

# **Spectre des troubles de l'humeur Et Recommandations de traitement**

**Formation continue médecine interne  
Jeudi 10.02.2022**

Dr Raphaël Voide  
Médecin chef de service  
Service de Psychiatrie et Psychothérapie Ambulatoire  
Centre Hospitalier du Valais Romand

# Plan

## Le spectre des troubles de l'humeur

- Les troubles de l'humeur unipolaires
- Les troubles de l'humeur bipolaires
- Le cas complexe de la dépression bipolaire
- Quiz 1

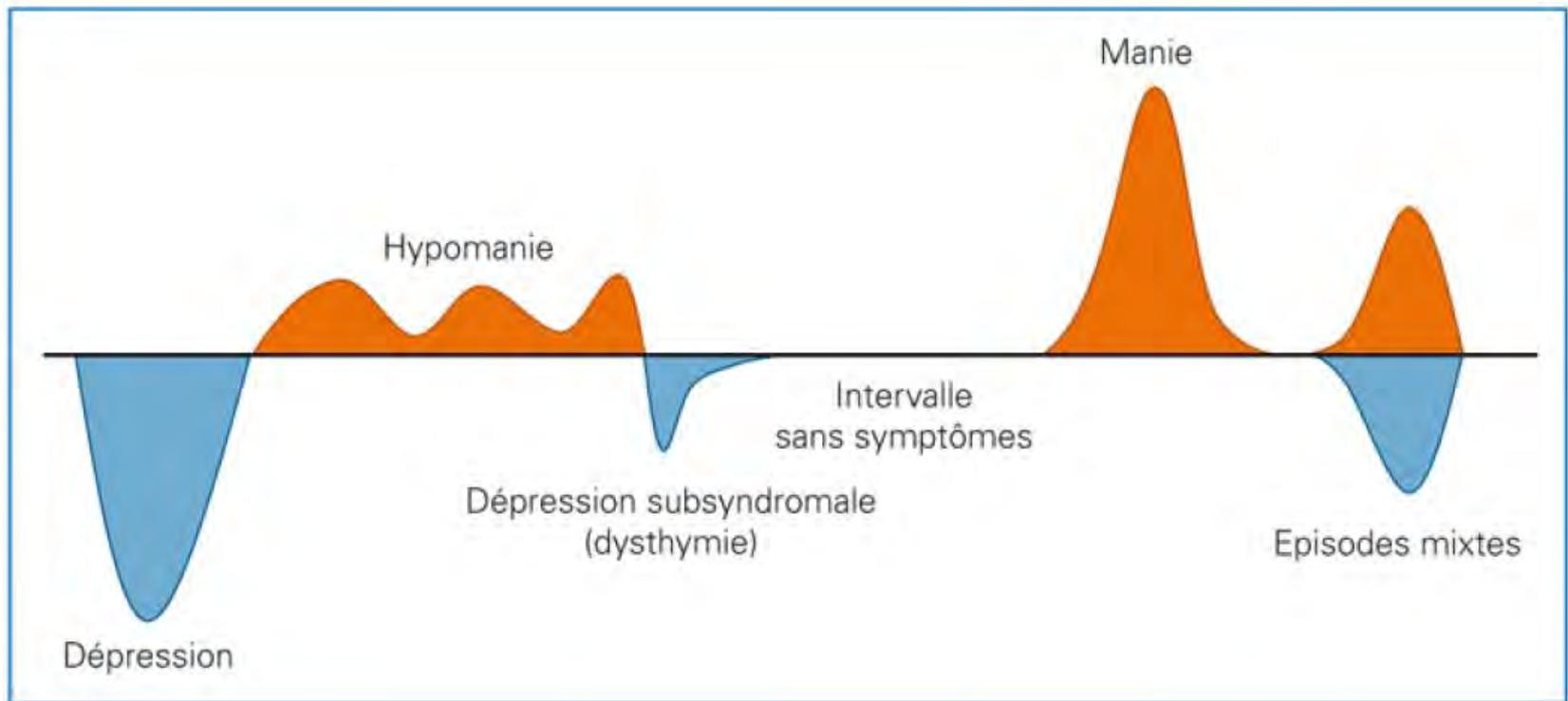
## Dépistage – diagnostic – suivi en MPR:

- Quiz 2
- La dépression en médecine de premier recours
- Prise en charge des troubles bipolaires
- Quiz 3

## Guidelines à disposition

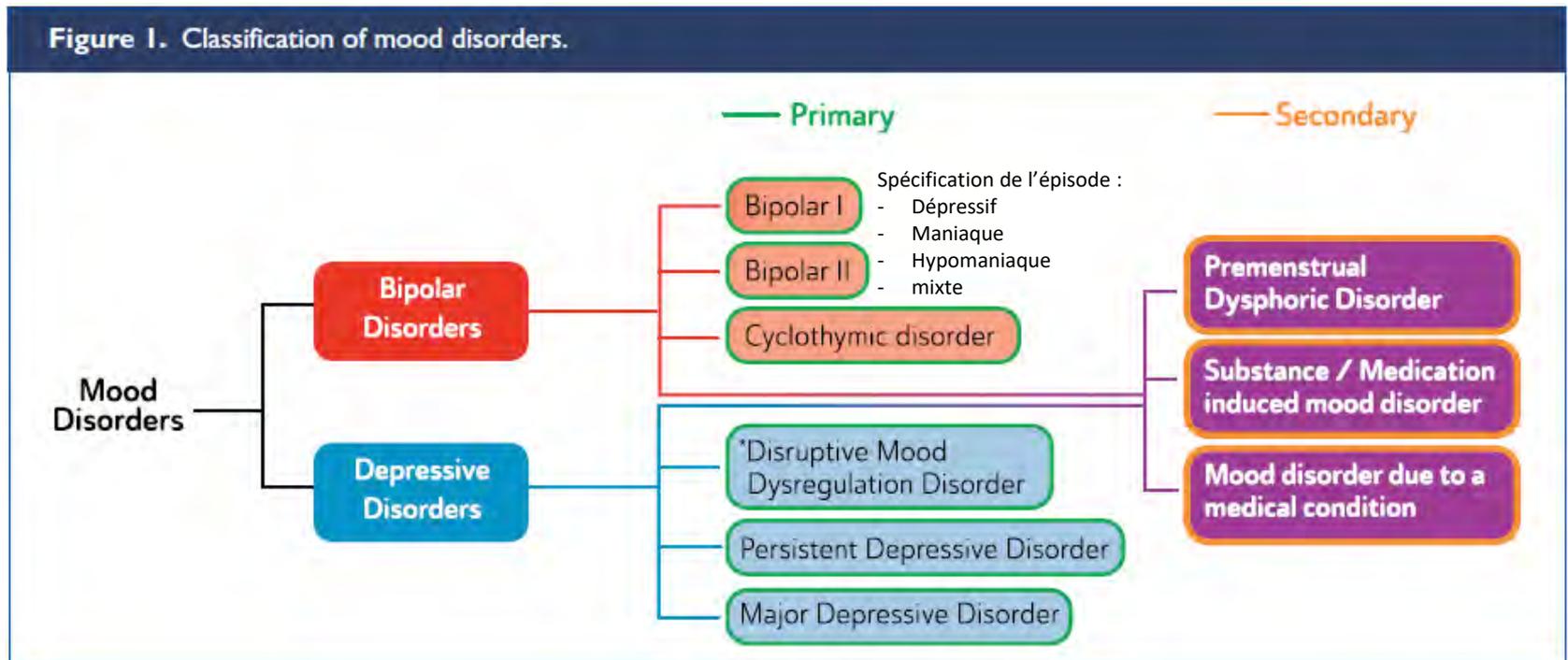
- Recommandations thérapeutiques sociétés médicales suisses
- CANMAT et ISBD Bipolar guidelines.

# Le spectre des troubles de l'humeur



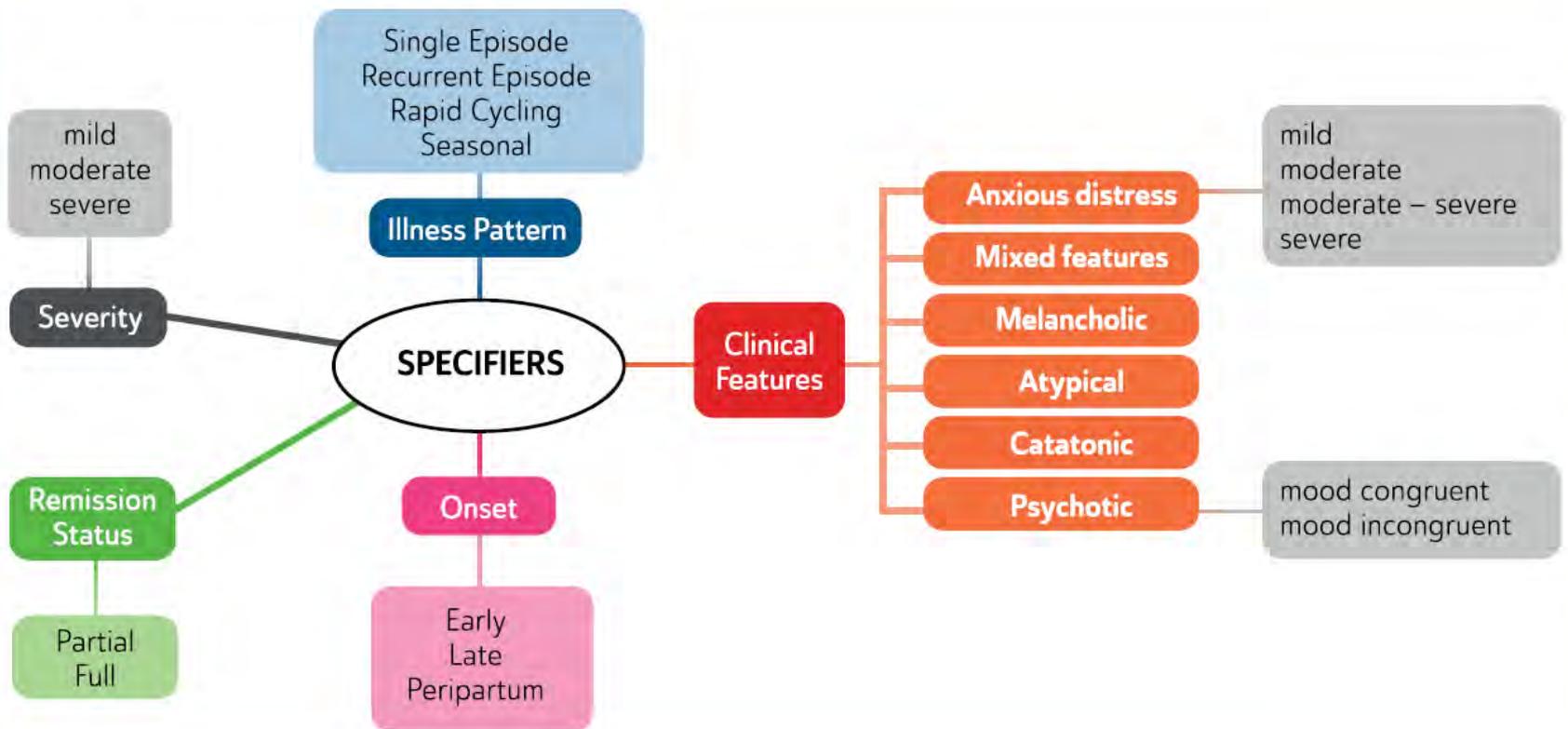
# Le spectre des troubles de l'humeur

Figure 1. Classification of mood disorders.



# Les spécifications des troubles de l'humeur

Figure 2. Mood disorders specifiers.



# DSM 5 – troubles dépressifs unipolaires

Table 3. Summary of DSM-5 criteria for depressive disorders.

	MDD	PDD (Dysthymia)	DMDD	PMDD
<b>Symptoms</b>				
Mood (Note: can be depressed, irritable or angry and can fluctuate)	Depressed mood	Depressed mood	Severe recurrent temper outbursts Irritable mood	Mood swings Depressed mood Irritable or angry mood
Anhedonia	+	-	-	+
Psychomotor symptoms	Agitation or retardation	-	-	-
Anxiety/tension	-	-	-	+
Suicidal ideation	Recurrent thoughts of death or suicidal ideation, or attempt, or plan	-	-	-
Appetite changes	Significant increase or decrease in weight or appetite	Poor appetite, or overeating	-	Marked change in appetite, over-eating or specific cravings
Insomnia/hypersomnia	+	+	-	+
Low energy/fatigue	+	+	-	+
Poor Concentration	+	+	-	+
Low Self-esteem	-	+	-	-
Negative Cognitions	Worthlessness or excessive guilt	Hopelessness	-	Overwhelmed or out of control
<b>Frequency of Symptoms</b>	Nearly every day	Most of the day - for the majority of days (more days than not)	Outburst of anger >3 times per week	Present one week prior to menses and improve within days of onset
<b>Duration of Symptoms</b>	>2 weeks	>2 years >1 year for children and adolescents	>12 months	At least 2 menstrual cycles

# DSM 5 – troubles bipolaires

	BD I	BD II	Cyclothymia
<b>Main Symptom Criteria (Mania)</b>			
Elevated or irritable mood	+	Often irritable	+
Increased activity or energy	Goal-directed	+	+
Increased self-esteem	+	+	+
Decreased need for sleep	+	+	+
Pressured speech	+	+	+
Distractibility	+	+	+
Increased risk taking behaviour (especially for those with comorbid BPD)	+	+	
<b>Main Symptom Criteria for Depressive episodes</b> (Same as MDD)		+	
<b>Severity and duration of episodes</b>			
(Hypo)Mania	Mania	Hypomania**	Sub-threshold Mania
Number of Symptoms	3–4 symptoms	3–4 symptoms	≤ 3 symptoms
Duration of Episode	> 7 days	4–7 days	< 4 days
Impact on functioning	Disrupts social and occupational functioning or results in hospitalisation	Not severe enough to disrupt functioning or result in hospitalisation	Symptoms of (hypo)mania/ depression cause significant distress or impairment in functioning
Depression	Depression	Depression	Sub-threshold Depression
Number of Symptoms	> 5 symptoms	> 5 symptoms	≤ 5 symptoms
Duration	2 weeks	2 weeks	< 2 weeks
Frequency of episodes	≥ 1 manic episode*	> 1 hypomanic + ≥ 1 depressive episode	Fluctuating subthreshold hypomanic and depressive symptoms for >2 years (> 1 year for children/adolescents)

# La dépression bipolaire

- Épisode le plus invalidant et le plus dangereux du trouble bipolaire
- 2/3 des épisodes dépressifs surviennent juste après une épisode maniaque/hypomaniaque
- Impossible de la distinguer cliniquement d'une dépression unipolaire
- Caractéristiques souvent présentes: installation rapide, présence de symptômes psychotiques
- Durée de l'épisode en moyenne plus courte que pour la dépression unipolaire
- Particularités du traitement psychotrope

# La dépression bipolaire

**Table 7.** Features that may distinguish bipolar and unipolar depression.

Features	Bipolar	Unipolar <sup>^</sup>
Family History	Bipolar disorder (more likely) Alcohol and/or substance use (more likely)	Bipolar disorder (less likely) Alcohol and/or substance use (less likely)
Illness onset	Early onset (approx. 20-25 years)	Later onset (approx. 25-30 years)
Onset/Offset	More often abrupt	More often gradual
Comorbidity	ADHD more often	ADHD less often
Duration of episodes	<6 months	>6 months
Number of Prior Episodes	Multiple prior depressive episodes	Fewer prior episodes
Mood symptoms	Lability of mood/manic symptoms	Depressed mood and low energy
Psychomotor symptoms	Psychomotor retardation	Psychomotor retardation less likely
Sleep disturbances	Hypersomnia and/or increased day time napping	Initial insomnia/reduced sleep
Appetite Changes	Hyperphagia and/or increased weight	Appetite and/or weight loss
Other symptoms	Other 'atypical' depressive symptoms such as hypersomnia, hyperphagia, 'leaden paralysis' Psychotic features and/or pathological guilt	Somatic complaints

# Mlle C., 18 ans

## Motif de consultation:

Mlle C consulte après une rupture avec son précédent psychiatre. Elle est notamment fâchée au sujet de la prescription médicamenteuse

## A. P.:

18 ans, en 2<sup>ème</sup> année d'apprentissage de commerce, relation avec un petit ami depuis une année, vit chez ses parents avec qui la relation est tendue depuis l'adolescence.

## Traitement psychotrope:

Lithiofor cpr 660 mg 2,5 cpr/j

## Bilan première consultation:

Lithiémie : 1.04 mmol/l (0,5-1,2)

TSH :3.57 (TSH 3 mois avant la première consultation: 5.47)

# Mlle C., 18 ans

- ❑ Nombreuses crises clastiques, intolérance à la frustration, tentatives para-suicidaires depuis l'adolescence. En diminution depuis une année. Contexte de crise: relations interpersonnelles
- ❑ Plusieurs épisodes de baisse de l'humeur qui durent quelques semaines sans incapacité de travail/formation.
- ❑ Moments d'élévation de l'humeur, de grande joie, de tachypsychie intra-journée suivis de moment de grande tristesse, de vision noire d'elle-même et de son avenir également intra-journée.
- ❑ Actuellement normothymique.

# Pour participer aux questions

- 1) Cliquez sur le lien qui vous est donné dans conversation : <https://pingo.coactum.de>
- 2) Sous **Participez**» mettez le numéro d'accès :  
**243496**
- 3) Dès le début du vote vous avez 45 secondes pour répondre à une des 5 propositions
- 4) Attention, lorsque vous avez cliqué sur la bonne réponse, validez votre vote en cliquant sur la barre **Vote** qui se trouve à la fin des 5 propositions

# Quiz 1 – le spectre des troubles du l’humeur

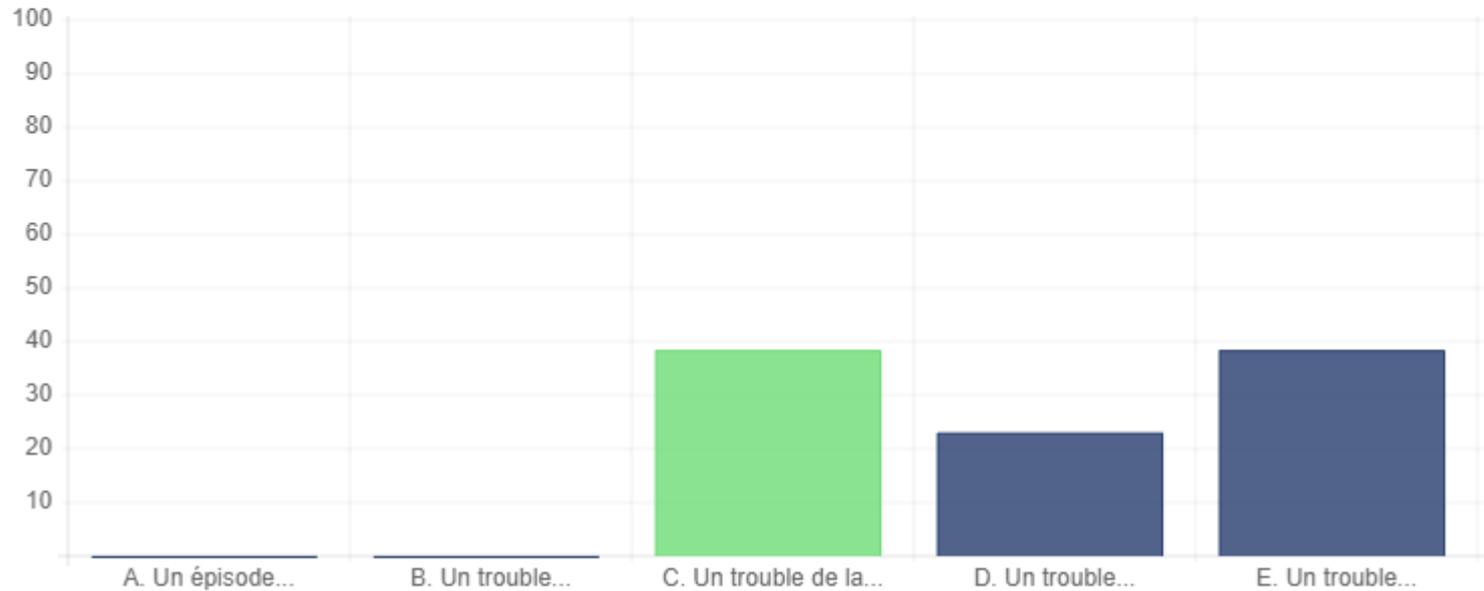
1. Quel diagnostic retenez-vous?

- A. Un épisode dépressif moyen (F32.1)
- B. Un trouble dépressif récurrent, actuellement en rémission (F33.4)
- C. Un trouble de la personnalité émotionnellement labile de type borderline (F60.31) associé à un trouble dépressif récurrent actuellement en rémission (F33.4)
- D. Un trouble affectif bipolaire de type 1 (F31)
- E. Un trouble affectif bipolaire de type 2 (F31)

# 1. Quel diagnostic retenez-vous?

- 0 0% A. Un épisode dépressif moyen (F32.1)
- 0 0% B. Un trouble dépressif récurrent, actuellement en rémission (F33.4)
- 5 38% C. Un trouble de la personnalité émotionnellement labile de type borderline (F60.31) associé à un trouble dépressif récurrent actuellement en rémission (F33.4)
- 3 23% D. Un trouble affectif bipolaire de type 1 (F31)
- 5 38% E. Un trouble affectif bipolaire de type 2 (F31)

results (%)



# Plan

## Le spectre des troubles de l'humeur

- Les troubles de l'humeur unipolaires
- Les troubles de l'humeur bipolaires
- Le cas complexe de la dépression bipolaire
- Quiz 1

## Dépistage – diagnostic – suivi en MPR:

- Quiz 2
- La dépression en médecine de premier recours
- Prise en charge des troubles bipolaires
- Quiz 3

## Guidelines à disposition

- Recommandations thérapeutiques sociétés médicales suisses
- CANMAT et ISBD Bipolar guidelines.

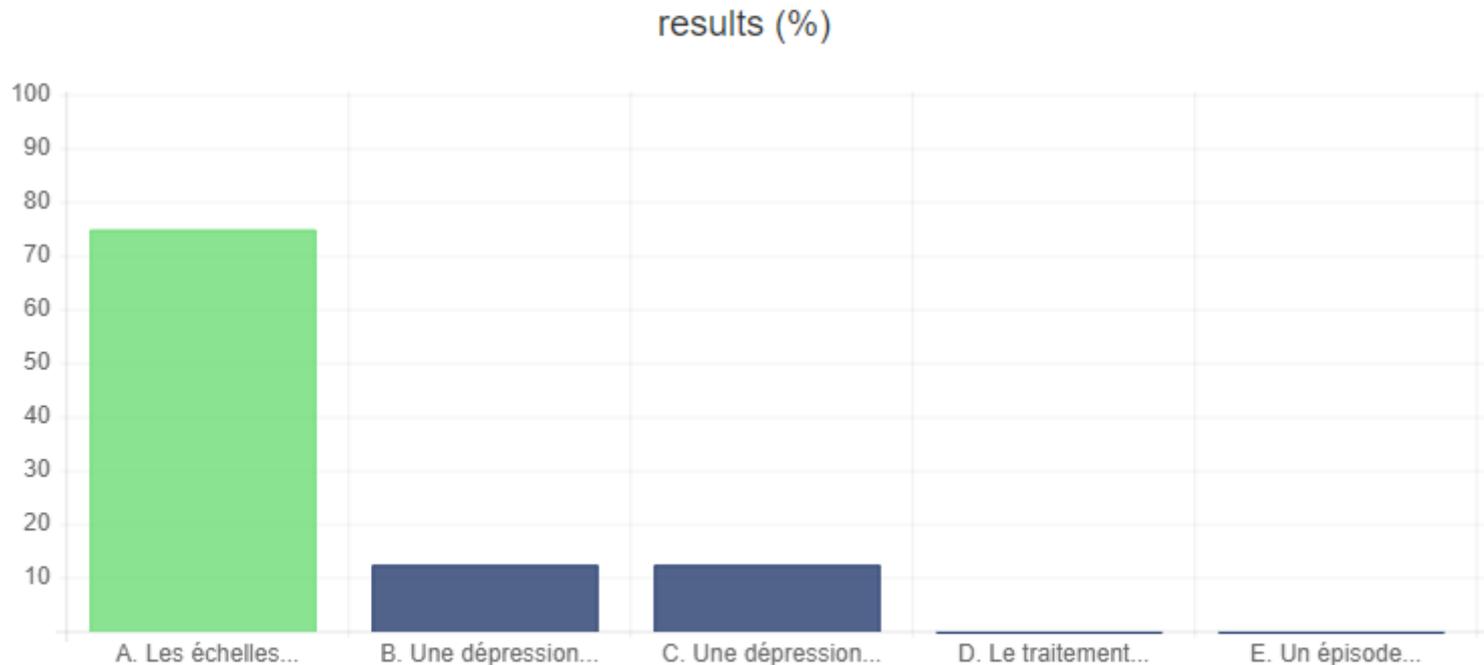
# Quiz 2 – approche en médecine de premier recours

2. Lequel de ces énoncés est faux:

- A. Les échelles psychométriques (BDI – MADRS) permettent de confirmer le diagnostic de dépression
- B. Une dépression bipolaire devrait être prise en charge par un psychiatre
- C. Une dépression avec symptômes psychotiques devrait être prise en charge par un psychiatre
- D. Le traitement d'une dépression nécessite un suivi régulier qui peut se faire au cabinet du MPR dans la plupart des cas
- E. Un épisode dépressif d'intensité sévère nécessite l'association d'une pharmacothérapie et d'une psychothérapie

## 2. Lequel de ces énoncés est faux:

- 6 75% A. Les échelles psychométriques (BDI – MADRS) permettent de confirmer le diagnostic de dépression
- 1 13% B. Une dépression bipolaire devrait être prise en charge par un psychiatre
- 1 13% C. Une dépression avec symptômes psychotiques devrait être prise en charge par un psychiatre
- 0 0% D. Le traitement d'une dépression nécessite un suivi régulier qui peut se faire au cabinet du MPR dans la plupart des cas
- 0 0% E. Un épisode dépressif d'intensité sévère nécessite l'association d'une pharmacothérapie et d'une psychothérapie



# Approche en médecine de premier recours



## LA DEPRESSION

Auteur : Dre L. Oberle, Service de médecine de premier recours, HUG  
Prof B. Broers, Service de médecine de premier recours, HUG

Expert : Dr S. Saillant, Centre d'urgences psychiatriques et psychiatrie de liaison, HUG et Centre  
Neuchâtelois de Psychiatrie

Relectrice : Dre N. Junod, Service de médecine de premier recours, HUG

Algorithme, relecture : M. Le Braz  
Mise en page : J. Caliri

**2017**

### POINTS À RETENIR

- Il faut évoquer un état dépressif devant un (des) symptôme(s) somatique(s) non expliqué(s).
- Le risque suicidaire doit être recherché activement.
- Le patient doit être informé sur la nature des troubles dépressifs, les effets bénéfiques et indésirables du traitement.
- Le traitement de la dépression nécessite un suivi régulier qui peut se faire en MPR.
- Toute symptomatologie dépressive sévère aiguë, avec symptômes psychotiques et/ou suicidaire doit être référée au psychiatre en urgence.

# Approche en médecine de premier recours

Algorithme de prise en charge d'une dépression

**Dépistage de la dépression**

- chez tout nouveau patient
- en cas présence de facteurs de risque :
  - maladies somatiques graves/chroniques
  - troubles psychiatriques passés/associés
  - abus de substances/alcool
  - prise de certains médicaments
  - problèmes familiaux/relationnels
  - difficultés socio-professionnelles

**Diagnostic de la dépression**

- selon les critères DSM-V ou CIM-10
- utiliser les échelles de sévérité et de suivi
- diagnostic différentiel

Exclure un trouble bipolaire ←

→ Slide 18

Evaluer la sévérité et l'urgence

- Dépression sévère
- Présence du risque suicidaire
- Présence de symptômes psychotiques

oui →

- Référer au psychiatre
- +/- Hospitalisation

non →

**Discuter des options thérapeutiques selon la sévérité de l'épisode dépressif (tabl. 7)**

- Suivi par le MPR
- Psychothérapie
- Pharmacothérapie : antidépresseurs (tabl.8)

**Etablir un plan de suivi**

- Réévaluation clinique régulière
- Adaptation du traitement

Amélioration/ Rémission ?

oui →

- Suivi et traitement d'entretien
- Prévention de la récurrence

non →

- Ré-évaluer l'adhésion au traitement
- Reconsidérer un autre traitement
- Demander un avis psychiatrique

→ Slide 19

(Hypo)Mania	Mania	Hypomania <sup>†*</sup>
Number of Symptoms	3-4 symptoms	3-4 symptoms
Duration of Episode	> 7 days	4-7 days
Impact on functioning	Disrupts social and occupational functioning or results in hospitalisation	Not severe enough to disrupt functioning or result in hospitalisation
Depression	Depression	Depression
Number of Symptoms	> 5 symptoms	> 5 symptoms
Duration	2 weeks	2 weeks
Frequency of episodes	≥ 1 manic episode*	> 1 hypomanic + ≥ 1 depressive episode

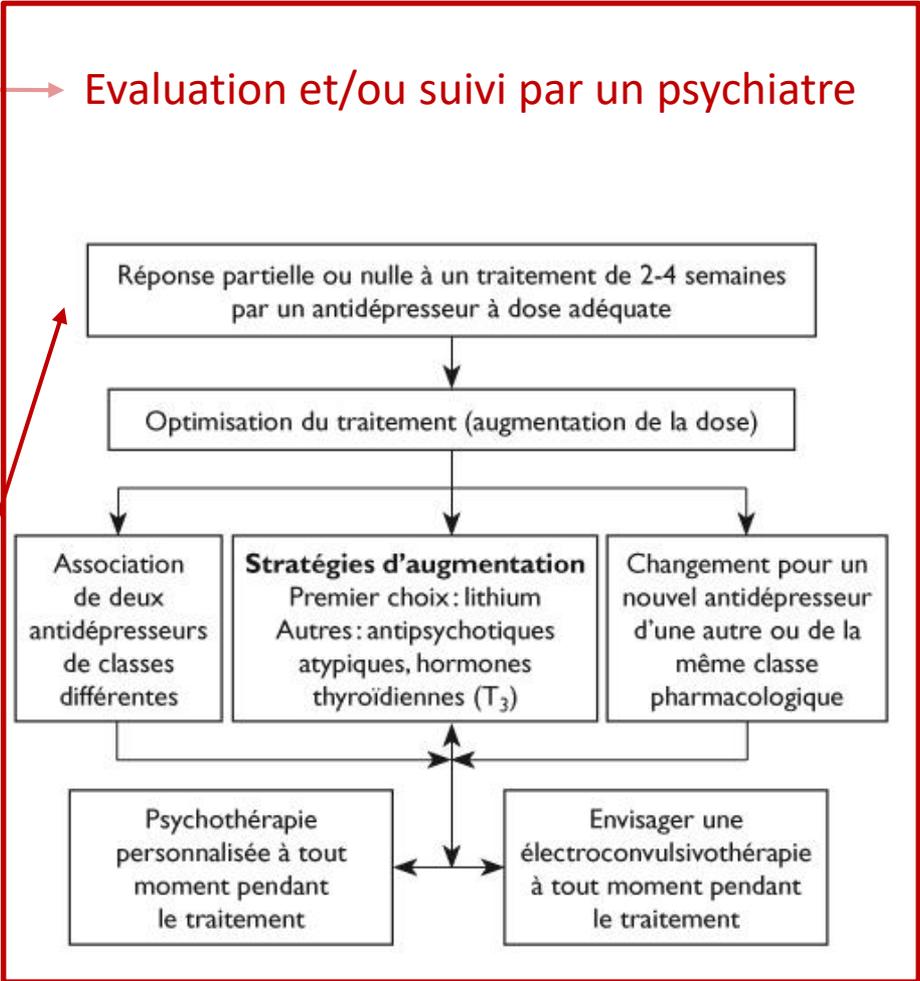
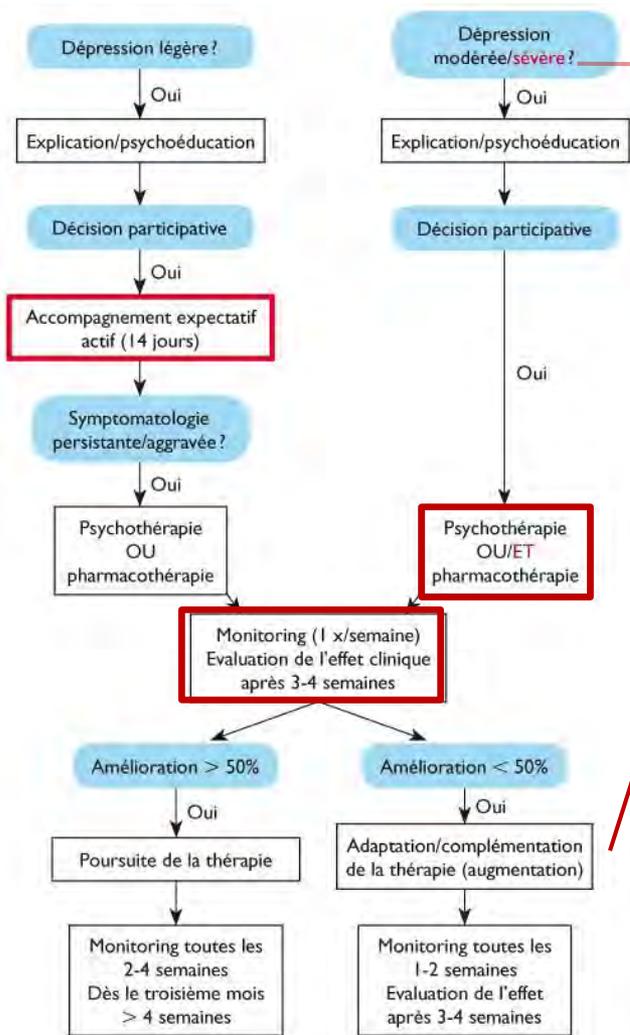
# Approche en médecine de premier recours

## Echelles psychométriques ?

	Echelles					
		BDI-II	HDRS-17	QIDS-C/SR-16	PHQ-9	MADRS
Type d'évaluation		Auto	Hétéro	Auto/hétéro	Auto	Hétéro
Temps de passation		5-10 min	15-30 min	5-10 min	5-10 min	15 min
Nombre d'items		21	17	16	9	10
Sévérité de la dépression	Rémission	≤ 9 points	≤ 7 points	≤ 5 points	≤ 4 points	≤ 10 points
	Léger	10-18	8-15	6-10	5-9	11
	Modéré	19-29	16-26	11-15	10-14	12-19
	Sévère	30-63	27-50	16-20	15-19	29-34
	Très sévère			21-27	20-27	35-60
Changement significatif		± 5 points	± 5 points	?	± 5 points	± 13%

	Echelles	
	Beck depression inventory II (BDI-II)	Patient health questionnaire brief (Prime MD ou PHQ-9)
Type	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 items gradés de 0 à 3</li> <li>• Score de 0 à 63</li> <li>• Version courte (13 items 0-39 points) existe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 items gradés selon fréquence de 0 à 3</li> <li>• Evaluation du retentissement général</li> <li>• Score de 0 à 27</li> </ul>
Sensibilité	100%	81%
Spécificité	89%	92%
Cut-off	≥ 16/63	≥ 10/27

# Approche en médecine de premier recours



Evaluation et/ou suivi par un psychiatre

# Antidépresseurs

## Profil d'effets secondaires

Table 2. Side Effect Profiles for Selected Antidepressants According to the WFSBP<sup>a,b</sup>

	Side Effect					Lethality in Overdose
	Nausea/ Gastrointestinal	Sedation	Insomnia/ Agitation	Sexual Dysfunction	Weight Gain	
<b>SSRIs</b>						
Citalopram	++	-	++	++	-	Low
Escitalopram	++	-	++	++	-	Low
Fluoxetine	++	...	+	...	...	Low
Fluvoxamine	+++	...	+	+	...	Low
Paroxetine	++	-	++	++	+	Low
Sertraline	++	-	++	++	-	Low
<b>SNRIs</b>						
Duloxetine	++	-	++	+	-	Low
Milnacipran	++	-	++	++	-	Low
Venlafaxine	++	-	++	++	-	Low
<b>Other Antidepressants</b>						
Agomelatine	+	-	-	-	-	Low
Amoxapine	-	+	++	+	+	High
Bupropion	+	-	+	-	-	Low
Maprotiline	-	++	-	+	++	High
Mianserin	-	++	-	-	+	Low
Mirtazapine	-	++	-	-	++	Low
Moclobemide	+	-	+	-	-	Low
Nefazodone	+	++	-	-	+	Low
Phenelzine	+	+	++	++	+	High
Reboxetine	+	-	++	+	-	Low
Setiptiline	-	++	-	+	+	Moderate
Tianeptine	+	-	+	-	-	Low
Tranlycypromine	+	-	++	+	-	High
Trazodone	+	++	-	++	+	Low
Viloxazine	+	-	++	-	-	Low

Vortioxétine (Brintellix): pas d'impact sur le poids, très peu de dysfonction sexuelle, pas d'impact QT

# Antidépresseurs

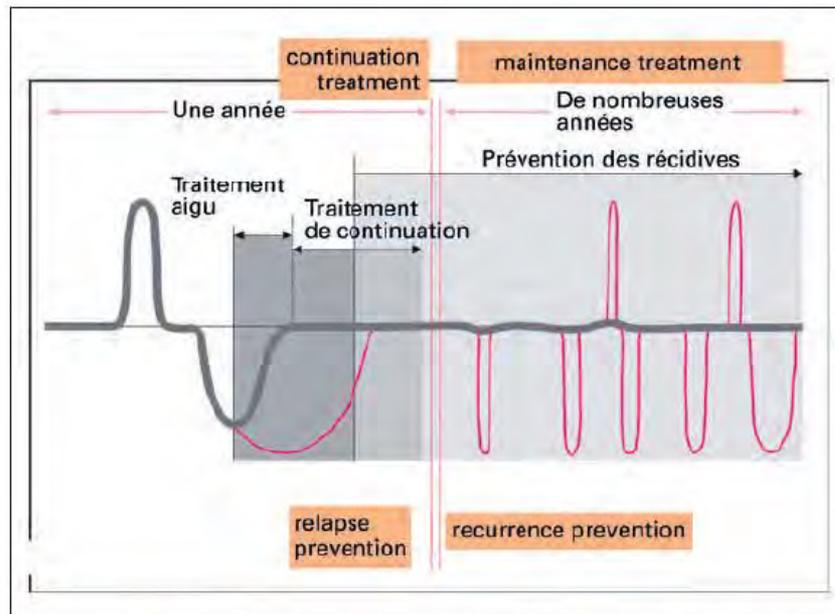
## A éviter

- ❑ Introduction d'un AD en urgence ou sans évaluation complète
- ❑ Introduction d'un AD sans possibilité de réévaluations régulières
- ❑ Absence de collaboration avec un spécialiste lorsque:
  - Doute diagnostic
  - ED sévère avec symptômes psychotiques et/ou risque suicidaire
  - ED sévère dans contexte périnatalité
  - ED sévère associé à un trouble de la personnalité
  - Choix d'une psychothérapie sans pharmacothérapie
  - Non réponse au traitement /mauvaise évolution
  - Stratégies pharmacologiques complexes notamment dans la dépression bipolaire
  - Pour toutes questions ou hésitations

# Troubles bipolaires: mise à jour 2019

Prof. Dr méd. Gregor Hasler<sup>a</sup>, Prof. Dr méd. Martin Preisig<sup>b</sup>, Prof. Dr méd. Thomas J. Müller<sup>c</sup>,  
Prof. Dr méd. Wolfram Kawohl<sup>d</sup>, Prof. Dr méd. Jean-Michel Aubry<sup>e</sup>, Prof. Dr méd. Waldemar Greil<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Freiburger Netzwerk für Psychische Gesundheit, Universität Freiburg, Schweiz; <sup>b</sup> Centre hospitalier universitaire vaudoise (CHUV) et Université de Lausanne, Département de psychiatrie; <sup>c</sup> Privatklinik Meiringen, Meiringen; <sup>d</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychiatrische Dienste Aargau AG; <sup>e</sup> Service des spécialités psychiatriques, Département de psychiatrie, Hôpitaux universitaires de Genève; <sup>f</sup> Sanatorium Kilchberg, Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kilchberg



**Figure 1:** Phases du traitement des troubles bipolaires. Conformément à la dénomination anglaise «continuation treatment», il a été proposé de remplacer le terme «traitement d'entretien» par «traitement de continuation» (modifié d'après: Greil & Giersch. Stimmungsstabilisierende Therapien. Thieme; 2006).

# Objectif du traitement

- Traiter les symptômes
- Prévenir les récives
- Obtenir une action neuroprotectrice

# Psychoéducation et psychothérapie

## Mesures psychosociales basées sur les preuves

Psychoéducation (y compris pour les proches)

Psychoéducation de groupe

Programmes de psychoéducation basés sur internet

Psychothérapie

– Thérapie cognitivo-comportementale

– Thérapie interpersonnelle et du rythme social

– Thérapie focalisée sur la famille

Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience

Emploi assisté

## Traitement aigu de la manie

### Traitement aigu de la manie

#### Monothérapies

Lithium (1)<sup>a</sup>, valproate / valproate LP (1)<sup>b</sup>, olanzapine (1)<sup>c</sup>, rispéridone (1)<sup>c</sup>, quétiapine / quétiapine LP (1)<sup>c</sup>, aripiprazole (1), asénapine (1), palipéridone LP\* (1), cariprazine\* (2)

#### Traitements combinés

Lithium ou valproate + quétiapine (1)

Lithium ou valproate + rispéridone (1)

Lithium ou valproate + olanzapine (2)

Lithium ou valproate + aripiprazole (2)

Lithium ou valproate + asénapine (2)

(1), (2) = niveau de preuve scientifique;

\* non autorisé en Suisse dans cette indication;

<sup>a</sup> principalement favorable en termes de traitement de longue durée

<sup>b</sup> déconseillé chez les femmes en âge de procréer

<sup>c</sup> déconseillé en cas de risques de troubles métaboliques

## Traitement aigu de la dépression bipolaire

### Traitement aigu de la dépression bipolaire

#### Monothérapies (plutôt exceptionnelles)

Quétiapine / quétiapine LP (1), lithium (1), lamotrigine\* (2)<sup>a</sup>, lurasidone\* (1)

#### Traitements combinés

Association de l'une des substances de monothérapie mentionnées ci-dessus et/ou d'un antidépresseur (2), les substances les plus recommandées étant: ISRS (sauf paroxétine) (2) et bupropion (2)

(1), (2) = niveau de preuve scientifique;

\* non autorisé en Suisse dans cette indication;

<sup>a</sup> limitation: en raison du risque d'effets indésirables dermatologiques graves, la dose de lamotrigine doit être augmentée très lentement.

## Prévention médicamenteuse des récurrences

### Prévention médicamenteuse des récurrences

#### Monothérapies

Lithium (1), quétiapine (1), lamotrigine (1)<sup>a</sup>, (2)<sup>b</sup>, efficacité limitée dans la prévention de la manie), aripiprazole (1, essentiellement pour la prévention de la manie), olanzapine<sup>c</sup> (2), valproate (2), asénapine (2), rispéridone en injection à effet retard\* (2), aripiprazole en injection à effet retard\* (2, essentiellement pour la prévention de la manie)

#### Traitements combinés

Lithium + valproate

Lithium + quétiapine / aripiprazole / rispéridone en injection à effet retard / lamotrigine

Valproate + quétiapine / aripiprazole / rispéridone en injection à effet retard / lamotrigine

(1), (2) = niveau de preuve scientifique;

\* non autorisé en Suisse dans cette indication;

<sup>a</sup> concernant la prévention de la dépression;

<sup>b</sup> concernant la prévention de la manie;

<sup>c</sup> les effets indésirables métaboliques doivent être pris en considération et surveillés en cas d'indication.

# Traitement pharmacologique de la dépression bipolaire

---

## Traitement aigu de la dépression bipolaire

---

### Monothérapies (plutôt exceptionnelles)

Quétiapine / quétiapine LP (1), lithium (1), lamotrigine\* (2)<sup>a</sup>, lurasidone\* (1)

### Traitements combinés

Association de l'une des substances de monothérapie mentionnées ci-dessus et/ou d'un antidépresseur (2), les substances les plus recommandées étant: ISRS (sauf paroxétine) (2) et bupropion (2)

*(1), (2) = niveau de preuve scientifique;*

*\* non autorisé en Suisse dans cette indication;*

*<sup>a</sup> limitation: en raison du risque d'effets indésirables dermatologiques graves, la dose de lamotrigine doit être augmentée très lentement.*

# Antidépresseur et dépression bipolaire

- Sujet de controverses persistantes
- Probable sur-estimation du risque de virage hypomaniaque et maniaque selon littérature récente
- Risque augmenté si antécédent de virage thymique sous antidépresseur
- Jamais en monothérapie
- Semble être augmenté avec les tricycliques et les antidépresseurs à double action
- Risque de favoriser des cycles rapides?

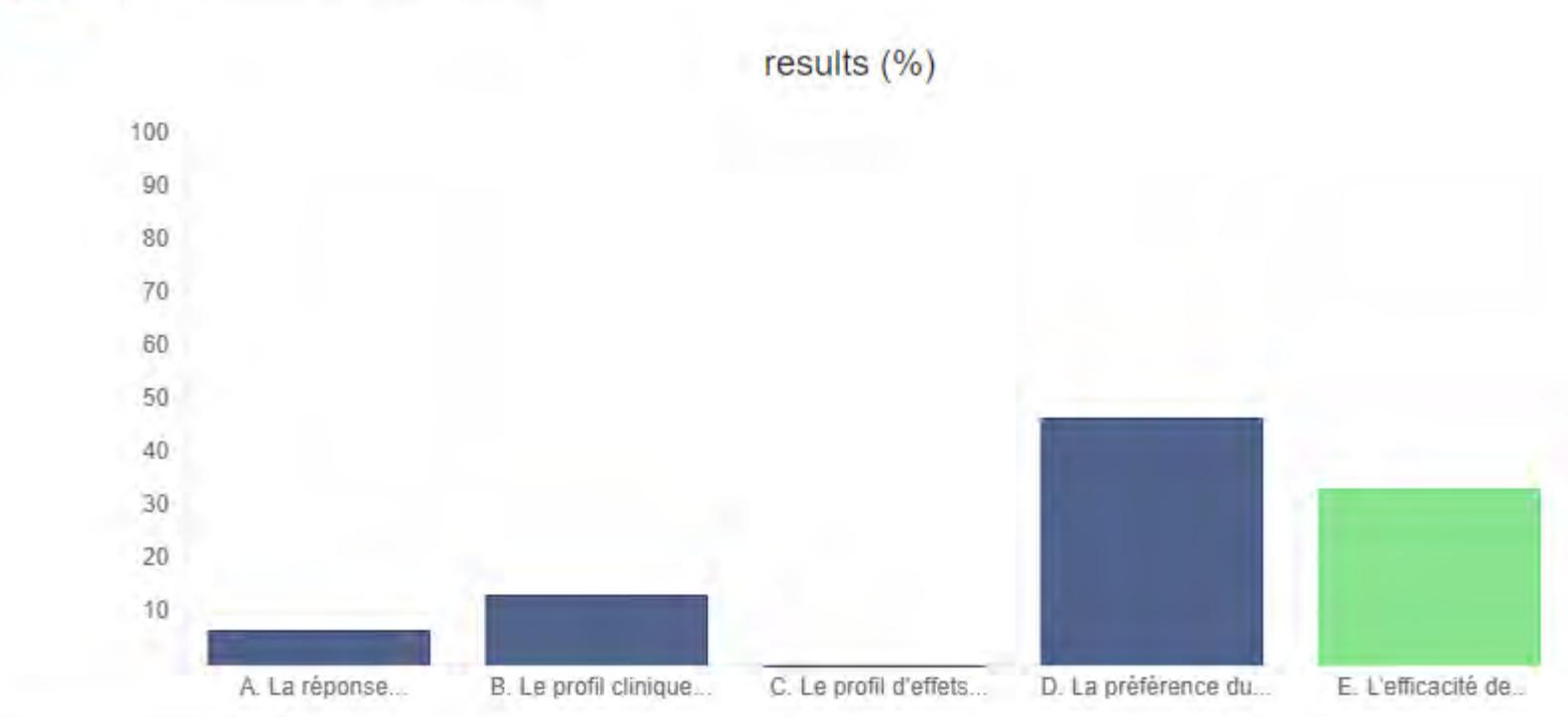
# Quiz 3

3. Dans la pratique clinique, le choix d'un antidépresseur n'est pas fait sur ?

- A. La réponse antérieure à une molécule
- B. Le profil clinique de la dépression
- C. Le profil d'effets secondaires et d'interactions
- D. La préférence du patient
- E. L'efficacité de l'antidépresseur

### 3. Dans la pratique clinique, le choix d'un antidépresseur n'est pas fait sur ?

- 1 7% A. La réponse antérieure à une molécule
- 2 13% B. Le profil clinique de la dépression
- 0 0% C. Le profil d'effets secondaires et d'interactions
- 7 47% D. La préférence du patient
- 5 33% E. L'efficacité de l'antidépresseur



# Quiz 3

3. Dans la pratique clinique, le choix d'un antidépresseur n'est pas fait sur ?

- A. La réponse antérieure à une molécule
- B. Le profil clinique de la dépression
- C. Le profil d'effets secondaires et d'interactions
- D. La préférence du patient
- E. L'efficacité de l'antidépresseur

# Plan

## Le spectre des troubles de l'humeur

- Les troubles de l'humeur unipolaires
- Les troubles de l'humeur bipolaires
- Le cas complexe de la dépression bipolaire
- Quiz 1

## Dépistage – diagnostic – suivi en MPR:

- Quiz 2
- La dépression en médecine de premier recours
- Prise en charge des troubles bipolaires
- Quiz 3

## Guidelines à disposition

- Recommandations thérapeutiques sociétés médicales suisses
- CANMAT et ISBD Bipolar guidelines.

# Guidelines



Trouble dépressif unipolaire: FORUM MÉDICAL SUISSE 2016;16(35):716-724

Trouble bipolaire: FORUM MÉDICAL SUISSE 2019;19 (33-34):537-546



Canadian Network for Mood and Anxiety  
Treatments

[www.canmat.org](http://www.canmat.org)



World Federation of Societies  
of Biological Psychiatry

[www.wfsbp.org](http://www.wfsbp.org)

# Guidelines CANMAT

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **BIPOLAR DISORDERS**

## 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

Lakshmi N Yatham<sup>1</sup> | Sidney H Kennedy<sup>2</sup>  | Sagar V Parikh<sup>3</sup> | Ayal Schaffer<sup>2</sup>  |  
David J Bond<sup>4</sup> | Benicio N Frey<sup>5</sup> | Verinder Sharma<sup>6</sup> | Benjamin I Goldstein<sup>2</sup>  |  
Soham Rej<sup>7</sup>  | Serge Beaulieu<sup>7</sup> | Martin Alda<sup>8</sup>  | Glenda MacQueen<sup>9</sup>  |  
Roumen V Milev<sup>10</sup>  | Arun Ravindran<sup>2</sup> | Claire O'Donovan<sup>8</sup> | Diane McIntosh<sup>1</sup> |  
Raymond W Lam<sup>1</sup>  | Gustavo Vazquez<sup>10</sup> | Flavio Kapczinski<sup>5</sup> | Roger S McIntyre<sup>2</sup>  |  
Jan Kozicky<sup>11</sup>  | Shigenobu Kanba<sup>12</sup> | Beny Lafer<sup>13</sup>  | Trisha Suppes<sup>14</sup> |  
Joseph R Calabrese<sup>15</sup> | Eduard Vieta<sup>16</sup>  | Gin Malhi<sup>17</sup> | Robert M Post<sup>18</sup>  |  
Michael Berk<sup>19</sup> 

## 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

TABLE 2 Definitions for line of treatment ratings

Line	Evidence level
First	Level 1 or level 2 evidence for efficacy plus clinical support for safety/tolerability and no risk of treatment-emergent switch*
Second	Level 3 or higher evidence for efficacy plus clinical support for safety/tolerability and low risk of treatment-emergent switch*
Third	Level 4 evidence or higher for efficacy plus clinical support for safety/tolerability
Not recommended	Level 1 evidence for lack of efficacy, or level 2 evidence for lack of efficacy plus expert opinion

TABLE 14 Hierarchical rankings of first and second-line treatments recommended for management of acute bipolar I depression

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Acute depression	Maintenance			Acute mania	Acute		Maintenance		Risk of manic/hypomanic switch
		Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania		Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns	
<b>First-line treatments</b>										
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Lurasidone + Li/DVP	●	● <sup>a</sup>	● <sup>b</sup>	● <sup>c</sup>	n.d.	+	++	++ <sup>d</sup>	++/+	-
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Lamotrigine	●	●	●	●	■	++	-	-	-	-
Lurasidone	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Lamotrigine (adj)	●	●	●	●	■	++	+	++	++	-
<b>Second-line treatments</b>										
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ <sup>d</sup>	+	-
SSRIs/bupropion (adj)	●	n.d.	●	n.d.	n.d.	-	+	-	+	+
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
Olanzapine-fluoxetine	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	+	++	+++	+	+

adj, adjunctive; DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; -, limited impact on treatment selection; , minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

# Guidelines CANMAT

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection				
	Acute mania	Maintenance				Acute		Maintenance		Risk of depressive switch
		Prevention of any mood episode	Prevention of mania	Prevention of depression	Acute depression	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns	
<b>First-line treatments: Monotherapies</b>										
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++	-
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++	+	-
Asenapine	●	●	●	●	n.d.	-	+	-	+	-
Aripiprazole	●	●	●	n.d. <sup>a</sup>	■	-	+	-	+	-
Paliperidone (>6 mg)	●	●	●	n.d. <sup>a</sup>	n.d.	-	+	+	++	-
Risperidone	●	●	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++	-
Cariprazine	●	n.d.	n.d.	n.d.	●	-	+	-	-	-
<b>First-line treatments: Combination therapies</b>										
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	● <sup>c</sup>	+	++	+++ <sup>d</sup>	++	-
Aripiprazole + Li/DVP	●	●	●	n.d. <sup>b</sup>	●	+	+	++	++	-
Risperidone + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	++	+++	++	-
Asenapine + Li/DVP	●	●	●	n.d.	●	+	+	++	+	-
<b>Second-line treatments: Combination therapies</b>										
Olanzapine	●	●	●	●	● <sup>d</sup>	+	++	+++	++	-
Carbamazepine	●	●	●	●	●	+	+	++	++	-
Olanzapine + Li/DVP	●	●	●	●	n.d.	+	++	+++	++	-
Lithium + DVP	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	++	++	-
Ziprasidone	●	●	●	n.d.	■	++	++	++	+	-
Haloperidol	●	n.d.	●	■	n.d.	+	++	+++	++	++
ECT	●	●	●	●	●	+	++	+	++	-

DVP, divalproex; ECT, electroconvulsive therapy; Li, lithium.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; -, limited impact on treatment selection; +, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

<sup>a</sup>Although monotherapies are listed above combination therapies in the hierarchy, combination therapies may be indicated as the preferred choice in patients with previous history of partial response to monotherapy and in those with psychotic mania or in situations where rapid response is desirable.

<sup>b</sup>Did not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

<sup>c</sup>No controlled trials; however, clinical experience suggests that it is a useful strategy.

<sup>d</sup>Did not separate from placebo on core symptoms of depression.

<sup>e</sup>Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of childbearing age.

# Guidelines CANMAT

	Level of evidence by phase of treatment					Considerations for treatment selection			
	Maintenance			Acute		Acute		Maintenance	
	Prevention of any mood episode	Prevention of depression	Prevention of mania	Depression	Mania	Safety concerns	Tolerability concerns	Safety concerns	Tolerability concerns
<b>First-line treatments</b>									
Lithium	●	●	●	●	●	+	+	++	++
Quetiapine	●	●	●	●	●	+	++	++	++
Divalproex	●	●	●	●	●	-	+	++ <sup>2</sup>	+
Lamotrigine	●	●	●	●	■	++	-	-	-
Asenapine	●	●	●	n.d.	●	-	+	-	+
Quetiapine + Li/DVP	●	●	●	●	●	+	++	+++ <sup>2</sup>	++
Aripiprazole + Li/DVP	●	n.d. <sup>4</sup>	●	●	●	+	+	++ <sup>2</sup>	++
Aripiprazole	●	n.d. <sup>4</sup>	●	■	●	-	+	-	+
Aripiprazole OM	●	n.d. <sup>4</sup>	●	n.d.	n.d.	-	+	-	+
<b>Second-line treatments</b>									
Olanzapine	●	●	●	● <sup>*</sup>	●	+	++	+++	++
Risperidone LAI	●	n.d. <sup>2</sup>	●	n.d.	n.d.	-	+	+	++
Risperidone LAI (adj)	●	●	●	n.d.	n.d.	+	++	+++	++
Carbamazepine	●	●	●	●	●	++	++	+	++
Paliperidone (>6 mg)	●	n.d. <sup>4</sup>	●	n.d.	●	-	+	+	++
Lurasidone + Li/DVP	● <sup>d</sup>	● <sup>c</sup>	●	●	n.d.	+	++	++ <sup>2</sup>	++/-
Ziprasidone + Li/DVP	●	n.d. <sup>4</sup>	●	■	■	++	++	++ <sup>2</sup>	+

DVP, divalproex; LAI, long-acting injectable; Li, lithium, OM, once monthly.

●, level 1 evidence; ●, level 2 evidence; ●, level 3 evidence; ●, level 4 evidence; ■, level 1 negative evidence; ■, level 2 negative evidence; ■, level 3 negative evidence; ■, level 4 negative evidence; n.d., no data; - limited impact on treatment selection; -, minor impact on treatment selection; ++, moderate impact on treatment selection; +++, significant impact on treatment selection.

<sup>2</sup>Did not separate from placebo in those with index mania; no studies available in index depression.

<sup>3</sup>Did not separate on core symptoms of depression.

<sup>4</sup>Divalproex and carbamazepine should be used with caution in women of child bearing age.

<sup>d</sup>Trend for superiority on the primary efficacy measure, hence the lower rating.

<sup>e</sup>Effective in those with an index episode of depression.