



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication

Les indications actuelles du lithium : la prévention du risque suicidaire



Current indications of lithium: Suicide risk prevention

Philippe Courtet^{*}, Sébastien Guillaume, Maude Sènèque, Émilie Olié

Département d'urgences et post-urgences psychiatriques, CHU Lapeyronie, 191, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34000 Montpellier, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le 4 mars 2014

Mots clés :
Bénéfice thérapeutique
Fonction cognitive
Prévention
Risque suicidaire
Sel de lithium

Keywords:
Cognitive function
Lithium citrate
Prevention
Suicide risk
Therapeutic benefit

RÉSUMÉ

Le traitement au long cours des troubles de l'humeur conduit à une diminution marquée de la mortalité, notamment par suicide, de ces patients dont le risque suicidaire est majeur. Les données s'accumulent depuis 40 ans pour proposer que le lithium bénéficie d'un effet suicide, lui conférant une place à part dans l'arsenal thérapeutique. En effet, le lithium présente un effet préventif des conduites suicidaires dans le trouble bipolaire comme dans le trouble unipolaire. Cet effet semble indépendant de son efficacité thymorégulatrice et supérieur à ce qui est observé avec les anticonvulsifs. Les mécanismes d'action du lithium continuent d'être étudiés tant ils sont complexes. Les pistes se multiplient pour envisager que le lithium agisse sur différents traits de vulnérabilité suicidaire ou qu'il puisse corriger des anomalies cérébrales associées au suicide. Les travaux scientifiques, de la molécule à l'épidémiologie, concourent à proposer le lithium en première ligne pour lutter contre le risque suicidaire des patients souffrant de troubles thymiques. Il est alors envisageable de recourir au lithium dans une perspective dimensionnelle, pour traiter le risque suicidaire, l'impulsivité et l'agressivité, et ce, indépendamment du traitement thymorégulateur choisi pour le patient.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Affective disorders are associated with an increased risk of suicidal behavior. For instance, 18% of bipolar males having a past history of suicide attempt die by suicide. In comparison to untreated patients, those receiving a continuous pharmacological treatment for bipolar disorder have a reduced surmortality, including by suicide (Angst et al., 2002). Evidence shows that lithium has specific antisuicidal properties. Meta-analyses including long-term randomized controlled trials have shown a 80% decrease of suicidal behaviors in patients receiving lithium for 18 months or more. In a recent meta-analysis including controlled studies comparing lithium vs. placebo or active drugs in both unipolar and bipolar disorders, Cipriani et al., 2013 have shown significant reduction of suicide mortality in patients on lithium. In addition, lithium is more efficient than anticonvulsants to prevent suicidal behaviors. In a large Danish study (Sondergard et al., 2009), although the rate of suicide was higher during periods when patients purchased anticonvulsants than during periods with lithium, the suicide rate decreased with the number of prescriptions in a rather similar way for patients first treated with lithium and patients first treated with anticonvulsants. But switch to or augmentation with lithium to patients initiated on anticonvulsants was associated with a significantly reduced rate of suicide whereas a switch to or augmentation with anticonvulsants to patients first started on lithium showed no additional effect on the suicide rate. Antisuicidal effect of lithium is now admitted in bipolar disorder as well as in unipolar depression and seems to be independent of the effect on mood. Ahrens et al., 2001, have investigated a group of high-risk patients with recurrent affective disorders who had committed suicide attempts before the start of lithium. According to their recurrence-related response to long-term lithium prophylaxis, nearly 50% of poor responders did not exhibit any further suicidal behavior during lithium treatment. Khan et al., 2011, have conducted an exploratory proof of concept-randomized trial comparing suicidality in depressed patients assigned to citalopram + lithium or to citalopram + placebo for 4 weeks. Lithium when used in therapeutic doses (> 0.5 mEq/L) was associated with prevention of

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : p-courtet@chu-montpellier.fr (P. Courtet).

suicidal thoughts and behaviors. It is important to know that lithium has to be discontinued very slowly (by 10% a month). After the discontinuation of lithium, suicidal acts are more frequent in the first year than at later times or before start of lithium treatment (Tondo et al., 1998). The mechanism of action of lithium remains poorly understood. It may be due to an action of lithium on suicidal physiopathology. Indeed, lithium reduces aggressive and impulsive behaviors in both humans and animals, and possibly modulates suicidal vulnerability traits. Indeed, decision-making alterations are associated with suicidal phenotype and rely on orbitofrontal cortex dysfunction. In euthymic bipolar patients, decision-making performances have been correlated with lithium dose (Adida et al., submitted). In addition, main molecular targets of lithium, Wnt - GSK3 - β -catenin and IP-3 pathways, have been involved in suicidal vulnerability through post-mortem and genetic studies. In addition, SAT-1 pathway could be involved in antisuicidal effect of lithium. To summarize, for a therapeutic dose, lithium has well demonstrated preventive effect on suicide behaviours in mood disorders, independently of its action on mood. It improves clinical dimensions associated with suicidal risk (impulsivity, aggression), raising the question of dimensional prescription. Finally, further studies are needed to elucidate the antisuicidal mechanism of action of lithium. However, it could be suggested that lithium acts on suicidal vulnerability factors at a macroscopic level (decision-making, cerebral volumes) as well as microscopic level (molecular pathways).

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les troubles de l'humeur sont associés à un risque de suicide particulièrement élevé. Dans une cohorte nationale de 176 347 personnes suivies pendant 36 ans, l'étude prospective des cas incidents menée par Nordentoft et al. a indiqué un risque absolu de suicide de 6 à 7 % pour le trouble bipolaire, le trouble unipolaire et la schizophrénie [22]. Ce risque augmentait en présence de comorbidité liée à un mésusage de substances et doublait en présence d'un antécédent personnel de tentative de suicide. Ainsi le risque suicidaire était maximal chez les hommes souffrant d'un trouble bipolaire ayant réalisé une tentative de suicide (18 % décèdent par suicide). On est alors en droit de s'attendre à ce qu'un traitement efficace du trouble bipolaire, prévenant la survenue des épisodes thymiques notamment dépressifs et mixtes, diminue la mortalité par suicide. Ceci a été démontré par Angst et al. [3] qui ont suivi 158 patients bipolaires pendant 22 ans. Les patients traités présentaient une mortalité significativement diminuée par rapport aux patients non traités, notamment concernant le suicide.

2. La démonstration de l'effet anti-suicide du lithium

Le constat que le lithium a un effet spécifique vis-à-vis de la prévention du suicide provient des résultats de très nombreuses études comparant le devenir de patients traités par lithium à celui de patients non traités par lithium ; ces derniers étaient traités par placebo ou par des comparateurs actifs dans les études randomisées contrôlées ou ne recevaient pas de lithium dans les études observationnelles. Les méta-analyses des études à long terme regroupant les études portant sur le lithium et le risque suicidaire ont témoigné d'une réduction des actes suicidaires de 80 % chez les patients traités depuis plus de 18 mois [4,5]. Dans ces études, une diminution du ratio tentative de suicide/suicide a été observée, indiquant une baisse de létalité des passages à l'acte. La diminution du risque de suicide est de 4 à 5, si bien que la mortalité suicidaire des patients bipolaires s'approche de celle de la population générale. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour éviter un acte suicide est de 22,6. Soulignons que l'effet préventif du suicide est retrouvé à la fois dans les études randomisées contrôlées et observationnelles. Une méta-analyse de Cipriani et al. a permis de démontrer que le lithium (comparativement au placebo ou aux produits actifs) a un effet préventif vis-à-vis des suicides et des tentatives de suicide [8]. La dernière méta-analyse en date a porté sur 48 études randomisées contrôlées incluant 6674 sujets, 15 comparaisons et une durée moyenne de traitement de 20 mois [7]. Plusieurs enseignements se dégagent de cette méta-analyse et

résumant l'ensemble de la littérature concernant la prévention du suicide par le lithium. D'une part, comparativement au placebo, le lithium est plus efficace pour réduire la mortalité globale (OR = 0,38) et notamment par suicide (OR 0,13), en particulier dans le trouble bipolaire et dans la dépression unipolaire. En revanche, l'effet préventif du lithium (vs placebo) sur les tentatives de suicide n'est pas significatif. Si le lithium est comparé aux traitements actifs, une supériorité est observée vis-à-vis de la carbamazépine pour la réduction des tentatives de suicide et vis-à-vis des anticonvulsivants pour la prévention des gestes suicidaires (0,47).

Depuis de nombreuses années, la littérature scientifique fait état d'un effet anti-suicide du lithium ne résultant pas simplement de son effet thymorégulateur. Une première étude a démontré que le nombre de tentatives de suicide et de suicides observé chez des patients traités par lithium était inférieur à celui observé chez des patients traités par les comparateurs actifs, sans que cet effet ne soit lié à l'efficacité thymorégulatrice [31]. Lors du suivi durant deux ans et demi de 167 patients unipolaires et bipolaires ayant réalisé au moins une tentative de suicide, la réduction du nombre de tentatives de suicide était de 92 % chez les excellents répondeurs au lithium en termes de thymorégulation, de 78 % chez les répondeurs modérés et de 70 % (tout de même) chez les mauvais répondeurs [1]. Ceci témoigne du fait que la prévention du suicide ne résulte pas simplement d'un meilleur effet thymorégulateur.

Il convient aussi de souligner l'effet préventif du lithium sur le suicide dans la dépression unipolaire. Lauterbach et al. [18] ont inclus 167 patients déprimés ayant fait une tentative de suicide récente dans une étude randomisée comparant lithium vs placebo en adjonction du traitement habituel. À un an, il était observé une réduction de 50 % (mais non significative) des conduites suicidaires (incluant suicides et tentatives de suicide) dans le groupe recevant du lithium. Cependant les patients du groupe lithium avaient plus d'antécédents de tentatives de suicide. En outre, l'analyse *post-hoc* démontrait une réduction significative du nombre de suicides aboutis dans le groupe « lithium ».

Le développement d'études explorant spécifiquement l'efficacité d'un traitement sur le risque suicidaire chez des patients à risque est à souligner. Ainsi, rappelons que les méta-analyses des essais randomisés comparant l'efficacité du lithium au placebo ou aux comparateurs actifs sont des études qui n'ont pas pour objectif principal la prévention du suicide. Ces études incluent donc systématiquement des patients n'ayant pas de risque suicidaire. L'heure est au développement d'études incluant des patients à haut risque suicidaire afin de définir l'efficacité de stratégies

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/312442>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/312442>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)