

Les nouveaux stabilisateurs de l'humeur

■ J.-M. Aubry, F. Ferrero

Département de psychiatrie, Clinique de psychiatrie adulte, Chêne-Bourg, Genève

Summary

Aubry J-M, Ferrero F. [The new mood stabilisers.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2001;152:27-33.

The introduction of lithium 50 years ago, followed by valproate and carbamazepine represented considerable progress in the treatment of affective disorders. However, there is still a large proportion of patients with bipolar disorders who are poor responders or do not tolerate these medications well. Among the new anticonvulsant drugs tested as mood stabilisers, lamotrigine is the best studied to date. Gabapentin and topiramate are also being investigated with fewer data available. These new medications are now proposed for treatment resistant patients and further data concerning indication and efficiency in bipolar disorder spectrum should follow.

Keywords: mood stabilisers; anticonvulsants; lamotrigine; gabapentin; topiramate; atypical antipsychotics; kindling

Résumé

L'introduction du lithium il y a un demi siècle, suivie par l'acide valproïque et la carbamazépine a représenté une avancée considérable dans le traitement des troubles de l'humeur. Toutefois, une proportion encore trop importante de patients avec une maladie bipolaire ne répond pas de manière satisfaisante, ou ne tolère pas ces traitements en raison des effets indésirables. Parmi les nouveaux antiépileptiques qui sont testés comme thymorégulateurs potentiels, la lamotrigine est le plus étudié à ce jour. La gabapentine et le topira-

mate sont également investigués dans cette indication et représentent des alternatives ou des compléments de traitement pour lesquels les données de la littérature commencent à s'accumuler.

Mots clés: thymorégulateurs; antiépileptiques; lamotrigine; gabapentine; topiramate; antipsychotiques atypiques; kindling

Introduction

Le trouble bipolaire, ou anciennement maladie maniaco-dépressive [1], est une maladie mentale chronique, sévère et fréquente puisqu'elle affecte environ 1,5% de la population, quel que soit l'environnement culturel ou la race [1, 2]. En Suisse, on peut estimer qu'environ 100 000 personnes vivent avec un trouble bipolaire et le coût socio-économique que représente une telle maladie est considérable.

On distingue actuellement plusieurs sous-types de troubles bipolaires [1, 2] selon que les patients présentent des épisodes maniaques et dépressifs majeurs (trouble bipolaire, type I), ou des épisodes hypomaniaques et des épisodes dépressifs majeurs (trouble bipolaire, type II). Finalement, les patients avec un trouble bipolaire type III présentent des épisodes dépressifs majeurs récurrents associé à une (hypo)manie induite par des antidépresseurs, ou à une anamnèse familiale positive pour la manie. On distingue aussi les patients cyclothymiques qui présentent une instabilité persistante de l'humeur avec de nombreux épisodes de dépression et d'hypomanie légères, et les patients avec «cycles rapides», lorsqu'il y a au moins 4 épisodes distincts de manie ou de dépression sur une période d'un an [1, 2]. Il faut encore souligner que les patients bipolaires peuvent présenter des états «mixtes», appelés ainsi en raison de la co-existence ou de l'alternance rapide de symptômes maniaques ou hypomaniaques et de symptômes dépressifs [1, 2]. Les différents sous-types de maladie bipolaire font partie de ce que l'on appelle maintenant le spectre bipolaire. Ces distinctions cliniques sont importantes car il faut en tenir

Correspondance:
Dr Jean-Michel Aubry
Chef de clinique scientifique
Clinique de psychiatrie 2
Département de psychiatrie
2, chemin du Petit Bel-Air
CH-1225 Chêne-Bourg, Genève

compte pour le choix thérapeutique; p. ex., les patients avec des cycles rapides ou qui font des états mixtes sont souvent résistants au traitement de lithium [2, 3].

Stabilisateurs de l'humeur «classiques»

Un demi siècle après la découverte de son indication en psychiatrie par le médecin australien J. Cade [4], le *lithium* reste le stabilisateur de l'humeur le plus étudié et le plus prescrit mondialement. Son efficacité a été démontrée dans le traitement de la manie et comme traitement prophylactique des rechutes, surtout maniaques [5]. Toutefois, si on considère l'ensemble du spectre bipolaire, le lithium n'est efficace et bien toléré au plan des effets indésirables que dans environ 40–50% des cas [6]. Un traitement avec le lithium peut induire une hypothyroïdie, surtout chez la femme [7], et le traitement au long terme pourrait s'accompagner d'un risque augmenté d'insuffisance rénale, d'hyperparathyroïdisme et d'hypercalcémie [8]. De plus, le lithium a un index thérapeutique étroit et son emploi nécessite une surveillance plasmatique régulière [8].

En 1966, Lambert et al. [9] publient la première étude sur l'efficacité de l'*acide valproïque* (Depakine®) comme stabilisateur de l'humeur. Cette observation a été suivie par de nombreuses études qui ont progressivement confirmé l'intérêt thérapeutique de l'acide valproïque dans le traitement des troubles bipolaires [10], notamment pour le traitement aigu des épisodes maniaques où il est largement utilisé [11, 12]. Son efficacité à long terme comme thymorégulateur prophylactique des rechutes maniaques et/ou dépressives a été suggérée par différentes études [13, 14], mais à notre connaissance, la seule étude randomisée en double aveugle, comparant lithium, acide valproïque et placebo n'a toujours pas été publiée [15], bien que d'après ses auteurs elle soit terminée depuis 1997.

Les résultats encourageants obtenus avec l'acide valproïque comme thymorégulateur ont ouvert la voie pour l'étude d'autres médicaments antiépileptiques dans cette indication. Ainsi, dès le début des années 70, l'efficacité de la *carbamazépine* (Tegretol®) a été remarquée chez des patients résistants au lithium [16]. Même si son utilisation comme traitement aigu dans les phases maniaques et pour la prophylaxie des troubles de l'humeur a été relativement bien étudiée depuis une vingtaine d'années [17], la carbamazépine représente actuellement un traitement de troisième choix en raison de ses effets indésirables potentiels tant hématologiques que cardiaques,

et de ses capacités d'induction enzymatique qui compliquent l'adaptation de la posologie et son association avec d'autres psychotropes.

La constatation qu'une proportion relativement importante de patients bipolaires ne répondent pas, ou seulement partiellement, aux thymorégulateurs «classiques» justifie un intérêt croissant pour tester de nouvelles substances. L'utilisation du valproate et de la carbamazépine comme thymorégulateurs fait que certains antiépileptiques nouvellement commercialisés sont maintenant rapidement testés dans les troubles de l'humeur.

Nouveaux antiépileptiques utilisés comme stabilisateurs de l'humeur

Parmi les nouveaux thymorégulateurs potentiels, la *lamotrigine* (Lamictal®) est le mieux étudié à ce jour [18–22]. Introduite initialement comme traitement d'association pour les crises partielles et généralisées, son mode d'action est probablement lié, au moins partiellement, à ses capacités de modulation des canaux sodiques et à ses effets antagonistes sur la libération de glutamate [23, 24]. La lamotrigine a un métabolisme hépatique et sa demi-vie moyenne est de 30 heures. Le métabolisme de la lamotrigine est inhibé par le valproate (Dépakine®), sa demi-vie pouvant alors être augmentée jusqu'à 60 heures! Au contraire, avec la carbamazépine ou la phénytoïne, la demi-vie peut être réduite à environ 15 heures. Les ajustements de la posologie en fonction de ces co-médications sont résumées dans le tableau 1.

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent des céphalées, tremblements, une somnolence, des vertiges ou l'apparition d'une éruption cutanée [19]. Toutefois, d'une manière générale, le traitement est bien supporté. Le seul effet indésirable potentiellement dangereux est la survenue d'un rash cutané (5–10% des patients), qui peut évoluer en syndrome de Stevens-Johnson chez environ 0,1% des patients traités par la lamotrigine [19]. L'augmentation lente de la posologie (selon le tab. 1) limite la survenue d'un tel effet indésirable, et il est donc très important de se conformer aux recommandations de titrations.

Les indications de la lamotrigine en fonction des données actuelles de la littérature sont résumées au tableau 2. A ce jour, quelques études en double aveugle ont montré l'efficacité de la lamotrigine pour le traitement de phases maniaques ou dépressives chez des patients bipolaires type I [18–21]. Il faut notamment relever l'étude en double aveugle contre placebo de Calabrese et al.

[21] qui montre une bonne efficacité antidépressive de la lamotrigine en monothérapie chez des patients déprimés avec un trouble bipolaire type I. Les études ouvertes suggèrent également une efficacité dans ces indications ainsi que pour les cycles rapides [19, 20]. Son efficacité comme

traitement prophylactique est prometteuse mais devra encore être confirmée ultérieurement par des études prospectives contrôlées à large échelle.

La *gabapentine* (Neurontin®), un analogue du GABA, est un antiépileptique récemment commercialisé. Son mode d'action précis est encore

Tableau 1 Titration de la lamotrigine en monothérapie et en association avec un inhibiteur ou inducteur enzymatique (d'après: Calabrese JR, Joffe RT, et al. Anticonvulsants in child, adolescent and adult psychiatry [course 41]. American Psychiatric Association 151st meeting, June 1998, Toronto, Canada).

semaines	lamotrigine (mg/jour)	lamotrigine + valproate (mg/jour)	lamotrigine + carbamazépine (mg/jour)
1+2	25	25 1j/2	50
3+4	50	25	50 2×/j
5	100	50	100 2×/j
6	150	50	150
7	200	75	200 2×/j
8	125 2×/j	75	250 2×/j
9	150 2×/j	100	300 2×/j
10	175 2×/j	100	350 2×/j
11	200 2×/j	125	350 2×/j
12	225 2×/j	125	350 2×/j
dose maximum	250 2×/j	200	350 2×/j

pour la répartition de la posologie: 1j/2 = un jour sur deux; 2×/j = 2 fois par jour

Tableau 2 Antiépileptiques utilisés comme nouveaux stabilisateurs dans les troubles bipolaires.

	indication épilepsie	indication troubles bipolaires	doses étudiées (mg/jour)*	demi-vie (heures)	métabolisme	effets secondaires les plus fréquents
lamotrigine	monothérapie ou en association pour les crises partielles et généralisées, absences	<i>épisode aigu:</i> dépression ++ manie + états mixtes ? <i>prophylaxie:</i> dépression ? manie ? cycles rapides +	50–400	30	hépatique, glucuronidation	rash cutané vertiges diplopie, troubles vision ataxie nausée
gabapentine	en association avec d'autres antiépileptiques pour les crises partielles	<i>épisode aigu:</i> dépression ? manie ? états mixtes ? <i>prophylaxie:</i> dépression ? manie ? cycles rapides ?	900–3600	6	rénal	sédation vertiges ataxie
topiramate	en association pour les crises partielles	<i>épisode aigu:</i> dépression ? manie + états mixtes ? <i>prophylaxie:</i> dépression ? manie ? cycles rapides ?	25–400	21	hépatique partiel, 70% excrété tel quel par le rein	somnolence vertiges troubles de l'élocution paresthésies perte pondérale

++ = données convaincantes avec étude(s) double-aveugle et placebo

+ = données suggérant une efficacité, mais pas d'étude(s) double-aveugle et placebo disponible(s)

? = données insuffisantes à ce jour

* = représentent les posologies employées dans les différentes études mais ne sont pas à utiliser comme fourchette thérapeutique!

inconnu mais il pourrait agir au moins partiellement par son effet positif sur la synthèse et la libération de GABA [19, 23]. La gabapentine a l'avantage de ne pas avoir de métabolisme hépatique et n'a donc pas d'influence sur les isoenzymes du cytochrome P450. Sa demi-vie moyenne d'élimination est de 5 à 7 heures. Il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques connues avec le valproate, la carbamazépine, ou d'autres antiépileptiques. Ses effets secondaires les plus fréquents comprennent une somnolence, une ataxie, des tremblements, des troubles de mémoire. Ces effets sont généralement transitoires et d'intensité modérée.

A ce jour, il existe une dizaine d'études (dont une contrôlée), concernant l'utilisation de la gabapentine dans les troubles bipolaires. La grande majorité de ces études concernent l'évaluation de la gabapentine comme co-médication [19, 25]. Les données disponibles ne sont pas univoques, et actuellement, son efficacité pour le traitement des épisodes maniaques ou dépressifs n'est pas démontrée (tab.2). Il est également encore trop tôt pour déterminer si la gabapentine a une efficacité prophylactique. A ce jour, il semblerait que la gabapentine soit plus efficace pour le trouble bipolaire de type II et/ou pour les troubles affectifs les moins sévères du spectre bipolaire [25].

Parmi les autres antiépileptiques récents, des données préliminaires ont été publiées concernant les effets stabilisateurs [25, 26] du *topiramate* (Topamax®). Il agit notamment en bloquant les canaux sodiques, en potentialisant la transmission gaba-ergique, et comme antagoniste des récepteurs au glutamate AMPA [23]. Sa demi-vie moyenne est de 21 heures et environ 70% de la dose est excrété non-métabolisé dans les urines. Les taux sanguins de topiramate peuvent être abaissés en cas de prescription concomitante de carbamazépine ou de valproate [26]. A son tour, le topiramate peut éventuellement diminuer les taux plasmatiques d'acide valproïque [26]. Son utilisation concomitante avec un inhibiteur de l'anhydrase carbonique peut augmenter le risque de calculs rénaux, un effet secondaire qui apparaît chez 1,5% des patients traités [19]. Enfin, on peut relever que le topiramate peut diminuer l'efficacité de certains contraceptifs oraux. Les autres effets indésirables les plus fréquents incluent une somnolence, des vertiges et une ataxie, un ralentissement psychomoteur ainsi qu'une difficulté à «trouver ses mots» [19, 26]. Dans ce contexte, il est intéressant de relever qu'une étude comparant les effets neuro-cognitifs du topiramate, de la gabapentine et de la lamotrigine chez des volontaires sains a montré que le topiramate avait le plus d'effets délétères sur

l'attention et sur la fluence verbale [27]. Par contre, contrairement à tous les autres stabilisateurs mentionnés, le topiramate a la caractéristique intéressante de ne pas induire de prise pondérale (ce qui est un effet secondaire très gênant pour beaucoup de patients), mais plutôt une perte de poids! Comme thymorégulateur, la posologie moyenne est de 100 à 200 mg/jour, mais certaines études ont utilisé des doses allant jusqu'à 400 mg/jour.

A ce jour, il existe encore très peu de données démontrant une efficacité antidépressive ou prophylactique et les données disponibles vont plutôt dans le sens d'une efficacité anti-maniaque (tab.2) [26].

Interface biologique entre épilepsie et troubles bipolaires: le «kindling»

L'utilisation de nombreux antiépileptiques comme stabilisateurs de l'humeur posent évidemment la question de l'interface biologique entre épilepsie et trouble bipolaire. A ce jour, le modèle le plus séduisant pour essayer de répondre à cette question est celui du «*kindling*» [28]. Le *kindling*, ou *théorie de l'embrasement*, est un modèle d'épileptogénèse qui démontre que l'administration répétée et intermittente d'un stimulus inférieur au seuil épileptogène va finalement induire une crise d'épilepsie généralisée. Après que plusieurs crises aient été générées de cette manière, des crises spontanées vont survenir, même sans le moindre stimulus.

Des liens entre le *kindling* et les troubles bipolaires peuvent être faits à plusieurs niveaux: tout d'abord, le *kindling* représente un modèle de maladie neuro-psychiatrique de sévérité progressive, ce qui est le cas de la maladie bipolaire. Deuxièmement, le processus de *kindling* illustre le passage d'épisodes induits à celui d'épisodes spontanés. De même, dans la maladie bipolaire, des événements stressants sont susceptibles de précipiter la survenue d'accès dépressifs ou maniaques, mais cette influence des événements de la vie tend néanmoins à diminuer avec la répétition des épisodes de rechute. Cette observation a amené Post à proposer un modèle de vulnérabilité pour les troubles affectifs [29]. D'après cette hypothèse, les effets du stress, ainsi que les épisodes dépressifs ou maniaques, induiraient une vulnérabilité biologique durable, renforcée par chaque épisode, et se traduisant par une facilitation des récives. Finalement, le *kindling* se produit surtout dans des structures appartenant au système limbique, également impliquées dans les troubles affectifs.

Au plan clinique, il est intéressant de relever qu'il y a différentes raisons pour faire le lien entre antiépileptiques et troubles bipolaires [30, 31]. Ainsi, de nombreuses études ont montré que jusqu'à 50% de patients épileptiques avaient un trouble psychiatrique, et notamment un trouble de l'humeur [30, 31]. De plus, des lésions temporales ainsi que des lésions du système limbique lié à l'hémisphère droit sont associées avec un risque augmenté de trouble bipolaire. Finalement, la nature périodique de l'épilepsie et le rôle précipitant du stress sont également des points communs avec les troubles bipolaires.

La théorie du kindling est donc un modèle expérimental dont l'analyse et l'approfondissement permettront peut-être de mieux comprendre les effets et le mode d'action des thymorégulateurs.

Autres stabilisateurs potentiels

A part les antiépileptiques de la dernière génération, d'autres classes de psychotropes sont actuellement en évaluation comme stabilisateurs de l'humeur. Ainsi, les antipsychotiques dit «atypiques», tels que la *clozapine* (Leponex®), l'*olanzapine* (Zyprexa®) et la *risperidone* (Risperdal®) sont actuellement l'objet d'un intérêt particulier pour cette indication. Les neuroleptiques classiques sont utilisés de longue date en association avec un stabilisateur de l'humeur dans le traitement prophylactique à long terme du trouble bipolaire. Toutefois, leur rôle dans cette indication est resté très peu étudié [32]. L'utilisation d'un neuroleptique en monothérapie comme traitement prophylactique est encore moins bien documentée. De plus, si la prescription prolongée d'un antipsychotique peut limiter le risque d'élévation de l'humeur et de symptômes psychotiques, les effets sur les risques de rechute dépressive et d'évolution en cycle rapide n'ont jamais été montrés. En fait, il a même été suggéré que l'utilisation de neuroleptiques pouvait favoriser l'apparition d'un épisode dépressif majeur, épisode qui fait souvent suite de manière spontanée à une phase maniaque.

Avec les antipsychotiques atypiques, les données de la littérature sont plus encourageantes. Ainsi, plusieurs études suggèrent que la clozapine est efficace chez des patients schizo-affectif et ceux qui ont un trouble bipolaire résistant aux traitements classiques [32–36]. Les neuroleptiques atypiques plus récents comme la risperidone ou l'olanzapine suscitent également un intérêt dans le traitement des troubles affectifs [37–41].

Avec l'olanzapine, par exemple, plusieurs études ont rapporté des effets antidépresseurs et antimaniaques [42–44]. Quelques cas ont également été rapportés sur l'association efficace de l'olanzapine avec un thymorégulateur, chez des patients présentant un état mixte [45]. De plus, une vingtaine de cas de virage hypomaniaque ou maniaque ont été rapportés lors de traitement avec la risperidone ou l'olanzapine [46], suggérant un possible effet antidépresseur dans certaines situations.

Des études à large échelle sont actuellement en cours pour évaluer pleinement l'intérêt thérapeutique et le profil antimaniaque, anti-dépresseur et/ou stabilisateur au long cours de chacune de ces molécules.

Enfin, on peut encore mentionner d'autres substances récemment investiguées dans le cadre de la recherche sur la thérapeutique des troubles bipolaires. Ainsi, il a été rapporté que le *donezepil*, un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase aurait une certaine efficacité chez une série de patients résistants aux traitements classiques [47]. Dans les traitements novateurs, il faut aussi souligner une étude contrôlée en double aveugle, qui suggère que les *acides gras de type omega 3* (que l'on trouve dans l'huile de poisson), ont un effet bénéfique sur l'évolution (au moins à court terme) du trouble bipolaire [48]. Ces résultats, bien que préliminaires, et cette étude qui présente certaines limitations méthodologiques, illustrent bien le dynamisme de la recherche et l'espoir que de nouveaux traitements efficaces pour les troubles bipolaires soient développés dans un avenir relativement proche.

En conclusion, plusieurs antiépileptiques de la dernière génération sont actuellement évalués dans le traitement des troubles bipolaires. A ce jour, la lamotrigine est le mieux étudié de ces stabilisateurs de l'humeur potentiels. Ces nouveaux traitements peuvent représenter une alternative prometteuse pour les patients résistants aux thymorégulateurs classiques comme le lithium et l'acide valproïque. Toutefois, de nombreuses études sont encore nécessaires pour préciser leur efficacité et leurs indications.

Références

- 1 Bellivier F, Hardy P. Maladie maniaco-dépressive. *La Revue du Praticien* 1997;47:1891-8.
- 2 Hilty DM, Brady KT, Hales RE. A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatr Serv* 1999;50:201-13.
- 3 Swann AC. Selection of a first-line mood stabilizing agent. *Curr Opin Psychiatr* 1998;11:71-5.
- 4 Cade JFK. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949;36:349-52.
- 5 Schou M. Perspectives on lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior. *Bipolar Disorders* 1999;1:5-10.
- 6 Sussman N, Asnis G, Bowden CL. Current treatments in bipolar disorder. *CNS Spectrum* 1998;3:55-65.
- 7 Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60:249-55.
- 8 Using lithium safely. *Drug Ther Bull* 1999;37:22-4.
- 9 Lambert PA, Cavaz G, Borselli S, Carrel S. Action neuro-psychotrope d'un nouvel anti-épileptique: le depamide. *Ann Med Psychol* 1966;1:707-10.
- 10 Bowden CL. New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychobiology* 1998;19:194-9.
- 11 Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271:918-24.
- 12 Berney A, Bryois C. Traitement de la manie aiguë par l'acide valproïque: étude ouverte. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1999;150:233-7.
- 13 Lambert PA, Venaud G. Etude comparative du valproate versus lithium dans la prophylaxie des troubles thymiques. *Nervure* 1992;5:57-65.
- 14 Bryois C. Utilisation des anti-épileptiques et du lithium dans les troubles bipolaires. *Médecine et Hygiène* 1998;56:1757-61.
- 15 Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, McElroy SL, Morris D, Petty F, et al. Maintenance clinical trials in bipolar disorder: design implications of the divalproex-lithium-placebo study. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:693-9.
- 16 Takezaki H, Hanaoka M. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive psychosis and other manic, depressive states. *Clin Psychiatry* 1971;13:173-82.
- 17 Post RM, Denicoff KD, Frye MA, Leverich GS. Re-evaluating carbamazepine prophylaxis in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 1997;170:202-4.
- 18 Ferrier IN. Lamotrigine and gabapentin: alternatives in the treatment of bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998;38:192-7.
- 19 Ghaemi SN, Gaughan S. Novel anticonvulsants: new generation of mood stabilizers? *International Drug Therapy Newsletter* 1999;34:25-9.
- 20 Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1019-23.
- 21 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
- 22 Kotler M, Matar MA. Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:65-7.
- 23 Dichter MA. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Adv Neurol* 1998;76:1-9.
- 24 Xie Xinmin, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998;38:119-30.
- 25 Ghaemi SN, Gaughan S. Novel anticonvulsants: new generation of mood stabilizers? Part II. *International Drug Therapy Newsletter* 1999;34:33-40.
- 26 Gelenberg AJ. Topiramate (Topamax): a mood stabilizer? *Biological Therapies in Psychiatry Newsletter* 1999;22:17-8.
- 27 Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321-7.
- 28 Weiss SR, Post RM. Kindling: separate vs. shared mechanisms in affective disorders and epilepsy. *Neuropsychobiology* 1998;38:167-80.
- 29 Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999-1010.
- 30 Kaplan M, Privitera M. Affective illness and epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997;58:498-9.
- 31 Vuilleumier P, Jallon P. Epilepsie et troubles psychiatriques: données épidémiologiques. *Rev Neurol* 1998;154:305-17.
- 32 Tohen M, Zarate CA. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 1):38-48.
- 33 Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995;56:411-7.
- 34 McElroy SL, Dessain EC, Pope GH Jr, Cole JO, Keck PE, Frankenberg FR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991;52:411-4.
- 35 Banov MD, Zarate CA, Tohen M, Scialabba D, Wines JD, Kolbrener M, et al. Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. *J Clin Psychiatry* 1994;5:295-300.
- 36 Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Dunn RT, Kimbrell TA, et al. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998;48:91-104.
- 37 Hillert A, Maier W, Wetzel H, Benkert O. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome: a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:213-7.
- 38 Lane HY, Chang WH. Risperidone monotherapy for psychotic depression unresponsive to other treatments. *J Clin Psychiatry* 1998;59:624.
- 39 McElroy SL, Keck PE, Strakowski SM. Mania, psychosis, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996;57:14-26.

-
- 40 Goodnick PJ. Risperidone treatment of refractory acute mania. *J Clin Psychiatry* 1995;56:431–2.
-
- 41 Dwight MM, Keck PE Jr, Stanton SP, Strakowski SM, McElroy SL. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet* 1994;344:554–5.
-
- 42 Leverich GS, Kmetz GF, Post RM. Olanzapine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord* 1998;49:119–22.
-
- 43 Rothschild AJ, Bates K, Boehringer KL, Syed A. Olanzapine response in psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60:116–8.
-
- 44 Tohen M, Sanger TM, McElroy L, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:702–9.
-
- 45 Ketter TA, Winsberg ME, DeGolia SG, Dunai M, Tate DL, Strong CM. Rapid efficacy of olanzapine augmentation in nonpsychotic bipolar mixed states. *J Clin Psychiatry* 1998;59:83–5.
-
- 46 Aubry JM, Simon AE, Bertschy G. Mania and hypomania induced by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 2000;61:649–55.
-
- 47 Burt T, Sachs GS, Demopulos C. Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:959–64.
-
- 48 Stoll A, Severus E, Marlene PF, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407–12.
-