

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

P APO-TRYPTOPHAN

**Comprimés de L-tryptophane
250 mg, 500 mg, 750 mg et 1 g**

**Capsules de L-tryptophane
500 mg**

**Médicament d'appoint dans le traitement
des troubles affectifs**

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

Date de préparation :
4 décembre 2003
Date de révision :
2 novembre 2016

Numéro de contrôle : 193855

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

P APO-TRYPTOPHAN

Comprimés de L-tryptophane

250 mg, 500 mg, 750 mg et 1 g

Capsules de L-tryptophane
500 mg

Médicament d'appoint dans le traitement des troubles affectifs

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La justification de l'emploi du L-tryptophane dans le traitement des troubles affectifs se fonde sur les découvertes cliniques d'il y a plus de 20 ans, qui démontraient que le L-tryptophane potentialise la synthèse de l'hydroxy-5 tryptamine (sérotonine) dans le système nerveux central (SNC) chez l'humain. Des essais cliniques ont démontré que la prise par voie orale du L-tryptophane chez l'humain entraîne une nette augmentation des concentrations du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindole acétique, dans le liquide céphalo-rachidien lombaire, indiquant une augmentation de la vitesse du cycle de métabolisme de la sérotonine dans le SNC.

Le L-tryptophane fait partie des 8 acides aminés essentiels. Les besoins quotidiens minimaux sont apparemment de 0,25 g chez l'homme et de 0,15 g chez la femme. On le trouve dans les hydrolysats de la plupart des protéines, dont les quantités varient entre 1 g et 3 g dans un régime alimentaire occidental moyen. Les deux voies métaboliques principales du L-tryptophane sont la sérotonine et l'acide nicotinique. Environ 98 % du L-tryptophane alimentaire est métabolisé en acide nicotinique tandis qu'une petite quantité seulement est métabolisée en sérotonine passant par le stade intermédiaire de l'hydroxy-5 tryptophane. La tryptophane-hydroxylase, l'enzyme à l'origine de cette étape, limite la synthèse de la sérotonine et n'est habituellement saturée qu'à moitié. La sérotonine du SNC est métabolisée en acide 5-hydroxyindole acétique par la monoamine-oxydase.

Biodisponibilité comparative

Comprimés : Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du L-tryptophane ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose de 2 comprimés de 1 000 mg (1 g) d'Apo-Tryptophan (Apotex Inc.) ou de Tryptan^{MD} (ICN Canada). Les résultats obtenus à partir des données mesurées sont résumés dans le tableau suivant.

Résumé des études de biodisponibilité comparative			
Comprimés de L-tryptophane (Dose : 2 comprimés de 1 000 mg [1 g]) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Moyenne arithmétique (CV en %)		
	Apo-Tryptophan	Tryptan ^{MD† #}	
ASC _T (mcg•h/mL)	168 174 (27)	187 194 (27)	89,9
ASC _I (mcg•h/mL)	171 177 (27)	190 197 (27)	90,0
C _{max} (mcg/mL)	50,4 51,9 (23)	56,3 57,8 (22)	89,5
T _{max} (h)*	1,80 (28)	1,58 (38)	–
t _{1/2} (h)*	1,24 (30)	1,22 (33)	–
* Moyennes arithmétiques (CV en %).			
** D'après la moyenne des moindres carrés.			
† Tryptan ^{MD} est fabriqué par ICN Canada, et a été acheté au Canada.			
# Au moment où les études de biodisponibilité ont été réalisées, le fabricant du produit de référence canadien était ICN Canada. Toutefois, le fabricant est maintenant Valeant Canada LP.			

Capsules : Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du L-tryptophane ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose de 4 capsules de 500 mg d'Apo-Tryptophan (Apotex Inc.) ou de Tryptan^{MD} (ICN Canada). Les résultats obtenus à partir des données mesurées sont résumés dans le tableau suivant.

Résumé des études de biodisponibilité comparative			
Capsules de L-tryptophane (Dose : 4 capsules de 500 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Moyenne arithmétique (CV en %)		
	Apo-Tryptophan	Tryptan ^{MD† #}	
ASC _T (mcg•h/mL)	204 209 (24)	212 217 (21)	97,2
ASC _I (mcg•h/mL)	208 213 (24)	218 223 (22)	96,6
C _{max} (mcg/mL)	61,0 61,7 (15)	64,2 65,6 (21)	96,5
T _{max} (h)*	1,44 (30)	1,57 (34)	–
t _{1/2} (h)*	1,46 (40)	1,58 (26)	–

* Moyennes arithmétiques (CV en %).

** D'après la moyenne des moindres carrés.

† Tryptan^{MD} est fabriqué par ICN Canada, et a été acheté au Canada.

Au moment où les études de biodisponibilité ont été réalisées, le fabricant du produit de référence canadien était ICN Canada. Toutefois, le fabricant est maintenant Valeant Canada LP.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le L-tryptophane est un appoint thérapeutique efficace chez les patients souffrant de troubles affectifs (maladies à forme bipolaire) traités par des antidépresseurs. Dans certains cas, on remarque un effet adjuvant lorsque le L-tryptophane est administré en association avec du lithium aux patients souffrant d'une maladie à forme bipolaire, connaissant des épisodes de manie ou de dépression et chez lesquels le lithium employé seul ou avec des neuroleptiques ou des antidépresseurs tricycliques a peu ou n'a pas d'effet. Des observations cliniques semblent indiquer que l'association du lithium au L-tryptophane puisse réduire le recours à des doses plus élevées et plus toxiques de lithium, nécessaires au traitement de la manie aiguë.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi du L-tryptophane est contre-indiqué chez les patients qui présentent une sensibilité connue au L-tryptophane ou à toute autre substance entrant dans la composition de la préparation.

MISES EN GARDE

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Le L-tryptophane n'est pas recommandé chez les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO, y compris le linézolide et le

bleu de méthylène) ou chez les patients ayant pris des IMAO au cours des 14 derniers jours. La prise concomitante d'IMAO et de tryptophane a été associée à des problèmes neurologiques et comportementaux tels que la désorientation, la confusion, l'amnésie, le délire, l'agitation, des signes hypomaniaques, l'ataxie, la myoclonie, l'hyperréflexie, des frissons, l'oscillation oculaire et le signe de Babinski (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Syndrome sérotoninergique : De rares cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés chez des patients prenant l'Apo-Tryptophan et des médicaments sérotoninergiques en concomitance. La prudence est de mise, particulièrement au début du traitement et au moment des ajustements de dose, lorsque L-tryptophane est prescrit en même temps que des médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine de la noradrénaline (IRSN) ainsi que des antidépresseurs tricycliques (ATC) et d'autres médicaments sérotoninergiques (p. ex., lithium, triptans, IMAO). Si le patient présente une combinaison de symptômes pouvant inclure l'hyperthermie, la rigidité, la myoclonie, une instabilité du système nerveux autonome pouvant être accompagnée de brusques changements quant aux signes vitaux et des modifications de l'état mental (incluant la confusion, l'irritabilité, l'agitation extrême pouvant aller jusqu'au délire et le coma), la prise du médicament doit être interrompue et un traitement symptomatique et de soutien doit être instauré (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Réactions allergiques : Des cas de réactions d'hypersensibilité (p. ex., myalgie, œdème, prurit, éruptions cutanées, urticaire et respiration sifflante) ont été signalés chez des patients prenant du L-tryptophane. Les patients doivent être informés de consulter leur médecin s'ils présentent un de ces signes ou symptômes.

Les patients présentant les conditions mentionnées ci-après ne devraient pas recevoir de traitement au L-tryptophane ou devraient être surveillés étroitement si l'on décide de prescrire le médicament.

Cancer de la vessie : Afin de minimiser les risques de cancer de la vessie, la prise de suppléments de vitamine B₆ peut être recommandée dans les cas où les doses de L-tryptophane sont de beaucoup supérieures à celles consommées normalement sous forme de

protéine alimentaire. On a observé une augmentation du nombre de cas de cancer de la vessie chez les animaux de laboratoire après l'implantation de pastilles contenant n'importe lequel des sept métabolites du tryptophane catalysés par la tryptophane-pyrrolase. Les métabolites actifs comprenaient la cynurénine, l'hydroxy-3 cynurénine, l'acide hydroxy-3 anthranilique et l'acide xanthurénique, mais pas le tryptophane. On signale que la vitamine B₆ a un effet correcteur sur le métabolisme du L-tryptophane et qu'elle ramène les taux de métabolites à des valeurs normales. Une étude importante menée par l'Institut National du Cancer (É.-U.) n'a mis en évidence aucun cas de cancer occasionné par le L-tryptophane chez le rat ni chez la souris. On a constaté la présence de taux élevés de métabolites du L-tryptophane dans l'urine des patients atteints de cancer de la vessie en comparaison des groupes témoins, dans l'urine des patients dont le cancer récidive en comparaison de ceux chez qui il ne récidive pas, et chez les patients prenant des contraceptifs oraux ou des hormones.

Diabète sucré : L'acide xanthurénique, dont le taux augmente avec la surcharge de L-tryptophane, possède une action diabéto-gène chez l'animal, peut-être causée par son affinité de fixation à l'insuline. La prudence est donc de rigueur lorsque l'on emploie le tryptophane chez les patients présentant des antécédents familiaux de diabète.

Anachlorhydrie ou malabsorption : Chez le ruminant, l'administration par voie orale du L-tryptophane cause de l'œdème pulmonaire et de l'emphysème, par le biais de la conversion bactérienne du L-tryptophane en scatole (méthyl-3 indole). Ce facteur n'est généralement pas une source d'inquiétude chez l'humain, à l'exception des patients souffrant d'anachlorhydrie, en présence de bactéries dans les voies digestives hautes, ou des patients présentant une malabsorption, lorsque le L-tryptophane atteint les populations bactériennes des voies digestives basses.

Formation de cataracte : Les données chez l'animal semblent indiquer que la photo-oxydation du L-tryptophane et de quelques-uns de ses métabolites, comme la cynurénine, pourrait entraîner la formation de cataracte. Même s'il n'existe aucune preuve de cet effet chez l'humain, l'administration du L-tryptophane risque d'amener une augmentation des concentrations de tryptophane lenticulaire et de cynurénine, ce qui pourrait augmenter les risques de formation de cataracte, en particulier si le patient s'expose aux rayons ultra-violet.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Système nerveux : Les patients doivent être informés de ne pas conduire un véhicule, faire fonctionner une machine, ni prendre part à une activité exigeant de la vigilance, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient persuadés de pouvoir accomplir ces tâches en toute sécurité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On a signalé des interactions médicamenteuses entre le tryptophane et d'autres médicaments influant sur le SNC. On a signalé une augmentation de la fréquence des effets secondaires lorsque le tryptophane est administré en association avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Les effets secondaires les plus fréquents de cette association médicamenteuse sont les vertiges, la nausée et la céphalée. Lorsque l'on prescrit une dose de 20 à 50 mg/kg de tryptophane combiné à un IMAO, on observe les effets secondaires suivants : intoxication rappelant celle de l'éthylisme, somnolence, hyperréflexie et clonus. Les quelques observations d'effets indésirables causés par l'association médicamenteuse comprennent les comportements hypomaniaques, l'oscillation oculaire, l'ataxie et la myoclonie. Certaines de ces réactions ressemblent au « syndrome de la sérotonine » observé chez les animaux de laboratoire, qui comprend le tremblement, l'hypertonie, la myoclonie et l'hyperactivité. Ces symptômes disparaissent peu après l'arrêt de l'administration du tryptophane et on ne signale aucun effet nuisible à long terme.

Lorsque le tryptophane est administré en association avec la fluoxétine, on observe les effets secondaires ci-après, bien que ceux-ci disparaissent dès que l'on abandonne le traitement. Aucun des deux médicaments employés seuls ne cause de tels effets secondaires : agitation, nervosité, faible concentration, nausée, diarrhée et aggravation d'un trouble obsessionnel compulsif.

Les patients à qui l'on administre des doses élevées de L-tryptophane ne devraient pas être privés de protéine en raison du risque de déséquilibre des acides aminés qui peut en résulter.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des doses de L-tryptophane inférieures à 5 g par jour peuvent causer une sécheresse de la bouche et de la somnolence. À des doses plus élevées (9 à 12 g par jour), on signale la nausée, l'anorexie, les étourdissements et les céphalées.

Les effets secondaires disparaissent en cours de traitement et, dans la plupart des cas, seuls de légers étourdissements persistent.

On signale une désinhibition sexuelle chez certains patients souffrant de troubles émotionnels.

Le L-tryptophane administré en association avec le lithium peut accentuer les effets secondaires associés au traitement par le lithium en potentialisant l'effet de celui-ci (nausée, vomissement, éruptions cutanées, psoriasis, alopécie).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Compte tenu de la toxicité décrite précédemment, les symptômes de surdosage comprennent des vomissements et peuvent s'accompagner des symptômes du « syndrome de la sérotonine ». On doit alors procéder à un traitement symptomatique sous surveillance continue des systèmes vitaux et soutien si nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Les rapports cliniques sur l'emploi du L-tryptophane comme médicament d'appoint dans le traitement des troubles affectifs indiquent que la dose la plus efficace est de 8 à 12 g par jour. On signale que des doses inférieures de L-tryptophane sont efficaces lorsque ce dernier est employé en association avec d'autres antidépresseurs. Certains patients tolèrent mal la posologie de 12 g par jour, mais peuvent tout de même bénéficier du médicament si l'on réduit la dose à 8 g par jour.

Le traitement peut être instauré à 12 g de L-tryptophane par jour, en 3 ou 4 doses fractionnées également. L'administration à l'heure des repas ou des goûters est recommandée afin de réduire le risque de nausée. On devra peut-être ajuster la dose et la fréquence de l'administration en fonction des besoins et de la tolérance des patients.

Populations particulières et états pathologiques

Un petit nombre de patients souffrant de maladie à forme bipolaire sont particulièrement sensibles au L-tryptophane et ne peuvent tolérer de doses supérieures à 1 ou à 2 g par jour. On doit surveiller les patients qui suivent un traitement concomitant et voir à la réduction éventuelle de ce dernier, car le L-tryptophane peut en accroître l'efficacité.

L'emploi du L-tryptophane en association avec le lithium dans le traitement aigu de la manie potentialisera certains des effets secondaires associés à ce dernier, tels que la nausée et les vomissements. Par conséquent, on devra souvent réduire les doses de lithium, en particulier lorsqu'elles dépassent 900 à 1 200 mg par jour. Dans le cas des maladies maniaco-dépressives traitées de manière chronique par le lithium, on devra peut-être réduire la dose de lithium après l'instauration du traitement par le L-tryptophane en raison de l'augmentation des effets secondaires. Chez ces patients, le L-tryptophane tend à provoquer une augmentation des concentrations de lithium. Il importe donc de surveiller attentivement la concentration de lithium pendant au moins deux semaines après l'ajout du L-tryptophane.

Une augmentation de la sédation peut se produire lorsque l'on administre le L-tryptophane en association avec certains neuroleptiques et antidépresseurs sédatifs.

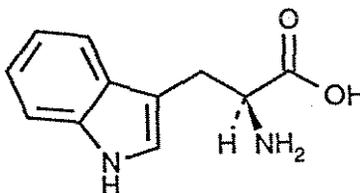
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance du médicament

Nom propre: L-tryptophane

Nom chimique : Acide amino-2 β-indolyl-3 propionique

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{11}H_{12}N_2O_2$

Poids moléculaire : 204,23 g / mol

Description : Poudre cristalline ou cristaux blancs à blanc jaunâtre au goût légèrement amer. On peut en dissoudre 11,4 g dans un 1 L d'eau; peu soluble dans l'alcool; presque insoluble dans le chloroforme et l'éther; soluble dans l'alcool chaud, les solutions d'acides dilués et les hydroxydes alcalins. Le pH d'une solution aqueuse de 1 % est de 5,5 à 7,0.

Composition :

Comprimés : Outre le L-tryptophane, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, croscarmellose sodique, méthylcellulose et stéarate de magnésium.

Capsules : Outre le L-tryptophane, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, croscarmellose sodique, méthylcellulose et stéarate de magnésium. L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane et gélatine. L'encre noire comestible de l'inscription figurant sur l'enveloppe des capsules contient le colorant non médicinal suivant : oxyde de fer noir.

Recommandations concernant l'entreposage :

Conserver dans un contenant bien fermé à température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière.

PRÉSENTATION

Comprimés APO-TRYPTOPHAN à 250 mg : chaque comprimé blanc cassé, biconvexe et de forme ovale portant l'inscription « APO » d'un côté et l'inscription « TRY 250 » de l'autre contient 250 mg de L-tryptophane. Offerts en bouteilles de 100 et 250 comprimés.

Comprimés APO-TRYPTOPHAN à 500 mg : chaque comprimé blanc cassé, biconvexe et de forme ovale portant l'inscription « APO » d'un côté et l'inscription « LTR 500 » de l'autre contient 500 mg de L-tryptophane. Offerts en bouteilles de 100 et 250 comprimés.

Comprimés APO-TRYPTOPHAN à 750 mg : chaque comprimé blanc ou blanc cassé, biconvexe et de forme ovale portant l'inscription « LTR-750 » d'un côté et l'inscription « APO » de l'autre contient 750 mg de L-tryptophane. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés APO-TRYPTOPHAN à 1 g : chaque comprimé blanc ou blanc cassé, biconvexe et de forme ovale portant l'inscription « APO » d'un côté et l'inscription « LTR 1000 » de l'autre contient 1 g de L-tryptophane. Offerts en bouteilles de 100 et 250 comprimés.

Capsules APO-TRYPTOPHAN à 500 mg : chaque capsule de gélatine dure opaque, de couleur blanche, de dimension 0 et de forme allongée portant l'inscription « APO 500 » contient 500 mg de L-tryptophane. Offertes en bouteilles de 100 et 250 capsules.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pour de meilleurs résultats, Apo-Tryptophan devrait être administré pendant un goûter ou un repas à faible teneur en protéines et riche en glucides.

TOXICOLOGIE

Chez l'animal, la toxicité de l'administration parentérale du tryptophane et des autres acides aminés est attribuable à l'intoxication par l'ammoniaque. Celle-ci entraîne chez le lapin des modifications des tubules rénaux observables en histopathologie; l'administration massive accompagnée d'un régime à faible teneur en protéines cause la mort en quelques jours. Elle provoque une hyperglycémie grave qui, dans le cas de l'isomère L, n'est pas soutenue puisque l'animal meurt en état d'hypoglycémie. Des doses toxiques de L-tryptophane provoquent également une glycosurie marquée et une perte de glycogène des muscles squelettiques et du foie. Certains métabolites du L-tryptophane causent des leucémies et des hématosarcomes expérimentaux. La dose létale médiane du L-tryptophane chez le rat est de 1,6 g/kg.

On a étudié le pouvoir carcinogène du L-tryptophane que l'on avait établi en fonction des constatations initiales, qui établissaient un lien entre les tumeurs vésicales et l'emploi des acides aminés aromatiques et du L-tryptophane. Des expériences conçues dans le but de provoquer l'apparition de tumeurs à la vessie par l'administration orale ou sous-cutanée de L-tryptophane ou de ses métabolites ont donné dans l'ensemble des résultats négatifs. Des tests effectués pour le compte de l'Institut national du cancer (à Bethesda, au Maryland) dans lesquels

on a administré à des rats et à des souris mâles et femelles de grandes quantités de L-tryptophane sur de longues périodes n'ont pas démontré d'augmentation significative sur le plan statistique du nombre de cas de néoplasmes en comparaison des groupes témoins. Le dosage biologique du L-tryptophane a démontré que ce dernier n'était pas carcinogène pour les souches d'animaux utilisées. Les tests effectués sur le L-tryptophane et ses métabolites n'ont pas montré d'activité carcinogène intrinsèque. On signale toutefois que le L-tryptophane stimule ou inhibe l'activité carcinogène d'une variété de cancérrogènes connus.

On a démontré que le L-tryptophane cause de l'hyperglycémie et inhibe la glycogénèse chez le rat et chez l'humain et stimule la lipogénèse chez le rat à jeun et chez l'animal nourri. Les patients atteints de sclérodémie peuvent présenter un métabolisme anormal du L-tryptophane et des études ont été menées dans l'espoir de découvrir un lien éventuel entre le tryptophane et la sclérodémie. L'administration de sérotonine à des rats par voie sous-cutanée à une dose élevée pendant 30 jours ou plus a donné lieu à la formation de lésions sclérodémiformes. On peut concevoir que l'apparition d'une lésion dermatoscléreuse puisse être provoquée par une variété de facteurs, parmi lesquels on peut compter des doses élevées de kynurénine ou de métabolites de cet acide aminé ou encore de sérotonine.

RÉFÉRENCES

1. Beitman, D.B. et Dunner, D.L., "L-Tryptophan in the Maintenance Treatment of Bipolar II Manic-Depressive Illness", *Am. J. Psychiatry*, 1982, vol. 139, p. 1498-1499.
2. Boman, B., "L-Tryptophan: A Rational Anti-Depressant and a Natural Hypnotic?" *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 1988, vol. 22, p. 84-97.
3. Brewerton, T.D. et Reus, V.I., "Lithium Carbonate and L-Tryptophan in the Treatment of Bipolar and Schizoaffective Disorders", *Am. J. Psychiatry*, 1983, vol. 140, p. 757-760.
4. Bryan, G.T., "The Role of Urinary Tryptophan Metabolites in the Etiology of Bladder Cancer", *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1971, vol. 24, p. 841-847.
5. Chouinard, G., "Tryptophan and its Role in the Step-Care Approach to the Treatment of Affective Disorders", *The Canadian Review of Affective Disorders*, 1991, vol. 1, n° 2, p. 1-8.
6. Chouinard, G., Jones, B.D., Young, S.N. et Annable, L., "Potentiation of Lithium by Tryptophan in a Patient with Bipolar Illness", *Am. J. Psychiatry*, 1979, vol. 136, p. 719-720.
7. Chouinard, G. et Annable, L., "A Controlled Clinical Trial of L-Tryptophan in Acute Mania", *Biol. Psychiatry*, 1985, vol. 20, p. 546-557.
8. Domino, E.F., "Pharmacokinetics of Oral Tryptophan in Drug-Free Psychiatric Patients". Dans : Gottschalk, L.A. et Merlis, S. (directeurs de la rédaction), *Pharmacokinetics of Psychoactive Drugs*, New York Spectrum Publications, 1976, p. 117-126.
9. Hedaya, R.J., "Pharmacokinetic Factors in the Clinical Use of Tryptophan", *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1984, vol. 4, n° 6, p. 347-348.
10. Kennedy, S.H., Bradwejn, J., Joffe, R.T. et Kusalic, M., "Practical Issues in Managing Bipolar Depression", *Int. Clin. Psychopharmacology*, 1991, vol. 6, p. 53-72.
11. Lowry, F., "Tryptophan Might Bolster Lithium's Effect", *The Medical Post*, le 14 mai 1985, p. 36.
12. Moller, S.E., Kirk, L. et Fremming, K.H., "Plasma Amino Acids as an Index for Subgroups in Manic Depressive Psychosis: Correlation to Effect of Tryptophan", *Psychopharmacology*, 1976, vol. 49, p. 205-213.
13. Price, J.M., Thornton, M.J. et Mueller, L.M., "Tryptophan Metabolism in Women Using Steroid Hormones for Ovulation Control", *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1967, vol. 20, p. 452-456.

14. Primeau, F. et Chouinard, G., “Step-Care Approach in the Treatment of Bipolar Affective Illness”, (non publié).
15. Young, S.N., “The Clinical Psychopharmacology of Tryptophan”, *Nutrition and the Brain*, 1986, vol. 7, p. 49-88.
16. Monographie de produit – ^{Pr}Tryptan (L-tryptophane). Comprimés de 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g; gélules de 500 mg, Valeant Canada S.E.C. Numéro de contrôle : 189144. Date de révision : 9 février, 2016.