[10.1093/ijnp/pyw109](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw109).
- Fountoulakis, K. N. *et al.* The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **23**, 230–256 (2020).
- Fountoulakis, K. N. *et al.* The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 4: Unmet Needs in the Treatment of Bipolar Disorder and Recommendations for Future Research. *IJNPPY* pyw072 (2016) doi:[10.1093/ijnp/pyw072](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw072).
- Fountoulakis, K. N. *et al.* The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *IJNPPY* pyw100 (2016) doi:[10.1093/ijnp/pyw100](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw100).
- Fountoulakis, K. N. *et al.* The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and Methods of the Development of Guidelines. *IJNPPY* pyw091 (2016) doi:[10.1093/ijnp/pyw091](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw091).
- Geoffroy PA, et al. Traitement du trouble bipolaire en phase maniaque: synthèse critique des recommandations internationales. *Encéphale* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2013.10.007>
- Gomes, F. A. *et al.* What not to use in bipolar disorders: A systematic review of non-recommended treatments in clinical practice guidelines. *Journal of Affective Disorders* **298**, 565–576 (2022).
- Gomes et al. - 2022 - What not to use in bipolar disorders A systematic.pdf.
- Goodwin, G. *et al.* Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* **30**, 495–553 (2016).
- Goodwin, G. M. & Malhi, G. S. What is a mood stabilizer? *Psychol. Med.* **37**, 609 (2007).
- Grunze, A., Amann, B. L. & Grunze, H. Efficacy of Carbamazepine and Its Derivatives in the Treatment of Bipolar Disorder. *Medicina* **57**, 433 (2021).
- Grunze, H. *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *The World Journal of Biological Psychiatry* **10**, 85–116 (2009).
- Grunze, H. *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* **11**, 81–109 (2010).
- Grunze, H. *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry* **14**, 154–219 (2013).
- Grunze, H. *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry* **19**, 2–58 (2018).

BIBLIOGRAPHIE

- Hashimoto, Y., Kotake, K., Watanabe, N., Fujiwara, T. & Sakamoto, S. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2021**, (2021).
- Hirschfeld R., Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2004), *7*, 507–522
- Kishi, T. *et al.* Recurrence rates in stable bipolar disorder patients after drug discontinuation v. drug maintenance: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **51**, 2721–2729 (2021).
- Mazza M *et al.* Oxcarbazepine in bipolar disorder: a critical review of the literature. *Expert Opin. Pharmacother.* (2007) *8*(5).
- Pratoomsri W *et al.* Oxcarbazepine in the Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *Can J Psychiatry*, Vol 51, No 8, July 2006.
- Samalin, L. *et al.* Evolution and characteristics of the use of valproate in women of childbearing age with bipolar disorder: Results from the FACE-BD cohort. *Journal of Affective Disorders* **276**, 963–969 (2020).
- Samalin, L. *et al.* Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. *L'Encéphale* **41**, 93–102 (2015).
- Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder (Review). 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd
- Yatham, L. N. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* **20**, 97–170 (2018).

Newsletter Pharmacopsy :

- Rochotte L, Weibel S. Carbamazepine, quétiapine, trouble bipolaire et cycles rapides : quel est le coupable ? Newsletter Pharmacopsy n°12, décembre 2018
- Meyer G, Javelot H, Weibel S, Bertschy G. Lamotrigine & manifestations cutanées : le challenge du rechallenge ! Newsletter Pharmacopsy n°31, octobre 2020
- Pflieger G, Tosi JM, Duval F. Oxcarbazépine (OXC) versus Carbamazépine (CBZ) dans les troubles de l'humeur. Newsletter Pharmacopsy n°13, janvier 2019
- Devrainne A, Meyer G, Rousseau A, Rohmer A, Weibel S. Lamotrigine et pilule contraceptive par oestroprogestatifs. Lettre Pharmacopsy Grand'Est n°50, septembre 2022

Ouvrages :

- Bourgeois ML, Gay C, Henry C, Masson M. Les troubles bipolaires. Médecine Sciences Flammarion, 2020. Chapitres 50 à 55.
- Stahl S. Le guide du prescripteur – traduction de la 6^{ème} édition américaine. Lavoisier Médecine Sciences, 2017.
- Stahl S. Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques – traduction de la 4^{ème} édition américaine. Lavoisier Médecine Sciences, 2013.

RCP

- VIDAL Médicaments, LAMOTRIGINE, RCP du 20/07/2021
- VIDAL Médicaments, OXCARBAZEPINE, RCP du 25/02/2022
- VIDAL Médicaments, VALPROATE DE SODIUM, RCP du 30/03/2022
- VIDAL Médicaments, CARBAMAZEPINE, RCP du 19/04/2019