

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LAMICTAL / LAMICSTART (lamotrigine), psychotrope

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients ayant un trouble bipolaire de type I

L'essentiel

- ▶ LAMICTAL et LAMICSTART (lamotrigine) sont désormais indiqués dans la prévention des épisodes dépressifs de l'adulte ayant un trouble bipolaire de type I avec prédominance d'épisodes dépressifs. LAMICTAL n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs.
- ▶ La lamotrigine n'a pas démontré d'avantage clinique dans la prise en charge de ces patients. Son efficacité n'a été démontrée que sur le délai de survenue des rechutes ou récurrences d'un épisode dépressif dans le trouble bipolaire de type I.

Indication préexistante

- La lamotrigine est aussi indiquée dans le traitement de l'épilepsie.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du trouble bipolaire comporte, en plus d'une prise en charge psychothérapeutique et psychosociale, un traitement curatif associé à un traitement préventif en raison du risque de récurrence.
- Le traitement curatif de l'épisode maniaque du trouble bipolaire est soit un thymorégulateur (lithium, carbamazépine, divalproate de sodium), soit un antipsychotique. Le traitement curatif des épisodes dépressifs du trouble bipolaire est un thymorégulateur, parfois associé à un antidépresseur alors prescrit hors AMM.
- Le traitement préventif peut débuter dès le premier épisode maniaque. Chez un patient stabilisé, il n'est pas possible de prédire si le prochain épisode sera de type dépressif ou maniaque.
 - Le traitement préventif de première intention est le lithium, également indiqué dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. Le divalproate de sodium et son précurseur, le valpromide, sont des alternatives, notamment en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.
 - Certains neuroleptiques peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante dans la prévention des récurrences (olanzapine) et des récurrences d'épisodes maniaques (aripiprazole) chez des patients bipolaires de type I ayant déjà répondu à ces traitements lors d'épisodes maniaques. Ils n'ont pas démontré d'efficacité dans la prévention des épisodes dépressifs majeurs.

L'efficacité préventive de l'ensemble de ces traitements sur le risque suicidaire reste à déterminer.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de son rapport efficacité/tolérance modeste, la lamotrigine constitue une alternative de seconde intention pour la prévention des épisodes dépressifs, dans la prise en charge des patients ayant un trouble bipolaire de type I avec prédominance d'épisodes dépressifs.

Données cliniques

- Dans deux études en double-aveugle, la lamotrigine en monothérapie (100 à 400 mg/j) a été comparée au placebo pendant 76 semaines, chez des adultes ayant un trouble bipolaire de type I, en rémission d'un épisode maniaque ou dépressif et ayant répondu en ouvert à la lamotrigine, en monothérapie ou en association à un psychotrope. Le délai avant intervention pour rechute ou récurrence d'un épisode thymique (critère principal) et le délai avant intervention pour rechute ou récurrence dépressive (critère secondaire) ont été significativement plus longs dans le groupe lamotrigine que dans le groupe placebo. En revanche, le délai avant intervention pour rechute ou récurrence d'un épisode maniaque (critère secondaire) n'a pas différé entre les 2 groupes. Le pourcentage de survenue d'épisode dépressif n'a pas été différent entre la lamotrigine et le placebo.
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été : céphalées (22 %), éruption cutanée (12 %), nausées (12 %), sensations vertigineuses (9 %). Des éruptions cutanées graves (syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson) et des syndromes d'hypersensibilité ont été observés. Afin d'en limiter le risque, la posologie doit être augmentée de façon progressive et des précautions d'emploi strictes sont à respecter. Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés. Les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec la lamotrigine.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LAMICTAL et LAMICSTART dans cette indication est important.
- Ces spécialités, utilisées en seconde intention, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prévention des épisodes dépressifs chez les adultes ayant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. Elles constituent un moyen thérapeutique supplémentaire.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

