

Nouveaux anticomitiaux et troubles bipolaires : "much ado..." ?

Alain Bottéro

1. Il est beaucoup question ces derniers temps de l'intérêt des nouveaux anticomitiaux pour le traitement des troubles bipolaires (1). Ces produits vont-ils renouveler l'exploit de leurs prédécesseurs, la carbamazépine et l'acide valproïque, à savoir se révéler efficaces dans les troubles bipolaires, à côté de l'indication anticomitiale pour laquelle ils ont été mis au point ? Du même coup enrichir notre panoplie anti-bipolaire, qui tourne plutôt en rond depuis une quinzaine d'années ? Certains prescripteurs se sont déjà empressés d'utiliser ces nouveaux anticomitiaux dans les troubles thymiques. Il est vrai que d'avoir re-conceptualisé la physiopathologie des troubles bipolaires en variante limite de la pathogénie comitiale a fait beaucoup pour susciter leurs espoirs. Si le mécanisme fondamental de cette variété de troubles thymiques s'apparente au modèle du foyer épileptogène, comme le soutient l'hypothèse du "kindling" de R. Post (2), comment ne pas attendre avec impatience des retombées thérapeutiques de toute nouvelle molécule anticomitiale ? A moins que l'hypothèse épileptico-génétique n'ait été un peu trop vite acceptée, dans l'enthousiasme qui fit suite à la découverte de l'activité thymorégulatrice de la carbamazépine ? Quoiqu'il en soit, il n'est pas inutile de mettre à jour le bilan des publications qui s'accumulent sur l'utilisation de ces nouveaux anticomitiaux dans les troubles bipolaires. Le numéro d'avril du *Journal of Clinical Psychiatry* nous en fournit une nouvelle occasion (3).

2. Cinq espoirs parmi les nouveaux anticomitiaux sont passés au crible dans cet article bien documenté : la lamotrigine, la gabapentine, le topiramate, la tiagabine et le zonisamide. Toutes les essais, ou peu s'en faut, qui ont testé l'efficacité de ces nouvelles molécules dans les troubles bipolaires sont revus : essais en ouvert, essais en fermé, en fonction des diverses indications envisagées : manies, dépressions, prévention des récurrences, dépressions et manies résistantes, cycles rapides. Voici ce qu'il en ressort, produit par produit.

2.1. La lamotrigine

- Dans la manie : 3 essais sur 4, en double aveugle contre placebo, ont conclu que la lamotrigine n'est pas efficace dans les états maniaques aigus. Le quatrième essai n'est pas interprétable en raison de problèmes méthodologiques. Le consensus qui se dégage est que la lamotrigine n'est pas un antimaniaque.
- Dans la dépression bipolaire : la lamotrigine pourrait être efficace dans son traitement. 2 études contrôlées

tendent à le montrer. Reste à le confirmer. Son avantage dans cette indication serait de ne pas induire de virage thymique, à la différence des antidépresseurs.

- Dans le traitement prophylactique des récurrences thymiques : là aussi, la lamotrigine pourrait être efficace. Le conditionnel est de rigueur : on ne dispose que d'un seul essai contrôlé, avec 18 mois de recul à peine. Pour affirmer une efficacité thymorégulatrice au long cours, c'est peu.
- Dans les cycles thymiques rapides : une seule étude contrôlée explore cette indication. Elle conclut à une "tendance" à l'efficacité par rapport au placebo, qui n'atteint pas le seuil de significativité statistique requis par la taille de l'échantillon traité. Bref, là aussi on reste sur sa faim.
- Dans les dépressions et les manies résistantes : une seule étude contrôlée, qui conclut à l'efficacité de la lamotrigine une fois sur deux. Cela paraît encourageant. Notons seulement que dans cette étude, le placebo s'est avéré efficace une fois sur trois dans les manies résistantes. Résistants, mais pas trop, les patients de ce recrutement...

2.2. La gabapentine

- Manies aiguës : un seul essai contrôlé, qui s'est avéré décevant : l'efficacité de la gabapentine est moindre que celle d'un placebo.
- Troubles thymiques résistants : un seul essai contrôlé, qui ne décèle aucune différence par rapport au placebo. En un mot, la gabapentine déçoit.

2.3. Le topiramate

Dans la manie aiguë : un seul essai contrôlé, qui conclut que le topiramate n'est pas efficace, mais qu'il fait maigrir. On se demande si c'est vraiment un atout : les maniaques maigrissent déjà bien assez tout seuls.

2.4. La tiagabine

Aucune étude contrôlée n'est encore disponible. Dans la manie, un essai en ouvert conclut à son inefficacité et à des effets secondaires graves (dont une crise de grand mal : pour un anticomitial, c'est mal vu ; et de sérieux doutes sur une infiltration rétinienne, avec baisse de l'acuité visuelle à plus long terme). De tels résultats n'augurent pas d'un grand avenir pour ce produit, au moins dans cette indication. Il y a gros à parier qu'il n'y aura pas d'essai contrôlé.

2.5. Le zonisamide

Une seule étude en ouvert, elle est en faveur d'une efficacité dans la manie aiguë. Reste à pousser les investigations. L'usage de ce produit ne saurait être recommandé en attendant.

3. Au total, les espoirs placés dans les nouveaux anticomitiaux se réduisent comme peau de chagrin. Pour le moment, seule la lamotrigine reste en lice, qui a fait la preuve (et encore...) de son efficacité dans les dépressions bipolaires et, à un degré plus relatif, dans les cycles rapides. Pour les autres, attendons confirmation sans trop espérer. Tiagabine et zonisamide paraissent définitivement hors jeu.

N'oublions pas que la lamotrigine n'est pas dépourvue d'effets secondaires. Son principal inconvénient : les rashes cutanés. Bénins pour la plupart, ils dégénèrent parfois en complications gravissimes : fièvre, malaise, lésions palmo-plantaires et des muqueuses, apparitions de bulles, tableau de nécro-épidermolyse toxique et syndrome de Stevens-Johnson. Dans le doute, arrêt immédiat.

La gabapentine en revanche est bien tolérée. Mise à part une sédation, qui trouve un vague intérêt en cas d'anxiété. Le topiramate, on l'a vu, fait plutôt maigrir. Il

provoque des calculs rénaux dans 1 % des cas, induit des paresthésies, et des troubles cognitifs à fortes posologies. Il est contre-indiqué dans le glaucome à angle fermé.

On en reste donc avec nos trois vieux classiques : l'incontournable lithium, l'acide valproïque, la carbamazépine. Le premier demeure le traitement de choix dans les troubles bipolaires de type I et de forme classique, avec minimum de co-morbidités. Les deux autres sont les deux alternatives dans les autres cas. De nombreux patients ne répondent pas à une panoplie aussi restreinte : l'attente est déçue, les besoins subsistent.

REFERENCE

1. Sur ce sujet voir la revue d'Hélène Ollat dans *Neuropsychiatrie : Tendances & Débats 2001 ; 16 : 25-30* : "Traitement des états maniaques. Une place pour les nouveaux anti-épileptiques ?".
2. Kindling : "embrasement", terme désignant le micro-foyer épileptique qui serait le *primum movens* d'un accès bipolaire. Voir par ex. : Post R.M., Uhde T.W., Putnam F.E. et coll. Kindling and carbamazepine in affective illness. *J Nerv Ment Disord* 1982 ; 170 : 717-731.
3. Yatham L.N. et coll. Third Generation Anticonvulsivants in Bipolar Disorders : A Review of Efficacy and Summary of Clinical Recommendations. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 : 275-283.