



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication

Pourquoi et comment prescrire du lithium en 2014 ?



Why and how prescribe lithium today?

David Gourion

17, rue des Marronniers, 75016 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le 26 avril 2014

Mots clés :

Bénéfice thérapeutique
Effet secondaire
Posologie
Sel de lithium
Surveillance du traitement
Tolérance
Trouble bipolaire

R É S U M É

En dépit d'une diminution progressive de prescription au cours des vingt dernières années au profit d'autres thymorégulateurs anticonvulsivants ou antipsychotiques atypiques, le lithium demeure clairement le « Gold Standard » dans la prise en charge des troubles bipolaires. En termes d'efficacité d'une part, les sels de lithium ont fait la preuve dans les méta-analyses récentes d'une efficacité supérieure aux autres thymorégulateurs, notamment sur la réduction du risque suicidaire. En termes de rapport bénéfice-risque d'autre part, le lithium montre une réduction globale de la mortalité toutes causes confondues et un allongement de l'espérance de vie des patients bipolaires. Principal frein à la prescription, le risque d'insuffisance rénale terminale a été largement surévalué dans les anciennes études ; de prévalence faible (0,5 % d'insuffisance rénale terminale après 30 ans d'exposition contre 0,25 % dans la population générale), il n'existe qu'à partir de 20 à 30 ans d'utilisation chronique du lithium, généralement chez des patients surdosés, mal surveillés, et présentant souvent d'autres facteurs de vulnérabilité rénale. La surveillance du traitement est simple : elle comprend la fonction rénale, le dosage plasmatique de lithium, la TSH, la calcémie et la PTH. À la lumière de ces données récentes, les cliniciens doivent privilégier le choix du lithium en première intention chez les patients bipolaires, que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec d'autres thymorégulateurs. En effet, le risque iatrogénique grave lié au lithium est extrêmement faible. Ce risque doit être mis en balance avec le risque suicidaire considérable dans cette maladie – environ un patient bipolaire sur dix meurt par suicide. Dans ce contexte, la diminution de prescription de lithium constitue une perte de chance avérée pour un nombre important de patients bipolaires.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

In the past twenty years, lithium was gradually less considered as a first choice option in the treatment of bipolar disorders, while clinicians tended to favor anticonvulsants or atypical antipsychotics. However, recent meta-analysis showed that lithium remains the “gold standard” in treating bipolar disorder. First of all, lithium has proven a superior efficacy as compared to other mood stabilizers, including a strong reduction of suicide conducts. Moreover, the benefit-risk ratio of lithium is higher than other mood stabilizers, especially in terms of overall reduction in all-cause of mortality in bipolar patients. Otherwise, the risk of ESRD was significantly overestimated in older studies; recent data have shown an extremely low prevalence over 20 to 30 years of exposure to lithium, generally in patients overdosed, poorly monitored and often with other factors of renal vulnerability. Monitoring of treatment is easy: Renal function, plasmatic lithium, thyroid and para-thyroid monitoring. The serious iatrogenic risk of lithium is low; in light of current scientific data, the non-prescription of lithium in bipolar patients, especially those with a high suicide risk, may be considered as a medical malpractice. In conclusion, clinicians should favorise the choice of lithium as a first-line option in the treatment of bipolar patients, either as monotherapy or in combination with other mood stabilizers.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

Bipolar disorder
Dosage
Efficiency
Lithium citrate
Monitoring of treatment
Side effect
Therapeutic benefit

Adresse e-mail : davidgourion@yahoo.fr

1. Introduction

Les progrès de l'innovation thérapeutique des vingt dernières années dans le domaine des nouveaux traitements des troubles bipolaires sont réels, mais ne remettent pas en cause l'efficacité incontestable du lithium. Les antipsychotiques atypiques sont surtout efficaces dans le traitement de la manie aiguë ; leur efficacité dans le traitement de la dépression est variable, à l'exception de la quétiapine qui a fait la preuve de son efficacité. Or, le lithium est la molécule ayant le meilleur niveau de preuve pour la prévention des rechutes à long terme ; le niveau de preuve pour les anticonvulsivants tels que le divalproex et la lamotrigine est moins robuste. Il y a par ailleurs un certain degré d'incertitude quant aux avantages et aux inconvénients à long terme des antipsychotiques atypiques. L'avènement de ces nouveaux thymorégulateurs et l'impact marketing majeur qu'a généré leur commercialisation a conduit à une diminution drastique de la prescription de lithium au cours des vingt dernières années. Certes, des progrès substantiels ont été accomplis avec l'élargissement de l'arsenal pharmacologique utilisé dans les troubles bipolaires, mais le lithium tient, plus que jamais, du fait de son profil d'efficacité et de son effet spécifique sur les conduites suicidaires, une place centrale. Le but de cet article didactique est de contribuer à une meilleure information sur le rôle et l'importance du lithium dans le traitement des troubles bipolaires.

2. Le lithium est-il efficace ?

Une première méta-analyse de référence [6], reprenant cinq essais contrôlés randomisés (770 participants), confirmait l'efficacité du lithium dans la prévention globale des rechutes bipolaires. Mais l'effet protecteur du lithium sur les rechutes dépressives était nettement moins robuste. Ce dernier point était confirmé par une autre méta-analyse [18] : le lithium ne se différencie pas du placebo dans la prévention de la dépression bipolaire, à l'instar de la plupart des autres thymorégulateurs (valproate, etc.). Seules la quétiapine en monothérapie (cinq essais) et la combinaison olanzapine-fluoxétine (un essai) montraient une supériorité face au placebo dans la dépression bipolaire.

Une seconde méta-analyse de référence de la prévention globale de la rechute [17] suggérait l'importance de la combinaison du lithium ou du valproate en combinaison avec la quétiapine. Elle reprenait les essais cliniques contrôlés avec comme critère de jugement principal le risque relatif de rechute pour les patients en rémission après au moins six mois de traitement (5364 patients). Aucune monothérapie n'était associée à une diminution significative à la fois du risque de rechute dépressive et de rechute maniaque. En revanche, les traitements combinés, lithium + quétiapine ou valproate + quétiapine étaient associées à un risque significativement réduit par rapport au comparateur (placebo + lithium / valproate).

L'importante étude BALANCE [8] montrait que le lithium en monothérapie est plus efficace pour prévenir les rechutes bipolaires sur un suivi de deux ans, quel que soit le niveau de sévérité de la maladie, que le valproate en monothérapie (la différence entre lithium + valproate versus lithium en monothérapie étant par ailleurs non significative).

En ce qui concerne la prévention du suicide, préoccupation première du clinicien, une méta-analyse de référence montre, au travers de l'analyse de 48 essais contrôlés randomisés (6674 participants) que le lithium réduit de près de 90 % le nombre de suicides (odds ratio comparé au placebo : 0,13, intervalle de confiance de 0,03 à 0,66) et de 60 % les décès de toutes causes confondues (0,38, IC de 0,15 à 0,95). On observait un effet similaire dans la dépression unipolaire (suicide OR : 0,36, IC de 0,13 à 0,98 ; nombre total de

décès OR : 0,13, IC de 0,02 à 0,76). Lorsque le lithium était comparé à d'autres psychotropes, il se montrait plus efficace avec une taille d'effet variable en fonction des molécules.

La question de l'efficacité majeure du lithium, connue depuis soixante ans, est clairement réaffirmée par ces nouvelles données. Si son efficacité en monothérapie dans la prévention de la dépression bipolaire est limitée, son effet sur la réduction drastique du taux de suicide est d'une importance cruciale dans un trouble caractérisé par l'une des plus fortes incidences de décès prématurés en psychiatrie.

3. Le lithium est-il dangereux ?

Comme nous l'avons vu, l'utilisation de lithium dans le traitement du trouble bipolaire a considérablement diminué, en partie à cause de la commercialisation de nouveaux traitements, et aussi en raison des risques perçus liés à son utilisation, en particulier les effets sur la fonction rénale et endocrinienne (thyroïde, parathyroïde, prise de poids), les tremblements et l'éventualité d'une tératogénéité.

Dans un article de référence récemment paru dans le *Lancet*, McKnight et al. [12] ont proposé une quantification méta-analytique systématique des risques potentiels liés au lithium. L'étude a adopté une approche hiérarchique pragmatique de l'évaluation des résultats de près de 400 articles, dont la presque totalité correspondent à des essais contrôlés randomisés. Les limites méthodologiques sont constituées par le fait que la plupart des études recensées étaient méthodologiquement faibles, certaines datant de plusieurs décennies et leur combinaison avec des données plus récentes était difficile [9]. Par ailleurs, en raison de l'absence d'informations clés, telles que le moment d'apparition des effets secondaires en ce qui concerne l'âge d'initiation, la durée d'exposition au lithium, les concentrations plasmatiques obtenues avec divers schémas posologiques [9]. Ainsi, la synthèse des résultats est loin d'être idéale, mais malgré ces limites, les auteurs parviennent à identifier des résultats cruciaux sur les effets indésirables de la lithiothérapie.

3.1. Effets rénaux

Les effets rénaux du lithium sont les plus préoccupants pour les cliniciens et les patients [16]. Pourtant, un grand nombre de cliniciens sont mal informés sur le fait que les données les plus récentes et les études de bonne qualité montrent que ce risque a été largement surévalué par le passé et à cet égard l'analyse récente la plus vaste est la plus rassurante en ce que, même avec l'utilisation de lithium à long terme (20–30 ans et plus), le risque de toxicité rénale sévère, en particulier au stade terminal de l'insuffisance rénale, est relativement faible (0,53 % par rapport à 0,2 % dans la population générale [4]). En revanche, les atteintes rénales chroniques légères (six points de baisse du débit de filtration glomérulaire en moyenne [12]) sont plus fréquentes, et sont principalement liées à l'âge. À ce stade, des mesures simples permettent de préserver la fonction rénale : surveillance trimestrielle de la fonction rénale et de la lithiémie érythrocytaire en visant la fourchette basse (0,4–0,6 mEq de lithiémie plasmatique et 0,2–0,3 de lithiémie érythrocyte), règles hygiéno-diététiques (éviter une trop grande quantité de protéines dans l'alimentation, bonne hydratation – eau de Vichy) et, bien entendu, éviction systématique des AINS et des salidiurétiques. Un suivi spécialisé par un néphrologue (consultation bi-annuelle) est à recommander. Par ailleurs, seule une faible proportion de ce groupe de patients débutant une insuffisance rénale (2 % environ) évoluera à terme vers une insuffisance rénale terminale justifiant d'une dialyse ou d'une greffe de rein [4]. Lorsque le débit de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/312448>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/312448>

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