

	Mai 2014 - Vol. 172 - N° 3 - p. 155-244 - ISSN 0003-4487
<h1>Annales Médico Psychologiques</h1>	
REVUE PSYCHIATRIQUE fondée en 1843 par J. Baillarger	BULLETIN OFFICIEL DE LA SOCIÉTÉ MÉDICO-PSYCHOLOGIQUE ASSOCIATION RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE
ÉDITORIAL	
Le lithium : un élément du sang bleu ? Gis S. Mann	155
SOCIÉTÉ MÉDICO-PSYCHOLOGIQUE : SÉANCE DE LUNDI 17 OCTOBRE 2013	
SÉANCE SOLENNELLE COMMÉMORANT LES 170 ANS DES ANNALES MÉDICO-PSYCHOLOGIQUES : LE LITHIUM HIER, AUJOURD'HUI, DEMAIN	
Célébration du 170 ^e anniversaire de la naissance des Annales Médico-Psychologiques. Allocution d'ouverture par la présidente, le professeur Éveline Pevzner-Apelég Éveline Pevzner-Apelég	
COMMUNICATIONS	
Introduction de la séance solennelle commémorant les 170 ans des Annales Médico-Psychologiques. Le lithium hier, aujourd'hui, demain Marc Masson	
L'histoire de l'usage du lithium en psychiatrie Georges E. Berrios	164
Le lithium depuis 1960 Marc Louis Bourgeois	170
Indications curative et préventive dans le trouble bipolaire William Pflüger	173
Aux côtés du lithium : des recommandations professionnelles sur la prise en charge du trouble bipolaire Ludovic Serhaty, Pierre-Michel Llorca	177
Les indications actuelles du lithium : la prévention du risque suicidaire Philippe Courret, Sébastien Guillaume, Maud Sélénat, Emile Olié	182
Le lithium dans la dépression unipolaire Frédéric Rattiner	186
Lithium : de nouvelles perspectives thérapeutiques ? Adeline Gaillard	189
Imagerie cérébrale et lithium Christophe Berron, Josselin Rouvenot	192
Concluser : un consortium concernant les mécanismes d'action génétique de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire Uta Hellmich, Thomas G. Schulz	197
Variabilité de la réponse au lithium Franck Bellivier	199
Pourquoi et comment prescrire du lithium en 2014 ? David Gourdon	202
Le lithium : microthérapie ou association Antoine Der Cui	207
Profil toxique du lithium : revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats Mara Adida, Rebecca F. McKnight, Katie Budge, Sarah Shotton, Guy M. Goodwin, John R. Geddes	212
Traitement par lithium dans le trouble bipolaire du sujet jeune Vanessa Mihalek, Angèle Consol, Marie Raffin, David Cohen	219
Le lithium et la grossesse Anne-Laure Sutter-Dallay	229
Le lithium chez le sujet bipolaire âgé Frédéric Lirmont	234
Conclusion Ame Fagot-Largeault	238
ANALYSE DE LIVRES	241

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication

Indications curative et préventive dans le trouble bipolaire

Curative and preventive indications in bipolar disorder



William Pitchot

Service de psychiatrie, CHU de Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le 13 mars 2014

Mots clés :
Bénéfice thérapeutique
Dépression
Épisode maniaque
Sel de lithium
Trouble bipolaire

Keywords:
Bipolar disorder
Depression
Lithium citrate
Maniac episode
Therapeutic benefit

RÉSUMÉ

L'efficacité du lithium dans la prise en charge du trouble bipolaire est largement reconnue depuis de nombreuses années. Il est toujours proposé comme traitement de première intention par la plupart des sociétés scientifiques à travers leurs recommandations thérapeutiques (« guidelines »). Le lithium est indiqué dans le traitement aigu de la crise maniaque, dans le traitement de l'épisode dépressif et dans la prévention des récurrences maniaque et dépressive. Les preuves scientifiques sont particulièrement solides pour le traitement de la manie et la prévention des récurrences. Les données d'efficacité dans le traitement aigu de la dépression sont moins convaincantes. Le but de cet article est de faire le point sur les données scientifiques démontrant l'intérêt du lithium dans la prise en charge du trouble bipolaire.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objectives. – The efficacy of lithium in bipolar disorder is widely accepted for many years. It is still considered as the gold standard in most international guidelines. Lithium is indicated in the treatment of mania, of depressive episodes and in the prevention of mania and depression. The objective of this paper is to focus on scientific data supporting the interest of lithium in the management of bipolar disorder. **Methods.** – A Medline search of papers published between 1950 and 2013 and focusing on the efficacy of lithium in bipolar disorder was performed. The content of this paper was mainly based on the most recent studies comparing lithium to placebo and to new drugs potentially effective in the treatment of bipolar disorder.

Results. – This review shows that the evidence is strong in the treatment of mania and in the prevention of recurrences. The results in the treatment of depression are more conflicting. Some studies suggested both positive and negative predictors of response to lithium in the treatment of mania. The serum-lithium level associated with an optimal preventive effect against manic and depressive recurrence is probably between 0,6 and 0,8 mEq/L.

Conclusion. – Today, there is no doubt about the efficacy of lithium in the treatment of mania and in the prevention of mania and depression.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'efficacité du lithium dans la prise en charge du trouble bipolaire est largement reconnue depuis de nombreuses années. Il est toujours proposé comme traitement de première intention par la plupart des sociétés scientifiques à travers leurs recommandations thérapeutiques (guidelines). Le lithium est indiqué dans le traitement aigu de la crise maniaque, dans le traitement de l'épisode dépressif et dans la prévention des récurrences maniaque et dépressive. Les preuves scientifiques sont particulièrement solides

pour le traitement de la manie et la prévention des récurrences. Les données d'efficacité dans le traitement aigu de la dépression sont moins convaincantes.

À côté des données scientifiques, le clinicien reste extrêmement fidèle au lithium dans la prise en charge du patient bipolaire [13]. En effet, malgré la commercialisation d'alternatives comme les antipsychotiques atypiques et la promotion qui y est classiquement associée, le taux de prescription de lithium au cours des dix dernières années est resté très stable. Son efficacité à long terme explique en partie sa popularité. En effet, le lithium possède aussi des effets potentiels particulièrement intéressants dans le traitement du trouble bipolaire comme une activité anti-agressive et surtout une action anti-suicidaire.

Adresse e-mail : wpitchot@chu.ulg.ac.be

Tableau 1

Études randomisées et contrôlées par placebo évaluant l'efficacité du lithium dans la manie aiguë.

Études	Comparateurs	Durée	Mesures	Critères	Résultats	
Bowden et al., en 1994	Li Placebo Valproate	35 73 68	21 j	MRS	Diminution du score $\geq 50\%$	Li > Pla
Bowden et al., en 2005	Li Placebo Quétiapine	98 97 107	84 j	YMRS	Diminution du score	Li > Pla
Kushner et al., en 2006	Li Placebo Topir. 200 mg Topir. 400 mg	113 111 107 107	21 j	YMRS	Diminution du score	Li > Pla
Kushner et al., en 2006	Li Placebo Topiramate	114 112 115	21 j	YMRS	Diminution du score	Li > Pla
Keck et al., en 2009	Li Placebo Aripiprazole	160 165 155	21 j	YMRS	Diminution du score	Li > Pla

YMRS : Young Mania Rating Scale ; MRS : Mania Rating Scale.

Le but de cet article est de faire le point sur les données scientifiques démontrant l'intérêt du lithium dans la prise en charge du trouble bipolaire.

2. Effet anti-maniaque du lithium

Entre 1954 et 1971, l'efficacité anti-maniaque du lithium a été confirmée dans quatre études contrôlées par placebo [6]. Plusieurs études randomisées et contrôlées utilisant la chlorpromazine ou l'halopéridol comme médicaments de référence ont été réalisées entre 1970 et 1980 [11]. La plupart de ces études ont montré que le lithium était au moins aussi efficace que le comparateur dans le traitement de la manie après une période d'évaluation de trois semaines. Cependant, les études cliniques réalisées à cette époque étaient assez peu abouties sur le plan méthodologique et donc sujettes à critiques.

Les études cliniques réalisées à partir du début des années 1990 sur les nouvelles médications potentiellement anti-maniaques comme les antipsychotiques atypiques ont choisi le lithium comme comparateur actif (Tableau 1) [7]. Ces études ont ainsi fourni de nouvelles preuves de l'efficacité du lithium dans le traitement de l'épisode maniaque. Une des plus grosses études randomisées et en double insu comparant le lithium au placebo dans le traitement aigu de la manie a été réalisée en 1994 [1]. En fait, l'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du valproate dans la manie aiguë en incluant un groupe traité par placebo et un groupe traité par lithium comme contrôles. En outre, les conditions méthodologiques étaient plutôt défavorables au lithium, environ 50 % des patients inclus ayant des antécédents de mauvaise réponse au lithium. Les taux de réponse (une amélioration d'au moins 50 % sur la Mania Rating Scale [MRS] dérivée du SADS [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia]) pour le lithium, le valproate et le placebo étaient respectivement de 49 %, 48 % et 25 % à la fin d'un suivi de trois semaines. Le nombre de sujets à traiter (NST ou NNT) était de cinq pour le lithium. Une analyse complémentaire des résultats de cette étude a montré que les patients présentant des symptômes maniaques typiques répondaient mieux au lithium qu'au valproate alors que ceux souffrant de symptômes mixtes évoluaient mieux sous valproate [2,18]. Une autre analyse a également mis en évidence une moins bonne réponse au lithium chez les patients ayant présenté plus de dix épisodes maniaques ou dépressifs [19]. Le lithium est aussi apparu supérieur au placebo dans une étude évaluant l'efficacité de

la quétiapine [3], dans deux études investiguant l'action anti-maniaque du topiramate [10] et dans une étude avec l'aripiprazole [9]. En 2007, dans une méta-analyse, le nombre de patients à traiter était de six [17]. Dans la méta-analyse multitraitements de Cipriani portant sur 68 essais cliniques randomisés et 13 produits, l'halopéridol est apparu avoir la plus grande efficacité. Notamment, l'halopéridol était significativement plus efficace que le lithium [4].

Souvent le lithium est considéré comme ayant un délai d'action un peu plus long que les antipsychotiques. Pourtant, dans les grandes études valproate et quétiapine, le lithium était associé à une rapidité d'action équivalente aux comparateurs.

La dose nécessaire pour obtenir un effet anti-maniaque est souvent plus élevée que dans la prévention des récurrences.

Les données scientifiques ainsi que l'expérience clinique ont permis la mise en évidence des facteurs associés à une mauvaise réponse au lithium et d'autres prédictifs d'une bonne réponse (Tableau 2) [7].

3. Effet antidépresseur du lithium

Dans les recommandations internationales, le lithium est souvent mis à l'avant-plan dans le traitement de la dépression bipolaire. Huit études randomisées et contrôlées par placebo sur neuf ont montré l'efficacité du lithium dans le traitement de l'épisode aigu de dépression bipolaire [22]. Cependant, ces études déjà anciennes sont méthodologiquement assez critiquables.

Tableau 2

Facteurs prédictifs de réponse au lithium en phase maniaque [7].

<i>Facteurs prédictifs d'une efficacité anti-maniaque</i>
Bonne réponse au lithium lors d'un épisode maniaque antérieur
Épisode maniaque « classique » (euphorique)
Nombre limité d'épisodes antérieurs
Absence de cycles rapides
Pas de comorbidité de type abus de substances
État maniaque d'intensité modérée
Séquences des épisodes : manie-dépression-euthymie

<i>Facteurs prédictifs de réponse partielle ou non-réponse au lithium</i>
Manie dysphorique ou état mixte
Cycles rapides
Abus de substances
Âge de début tardif des épisodes maniaques
État maniaque secondaire à une cause organique
Séquence des épisodes : dépression-manie-euthymie

En outre, des études plus récentes n'ont pas démontré une efficacité significativement plus importante du lithium par rapport au placebo [21]. L'explication classiquement avancée pour justifier ces résultats négatifs est l'utilisation de doses de lithium associées à un taux sanguin trop bas. En effet, les premières études réalisées sur l'effet antidépresseur de lithium en monothérapie dans la dépression bipolaire recommandaient des doses sériques supérieures à 1,2 mEq/L. Un tel dosage est évidemment susceptible de poser de réels problèmes de tolérance. Par ailleurs, un délai d'action généralement long (entre trois et cinq semaines) limite aussi l'intérêt du lithium dans le traitement de l'épisode de dépression bipolaire.

Une évolution à cycles rapides serait un facteur de mauvaise réponse au lithium.

4. Effet préventif du lithium

Plusieurs études contrôlées par placebo ont montré l'intérêt du lithium en monothérapie dans la prévention des récives maniaques ou dépressives. Le lithium est d'ailleurs toujours considéré dans les recommandations internationales comme le traitement de première intention dans la prise en charge à long terme du trouble bipolaire. L'importance du lithium a été bien mise en évidence dans une méta-analyse et revue systématique portant sur cinq études randomisées et contrôlées ($n = 770$) comparant le lithium au placebo dans la prévention des récives [5]. En effet, le lithium contribuait à réduire le risque de rechute dans le trouble bipolaire. L'effet préventif était clair pour les épisodes maniaques, mais équivoque pour les épisodes dépressifs.

La réponse aux effets prophylactiques du lithium serait un trait familial [8]. En général, un patient ayant déjà répondu au lithium dans le passé répondra à nouveau. En revanche, le lithium pourrait être moins efficace chez les patients bipolaires ayant eu de nombreux épisodes symptomatiques ou présentant une comorbidité de type abus de substance. Chez certains patients et particulièrement chez ceux avec des antécédents de plusieurs épisodes maniaques ou dépressifs, l'efficacité du lithium en monothérapie pourrait diminuer au cours d'une période allant de cinq à dix ans [12].

Un problème majeur qui est toujours l'objet d'une controverse dans la littérature scientifique est la dose de lithium la plus efficace et surtout le taux sanguin minimum pour obtenir un effet de prévention des récives maniaques et dépressives. En 2008, une revue de cinq études randomisées et contrôlées a permis de conclure que la dose minimum efficace de lithium dans le traitement à long terme était de 0,4 mmol/L avec une réponse optimale obtenue pour une dose permettant d'atteindre un taux sérique compris entre 0,6 et 0,75 mmol/L [15]. Dans une autre étude, un taux sérique de lithium inférieur à 0,6 mEq/L était associé à une augmentation du risque de récive maniaque, mais pas dépressive [16]. Récemment, une étude a comparé l'efficacité du lithium à des taux thérapeutiques maintenus entre 0,6 et 1,2 mEq/L, des taux inférieurs à 0,6 mEq/L et le placebo. Il s'agit d'une analyse *post-hoc* d'une étude réalisée en double insu et comparant deux groupes de patients bipolaires qui avaient répondu à la quétiapine et qui étaient maintenus à long terme (104 semaines) soit sous lithium, soit sous placebo [20]. L'effet de prévention des récives maniaques ou dépressives était significativement plus important pour le groupe traité avec des taux sériques maintenus entre 0,6 et 1,2 mEq/L, comparé au groupe avec des taux inférieurs à 0,6 mEq/L et au groupe placebo [14].

5. Conclusion

Aujourd'hui, il n'existe plus aucun doute sur l'efficacité du lithium dans le traitement de la manie et dans la prévention des récives maniaques et dépressives. Des doutes subsistent

toutefois sur son efficacité dans le traitement de la dépression bipolaire. Il n'y a donc rien d'étonnant à ce que le lithium soit toujours considéré comme un élément majeur dans le traitement du trouble bipolaire.

Dans le traitement à long terme, on recommande en général le maintien d'une lithiémie située entre 0,6 et 0,8 mEq/L. Cependant, le traitement d'un épisode maniaque pourra nécessiter une lithiémie plus élevée aux environs de 1 mEq/L.

Si l'efficacité du lithium en monothérapie a été bien démontrée dans le traitement du trouble bipolaire, on observe quand même une absence de réponse dans environ 40 % des cas. L'efficacité est particulièrement limitée chez les patients bipolaires présentant une évolution à cycles rapides ou ayant des symptômes psychotiques. Dans les situations résistantes, le lithium pourra être associé à d'autres molécules comme un antipsychotique atypique.

La prescription du lithium doit toujours être envisagée en fonction de sa toxicité potentielle et de son profil d'effets secondaires.

Déclaration d'intérêts

Orateur pour Pfizer, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Eli Lilly, AstraZeneca, Wyeth, Bristol-Myers Squibb. Membre de comités consultatifs : Eli Lilly, Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, Servier, Bristol-Myers Squibb.

Financement : *unrestricted grant*: AstraZeneca.

Références

- [1] Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271:918–24.
- [2] Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *Expt Op Invest Drugs* 1995;10:661–71.
- [3] Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:111–21.
- [4] Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1306–15.
- [5] Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217–22.
- [6] Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990.
- [7] Grandjean EM, Aubry JM, Schaad N. Lithium. In: Aubry JM, Ferrero F, Schaad N, editors. *Psychopharmacologie des troubles bipolaires*, 7. Suisse: Médecine et Hygiène; 2013. p. 81–109.
- [8] Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002;63:932–47.
- [9] Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009;112:36–49.
- [10] Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2006;8:15–27.
- [11] Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:387–97.
- [12] Licht RW, Vestergaard P, Brodersen A. Long-term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up. *Bipolar Disord* 2008;10:79–86.
- [13] Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosc Ther* 2012;18:219–26.
- [14] Nolen WA, Weisler RH. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144). *Bipolar Disord* 2013;15:100–9.
- [15] Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G, Bowden C, Möller HJ, Bohus M, et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *J Affect Disord* 2009;115:466–70.
- [16] Severus WE, Lipkovich IA, Licht RW, Young AH, Greil W, Ketter T, et al. In search of optimal lithium levels and olanzapine doses in the long-term treatment of

- bipolar I disorder. A post-hoc analysis of the maintenance study by Tohen et al., 2005. *Eur Psychiatry* 2010;25:443–9.
- [17] Storoosum JG, Wohlfarth T, Schene A, Elferink A, van Zwieten BJ, van den Brink W. Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. *Bipolar Disord* 2007;9:793–8.
- [18] Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37–42.
- [19] Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1264–6.
- [20] Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 2011;72:1452–64.
- [21] Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71:150–62.
- [22] Zornberg GL, Pope HG. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:397–408.