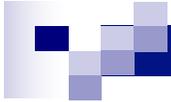


# Le paradoxe du lithium



## Indications et intérêts thérapeutiques

### **Trouble bipolaire (AMM / 'Gold standard')**

*Traitement épisode maniaque*

*Prévention des rechutes  
dépressives et maniaques*

***Trouble unipolaire réfractaire***

***Diminution du risque suicidaire***

***Ralentissement de la  
détérioration cognitive pour le  
trouble cognitif léger (MCI)***

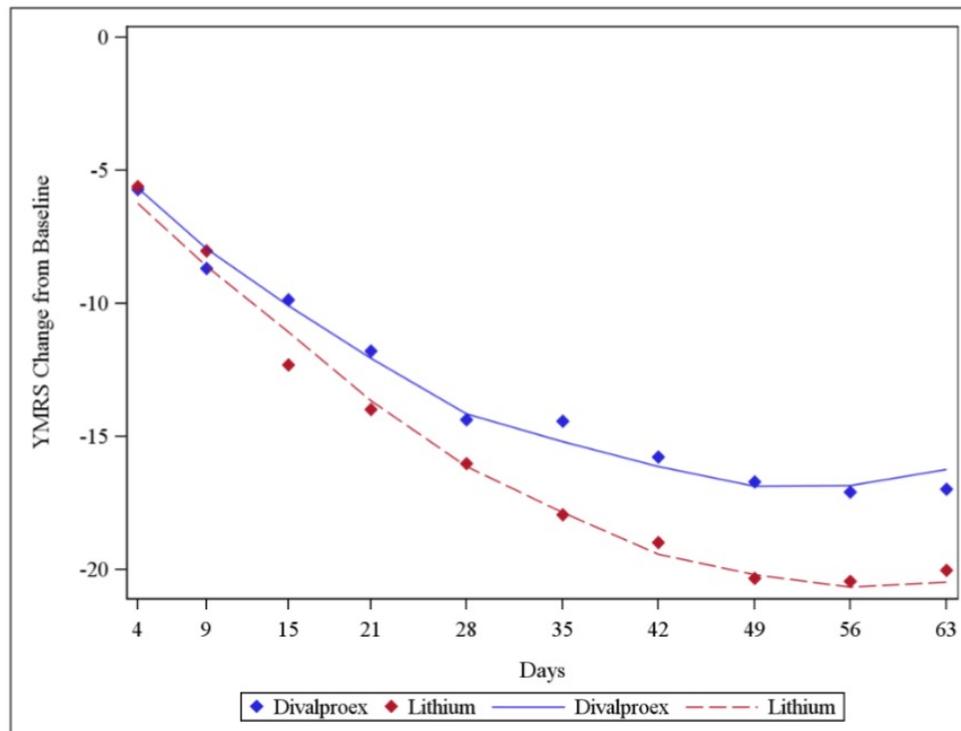


**Lithium** associé à un **bénéfice fonctionnel à long** terme  
(*versus* bénéfice symptomatique à court terme)

## Clinical recommendations

- Short-term symptomatic benefit should not be presumed to provide long-term disease-modifying benefits in psychiatry.
- Since most psychiatric drugs are symptomatic, they should be used mostly short-term rather than long-term, and at lower doses.
- Lithium and some mood stabilizers are distinguished from other psychiatric drugs because they are disease modifying, and should be used more frequently and consistently than in current practice.

## GERI-BD: A Randomized Double-Blind Controlled 9-week of Lithium and Divalproex in the Treatment of Mania in Older Patients ( $\geq 60y$ ) With Bipolar Disorder (N=224)



**Figure 2. YMRS Change from Baseline**  
Solid blue line and dashed red line show the Least Square Means (from mixed models) of YMRS Change from Day 0 for Divalproex and Lithium respectively. Blue and red diamonds represent average YMRS Change from Day 0 at different time points for Divalproex and Lithium respectively.

### **Efficacité :**

*Li > Divalproex*

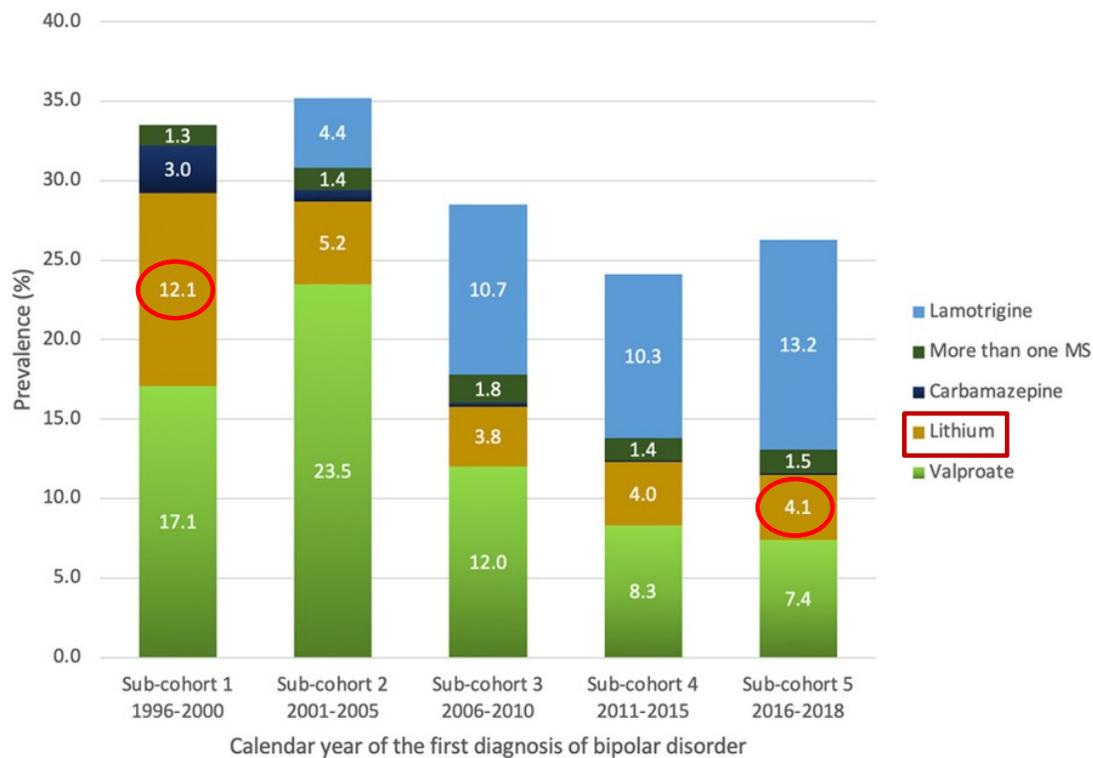
[changement du score de la YMRS à S9 :  
3,9; 97.5% IC=1,7 ; 6,1]

### **Tolérance :**

*Li = Divalproex*

[taux d'obtention de la concentration  
plasmatique cible + niveau de sédation]

## Lithium : une prescription en recul pour le trouble bipolaire



En Finlande (N=26 395) :

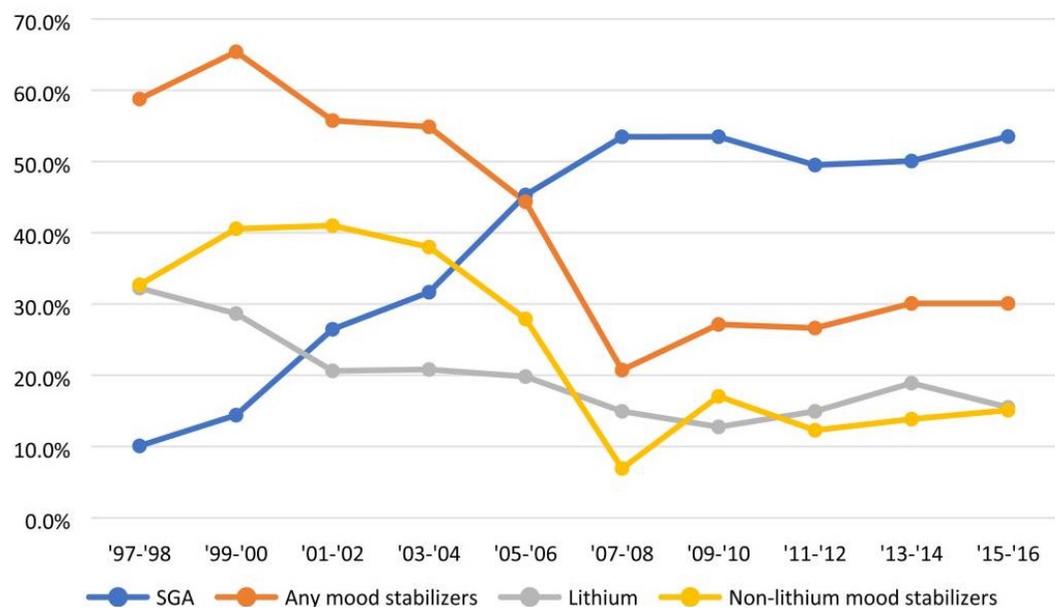
- **Prévalence globale :**

■ 12,1% (1996–2000) → 4,1% (2016–2018)

- **Prévalence dans les 3 mois du diagnostic :**

■ 5,9% à 6,5%

## Lithium : une prescription en recul pour le trouble bipolaire



Aux Etats-Unis (1997–2016 National Ambulatory Medical Care Surveys) :

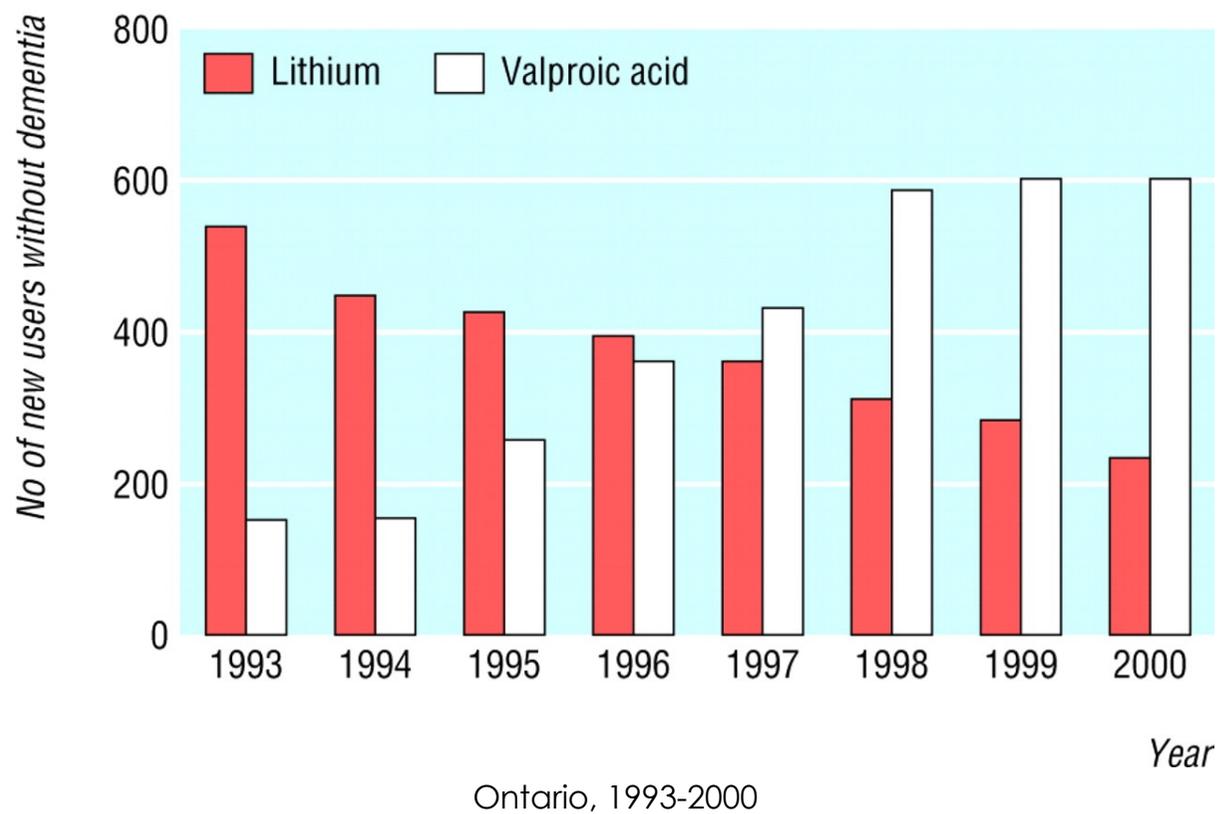
- **Prévalence du lithium :**

■ 30,4% (1997–2000) → 17,6% (2013–2016)

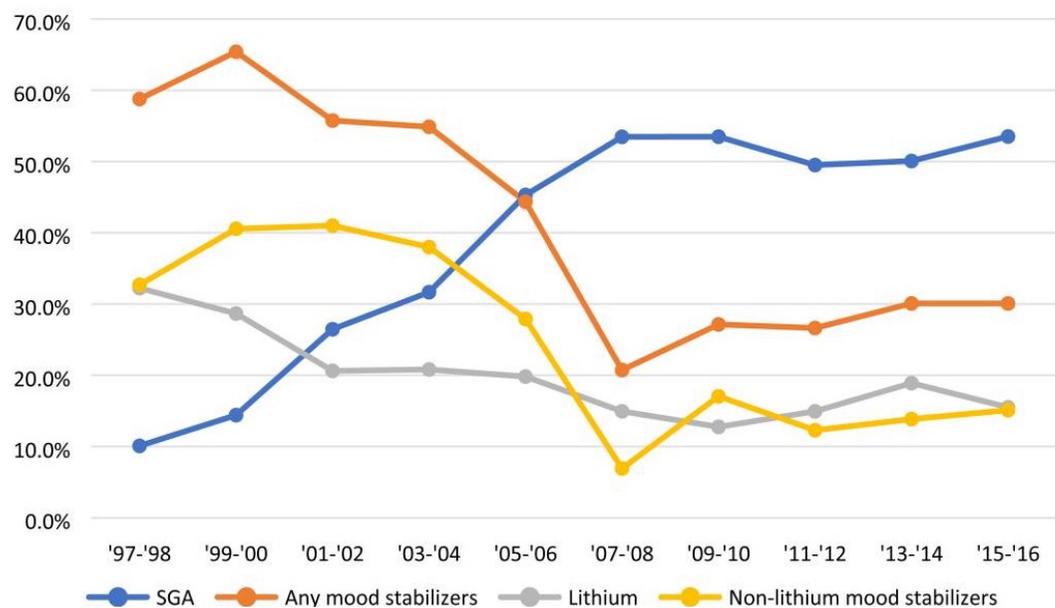
- **Prévalence des antipsychotiques atypiques :**

■ 10% (1997–2000) → >50% (2013–2016)

## Lithium : une prescription en recul pour le trouble bipolaire



## Lithium : une prescription en recul pour le trouble bipolaire



Aux Etats-Unis (1997–2016 National Ambulatory Medical Care Surveys) :

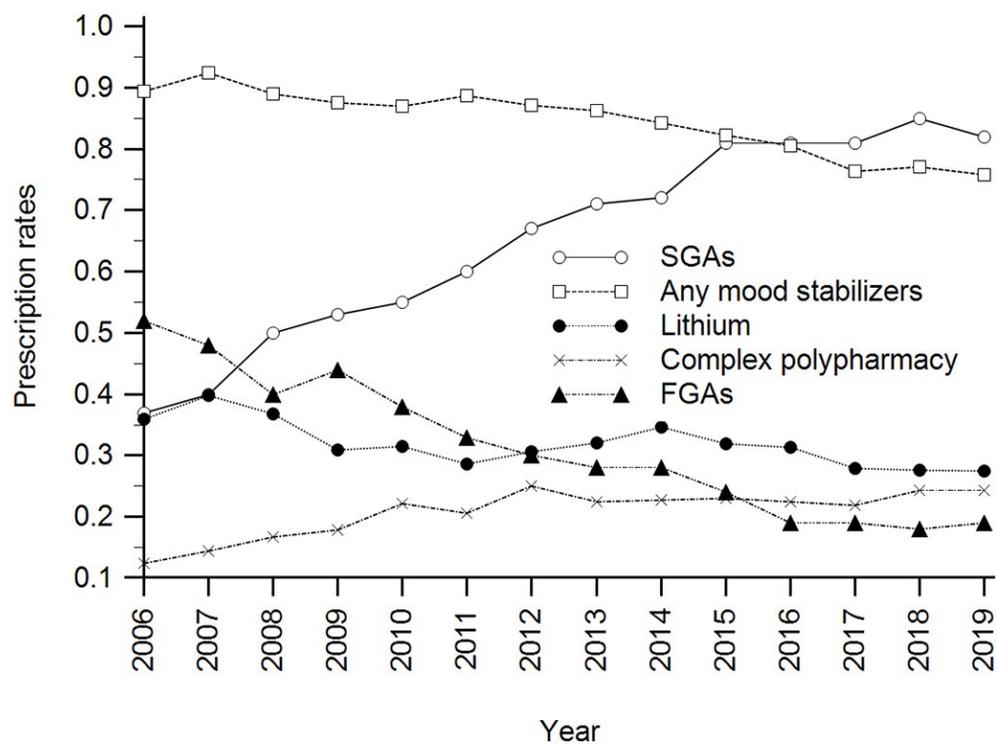
- **Prévalence du lithium :**

■ 30,4% (1997–2000) → 17,6% (2013–2016)

- **Prévalence des antipsychotiques atypiques :**

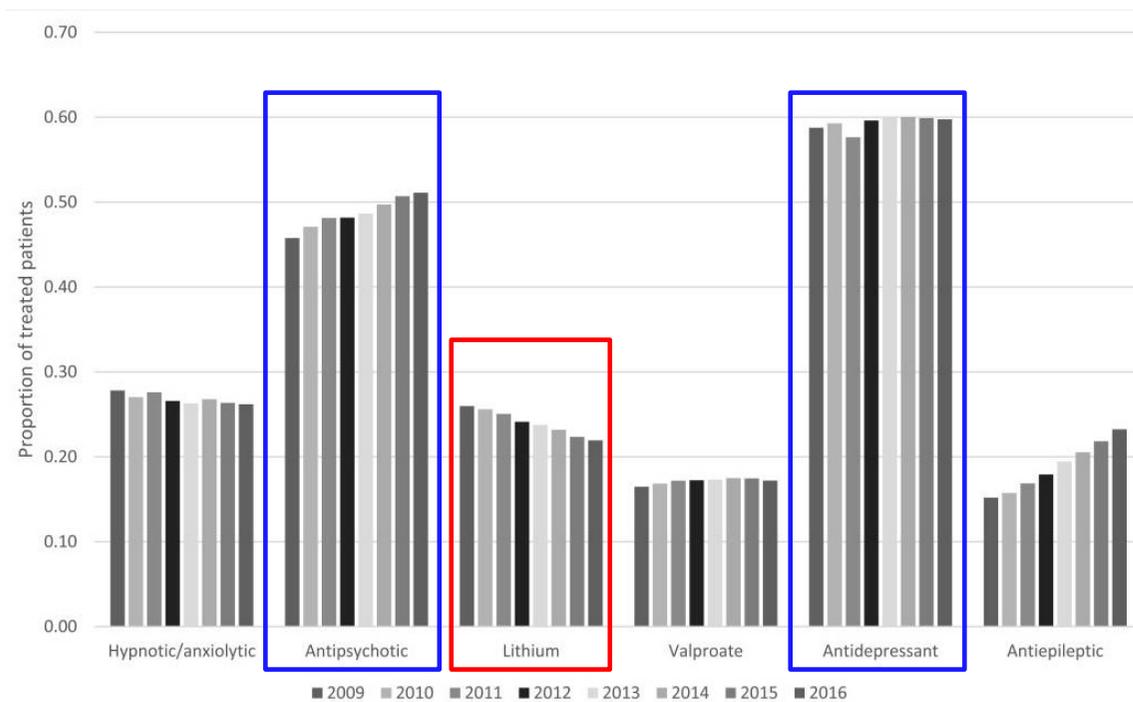
■ 10% (1997–2000) → >50% (2013–2016)

## Lithium : une prescription en recul pour le trouble bipolaire

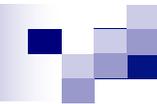


Taiwan, 2006-2019  
(N = 9 071 patients souffrant d'un trouble bipolaire dans 2 hôpitaux publiques)

## Lithium : une prescription en recul pour le trouble bipolaire



Ecosse, 2009-2016  
(N=23135 patients suivis  
pour un trouble bipolaire)



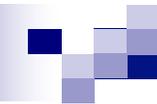
## Pourquoi ce recul ? Hypothèses...

### Antipsychotiques atypiques (SGAs)

- Surestimation efficacité et tolérance SGAs vs. lithium
- Idées souvent non documentées de moindre efficacité du lithium vs. SGAs sur certains phénotypes (e.g. caractéristiques mixtes)
- Crainte d'effets indésirables + marquée pour le lithium
- Plus grande facilité d'usage des SGAs
- Lithium = marge thérapeutique + étroite

**Diminution expérience clinique /  
formation à la prescription du lithium**

**Peu ou pas d'intérêts économiques  
à promouvoir le lithium**



# Profil de tolérance du lithium

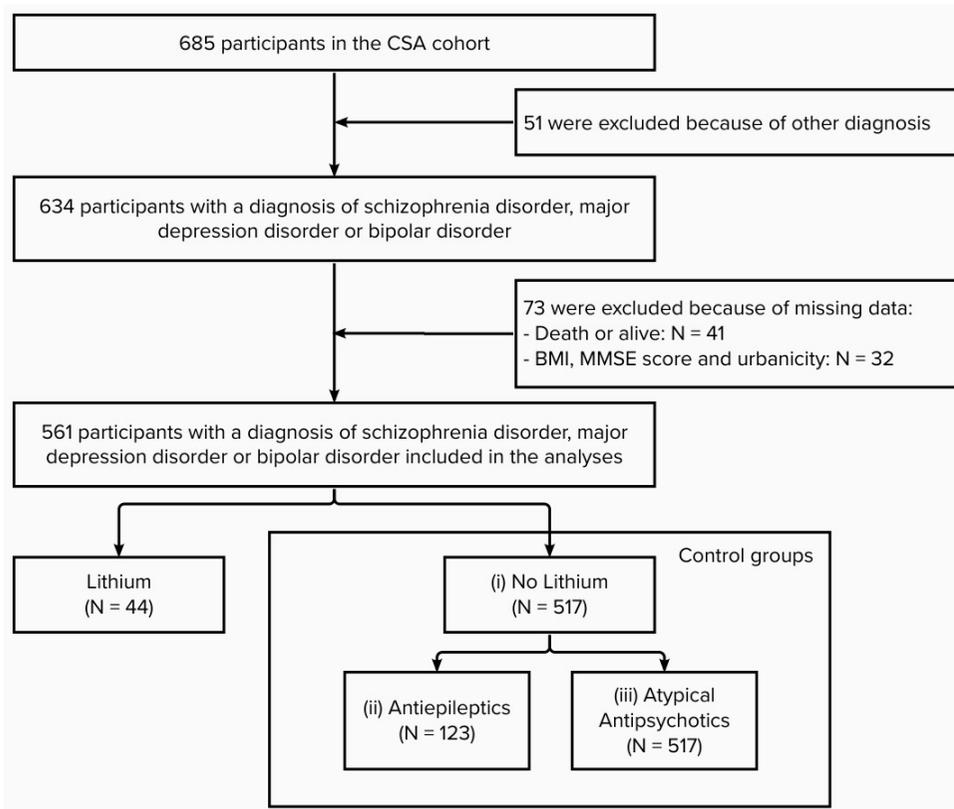
---

## Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis

*Rebecca F McKnight, Marc Adida, Katie Budge, Sarah Stockton, Guy M Goodwin, John R Geddes*

**Interpretation** Lithium is associated with increased risk of reduced urinary concentrating ability, hypothyroidism, hyperparathyroidism, and weight gain. There is little evidence for a clinically significant reduction in renal function in most patients, and the risk of end-stage renal failure is low. The risk of congenital malformations is uncertain; the balance of risks should be considered before lithium is withdrawn during pregnancy. Because of the consistent finding of a high prevalence of hyperparathyroidism, calcium concentrations should be checked before and during treatment.

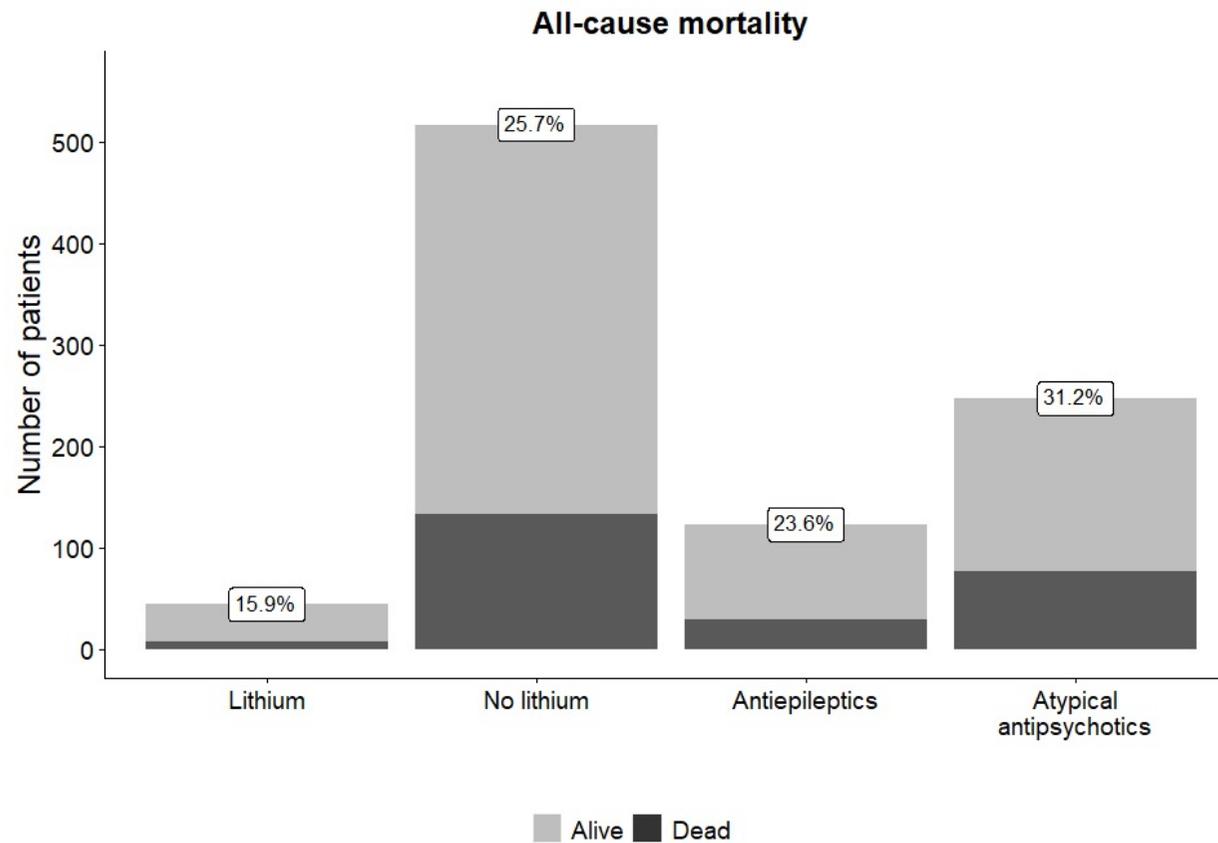
# Lithium et mortalité : résultats de la cohorte prospective CSA



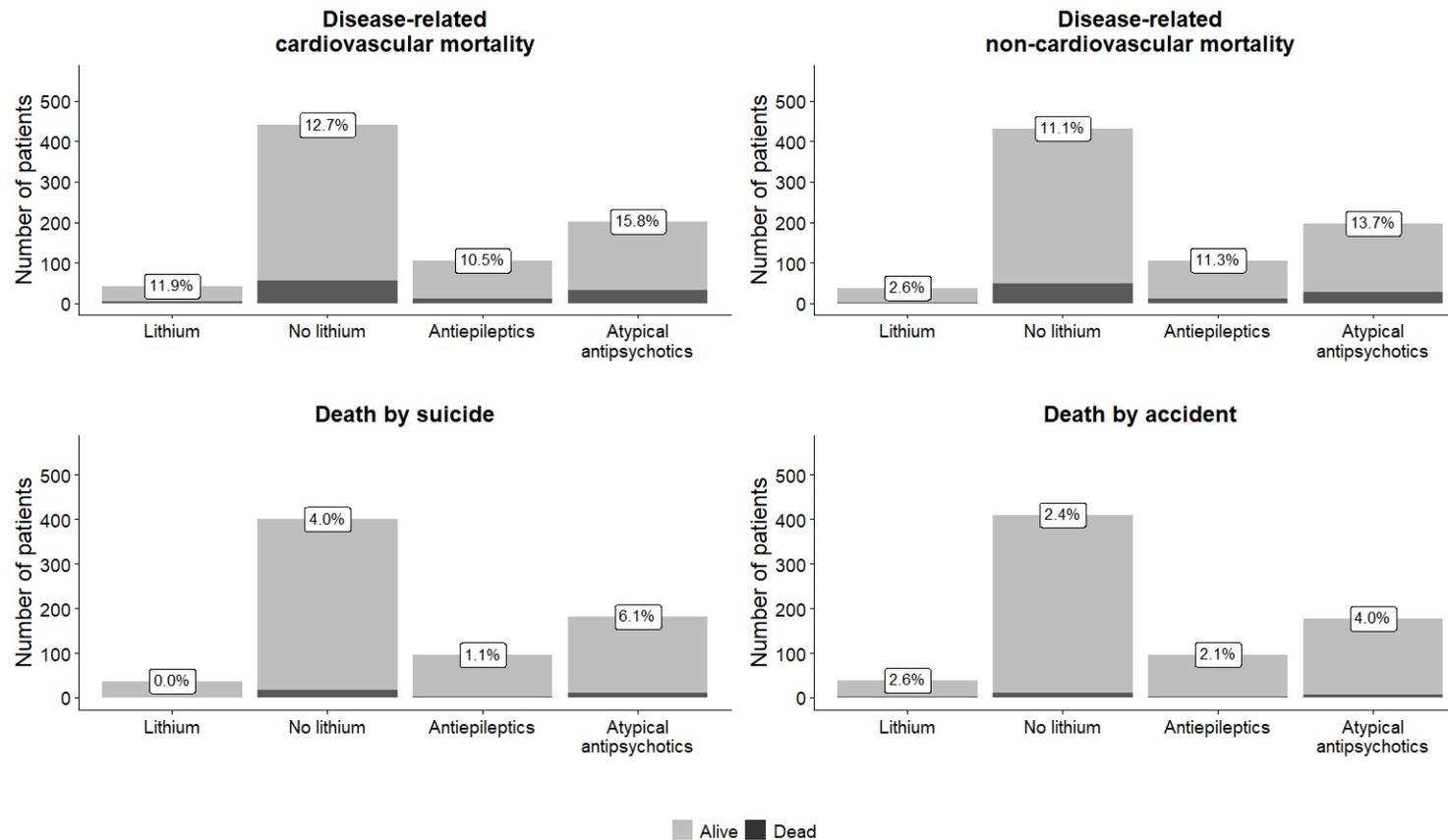
Prescription de **lithium** significativement associée à :

- **Moindre intensité de dépression (CESD)**
- **Moindre gravité clinique globale perçue (CGI)**
- **Moindre utilisation de benzodiazépines**
- Sans augmentation des comorbidités médicales, sauf hypothyroïdie

# Lithium et mortalité : résultats de la cohorte prospective CSA

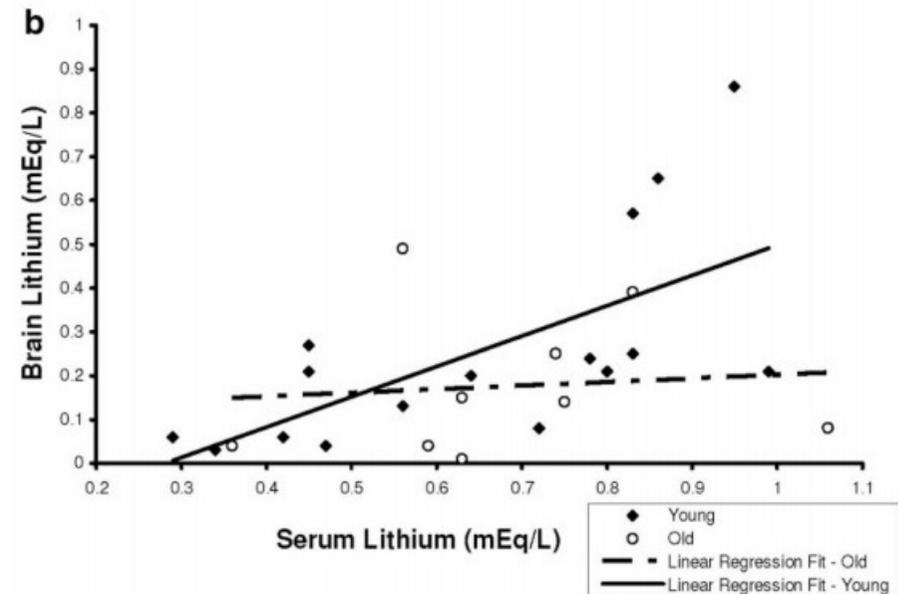


# Lithium et mortalité : résultats de la cohorte prospective CSA



## Lithium chez le sujet âgé : réduire les risques...

- Forme **LP**
- Lithium plasmatique cible : **0,4-0,8 mEq/L**
- **Recherche des signes cliniques de surdosage :** tremblements des extrémités, apathie, somnolence, dysarthrie, ataxie, nystagmus, hyperréflexie, état confusionnel, convulsions, polyurie, insuffisance rénale aiguë, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, modification ECG (inversion de l'onde T, sous-décalage du ST, allongement de l'intervalle QT)
- **Perte de corrélation lithium plasmatique / cérébral** chez les >50 ans



### Linear Regression of Brain Versus Serum Lithium Levels

Notes: [a] Brain and serum lithium levels in adults (age 20 – 85 years). Brain lithium levels correlated with serum levels in an overall analysis ( $r_p = 0.46$ ,  $p < 0.02$ ,  $n = 26$ ). [b] Brain and serum lithium levels in adults (age 20 – 85 years). Brain lithium levels correlated with serum levels in the young subjects (<50 years) ( $r_p = 0.65$ ,  $p < 0.006$ ,  $n = 16$ ), but was not present for the older subjects (50 – 85 years) ( $r_p = 0.11$ ,  $p < 0.76$ ,  $n = 10$ ). The difference in the slopes shown is not significant ( $t_{[22]} = 1.19$ ,  $p = 0.25$ ,  $n = 26$ ).

# Le paradoxe du Lithium

*“Alors même que les preuves de l'efficacité du lithium se multiplient, sa prescription diminue”*

- Le paradoxe du lithium :
  - ↓ prescription du **lithium** dans le monde au profit des antipsychotiques atypiques
  - **Malgré démonstration d'efficacité clinique sur le plan fonctionnel au long cours + bénéfiques** en termes **cognitifs** et de **risque suicidaire** de + en + documentés
  - Et **profil de tolérance au moins non inférieur** aux autres classes pharmacologiques (hors surdosage), y compris mortalité
- **Incongruité** recommandations vs. pratique clinique
- **Renverser la tendance** :
  - Meilleure diffusion des données
  - RCTs s'intéressant aux critères fonctionnels avec longue période d'observation
  - Travail avec les agences du médicament sur le repositionnement

# Le paradoxe du lithium