

Traitement des troubles bipolaires : quels usages de la pharmacopée thymorégulatrice

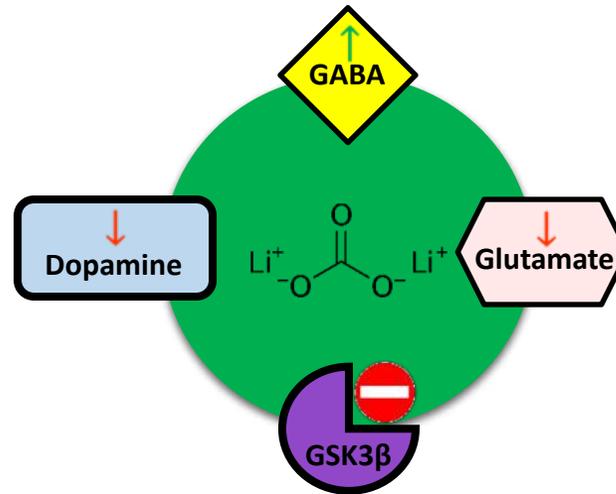
UTILISATION DU LITHIUM



#Lithium & bipolarité en 30'

- **Pharmaco**
- **En pratique** : bilan pré-thérap + suivi & lithémies
- **Effets indésirables** principaux
- **Quelles recos d'usage ?**
 - Episode maniaque
 - Dépression bipolaire TB I & II
 - Traitement d'entretien
 - Cycles rapides et épisodes mixtes
 - Effets suicidolytiques ?

#Lithium-Pharmaco = pharmacologie « présentable »



Lithium
carbonate de lithium
(TERALITHE®)

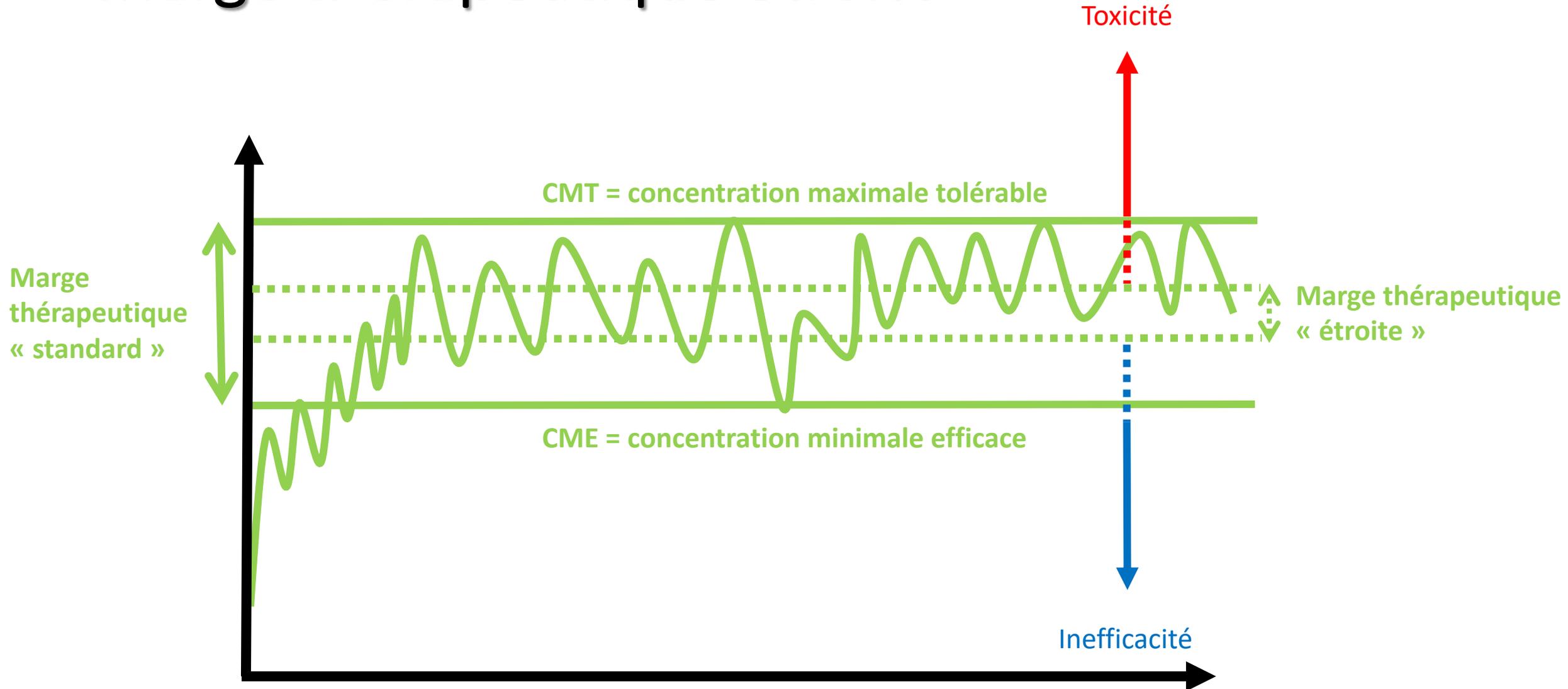
#Lithiémies-en pratique



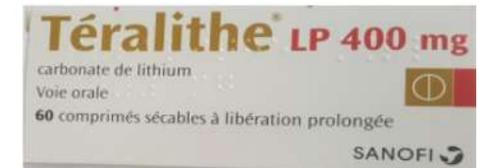
Prescription

	TERALITHE 250mg	TERALITHE LP 400mg
Posologie initiale	- 2-3 cp en 3 prises au cours des repas. - dose + élevée soir	1-2 cp une prise le soir au repas ≈ 20h
Lith(i)émies	matinales 2 x/sem par semaine au dbt	J7, J14 et si nécessaire J21

Marge thérapeutique étroite



#Lithium-en pratique



- **BILAN BIO DE BASE :**

NFS + fonction rénale + iono / calcémie + recherche protéinurie

+ contrôle thyroïde : T3/T4 + TSH (si hypothyroïdie = à corriger avt dbt du traitement)

+ femme en âge de procréer, avt l'instauration : **vérif° si pas grossesse** + méthode contracept avt intro

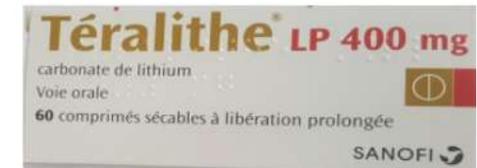
Si indiqué :

- **Cardio :**

- Avis spécialisé chez les **sujets ayant des troubles du rythme paroxystiques ou chroniques**
- Eviter /**patients avec risques allongement QT** : allongement QT, bradycardie, hypoK, etc

- **Glycémie à jeun** : en cas de prise de poids = contrôle.

- **EEG** : perturbations en cas d'**atteinte du seuil épileptique** ou d'**antécédents comitiaux**.

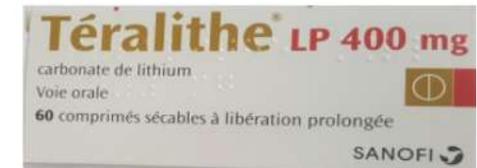


• Contrôles réguliers

- créatinémie et calcémie
- fonction cardiaque (surveillance ECG)
- fonction thyroïdienne (dosage de la TSH)
- Assurer **maintien du taux sérique du lithium** selon recos
- Informer patient si **apparition polydipsie et/ou polyurie → consultation.**

= ionogramme et la fonction rénale seront alors surveillés

#Lithiémies-en pratique



- **1^{er} contrôle après 5 jours (fct ½ vie) mini, puis 5 jrs après chaque modif° poso**
- Une fois la lithiémie efficace atteinte, les dosages sanguins sont effectués :
 - toutes les **semaines** pendant le **1^{er} mois**,
 - puis tous les **mois** pendant le **1^{er} trimestre**,
 - puis tous les **2 mois**.



HORAIRES DE DOSAGES		
FORMES PHARMACEUTIQUES	le matin	le soir
	(12 heures après la prise)	(24 heures après la prise)
TERALITHE® 250 mg comprimé sécable	0,5 à 0,8 mEq/l <u>conc. minimale efficace</u>	
TERALITHE® LP 400 mg comprimé sécable	0,8 à 1,2 mEq/l conc. à la 12 ^{ème} heure	0,5 à 0,8 mEq/l <u>conc. minimale efficace</u>

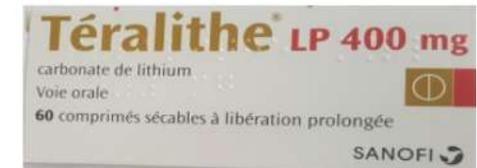
#Lithiémies-en pratique



International Society for Bipolar Disorders (ISBD)

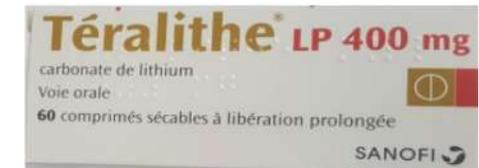


International Group for the Study on Lithium (IGSLI)



- Consensus - fourchette optimale C° plasmatiques 12 h après dernière prise lithium
(LP 1x/j ou LI 2x/j) = 0,60-0,80 mEq/L
- MAIS précisé que si le patient :
 - reste mal stabilisé + si tolérance au lithium est bonne, cibler lithémie 0,80-1,0 mEq/L
 - est bien stabilisé, mais tolère mal lithium, viser lithémie 0,40-0,60 mEq/L
+ à viser pour les + 65 ans.

#Lithiémies-en pratique



- Sur la base d'autres données index **0,4-0,6** si :
 - diabète insipide
 - IR
 - pb de thyroïde } en 1^{er} ajustement
- Co-administration avec tt → interactions méd / risque ↑° lithiémie*
 - AINS*
 - IEC*
 - Sartan*
 - Inh COX-2*
 - Diurétique de l'anse ou thiazidique et apparentés*
 - Mdts modifiant l'équilibre hydro-électrolytique tels corticostéroïdes*,
 - *Carbamazépine [risque neurotox]*



#Lithium & effets indésirables

- Le + important demeure les **signes d'intoxication**

Signes les + fréquents d'un risque de surdosage :

- **nausées**

- **soif**

- **tremblements**

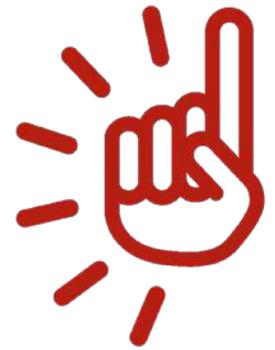
- **troubles de l'équilibre**



⇒ surveiller la lithiémie & adapter le traitement

#Lithium & effets indésirables

- Prudence étendue, avec **signes d'appels** :
 - **DIGESTIFS** : soif, nausées, vomissements, diarrhées
 - **NEUROMUSCULAIRES** : vertiges, tremblements importants des mains, secousses musculaires
 - **GENERAUX** : fièvre importante



#Lithium & recos TB

1/ Episode maniaque

CANMAT/ISBD 2018

*validé CINP 2017

*AFPBN 2015

()HAS 2009

Initiale non hospitalière ou hospitalière post-crise avec compatibilité per os (adapté WFSBP 2009) 

Aripiprazole (A1) (*) 	15-30mg/j*
Risperidone (A1) (*) 	2-6mg/j*
Valproate (A1) (*) 	1200-3000mg/j* (2500mg/j max Fr AMM) (→120 µg/mL max phase maniaque)
Carbamazépine	600-1200 mg (C° plas = 4-15 mg/L)*
Lithium (*)	600-1200 mg (C° plas = 0.8-1.3 mEq/L)* Max Fr 1,2 mEq/L
Halopéridol	5-20mg/j*
Olanzapine (*)	10-20mg/j*
Quétiapine *	400-800mg/j*



- Valproate versus Lithium
- Autres antipsychotiques de la phase aiguë : Loxapine, etc...

* 1ère ligne hypomanie et manie (AFPBN)

- Proposition de **combinaisons de 1^{ère} intention ?**

= fct :

- niveau réponse monothérapie / tt antérieurs
- + intensité symptomatologique
- + tt déjà en cours

⇒ **assoc APA + thymoR :**

- **ARIPRAZOLE + Lithium**/valproate
- **QUETIAPINE + Lithium**/valproate
- **RISPERIDONE + Lithium**/valproate

2/ Dépression TBI

Prises en charges	Initiale non hospitalière ou hospitalière avec compatibilité per os – dépression TB I (adapté WFSBP 2010) 	
1 ^{ère} ligne	Quétiapine (A1)* 	300-600mg/j
Moindre rationnel – rapport B/R – pour toutes les alternatives	Lamotrigine* (monoTh ou adj)	50-200mg/j (faire monitoring si inefficacité)
	Lithium* (et Li + LTG)	600-1200 mg (C° plas = 0.8-1.3 mEq/L) 1.2 mEq/L Fr Résultats < 0 dans une étude avec taux sériques moy = 0,61mEq/L
	Valproate	1000-2000mg/j (C° plas = 70-90µg/mL)
	Fluoxétine / ISRS (adj)	20-50mg/j pour fluoxétine
	Olanzapine (et OLZ + FLX)	

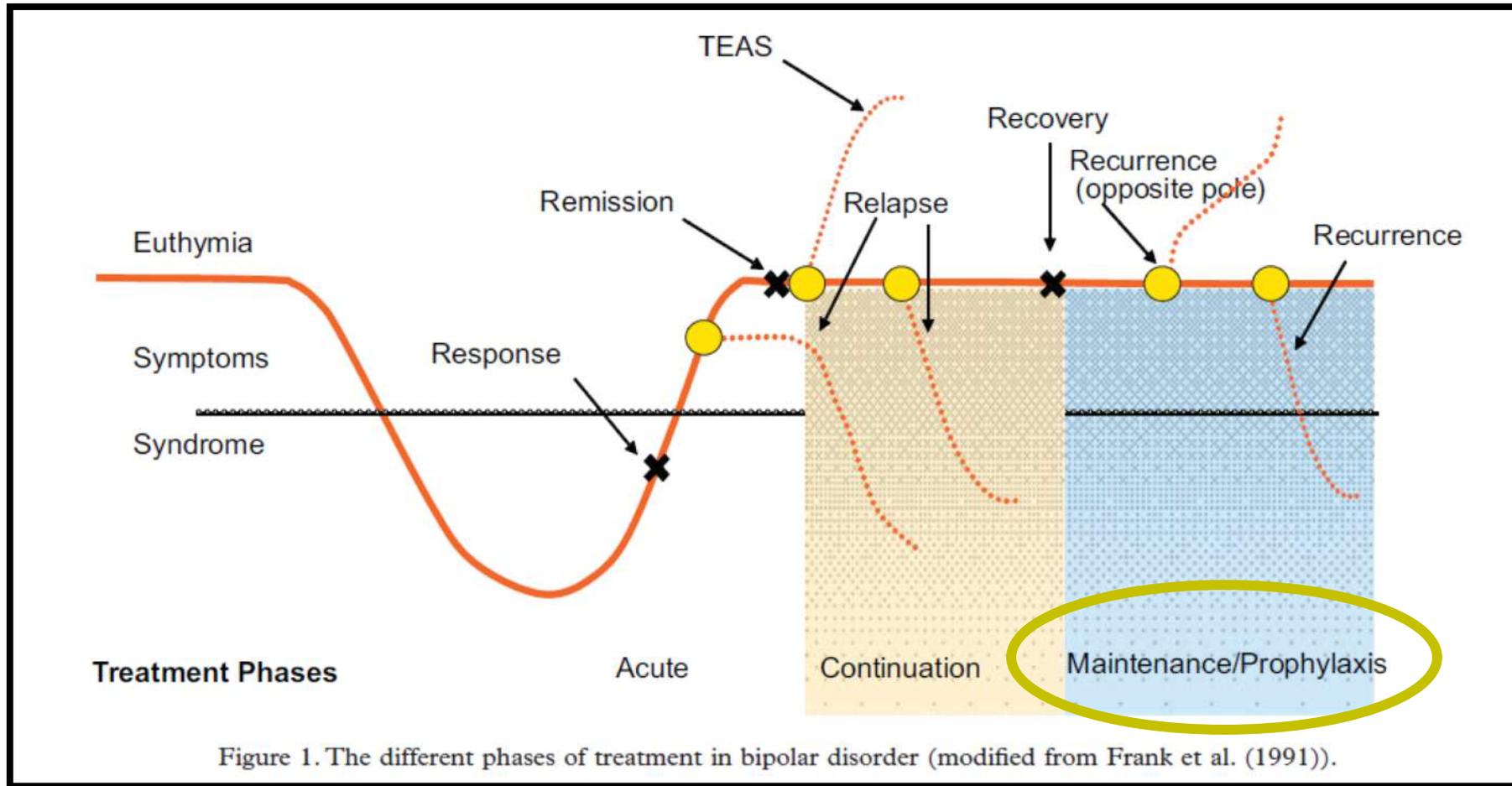
3/ Dépression TBII

Prises en charges	Initiale non hospitalière ou hospitalière avec compatibilité per os – dépression TB II (adapté WFSBP 2010)	
1 ^{ère} ligne	Quétiapine *	300-600mg/j
	Lithium /valproate	Li /Val Poso → Lithémies potentiellement plus faibles ?
Moindre rationnel – rapport B/R – pour les alternatives	Lamotrigine +/- Lithium Antidépresseurs + ThymoR	Poso AMM

- **Épisode dépressif caract - intensité légère à modérée :**
= monothérapie par **Li**, AC ou quéliapine
- **Épisode dépressif caract - intensité sévère :**
= bithérapie ATD + SH (**Li**, AC ou APA) ou monothérapie par quéliapine

- **Li** en 2^{nde} intention dans les épisode dépressif caract psychotiques ou mixtes

4/ Traitement d'entretien TB



WFSBP 2010

4/ Traitement d'entretien TB

CANMAT/ISBD 2018

Grade des stratégies (niveau de preuve)	Traitement d'entretien du TB (adapté WFSBP 2010 / CANMAT&ISBD 2018)	
1 ^{er} intention « tout épisode »	<u>Lithium</u> 	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018
	<u>Quétiapine</u> 	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018 + CANMAT&ISBD 2018 : QUET + Li/Val
	<u>Lamotrigine</u>	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018
	Aripiprazole	WFSBP 2010 CANMAT&ISBD 2018 : uniuqut prévention manie pour ARI ou ARI + Li/Val
	Valproate	CANMAT&ISBD 2018
2 ^{ème} grade « tout épisode »	<u>Olanzapine</u>	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018
	Rispéridone ou Rispéridone NAP	WFSBP 2010 + CANMAT&ISBD 2018



5/ Cycles rapides & épisodes mixtes

Place du **lithium** ?

- **Cycles rapides ? = OUI** = lithium en combinaison

- Episodes mixtes ? = NON, mais...

Cycles rapides

4 épisodes thymiques ou +/- an
→ 1/3 patients atteints de TBI

*validé CINP 2017

- Pas de preuve de la supériorité d'un traitement de 1^{ère} intention face aux CR
- Probable que les combi + svt nécessaires que les monothérapies face aux CR

NB : cycles rapides seraient + fréquents chez les patients + jeunes que les adultes + âgés (recos WSFBP, 2017)

Cycles rapides #Place du lithium ?

*validé CINP 2017

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](#).

Cycles rapides #Place du lithium ?

*validé CINP 2017

- Pour la phase d'entretien - bithérapies :

- Li + carbamazépine

(+ efficace que les 2 ttt en monothérapie)

- Quétiapine + valproate ou lithium

(idée années 2000 selon laquelle en phase de maintien le valproate serait > lithium pour les cycles rapides remise en question)

Combi Lithium + Carbamazépine

Li + Carbamazépine

= risque neurotoxicité avec troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie
// réversibles à l'arrêt du Li

- **En pratique et si indiqué : maintenir C° plam CBZ < 8 µg/ml & lithium « taux thérapeutique minimal » (0,3 à 0,8 mEq/l) {0,3-0,6}**
- **Neurotox en pratique dans la combo :**

contributions CBZ / ataxie et Li / syndrome cérébelleux

Autres symptômes de neurotoxicité possibles : instabilité à la marche, nystagmus horizontal, hyper-réflexie, contractions musculaires (réversibles à l'arrêt du lithium)

« Episodes mixtes » #Place du lithium ?

*validé CINP 2017

Table 6. Treatment of Mixed Episodes

Agent/modality (alphabetical order)	Acute Phase				Maintenance Phase					
	Monotherapy		Combination with MS		Monotherapy	Combination				
	Manic component	Depressive component	Manic component	Depressive component		MS	Cbz	Lam	Li	Val
Aripiprazole	3	3	-	-	-	2	-	5	-	-
Asenapine	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbamazepine	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Celecoxib	-	-	5	5	-	-	-	-	-	-
Haloperidol	-	-	5	5	-	-	-	-	-	-
Lithium	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OFC	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Olanzapine	3	3	2	2	1	-	-	-	-	-
Paliperidone	3	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Quetiapine	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Risperidone	3	-	5	5	-	-	-	-	-	-
Valproate	3	4	-	-	-	-	-	-	-	-
Ziprasidone	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: -, no data; Cbz, carbamazepine; Lam, lamotrigine; Li, lithium; MS, mood stabilizer; OFC, olanzapine-fluoxetine combination; Val, valproate.
The treatment options are rated on the basis of efficacy according to the rating system shown in Table 1.

Assoc OLZ + VAL ou Li
données > 0 traitement
composantes maniaque &
dépressive des épisodes
mixtes aigus

6/ Lithium#Effets suicidolytiques

- Lithium = efficace ↘ risque suicide chez patients avec troubles de l'humeur ?
- **Effets « suicidolytiques » :**
 - ↘ rechutes des troubles de l'humeur ?
 - ↘° agressivité/impulsivité ?
- Etudes observationnelles : Li@long terme > Li@court terme et semblent confirmer une ppté intrinsèque (indépendamment de son efficacité prouvée en tant que thymoR)

Merci 😊



EPSAN Etablissement Public
de Santé Alsace Nord
Un acteur majeur du dispositif de santé mentale dans le Bas-Rhin

Ligne directe : 03 88 64 61 70

herve.javelot@ch-epsan.fr

&

crepp@ch-epsan.fr

Annexes

Lithium Intra-érythrocytaire ?

- «La surveillance pharmacologique des patients traités repose en principe sur son dosage sérique.

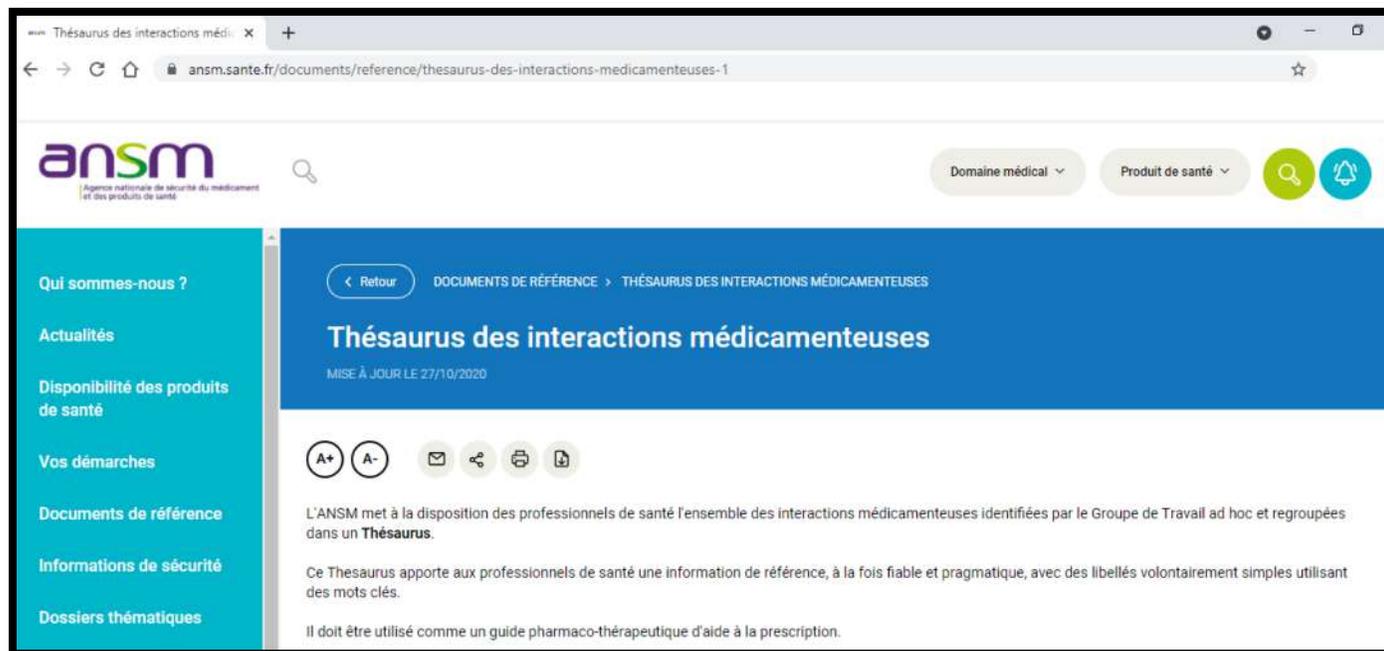
Cependant la détermination de ses taux intra-érythrocytaires peut être indiqué pour **mettre en évidence une irrégularité des prises médicamenteuses, pour le diagnostic et le suivi des intoxications ou encore chez certains patients pour lesquels le lithium se concentre de manière excessive au niveau cellulaire. »**

Greffe J. Lithium. Bioforma – Cahiers de Formation Biologie médicale 1997 ; No 9 : 53-77.

Greffe J, Lacroix C, Mathieu P. Surveillance des traitements par les sels de lithium. Feuilletts Biol 1996 ; 37/209 : 53-65.

Pinabel F, Hardy P. Lithium : principes et règles d'utilisation. Rev Prat 1999 ; 49 : 2053-2059.

Thésaurus des interactions médicamenteuses, ANSM



The screenshot shows a web browser window with the URL ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1. The page features the ANSM logo and a navigation menu on the left with items like 'Qui sommes-nous?', 'Actualités', and 'Documents de référence'. The main content area has a blue header with the title 'Thésaurus des interactions médicamenteuses' and a sub-header 'DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE > THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES'. Below the title, it states 'MISE À JOUR LE 27/10/2020'. There are icons for zooming (A+, A-), email, sharing, printing, and downloading. The text below explains that the ANSM provides a list of drug interactions identified by an ad hoc working group, and that the thesaurus is a reliable and pragmatic reference for healthcare professionals, updated as of October 27, 2020.

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Domaine médical ▾ Produit de santé ▾

Qui sommes-nous ?
Actualités
Disponibilité des produits de santé
Vos démarches
Documents de référence
Informations de sécurité
Dossiers thématiques

< Retour DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE > THÉSAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Thésaurus des interactions médicamenteuses

MISE À JOUR LE 27/10/2020

A+ A- [Email] [Share] [Print] [Download]

L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc et regroupées dans un **Thésaurus**.

Ce Thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés.

Il doit être utilisé comme un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription.



The cover of the document features the ANSM logo at the top left. The title 'Thésaurus des interactions médicamenteuses' is prominently displayed in the center in a dark blue font. Below the title, it indicates the version: 'Version : Octobre 2020'. The cover has a clean, modern design with abstract geometric shapes in shades of blue and green.

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Thésaurus des interactions médicamenteuses

Version : Octobre 2020

Lithium & interactions



LITHIUM

Voir aussi : médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique

+ ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Association **DECONSEILLÉE**

Si l'usage d'un antagoniste de l'angiotensine II est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.

+ ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Association **DECONSEILLÉE**

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.

+ DIURÉTIQUES DE L'ANSE

Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).

Association **DECONSEILLÉE**

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

+ DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS

Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium).

Association **DECONSEILLÉE**

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

+ INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Association **DECONSEILLÉE**

Si l'usage d'un IEC est indispensable, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

LITHIUM & effet indésirables / CI

- Céphalées persistantes et/ou de troubles visuels

⇒ bilan ophtalmo / fond d'œil = recherche d'un œdème papillaire

- Syndrome de Brugada

= modifications ECG caractéristiques

= lithium CI / patients avec Brugada ou ATCD fam. Brugada

= prudence chez patients avec ATCD familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite

LITHIUM & effets indésirables endocrino

- **Goitre isolé** (euthyroïdie) ou associé à une **hypothyroïdie** (parfois hyperthyroïdie)
- **Hypercalcémie**
- **et/ou hyperparathyroïdie** → peut être liée à un adénome

⇒ Au total éléments de justification des contrôles « réguliers »
= calcémie + fonction thyroïdienne (dosage de la TSH)

Hypothyroïdie préexistante/consécutives au lithium ?

- **Rationnel : équation à résoudre...**

[les éléments bio (hauteur de l'hypothyroïdie ; anticorps) = indicateur de la sévérité et du risque évolutif (risque de goitre, etc)]

+

[niveau de réponse au lithium]

= rapport bénéfice/risque (évolutif : clinique psy + endocrino)

Principe : ne **pas acter une exclusion définitive du lithium sur la seule base d'une hypothyroïdie (préexistante ou consécutive)**, surtout si elle corrigée ou se corrige

(notamment avec la notion que les hypothyroïdies lithium-induites ont régulièrement des régressions spontanées après 1-2 ans).

Hypothyroïdie préexistante/consécutives au lithium ?

- **Avis endocrino pour « valider » le processus décisionnel** : sur la base des chiffres et des données complémentaires (par ex anticorps pour la caractéristique auto-immune de l'hypothyroïdie).
 - Le **cxté sexe féminin = facteur de risque** ; élément déterminant = évolution pour prédire la chronicisation de la dysfonction thyroïdienne (ou pas).
 - On adapte = supplémentation (LEVOTHYROX®) & on vise TSH normalisée, en sachant que le **lithium peut exacerber une hypothyroïdie préexistante**.
- ⇒ rapport B/R doit être jugé favorable avec l'endocrino = surveillance renforcée pour que la supplémentation thyroïdienne ne fasse pas un « effet de masquage » de la détérioration thyroïdienne
- ⇒ typiquement des situations avec ↑° de la supplémentation sur des mois ...

LITHIUM & effets indésirables hémato

- **Hémato : hyperleucocytose** avec hyperneutrophilie et lymphocytopénie

= en pratique, usage du lithium notamment comme « pseudo facteur de croissance » chez les patients avec neutropénie/agranulocytose sous clozapine

Lithium :

- effets protecteurs des cellules progénitrices,
- stimulation de la prod° et lib° du G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor)
- stimulation indépendante de la prolifération des progéniteurs...

LITHIUM & effets indésirables hémato

- Problèmes (chez les patients avec neutropénie/agranulocytose sous clozapine) avec usage lithium :
 - Effet potentiel de masquage d'une neutropénie/agranulocytose : apparition plus subite, révélation en cas d'arrêt du lithium
 - Combinaison pouvant augmenter le risque de crise épileptique (2 traitements à risque)

LITHIUM & effets indésirables neuro

- Classiques : tremblements (voir ci-après)
- Autres : notamment vertiges, SEP, encéphalopathie, syndrome cérébelleux etc

= **notamment SI ASSOCIATION AVEC CARBAMAZEPINE**

Lithium + Carbamazépine

= Risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie (troubles réversibles à l'arrêt du traitement par lithium)

Combi Lithium + Carbamazépine

Prévention des épisodes dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives

- La dose initiale de 100 à 400 mg par jour répartie en plusieurs prises est augmentée progressivement jusqu'à la disparition des symptômes ou jusqu'à 800 mg maximum. Dans des cas exceptionnels, un maximum de 1 600 mg/jour, répartis en plusieurs prises, peut être nécessaire. La dose d'entretien recommandée est de 400 à 600 mg par jour, répartie en plusieurs prises.
- La prévention des épisodes dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives représente un traitement au long cours.
- Afin de prévenir une interaction médicamenteuse, il est **nécessaire de maintenir la concentration plasmatique de carbamazépine à un niveau inférieur à 8 µg/ml et le lithium à un taux thérapeutique minimal (0,3 à 0,8 mEq/l), dans les cas exceptionnels où la carbamazépine est administrée en association avec le lithium** en prévention dans le cadre de la PMD ne répondant pas au lithium en monothérapie. Tout traitement neuroleptique concomitant est à exclure et doit en outre avoir été interrompu au minimum 8 semaines avant l'instauration de la carbamazépine.
- **L'altération de la capacité de réagir rapidement se manifeste particulièrement en cas d'association avec le lithium**

Association : contributions de la carbamazépine (ataxie) et du lithium (syndrome cérébelleux) même si les taux plasmatiques du lithium sont dans les limites de la normale

Autres symptômes de neurotoxicité possibles : instabilité à la marche, nystagmus horizontal, hyper-réflexie, contractions musculaires (réversibles à l'arrêt du lithium)

Lithium & interactions



LITHIUM

Voir aussi : médicaments à l'origine d'un syndrome sérotoninergique

+ CARBAMAZEPINE

Risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence, ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.

Association **DECONSEILLÉE**

Poso Lithium ? Dose max ?

- Théoriquement « possible » jusqu'à 4.5cp/j de LP400mg soit 1800mg/j (dose max définie FDA, non proposé par AFSSAPS/ANSM)
 - 900 - 1200 mg/j est la gamme poso max pour TB et le trouble schizoaffectif,
 - 600-1200 mg/j est la gamme poso max pour la dépression (hors AMM),
 - **1800mg est réservé à la phase maniaque active,**
 - **et 1800mg n'est jamais dépassé** (en Fr svt max par défaut max de 1400mg/j)

Schéma d'évolution de la PEC de la dépression bipolaire

:

Monothérapie avec des antidépresseurs à risque (TB I) ;

Préférence association

ATD + lithium ou antipsychotique ou valproate / lamotrigine.

⇒ Niveau de preuve modéré + **début d'action relativement lent** est commun à tous (notamment antidépresseurs, lithium et lamotrigine)

⇒ traitement symptomatique supplémentaire avec notamment BZD dans l'intervalle ...

WFSBP 2010

Récemment : (approuvé FDA dans dépression bipolaire)

Quétiapine²⁰⁰⁸

& combinaison olanzapine + fluoxétine²⁰⁰³ ;

- tailles d'effet élevées dans des études contrôlées + séparation précoce du placebo (début d'action plus rapide).
 - compte tenu du danger de suicide dans la dépression bipolaire aiguë
- ⇒ avancée bénéfique de PEC ?

Symbyax
Olanzapine and Fluoxetine HCl Capsules

*SYMBYAX® olanzapine (6mg) + fluoxetine (25mg) :

- Acute Depressive Episodes Associated with Bipolar I Disorder
- Treatment Resistant Depression
- Adult Starting Dose: 6 mg olanzapine with 25 mg fluoxetine (6 mg/25 mg, once daily in the evening • Adult Maximum Dose: 12 mg/50 mg once daily