**Lamotrigine et lithium pour le traitement du trouble bipolaire à cycle rapide : résultats d'une méta-analyse**





L'évolution à long terme du trouble bipolaire est caractérisée par des épisodes d'humeur récurrents de polarité opposée et des états mixtes. Le trouble bipolaire à cycle rapide (TBCR) se réfère à la présence d'au moins 4 épisodes d'humeur au cours des 12 derniers mois qui répondent aux critères d'un épisode maniaque, hypomaniaque ou dépressif majeur. Le trouble bipolaire à cycle rapide comprend également les cycles ultra-rapides (d'une durée de quelques jours à quelques semaines), y compris les épisodes maniaques et hypomaniaques (durée du cycle jusqu'à 48 h) et ultra-ultra-rapide (durée du cycle jusqu'à 24 h). Cependant, l'évolution n'est pas claire et les antidépresseurs peuvent être un facteur supplémentaire.

On estime que le TBCR affecte environ 20% des patients souffrant de troubles bipolaires. Les patients atteints de TBCR sont plus susceptibles de ne pas répondre aux stabilisateurs d'humeur traditionnels, ont un pronostic plus sombre et un risque accru de suicide plus élevé à ceux qui n'en sont pas atteints. De plus, les comorbidités fréquentes avec des troubles de la toxicomanie ont un impact négatif supplémentaire sur les résultats du traitement des patients atteints de TBCR, y compris un plus grand risque de non-adhésion au traitement, un plus grand nombre d'hospitalisations et d'épisodes d'humeur, des taux de rémission plus faibles. Par conséquent, la plupart des études pour le traitement du TBCR suggèrent une combinaison de stabilisateurs de l'humeur et l'arrêt de l'utilisation des antidépresseurs.

La lamotrigine est un stabilisateur d'humeur, elle est également un médicament de première ligne dans le traitement aigu et d'entretien des troubles bipolaires, et un seul médicament appelé "stabilisateur d'humeur pour la dépression".

La lamotrigine est souvent utilisée dans le traitement du trouble bipolaire en raison de symptômes dépressifs plus courants. Une méta-analyse a résumé l'efficacité et la sécurité de la lamotrigine dans la dépression unipolaire et bipolaire et a révélé que la lamotrigine était plus performante que le placebo en ce qui concerne les symptômes dépressifs (études = 11).

La lamotrigine a une meilleure efficacité dans le traitement de la dépression bipolaire. Le lithium est une option de première ligne dans les traitements aigus et d'entretien du trouble bipolaire et le seul médicament qui peut prévenir le suicide, car il existe un risque suicidaire élevé parmi les personnes touchées par le trouble bipolaire. Cependant, ce n'est pas la seule raison derrière l'utilisation du lithium dans le trouble bipolaire. Le lithium est le choix de traitement pour ce trouble, avec un accent particulier sur la pharmacologie, et il est efficace à la fois dans la dépression et la manie. Les alternatives doivent être des stabilisateurs de l'humeur puissants comme la monothérapie pour éviter la polythérapie. Cependant, le fait est que la polythérapie dans le traitement des bipolaires est plus fréquente, surtout pour les TBCR.

Le concept de doubles stabilisateurs de l'humeur a été suggéré pour le traitement du trouble bipolaire. L'effet d'un double stabilisateur d'humeur est meilleur que celui d'un seul stabilisateur d'humeur pour les patients atteints de troubles bipolaires. Cependant, l'association de lithium et de valproate était plus fréquente que celle de lithium et de lamortigine. Cependant, la lamotrigine est appelée "stabilisateur d'humeur pour la dépression" et peut réduire le passage à la manie induit par les antidépresseurs, et elle peut renforcer la capacité du lithium à stabiliser l'humeur. Il améliore également les symptômes de la dépression qui sont moins susceptibles de répondre au traitement par le lithium seul ou le divalproex. Une étude a également montré que la lamotrigine est supérieure au placebo dans le traitement de la TBCR. Un rapport de cas sur l'ajout de lamotrigine à l'acide valproïque a eu un résultat positif dans un cas de trouble affectif bipolaire à cycle rapide. De nombreuses directives suggèrent que les anticonvulsivants et les stabilisateurs d'humeur comme le valproate et la carbamazépine ont un bon effet sur le traitement du TBCR. Mais en fait, le traitement du TBCR est souvent par une thérapie combinée, telle que la combinaison de valproate et un antipsychotique atypique ou l'association de deux stabilisateurs de l'humeur, tels que le valproate et la carbamazépine, ou comme le valproate et le carbonate de lithium. Bien que cette méthode puisse être meilleure pour la manie, mais ne pas être efficace pour la dépression dans le TBCR. Et du coup, il serait préférable de choisir le carbonate de lithium, qui est efficace pour la manie, et la lamotrigine, qui est efficace pour la dépression.

Par conséquent, leur association peut jouer un rôle dans le trouble bipolaire, en particulier dans le TBCR. Cette étude est une méta-analyse sur la combinaison de la lamotrigine et du lithium utilisé pour le traitement du TBCR.

**MÉTHODES**

Cette étude a été réalisée selon les recommandations de MOOSE. Deux examinateurs ont indépendamment recherché dans les bases de données chinoises qui comprenaient la Chinese Biomedical Database (CBM), l'infrastructure nationale de connaissances de la Chine (CNKI), WANFANG, et Chinese Social Sciences Citation Index (VIP). Les bases de données anglaises comprenaient MEDLINE, EMBASE, et la Bibliothèque Cochrane.

La stratégie de recherche était basée sur des combinaisons. Pour retrouver tous les articles, les chercheurs ont recherché les articles en utilisant les mots "indice bipolaire et trouble bipolaire (ou trouble de l'humeur ou manie ou dépression bipolaire ou dépression,". La littérature récupérée a été publiée du 1er janvier, 2000 au 1er janvier 2021.

**RÉSULTATS**

Cinq études comparatives portant sur 265 sujets, soit 131 cas dans un groupe d'étude et 134 cas dans un groupe témoin, ont répondu aux critères d'inclusion dans la méta-analyse finale. Les cinq études consistent en 3 études en chinois et 2 en anglais. La taille de l'échantillon des études était comprise entre 18 et 40. Les outils d'évaluation pour l'efficacité thérapeutique dans les études sont énumérés comme suit : PANSS, BPRS, YMRS, MARDS et CGI. Les scores de l'AHRQ suggèrent que les 5 études ont obtenu un score de 8 et étaient de haute qualité.

**DISCUSSION**

Le trouble bipolaire à cycle rapide représente un sous-type de maladie sévère et fréquent grave et qui a été associé à une faible réponse au traitement pharmacologique. A la connaissance des chercheurs connaissance, il s'agit de la première méta-analyse de l'association de lamotrigine et de lithium dans le traitement du TBCR. Cette méta-analyse a inclus deux essais randomisés, en groupes parallèles, contrôlés par placebo, qui ont évalué l'efficacité d'une association de trois médicaments dans le traitement du TBCR et trois essais contrôlés randomisés en chinois. Les deux études en langue anglaise évaluent l'effet thérapeutique de la lamotrigine en association avec le lithium et le divalproex chez les patients souffrant de TBCR résistant au traitement et ne présentant pas de trouble de la toxicomanie.

Quatre des 5 études, comprenant 185 sujets, ont été incluses pour la méta-analyse du taux de réponse, qui était de 54,9 % dans le groupe d'étude et 45,7 % dans le groupe témoin. Trois des 5 études, avec 145 sujets, ont été incluses dans la méta-analyse du taux de rémission, qui était de 47,9 % dans le groupe d'étude et de 45,9 % dans le groupe témoin. Il n'y avait pas de différence dans la réponse et la rémission. Cependant, l'association lamotrigine et lithium a joué un rôle dans l'amélioration des symptômes mentaux, en particulier des symptômes psychotiques, plutôt que des symptômes dépressifs et maniaques par rapport au groupe témoin.

Cependant, une méta-analyse en sous-groupes a montré que l'association de la lamotrigine et le lithium avaient un taux de réponse plus élevé que la monothérapie au lithium chez les patients sans cycle rapide.

Les études contrôlées sur le traitement de la TBCR sont en effet peu nombreuses. La recherche a retourné 206 articles, et en fin de compte 25 ont été sélectionnés pour l'examen. Seuls six essais contrôlés randomisés spécifiquement conçus pour étudier une population à cycle rapide ont été trouvés.

La plupart des données proviennent d'analyses d'essais qui incluaient des sujets ayant un cycle rapide. Selon la littérature, la plupart des patients à cycle rapide ont de moins bons résultats pendant la période de suivi, le lithium a une efficacité comparable à celle des anticonvulsivants, il n'y a pas de preuves concluantes sur l'efficacité comparative aiguë ou prophylactique de l'association d'anticonvulsivants par rapport à la monothérapie par anticonvulsivant, les antipsychotiques comme l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine sont efficaces contre les épisodes bipolaires aigus, l'olanzapine et la quétiapine semblent être aussi efficaces que les anticonvulsivants pendant le traitement aigu, l'aripiprazole et l'olanzapine semblent être prometteurs pour le maintien de la réponse des cyclistes rapides, et la présence de cycles rapides pourrait être associée à l'utilisation d'antidépresseurs.

D'après l'opinion ci-dessus, les antipsychotiques atypiques pourraient être un meilleur choix pour le traitement de la TBCR, bien que la combinaison de lamotrigine et de lithium montre une meilleure amélioration des symptômes mentaux et une réponse plus élevée chez les patients sans cycle rapide. D'autres thérapeutiques ont également été sélectionnées comme la stimulation du nerf vague (VNS) et le traitement d'augmentation de la lévothyroxine.

Selon la monothérapie, la lamotrigine est similaire au lithium dans le traitement des patients atteints de TBCR dans un essai portant sur un petit échantillon. De plus, en monothérapie, la lamotrigine et le lithium sont tous deux supérieurs au placebo en ce qui concerne la prolongation du délai d'intervention pour tout épisode d'humeur (lamotrigine vs. Placebo, P = 0,02 ; lithium vs. placebo, P = 0,006).

 La lamotrigine était supérieure au placebo pour ce qui est prolongation du délai avant un épisode dépressif (P = 0,02). Le lithium était supérieur au placebo en termes de prolongation du délai d'apparition d'un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte (P = 0,006).

 Il est évident que des études sur l'association de lamotrigine et de lithium dans le traitement de la TBCR devraient être menées. Il est dommage qu'il y ait eu peu d'essais cliniques sur l'association de lamotrigine et de lithium dans le traitement de la TBCR. Jusqu'à présent, seuls les essais de 5 études ont été trouvés. Par conséquent, cette méta-analyse a été considérée comme un supplément de ces quelques essais. En fait, la thérapie combinée s'est avérée plus efficace que la monothérapie au lithium pour le TBCR.

Cette étude présentait plusieurs limites. Premièrement, la taille de l'échantillon de cette méta-analyse était relativement faible. Seules 5 études et 265 sujets ont été impliqués. Deuxièmement, le style de collecte des données peut influencer le résultat de l'enquête, c'est-à-dire que différents critères peuvent obtenir des réponses différentes. Des taux de réponse et de rémission différents ont été trouvés entre les patients sans cycles rapides et les patients avec cycles rapides. Troisièmement, la dose et le niveau des médicaments dans le sang n'a pas été précisé parce que l'effet du médicament est étroitement lié à son niveau dans le sang, quatrièmement, les effets secondaires liés aux médicaments, en particulier à la thérapie combinée de lamotrigine et de lithium, n'ont pas été inclus. Cinquièmement, toutes les études ne comportaient pas d'observation en aveugle.

La prochaine étape devrait être conçue comme une étude comparative multicentrique en double aveugle pour observer l'efficacité de l'association lamotrigine et lithium dans le traitement de TBCR.

Dr. Mohammed EL ABBANI

Service de psychiatrie CHU – Agadir

Septembre 2022