

Quel est le rôle du topiramate (Topamax®) dans le traitement du trouble bipolaire ?

par Geneviève Duperron

LE TOPIRAMATE (Topamax®) est un anticonvulsivant de troisième génération dont la seule indication officielle, à ce jour, est celle d'adjuvant chez les patients dont l'épilepsie n'est pas adéquatement maîtrisée par les médicaments traditionnels^{1,2}. À ce titre, il peut être employé chez les enfants de deux ans et plus et chez les adultes. Toutefois, on a étudié l'efficacité de ce médicament dans plusieurs autres maladies, notamment les migraines, les douleurs et le stress post-traumatiques, les tremblements essentiels, la boulimie, l'obésité et la maladie bipolaire (d'autres évaluations sont en cours)². En ce qui a trait cette dernière affection, on a constaté que le topiramate peut améliorer sensiblement les symptômes et, de ce fait, le fonctionnement physique et social de la personne, qu'elle souffre de manie aiguë, de maladie bipolaire à cycles rapides ou même de dépression bipolaire. On ignore toutefois s'il peut avoir une action prophylactique, c'est-à-dire s'il peut prévenir de nouveaux épisodes, ce qui constitue aussi l'un des buts du traitement³.

Depuis qu'on a découvert l'efficacité de l'acide valproïque (Depakene®) dans le traitement de la forme à cycles rapides (caractérisée par quatre épisodes affectifs ou plus par année), plusieurs anticonvulsivants ont fait l'objet d'une évaluation chez des patients atteints de trouble bipolaire, tant en monothérapie initiale qu'en traitement adjuvant^{3,4}. Le mécanisme d'action exact de ces agents n'a toutefois pas encore été complètement élucidé, mais il semblerait que certains mécanismes biologiques présents chez les épileptiques (par exemple, l'altération de la pompe sodium-potassium énergie-dépendante [Na⁺/K⁺ - ATPase] ou l'écart entre la quantité d'acides aminés excitateurs et inhibiteurs, etc.) sont aussi présents chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire². Plus spécifiquement, le topiramate vient inhiber les canaux sodiques et donc diminuer l'excitabilité neuronale^{2,5}. Il augmente aussi l'activité de l'acide gamma-amino-butérique (GABA) et de l'activité an-

tiglutamique et exerce une activité inhibitrice sur certains types de canaux calciques et sur l'anhydrase carbonique, laquelle contribuerait de façon secondaire à son mode d'action^{2,5}. Par contre, on ignore si le médicament agit de la même façon lorsqu'il exerce chacun de ses effets (anticonvulsivant, antidépresseur, stabilisant ou anxiolytique).

Chez les sujets volontaires sains, une fraction de 20 % seulement est métabolisée, mais ce pourcentage peut augmenter et atteindre jusqu'à 50 % sous l'influence de médicaments inducteurs^{1,2}. Il faut être particulièrement vigilant lorsque le topiramate est associé à la carbamazépine (Tegretol®), puisque cette dernière diminue la concentration plasmatique du topiramate d'environ 40 %^{1,2}. L'acide valproïque a aussi été associé *in vitro* à une diminution des taux plasmatiques de topiramate (14 %), mais cette interaction ne s'est pas avérée significative sur le plan clinique^{1,2}. Inversement, le topiramate ne semble pas affecter les concentrations de ces deux agents sur le plan clinique^{1,2}. Toutefois, on a signalé quelques cas d'intoxication par la carbamazépine (à la dose maximale), lorsque le topiramate a été ajouté à ce médicament. La prudence est donc de mise. Il est important de noter aussi que le topiramate diminue les taux sanguins d'éthinylestradiol (composant des contraceptifs oraux)⁵.

Au niveau des effets secondaires du produit, il est important de mentionner que la société Janssen-Ortho a émis récemment un avis pour signaler plusieurs cas d'acidose métabolique hyperchlorémique à trou non anionique (c'est-à-dire une diminution des taux sériques de bicarbonate) liés à l'utilisation du topiramate, peu importe pour quelle indication ce dernier était prescrit. Cette diminution des taux de bicarbonate peut survenir à n'importe quel moment du traitement, mais est plus fréquente au début. Elle peut se manifester par de l'hyperventilation, mais les symptômes sont plus souvent non spécifiques (fatigue, anorexie, risque d'arythmie). Il faut donc

M^{me} Geneviève Duperron, pharmacienne, exerce à la pharmacie Familiprix Alain Gaudet, à Blainville.

* Adapté de : Duperron G. Quel est le rôle du topiramate (Topamax^{MD}) dans le traitement du trouble bipolaire ? *Québec Pharmacie* novembre-décembre 2003 ; 50 (10) : 743-744. Site Web : www.quebecpharmacie.org

être particulièrement prudent chez les patients atteints de néphropathie, de troubles respiratoires graves ou encore chez ceux qui suivent un régime cétogène, car ces éléments peuvent potentialiser le risque d'acidose. Un suivi systématique serait recommandé dans tous les cas. Les étourdissements, les nausées, la somnolence ou les troubles visuels constituent aussi des effets indésirables pouvant être associés à un traitement par le topiramate, mais ces derniers commandent plus rarement l'arrêt du traitement.

Plusieurs études ont montré l'efficacité du topiramate chez les patients atteints de trouble bipolaire (types I ou II, avec épisodes mixtes ou simples), de manie ou de dépression réfractaires aux autres traitements. Après augmentation graduelle des doses de départ, les doses employées étaient généralement inférieures ou égales à 400 mg. Il ne faut pas oublier que lorsqu'on envisage d'arrêter l'administration du topiramate, il faut sevrer le patient graduellement. D'après les études cliniques consultées, la réaction est de 50 % à 60 % dans le cas de la manie réfractaire, et de 40 % à 56 % dans celui de la dépression bipolaire, lorsque l'agent est employé comme adjuvant². La réaction au médicament se manifeste généralement dès les premières semaines de traitement, alors que dans le cas de l'épilepsie, la pleine efficacité est rarement atteinte avant quatre à huit semaines^{2,5}. De plus, selon ces études, la tolérance semblait adéquate, peu d'abandons liés aux effets indésirables ayant été enregistrés. Un des avantages du topiramate réside aussi dans sa propension à entraîner une perte de poids^{3,6}. En effet, puisque la plupart des médicaments utilisés dans le traitement de la maladie bipolaire (lithium, carbamazépine et antipsychotiques) occasionnent généralement une prise de poids importante, qu'ils font souvent partie d'une polythérapie (un seul médicament offre généralement une réponse incomplète et insatisfaisante) et qu'ils doivent être utilisés pendant de longues périodes, les complications de l'obésité, telles que l'hyperglycémie, l'hypertension arté-

rielle et l'hyperlipidémie, sont à redouter⁴. Or, le topiramate entraîne généralement une perte pondérale dès les trois premiers mois de traitement, avec un pic au bout de 12 à 18 mois, effet qui se maintient ensuite à peu près au même niveau⁷. Il faut toutefois préciser que le topiramate n'est pas homologué à titre de traitement visant la perte de poids seulement, ni même comme adjuvant dans le traitement du trouble bipolaire. Il faudrait mener d'autres études avant qu'on puisse le prescrire couramment pour ces indications. ❧

Bibliographie

1. Janssen-Ortho Inc. Monographie du topiramate (Topamax®). Toronto, Ontario, février 2003
2. Chengappa KNR, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2001 ; 3 : 215-32.
3. Clinical Focus. Management of bipolar disorder. *Rogers Médica Healthcare/Santé*. Toronto, Ontario
4. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ et coll. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2002 ; 63 (suppl 3) : 5-9.
5. Beaudry I, Calado PS, Martineau J. Le topiramate (Topamax^{MD}). *Québec Pharmacie* 1998 ; 45 : 538-42.
6. McIntyre S, Mancini DA, Mc Cann S et coll. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disorders* 2002 ; 4 : 207-13.
7. Slater JD, Reife Ross A, Kamin Springfield M et coll. Weight changes in epilepsy patients treated with topiramate. *Neurology* 2002 ; 58 (suppl 3) : A422.

C O R R E C T I F

Une erreur s'est malheureusement glissée dans le nom de famille de l'auteur de la chronique Pharmacie du numéro de décembre 2003 (p. 107). Son nom aurait dû se lire Paula Sofia Calado.

Toutes nos excuses à M^{me} Calado.



FMOQ – Formation continue

La cardiologie

22 et 23 avril 2004, Hôtel Delta Québec, Québec
Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499