

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 105

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Psychiatrie

par

Bulteau Samuel

né le 02 mai 1982

Présentée et soutenue publiquement le *Vendredi 21 octobre 2011*

PLACE ACTUELLE DES SELS DE LITHIUM EN PSYCHIATRIE

Evaluation rétrospective des modalités d'utilisation et de surveillance biologique
du lithium chez 97 sujets suivis au CHU de Nantes

Président et Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vanelle

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

TABLE DES MATIERES :

ABREVIATIONS	5
CONTEXTE.....	7
1. Les troubles de l'humeur.....	7
1.1. Quelques définitions	7
Le trouble bipolaire	7
Le trouble schizo-affectif	8
Les épisodes dépressifs	9
Le trouble dépressif récurrent.....	9
1.2. Difficulté du diagnostic	9
1.3 Epidémiologie.....	9
1.4. Retentissement.....	10
2. Le lithium	10
2.1. Historique	10
2.2. Formes pharmacologiques et caractéristiques pharmacodynamiques	10
2.3. Bilan préthérapeutique.....	11
2.3.1. bilan biologique initial	11
2.3.2. contre-indications absolues	11
2.3.3. contre-indications relatives (risque d'élévation de la lithiémie)	11
2.4. Introduction du traitement	11
2.4.1. Information initiale.....	11
2.4.2. Modalités pratiques	12
2.5. Mécanismes d'action thérapeutique	12
2.5.1. Anomalies de neurotransmission.....	12
2.5.2. Transduction altérée des signaux intra-cellulaires	12
2.5.3. Expression génique	13
2.5.4. Dommage neuronal chronique	14
2.6. Propriétés remarquables.....	16
2.6.1. Effet anti-suicide et anti-agressif.....	16
2.6.2. Effet neuroprotecteur.....	17
2.7. Effets indésirables.....	20
2.7.1. Effets secondaires neurologiques	20
2.7.2. Cardiaque	21
2.7.3. Tératogénicité, Foetotoxicité.....	22
2.7.4. Dermatologiques	22
2.7.5. Hématologiques.....	22
2.7.6. Musculo-squelettiques.....	22
2.7.7. Troubles digestifs	22
2.7.8. Prise de poids	22
2.7.9. Diminution de la libido	23
2.7.10 Ophtalmologiques	23
2.8. Surdosage en lithium.	23
3. Place du lithium dans la thérapeutique.....	24
3.1. Evolution de la prévalence de l'usage du lithium.....	24

3.2. Un traitement de référence.....	24
3.3. Un traitement efficace.....	24
3.4. Revue des Guidelines	25
3.4.1. Introduction	25
3.4.2. Limites de l'utilisation des guidelines.....	25
3.4.3. Principes généraux	26
3.4.4. Recommandations pour l'épisode maniaque.....	26
3.4.5. Formes particulières de manie.....	28
3.4.6. Dépression bipolaire.....	30
3.4.7. Formes particulières de dépression bipolaire	31
3.4.8. Dépression unipolaire résistante.....	31
3.4.9. Trouble schizo-affectif	33
3.4.10. Traitement prophylactique du trouble bipolaire.....	33
3.4.11. Traitements biologiques non médicamenteux	35
3.5. Profil d'effets indésirables des alternatives thérapeutiques	35
3.5.1. Le valproate.....	35
3.5.2. La carbamazépine.....	36
3.5.3. La lamotrigine	36
3.5.4. Le topiramate.....	36
3.5.5. Les antipsychotiques atypiques	36
ETUDE NATURALISTIQUE	37
1. INTRODUCTION.....	37
Questions	37
Hypothèses.....	37
2. METHODES	38
3. RESULTATS	40
Effectifs et recueil des données	40
Données socio-démographiques	41
Ancienneté de la maladie	41
Ancienneté du suivi au CHU.....	42
Diagnostics principaux et co-morbides	42
Description du dernier épisode et de la dernière hospitalisation	43
Le traitement par lithium	46
Durée du traitement par lithium	46
Formes galéniques et posologies.....	46
Indications	47
Proportion de patients sous lithium.....	47
Bons répondeurs.....	48
La surveillance du traitement.....	48
Lithiémies.....	48
Rythme de la surveillance	49
Valeurs biologiques (fonction rénale, thyroïdienne, calcémie, ionogramme).....	50
Détail fonction rénale et thyroïdienne	51
Associations thérapeutiques.....	53

Classes thérapeutiques.....	53
Types d'associations	56
Diagnostics	57
Symptômes psychotiques	58
Nature supposée de la phase de la maladie et nature du dernier épisode	58
Interactions médicamenteuses	61
4. DISCUSSION	62
Recueil des données et effectifs.....	62
Type de population	62
Sexe	62
Age	63
Activité.....	65
Diagnostics	65
Co-morbidités	66
Troubles de la personnalité.....	66
Addictions	66
Co-morbidités somatiques.....	67
Cycles rapides	67
Hospitalisations	68
Taux.....	68
Motifs d'hospitalisation.....	68
Dernier épisode thymique.....	68
Récurrences	69
Prévalence supposée du lithium dans la file active globale.....	70
Indications	70
Trouble bipolaire	70
Trouble schizo-affectif	70
Spectre bipolaire.....	70
Agressivité.....	70
Dépression unipolaire.....	71
Durée de traitement	71
Excellents répondeurs ?.....	72
Forme galénique	72
Surveillance	73
Lithiémie	73
Fonction thyroïdienne	74
Calcémie.....	75
Fonction rénale.....	75
Facteurs de risque cardiovasculaires	78
Ionogramme	78
Autres	78
Conclusion.....	79
Collaboration avec les médecins généralistes.....	79
Prise en charge médicamenteuse	79

Bithérapie	79
Trithérapies.....	80
Quadrithérapies	81
Classes médicamenteuses.....	81
Phase aiguë.....	83
Phase de consolidation	83
Prévention.....	83
Conclusion.....	83
Interactions	84
Prise en charge non médicamenteuse	85
Information du patient.....	85
Secteur.....	86
Psycho-éducation	86
Psychothérapies.....	86
Accès sévère ou hospitalisation.....	86
Episode dépressif léger à modéré ou en rémission.....	86
Conclusion approches non médicamenteuses	86
5. CONCLUSION	87
ANNEXES	88
Annexe n° 1 DSM IV.....	88
Annexe n° 2 CIM 10 Troubles de l'humeur [affectifs] (F30-F39)	91
Annexe n° 3 Fréquence des symptômes observés	95
Annexe n° 4 Etapes dans la prise en charge du DIN	96
Annexe n° 5 Recommandations de surveillance du NICE.....	102
Annexe n° 6 Coûts respectifs.....	103
BIBLIOGRAPHIE	99

ABREVIATIONS :

ADH : hormone antidiurétique
AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens
AMM : autorisation de mise sur le marché
AP : antipsychotique classique ou neuroleptiques de première génération
APA : antipsychotique atypique ou neuroleptique de deuxième génération
ARAI : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ARI : aripiprazole
ATCD : antécédent
ATD ou AD : antidépresseur
AVC : accident vasculaire cérébral
BDNF : brain-derived neurotrophic factor
Beta HCG : Beta human chorionique gonadotrophine
BPCO : bronchopneumopathie obstructive
CATTP : centre d'activité thérapeutique à temps partiel
CBZ : carbamazépine
CIM-10 : classification internationale des maladies (OMS)
CLOZ : clozapine
CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral
DIN : diabète insipide néphrogénique
DSM IV : manuel diagnostic et statistique (American Psychiatric Association)
ECG : électrocardiogramme
ECT : électroconvulsivothérapie
FDA : Food and Drug Administration
FDRCV : facteurs de risques cardio-vasculaires
F20 : schizophrénie
F25 : trouble schizo-affectif (= schizophrénie dysthymique)
F31 : trouble affectif bipolaire
F33 : trouble dépressif récurrent
F60 : trouble de la personnalité
HCT : hypercholestérolémie
HDJ : hôpital de jour
HSD : hématome sous-dural
HTA : hypertension artérielle
IDE : infirmière diplômée d'état
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase
IRC : insuffisance rénale chronique
IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine
IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
LAM : lamotrigine
Li : lithium
MCO : médecine-chirurgie-obstétrique

MPI : maladie de parkinson idiopathique
NC : non calculé
NFS : numération formule sanguine
NR : non renseigné
OL : olanzapine
PH : praticiens hospitaliers
QTc : intervalle corrigé entre l'onde Q et l'onde T à l'ECG
RFE : recommandations formalisées d'experts
RISP : risperidone
rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétée
SAS : syndrome d'apnée du sommeil
SMPR : service médico-psychologique régional
TADAH : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité
TB1 : trouble bipolaire de type 1
TB2 : trouble bipolaire de type 2
TB3 : trouble bipolaire de type 3
TC : antidépresseur tricyclique
TCA : trouble du comportement alimentaire
TCC : thérapie cognitivo-comportementale
TOC : trouble obsessionnel compulsif
TSH : thyroestimuline
VAD : visite à domicile
VAL : divalproate de sodium, valpromide et valproate de sodium
VIH : virus de l'immunodéficience acquise
VLFX : venlafaxine
WFSBP : World Federation of Societies of Biological Psychiatry
YMRS : Young Mania Rating Scale

CONTEXTE

Les sels de lithium sont le traitement de référence du trouble bipolaire, anciennement appelé psychose maniaco-dépressive, appartenant au groupe des troubles affectifs qui ont en commun la survenue répétée dans l'histoire du sujet de changements au niveau de l'humeur, soit dans le sens d'une expansion (épisode maniaque ou hypomaniaque), soit dans le sens d'une dépression (CIM-10).

1. LES TROUBLES DE L'HUMEUR

1.1. Quelques définitions

Les troubles de l'humeur font l'objet d'une classification internationale dans le manuel diagnostic et statistique (DSM), ouvrage utile à la définition des critères pathologiques en recherche clinique (annexe 1), et la CIM-10, classification à usage clinique édictée par l'OMS (annexe 2). Ils regroupent une grande hétérogénéité clinique au point que l'on parle souvent de « spectre » bipolaire.

Le trouble bipolaire

Il associe des phases maniaques et dépressives avec des intervalles libres plus ou moins longs. Il se définit par au moins un épisode maniaque ou mixte délimité, d'une durée minimum de 7 jours (ou ayant nécessité une hospitalisation dans le DSM), tandis que deux épisodes (manie, hypomanie, état mixte, dépression) sont requis dans la CIM-10.

- ✓ La manie (annexe 3) correspond à une levée des inhibitions sociales avec une élévation de l'humeur disproportionnée, marquée par des idées de grandeur, une réduction des besoins de sommeil, une distractibilité, une énergie débordante pouvant aller jusqu'à l'agitation incontrôlable et des conduites à risque. Selon le DSM IV, il doit y avoir un retentissement socioprofessionnel, une hospitalisation ou des caractéristiques psychotiques. Les états maniaques ne sont pas uniformes (manie récurrente isolée, forme chronique, forme pauci symptomatique...). Si un épisode maniaque survient isolément, il sera défini par une autre catégorie diagnostique (F30), pouvant annoncer cependant une maladie bipolaire.
- ✓ L'hypomanie associe une euphorie, une sociabilité et une activité persistantes accrues, inhabituelles, mais ne compromettant pas le fonctionnement professionnel et social.
- ✓ Un état mixte mêle excitation hypomaniaque (forme incomplète) ou une agitation maniaque (forme complète) à des symptômes dépressifs au même moment ou dans une alternance rapide pendant deux semaines (CIM-10). Dans le DSM les critères doivent être réunis pour l'épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur pendant une semaine au moins. A l'avenir (DSM V), on pourrait qualifier des épisodes dépressifs, hypomaniaques ou mixtes du vocable « avec caractéristiques mixtes » validant ainsi les concepts de dépression mixte (épisode dépressif avec quelques symptômes hypomaniaques) et d'hypomanie mixte. L'état mixte est pourvoyeur d'irritabilité, d'impulsions suicidaires, d'anxiété, ou d'idées de persécution. Kraepelin y voyait une combinaison variable d'inhibition ou d'excitation dans les trois domaines suivants : motivation, humeur et cognition (manie dépressive, manie inhibée, manie pauvre en pensées, dépression excitée, dépression avec fuite des idées).
- ✓ La dépression bipolaire est un épisode dépressif survenant chez un sujet ayant déjà manifesté un épisode maniaque ou hypomaniaque. Elle présente parfois certaines caractéristiques à rechercher devant tout épisode dépressif : antécédent d'hypomanie même brève, début d'un épisode durant le post-partum, début des épisodes dépressifs récurrents avant l'âge de 25 ans, présence d'antécédents familiaux de troubles bipolaires ou de suicide, antécédents personnels de tentative de suicide mais aussi une réponse atypique à un traitement antidépresseur (non-réponse thérapeutique ; aggravation des symptômes ; apparition d'une agitation ; apparition de symptômes d'hypomanie). Au niveau clinique il y a plus souvent de l'hypersomnie, de l'hyperphagie, un ra-

lentissement psychomoteur, une labilité de l'humeur, une culpabilité pathologique ou des caractéristiques psychotiques. Un nombre d'épisodes dépressifs antérieurs supérieur à 5 est fortement évocateur.

Le champ de la bipolarité s'est élargi ces dernières années du fait de plusieurs changements au niveau des critères diagnostiques.

- ✓ Trouble bipolaire de type 2 (apparu en 1994 dans le DSM IV, annexe 1).

Il se définit dans l'histoire du sujet par des épisodes dépressifs récurrents avec un épisode hypomaniaque au moins (durée nécessaire de 4 jours). La CIM-10 ne le reconnaît pas comme catégorie à part entière.

D'une manière générale les troubles ne satisfaisant pas aux critères internationaux sont qualifiés de troubles bipolaires « soft » selon la terminologie employée par Akiskal et Angst (Hantouche et al. 2003)

- ✓ Le trouble bipolaire de type 3 (non entré à ce jour dans les classifications internationales) correspond à l'induction par une médication (antidépresseur ou autre) d'un virage de l'humeur hypomaniaque.
- ✓ Le trouble bipolaire de type 4 se caractérise par la présence d'un tempérament hyperthymique (optimisme et volonté très prononcés, hyperactivité, goût du risque, et expansion des fonctions instinctuelles tout au long de la vie) à la place de la manie ou de l'hypomanie.
- ✓ Il existe un sous-groupe de patients (15 à 20%) connaissant au minimum 4 épisodes de dépression, d'hypomanie ou de manie au cours d'une même année. On dit qu'ils souffrent de cycles rapides.
- ✓ Citons encore quelques formes atténuées supplémentaires (H S Akiskal & O. Pinto 1999) : la dépression avec hypomanie prolongée (type 1,5) ; la dépression avec tempérament cyclothymique (type 2,5) ; les oscillations marquées de l'humeur associées aux addictions et abus d'alcool ; le trouble bipolaire mineur avec dysthymie ; la dépression mineure ou récurrente brève avec hypomanie symptôme ou syndrome ; l'hypomanie pure syndrome ou symptôme ; le trouble dépressif majeur unipolaire avec caractéristiques de la dépression mixte, c'est-à-dire plus de 3 symptômes hypomaniaques (surtout irritabilité et agitation) associés à un épisode dépressif majeur ; l'hypomanie mixte (Suppes et al. 2005) ; la dépression atypique (DSMIV) ; la dépression irritable-hostile (Benazzi & H. Akiskal 2005) ; et enfin la dépression résistante aux antidépresseurs (Sharma et al. 2005).
- ✓ En l'absence de manie ou d'hypomanie l'ISBD (International Society for Bipolar Disorders) rappelle les signes de bipolarité s'inscrivant dans le spectre bipolaire : l'histoire familiale (maladie bipolaire, maladie mentale, abus de substance, suicide) ; les symptômes dépressifs atypiques (saisonniers, ralentissement psychomoteur, symptômes psychotiques) ; le cours de la maladie (début précoce, courte durée des épisodes, plus grand nombre d'épisodes).

Le trouble schizo-affectif

Sa symptomatologie évoque à la fois la schizophrénie et le trouble bipolaire, du fait de l'existence de fluctuations cycliques. « Des symptômes affectifs et des symptômes schizophréniques sont conjointement au premier plan de la symptomatologie, mais ne justifient pas un diagnostic ni de schizophrénie, ni d'épisode dépressif ou maniaque » (CIM-10). Entre les phases aigües le sujet ne retrouve pas un état parfaitement stable et conserve au contraire des signes évocateurs de maladie schizophrénique chronique. Les patients présentant une symptomatologie constituée d'une intrication entre le trouble de l'humeur et le trouble schizophrénique sont nombreux. Le pronostic serait moins bon que dans le trouble bipolaire et meilleur que dans la schizophrénie. Ce trouble est assez exemplaire du continuum possible entre pathologies psychiatriques.

Les épisodes dépressifs

On retrouve quelque soit l'intensité du trouble un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Des idées de dévalorisation, une perte de plaisir, des troubles du sommeil, de la libido et une anorexie sont souvent présents (cf. annexe 2 pour l'ensemble du tableau). On distingue les épisodes dépressifs légers (2 à 3 symptômes), modérés (plus de 4 symptômes et une altération du fonctionnement), sévère (nombreux symptômes et idées de culpabilité marquées). Le lithium est un agent potentialisateur possible dans le traitement des dépressions résistantes.

Le trouble dépressif récurrent

Par souci d'exhaustivité mentionnons ce trouble qui ne constitue cependant pas une indication majeure du lithium puisque son effet préventif est encore discuté dans ce cadre. Il s'agit de la répétition de plusieurs épisodes dépressifs caractérisés (au moins deux pour le DSM et séparés de 2 mois au moins) en l'absence d'antécédent d'état maniaque, mixte ou hypomaniaque pour le DSM, la CIM-10 acceptant un antécédent d'hypomanie brève et légère succédant à un épisode dépressif ou déclenchée par les antidépresseurs. C'est une des trois complications de la dépression, avec les symptômes résiduels et la dépression chronique (épisode caractérisé durant plus de deux ans).

1.2. Difficulté du diagnostic

Le trouble bipolaire est une maladie fréquemment sous-diagnostiquée (D. J. Smith, Thapar, et al. 2010). Si la maladie bipolaire de type 1, inauguralement sévère, est assez manifeste pour le clinicien, le trouble bipolaire de type 2 est plus difficile à diagnostiquer. Reconnaître les formes à début précoce insidieux ou distinguer la maladie bipolaire d'un trouble de personnalité ou anxieux associé n'est pas aisé non plus. L'intrication avec l'évolution d'une addiction (jusqu'à 60 % de co-morbidité) complexifie encore la démarche. Le dépistage doit être systématique chez les patients présentant un épisode dépressif majeur, à risque suicidaire, ou présentant une addiction. Chez tout patient, des antécédents familiaux de maladie bipolaire ou de suicide, de dépressions multiples, de psychose du post-partum doivent faire évoquer cette maladie (Llorca 2010).

Peu de personnes souffrant d'un trouble bipolaire de type 2 reçoivent une médication appropriée et le diagnostic est posé en moyenne 10 ans après les premières manifestations, en général des états dépressifs sévères (début vers l'âge de 20 ans en moyenne). Les états mixtes sont le plus souvent associés à un type 2 et environ 50% des patients déprimés pourraient avoir un trouble bipolaire de type 2 (Benazzi 2007a). Le NICE recommande plusieurs consultations pour confirmer le diagnostic du fait d'une instabilité temporelle du diagnostic chez certains patients

Pour aider le clinicien, différentes échelles peuvent être utilisées comme le questionnaire de trouble de l'humeur de l'HAS (2009), le Mood Disorder Questionnaire (MDQ Hirschfeld et al 2000), l'Hypomania Check-list (HCL-32 Angst et al 2005) et la Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS, Ghaemi et al 2005). Attention néanmoins au risque de sur diagnostic du fait d'outils de dépistage trop sensibles, de médicaments disponibles efficaces dans d'autres indications, et le rôle d'une préférence pour un diagnostic moins stigmatisant (Zimmerman 2010).

Les causes organiques justifient un examen somatique complet à la recherche notamment d'une affection neurologique (une tumeur cérébrale, une sclérose en plaque, un accident vasculaire cérébral, voire un début de démence), endocrinienne (troubles thyroïdiens ou une maladie de Cushing), ainsi que les troubles de l'humeur iatrogènes (corticoïdes, antidépresseurs, interféron alpha, etc.) ou induits par un abus de substance (HAS 2009).

1.3 Epidémiologie

La prévalence sur la vie des troubles bipolaires se situe entre 1,3% et 3,1% de la population générale adulte toutes formes confondues, jusqu'à 5,5 % selon Angst (J Angst 1995). Ce qui veut dire qu'en France, plus de 600 000 personnes en seraient atteintes. Le sexe ratio est de 1. Sa survenue dépend aussi bien de facteurs génétiques comme le montrent les études de jumeaux ou d'apparentés que de la fréquence des traumatismes de vie précoces.

1.4. Retentissement

Les pathologies de l'humeur représentent un problème de santé publique majeur tant du point de vue de la souffrance du patient que du coût pour la société. Insuffisamment traité le trouble bipolaire peut « *se compliquer de cycles rapides, de troubles anxieux, d'abus de substances, de troubles somatiques, d'actes médico-légaux, de désinsertion familiale, sociale, professionnelle* » (HAS 2009). Parmi ces troubles de l'humeur, le trouble bipolaire fait partie des dix maladies les plus coûteuses et invalidantes au plan mondial. Les personnes souffrant de trouble bipolaire de type 2 sont symptomatiques 50 % de leur vie, présentent plus d'épisodes que les types 1, sont plus anxieuses et moins traitées (Judd et al. 2003). Les états mixtes ne sont pas non plus de bon pronostic avec plus d'épisodes, de co-morbidités et de difficultés sociales (Agosti & Stewart 2008).

Les patients atteints de maladie bipolaire ont un taux de mortalité deux fois plus élevé que la population générale. Cette différence semble due à la fréquence des épisodes dépressifs, aux abus de substance et à l'hygiène de vie (moins d'exercice, régime déséquilibré, moins bonne qualité de soins médicaux).

2. LE LITHIUM

2.1. Historique

Les sels de lithium (métal alcalin) ont été isolés en 1818. Ses propriétés anti maniaques sont connues depuis 1949, et ses propriétés préventives des récurrences thymiques depuis 1970. En 1949 John Cade, un psychiatre de Melbourne rapporta dans le Medical Journal of Australia les effets remarquables des sels de lithium chez les patients maniaques (J. K. Rybakowski 2011). En raison du potentiel toxique du lithium, cette thérapeutique fut ignorée jusqu'au milieu des années 50. Dès 1954, Mogens Schou à partir de dosages plasmatiques, essaya de déterminer les seuils thérapeutiques et toxiques. La première preuve de l'effet régulateur de l'humeur a été apportée par Geoffrey Hartigan en 1963 faisant du lithium le prototype du thymorégulateur. En 1967, l'intervalle thérapeutique de 0,6 à 1,3 mmol/L fut proposé. En 1971, la Food and Drug Administration (FDA) autorisa son utilisation dans le traitement de la maladie bipolaire. En effet dans les études qui ont suivi, le lithium réduisait la fréquence, la durée et la sévérité des accès maniaques et dépressifs (environ 30 % de récurrence sous lithium, 80% sous placebo) ce qui a consacré ce traitement en psychiatrie bien que les cliniciens se soient ensuite aperçus de la persistance d'état dépressifs légers sous traitement (Gay 1997).

2.2. Formes pharmacologiques et caractéristiques pharmacodynamiques

Le lithium existe sous forme de sels de carbonate de lithium, citrate de lithium et sulfate de lithium. Il n'y a pas de preuve pour une efficacité différente entre ces sels. Ils ont les mêmes volumes de distribution, biodisponibilité et demi-vie (Malhi & Tanious 2011). En France c'est le carbonate de lithium qui est utilisé, en forme à libération immédiate (Teralithe 250mg) ou prolongée (TeralitheLP 400mg). L'administration se fait en deux fois ou plus pour la première, en une prise unique le soir pour la seconde. Le pic plasmatique survient 1 à 2 heures après la prise pour les formes à libération immédiate et 4 à 5 heures pour les formes LP. L'utilisation de la forme LP diminue le pic plasmatique de 30 à 50 % sans changement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (Grandjean & Aubry 2009c). La biodisponibilité est de 80 à 100%. La spectroscopie par résonance magnétique montre des concentrations cérébrales deux fois plus faible que la concentration plasmatique mais avec une faible corrélation entre ces deux mesures. Le lithium est principalement éliminé par voie rénale sous forme inchangée (Vidal). La clairance rénale du lithium diminue avec l'âge et il n'y a pas de différence selon le continent d'origine ou le genre. La demi-vie d'élimination rénale est très variable, de 12 à 24 h en général, elle augmente avec l'âge (36-48 h après 60 ans) et en cas d'insuffisance rénale. Un équilibre des concentrations est obtenu au bout de 5 demi-vies soit 4 à 5 jours voire 7 jours après un changement de dose (Vidal). Il y a une compétition pour la réabsorption au niveau du tubule proximal entre les ions lithium et sodium, c'est pourquoi la lithiémie augmente lors de la diminution de la concentration des ions sodium (perte d'apport ou excrétion excessive).

2.3. Bilan préthérapeutique

Ce bilan comprend un interrogatoire à la recherche d'un antécédent cardiaque, rénal, thyroïdien, dermatologique et la probabilité d'une grossesse. Un examen clinique avec détermination du poids, de la taille, de la pression artérielle, et du périmètre ombilical doit également être réalisé.

2.3.1 bilan biologique initial

- Dosage plasmatique de la créatinine, de l'urée, de la clairance de la créatinine
- Proteinurie
- ECG. Toute anomalie du tracé doit conduire à un avis d'un cardiologue. Le lithium est à éviter en cas d'altération de la fonction ventriculaire
- TSH
- Glycémie à jeun, ionogramme sanguin et NFS
- Bilan lipidique, bilan hépatique
- BHCG et instauration d'une contraception chez la femme en âge de procréer

2.3.2 contre-indications absolues

- Présence d'une IRC sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min)
- Insuffisance thyroïdienne ou cardiaque non stabilisées
- Dyskaliémie
- Antécédent d'AVC, tumeur
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse, allaitement
- L'utilisation d'un régime sans sel

2.3.3 contre-indications relatives (risque d'élévation de la lithiémie)

- Association avec les diurétiques thiazidiques, AINS, IEC, ou inhibiteurs de l'angiotensine 2.
- L'association aux diurétiques est une contre-indication relative en raison du risque de néphropathie tubulaire aiguë, et de modification de la natriurèse.

(Guelfi & Rouillon s. d.; J-M Vanelle et al. s. d.; Millet & J.-M. Vanelle 2006a; HAS 2009)

2.4. Introduction du traitement

2.4.1. Information initiale

Les patients souffrant d'un trouble bipolaire sont souvent ambivalents par rapport à la prise d'un traitement (Jamison et al. 1979). Ils peuvent ne pas croire qu'ils ont une maladie sévère, ou être nostalgiques des états maniaques. Colom et al ont évalué sur deux ans les taux plasmatiques de lithium chez des sujets bipolaires euthymiques. Les 49 patients ayant reçu des séances de psychoéducation avaient des taux plus élevés et plus stables que les 44 autres et moins de décompensations thymiques (Francesco Colom et al. 2003; F Colom et al. 2005). Une information sur les effets secondaires, l'évitement d'un régime sans sel, les interactions médicamenteuses, et la nécessité d'une hydratation correcte (surtout en cas de chaleur ou de troubles digestifs), est indispensable. L'observance dépendrait du niveau d'éducation, de l'efficacité du médicament sur les symptômes dépressifs, de l'absence d'effet secondaires comme la prise de poids ou les troubles cognitifs (F. R. Johnson et al. 2007). L'observance du lithium dépend aussi de la connaissance de ce médicament par le patient, la peur des effets secondaires, le déni de la sévérité de la maladie, le déni de l'efficacité du traitement, l'opposition à l'idée

d'un traitement préventif. A cet égard il est intéressant d'explorer les croyances ou les préjugés par rapport aux médicaments et la nature du soutien familial, social et relationnel (HAS 2009).

2.4.2. Modalités pratiques

Selon l'APA en 2002, la prescription se débute à petite dose et tient compte de l'âge et du poids. La posologie est individualisée selon la lithiémie. Les sujets qui se voient prescrire du lithium pour la première fois doivent avoir un dosage toutes les semaines jusqu'à ce que le taux soit entre 0,5 et 0,8 mmol/l (lithiémie minimale efficace). Avec le Téralithe 250 mg ce dosage sera à effectuer 12 heures après la dernière prise le matin à jeun avant toute prise de traitement, tandis qu'avec la forme à libération prolongée ce contrôle se fera juste avant la prise, 24 h après la dernière prise de la veille au soir. En pratique, ce dernier contrôle peut aussi se faire à 12 h avec un objectif entre 0,6 et 0,8 mmol/l. Les taux devraient être vérifiés avant et après chaque augmentation de dose. Les taux correspondant à l'augmentation de dose sont atteints en 5 jours environ. Ils peuvent être vérifiés plus fréquemment en cas d'augmentation de dose rapide (comme dans la manie aiguë) et d'autant plus qu'on s'approche de 1 mEq/l ou si une toxicité est suspectée. Avec les formes à libération prolongée la concentration plasmatique visée peut être entre 0,8 et 1 mmol/l alors qu'avec la forme à libération immédiate elle sera de 0,6 à 0,8 mmol/l (Grandjean & Aubry 2009c). La dose d'entretien usuelle de carbonate de lithium est de 925 à 1300 mg pour les moins de 40 ans, 740 à 925 mg pour les 40 à 60 ans et 550 à 740 mg pour les plus de 60 ans. Le schéma classique d'administration comporte deux à trois prises par jour, tout en sachant qu'une dose unique le soir est recommandée par bon nombre d'experts.

2.5. Mécanismes d'action thérapeutique

Ce chapitre est une synthèse des articles suivants : Manji et al. 2000; K. Hashimoto et al. 2004; Yeste et al. 2006; Beyer et al. 2004; Jordā et al. 2005; J. K. Rybakowski 2011; Moore, Bechuk, Hasanat, et al. 2000; Moore, Bechuk, Wilds, et al. 2000; Chiu & Chuang 2010; Germaná et al. 2010; Machado-Vieira et al. 2009; Bora et al. 2010.

Comme le lithium montre un certain degré de spécificité pour le trouble bipolaire, comprendre son mécanisme d'action peut aider à mieux en comprendre la physiopathologie et à développer de nouveaux standards thérapeutiques. Les mécanismes d'actions prédominants du lithium expliquant son efficacité thérapeutique sont encore à élucider (Mármol 2006). Des effets neuroprotecteurs ont été montrés à la fois dans des recherches expérimentales, mais aussi cliniques utilisant l'imagerie cérébrale.

2.5.1 Anomalies de neurotransmission

De nombreux neuromédiateurs sont impliqués dans la physiopathologie du trouble. Dans les troubles de l'humeur il existe des anomalies de la neuromodulation glutamatergique et gabaergique et une augmentation de l'activité de l'axe hypothalamo/hypophyso/surrénalien. Le trouble bipolaire est aussi associé à des variations dans le métabolisme des catécholamines. Il augmenterait la recapture présynaptique de glutamate, diminuerait la réponse à la stimulation des récepteurs NMDA et GluR 1/5 diminuant ainsi l'excitabilité neuronale. C'est également un facilitateur gabaergique notamment au niveau hippocampique (GABA B) (Li et al. 2002). Il diminue la sensibilité des récepteurs noradrénergiques pré ou post-synaptiques, entraîne un changement conformationnel des récepteurs à la dopamine (D2), et inhibe les récepteurs 5HT1B (inhibant ainsi la libération de sérotonine). De plus il bloque les canaux potassiques favorisant la dépolarisation et le relargage de noradrénaline et de sérotonine dans la fente synaptique.

2.5.2. Transduction altérée des signaux intra-cellulaires

- ✓ Le lithium entre dans les neurones et interagit avec les molécules impliquées dans la transduction du signal. Une des cibles les plus étudiées est la voie de signalisation par le phosphoinositol. En phase maniaque l'activation de la protéine kinase C par les phosphatidylinositols conduit à la phosphorylation des protéines membranaires et cytosoliques ce qui a pour effet

d'augmenter l'excitabilité neuronale. L'exposition chronique au lithium diminue le phosphoinositol et par suite l'inositol phosphate et les seconds messagers calcium dépendants (Berridge et al., 1982). Ce mécanisme passe par l'inhibition des récepteurs couplés à la protéine G (Avisar and Schreiber, 1992), et de la protéine kinase C (Wang and Friedman, 1989) en diminuant un de ses substrats, le MARCKS (Lenox et al., 1996).

- ✓ Le lithium stabilise aussi la voie de l'AMP cyclique en supprimant les protéines G inhibitrices et stimulatrices (Jope, 1999b) ou en régulant l'adenylyl cyclase (Mork and Geisler, 1989) et son expression (Colin et al., 1991).
- ✓ Récemment l'inhibition de la GSK-3B par le lithium (Horn et al., 1973) a été réétudiée. Cette découverte a été étendue à ses conséquences sur les voies de la phosphatidylinositol kinase-3 et de la protéine kinase B/AKT (Chalecka-Franas and Chuang, 1999). La GSK-3B phosphoryle de nombreuses protéines incluant des facteurs de transcription et joue un rôle dans le processus apoptotique et dans la différenciation cellulaire (Bijur et al., 2000). Il en découlerait un effet antiapoptotique. L'inhibition de la GSK-3 est impliquée dans l'effet antidépresseur et antimaniaque comme le montre les expériences d'inhibition sélective, de suppression ou de sur-expression de cet enzyme chez le rongeur. La réduction de la sérine-phosphorylation de la GSK3 accroît la susceptibilité aux troubles de l'humeur et est contrecarrée par l'action du lithium, du valproate ou de la lamotrigine. En inhibant la GSK3, le lithium augmente l'expression de B-caténine qui pourrait avoir un rôle dans la régulation de l'humeur.
- ✓ Le lithium a un rôle de régulateur ionique dans le milieu intracellulaire neuronal. Il y aurait chez le bipolaire une hyperexcitabilité neuronale sodium-dépendante. En effet les taux intracellulaires de sodium sont augmentés chez les bipolaires (par inhibition de la NaK ATPase). Or, la teneur intracellulaire en sodium est importante dans la détermination des seuils d'excitabilité neuronale. Il existe une compétition du lithium avec le sodium pour occuper le compartiment intracellulaire ce qui a un effet stabilisateur de membrane en diminuant l'excitabilité neuronale.
- ✓ Il modifie également les concentrations intraneuronales de magnésium et de calcium avec un effet stabilisateur de membrane.
- ✓ Le lithium permet aussi la clairance de certaines protéines en induisant un mécanisme d'autophagie dans le milieu intracellulaire.
- ✓ L'effet neuroprotecteur et antiapoptotique du lithium résulte de son action antagoniste sur des protéines proapoptotiques comme : JNK, la p38 MAP kinase, la protéine p53, Bax, les caspases, le Cytochrome C, le Cdk5 (qui régule les signaux NMDA), et la calpaïne.
- ✓ Le lithium inhibe les voies de signalisation MEK/ERK dans les astrocytes et les active dans les neurones, favorisant la protection neuronale et limitant le risque de gliose.

2.5.3. Expression génique

- ✓ Le lithium régule l'activité de certains facteurs de transcription comme l'AP-1 (activator protéine 1) et le CREB (cyclic AMP response element-binding protein) (Ozaki and Chuang, 1997). Ces facteurs de transcription influent sur l'expression génique de protéines de survie neuronale fondamentales comme bcl-2. Le lithium induit d'autres molécules de survie cellulaire comme le BDNF, VEGF, HSP70, CRP78, tPA. Le BDNF est une protéine neurotrophique importante dont les taux sont abaissés dans la dépression ou le trouble bipolaire. Un certain polymorphisme du BDNF a été associé à une prédisposition à la maladie bipolaire. Les micro-ARN sont impliqués dans la croissance neurale et la régulation des protéines antiapoptotiques par les voies de signalisation ERK et Wnt/B-caténine. Certains des gènes codant pour les effecteurs de ces microARN sont reconnus comme des facteurs de risque génétique du trouble bipolaire. Notons que nombre de microARN sont des cibles communes du lithium et du valproate.
- ✓ Le concept de répondeur excellent a entraîné nombre d'études pharmacolo-génétiques et de biologie moléculaire à la recherche d'un endophénotype de ce sous-groupe clinique (D. J. Smith, Evans, et al. 2010). Dans une des « Genome-Wide Association Studies (GWAS) » dans

la maladie bipolaire, la plus forte association portait sur une variation génétique du gène de la diacylglycerol kinase (DGKH) qui code pour une protéine clé de la voie phosphatidyl inositol sensible au lithium (Baum et al. 2008). Parmi les gènes candidats associés à la prophylaxie par lithium, des découvertes intéressantes concernent le gène du BDNF et du transporteur à la sérotonine ainsi que leur association (J. K. Rybakowski et al. 2007). Ces trois dernières années, suivant une initiative du groupe international d'étude des patients traités par lithium (IGSLI) et de l'unité des bases génétiques des troubles anxieux et de l'humeur au National Institute of Mental Health, des chercheurs du monde entier ont formé un consortium sur la génétique du lithium. Son but est d'établir le plus grand échantillon possible de patients, actuellement plus de 1200 patients caractérisés par une réponse au traitement par le lithium (Thomas G Schulze et al. 2010). Les prédictors génétiques de la réponse au lithium sont au jour d'aujourd'hui l'antigène HA-3A (transport transmembranaire du lithium), le gène de l'IMPase 2 (signalisation intracellulaire du calcium), le gène 5-HTT (sérotonine), et le gène TPH (sérotonine) (Rohayem et al. 2008).

2.5.4. Domage neuronal chronique

- ✓ Une étude de 2010 (Germaná et al. 2010) investigate les effets du lithium, des anticonvulsivants et des antipsychotiques sur la structure cérébrale de sujets bipolaires par IRM chez 74 patients en rémission recevant un de ces traitements prophylactiques au long cours. La substance grise dans le gyrus cingulaire antérieur à droite, le gyrus post-central, le complexe hippocampo-amygdalien et l'insula à gauche, était plus volumineuse pour les patients sous lithium que dans tous les autres groupes. Le lithium aurait donc un effet significatif sur les structures cérébrales particulièrement limbiques ou paralimbiques associées au traitement des émotions. D'autres études retrouvent encore un accroissement à l'imagerie du volume de matière grise chez le bipolaire : hippocampe, régions limbiques et cortex préfrontal (CPFDL droit et gauche région cingulaire antérieure), ce qui n'a pas été démontré pour les autres traitements. Cet effet s'expliquerait par une induction de la neurogenèse. Ceci est concordant avec le fait que le lithium augmente les concentrations de N-acetyl-aspartate (potentiel marqueur de la viabilité neuronale) dans toutes les régions du cerveau (Moore, Bechuk, Hasanat, et al. 2000) et augmente le volume de matière grise (Beyer et al. 2004).
- ✓ En outre, on note moins de prévalence de démence déclarée chez les bipolaires avec le lithium qu'avec les antidépresseurs, antipsychotiques, ou anticonvulsivants (Kessing et al. 2010).

Figure 1 d'après Machado Viera et al dans Bipolar Disord 2009 June ; 11 (Suppl 2) : 92–109.

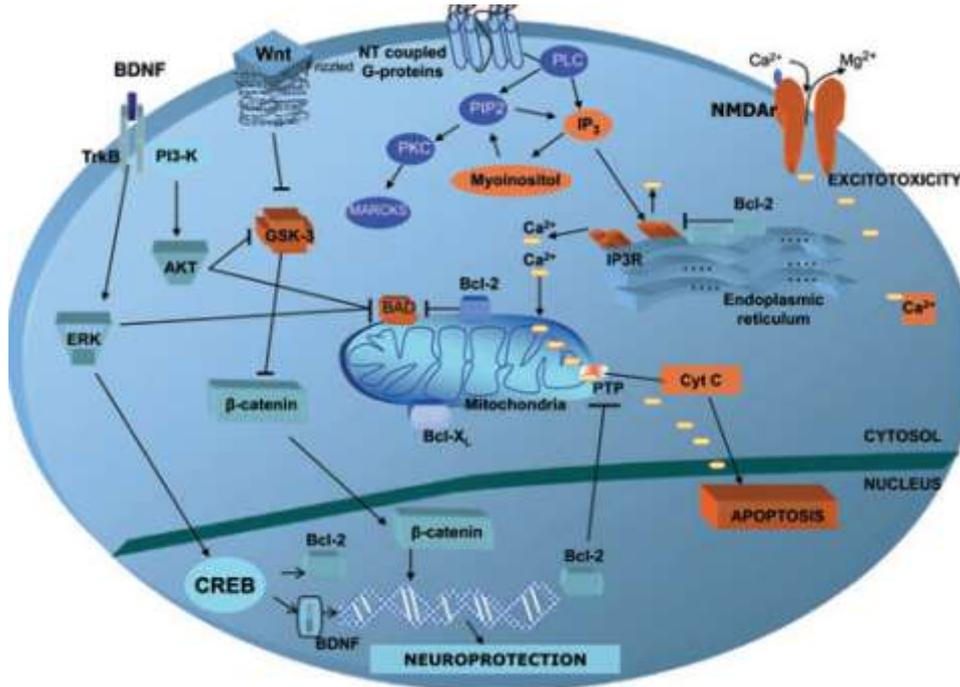


Figure n°2 : tableau récapitulatif des mécanismes d'action des thymorégulateurs

Lithium	Anticonvulsivants
Recapture du glutamate Facilitateur gabaergique	Antiglutamatergique, facilitateur gabaergique (synthèse, relargage, inhibition de la recapture, effet post-synaptique sur les recepteurs...)
↓ inositol phosphate et seconds messagers Ca ²⁺ dépendants ↓ PKC ; ↓ AMPc ; Régulation adenylyl cyclase ↓ GSK-3 (phosphorylation de facteurs de transcription : apoptose, différenciation)	↓ PKC ; ↓ GSK-3 ; ↓ AMPc Canaux sodiques Régulation de la voie ERK
Régule AP-1 et CREB, pour l'expression génique de protéines fondamentales (Bcl2...)	Action sur gènes communs notamment neuroprotecteurs à travers la régulation des voies de signalisation diverse
Augmente neurogenèse hippocampique Prévient la perte de matière corticale subgénéral préfrontale et limbique dans la bipolarité Augmente le N acetyl-aspartate	

Les approches psychopharmacologiques actuelles des troubles de l'humeur insistent sur les anomalies de la plasticité cérébrale (baisse de la neurogenèse, diminution du BDNF, atrophie hippocampique) et le déficit monoaminergique dans la dépression. Au vu du mécanisme d'action sur la neurotransmission on est en droit de se poser la question de l'implication des voies glutamatergiques et gabaergiques dans l'excitabilité corticale au cours du trouble bipolaire, piste étiopathogénique encore peu explorée.

2.6. Propriétés remarquables

Ce traitement maintenant connu depuis longtemps, a suscité ces dernières années un regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique, provoqué par la découverte de ses effets neuroprotecteurs entraînant des spéculations sur son utilité dans la démence et autres désordres neurologiques. En outre, de récentes méta-analyses confirment le bénéfice du lithium comme traitement prophylactique spécifiquement protecteur contre le suicide (Young et Hammond BMJ 2007).

2.6.1. Effet anti-suicide et anti-agressif

- ✓ Un traitement par lithium au long cours ramène le risque de mortalité du patient bipolaire à celui de la population générale (soit 2 ou 3 fois moins) surtout grâce à son effet antisuicide, lui-même possiblement relié à son effet antiagressif (Bruno Müller-Oerlinghausen & Ute Lewitzka 2010). Müller-Oerlinghausen a été le principal auteur du premier article montrant l'effet anti-suicide du lithium en 1992 chez 827 patients maniaco-dépressifs et schizo-affectifs du groupe IGSLI (B Müller-Oerlinghausen et al. 1992).
- ✓ Deux méta-analyses récentes montrent que le lithium réduit le risque de suicide dans les troubles de l'humeur (Baldessarini et al. 2006; Cipriani et al. 2005). La première se base sur 31 études. Le risque total de suicides et tentatives de suicide était 5 fois plus bas chez les patients sous lithium. Dans la deuxième, basée sur le registre Cochrane, 32 essais totalisant 1389 patients avec lithium et 2069 recevant une autre thérapeutique (carbamazépine, divalproex, lamotrigine, amytriptiline, fluvoxamine, miansérine et maprotiline) les patients recevant du lithium étaient moins à risque de mourir par suicide. Chez le bipolaire un suicide sur 5 est réussi. Ce ratio passe à 1/15 sous lithium pour un taux de 1/30 dans la population générale. Cet effet survient alors que le lithium n'a qu'un effet limité sur la prévention de la rechute dépressive. Ceci s'explique probablement par un effet sur l'impulsivité et l'agressivité. Parmi les sept études de la méta-analyse qui rapportèrent des suicides, les patients sous lithium étaient beaucoup moins à accomplir ce type de geste. Il y avait 2 suicides sous lithium (sur 503 patients soit 0,4%) et 11 suicides avec d'autres molécules (sur 601 soit 1,8%). Une étude de cohorte récente bien conçue portant sur 20638 sujets aux-Etats-Unis confirme la réduction du risque de suicide. En effet, le risque de suicide et de tentative de suicide rapporté avec le valproate était respectivement 2,7 et 2 fois plus élevé (Frederick K Goodwin et al. 2003). L'évaluation du risque suicidaire chez 362 patients traités par lithium pendant 1 an minimum montrait un risque relatif de suicide 4,8 fois plus élevé sur les périodes sans lithium (Nilsson J Clin Psychiatry 1999). A dose thérapeutique, le lithium peut améliorer les idéations suicidaires chez les patients sous IRS (A. Khan et al. 2011). Les patients bipolaires ayant une histoire marquée par des tentatives de suicide ont moins de matière grise au niveau préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal, des ganglions de la base, du cortex cingulaire antérieur, du cortex temporal supérieur et pariéto-occipital. Le traitement par lithium est associé à de plus gros volumes de ces régions. Or l'altération de ces zones cérébrales peut conduire à une moindre habileté à relier des choix à leurs conséquences, planifier des comportements basés sur une perspective de vie historisée ce qui, associé à des distorsions cognitives congruentes à l'humeur, peut mener au désespoir (Benedetti et al. 2011).
- ✓ Une étude observationnelle de toutes les prescriptions de lithium et des suicides enregistrés au Danemark de 1995 à 1999 montre que le lithium est prescrit pour les patients à haut risque de suicide et que continuer le lithium apparaît être protecteur (Kessing et al. 2005).
- ✓ Il n'y a eu qu'une étude prospective (Lauterbach et al. 2008) sur l'effet adjuvant du lithium sur le suicide dans la dépression. 167 patients ont été traités pendant un an de façon adjuvante soit avec du lithium, soit avec un placebo. A posteriori, l'analyse montrait que tous les suicides étaient survenus dans le groupe placebo. Des travaux intéressants sur le lithium et le suicide sont parus au Japon (Ohgami et al. 2009). Ces chercheurs étudièrent les taux de lithium dans l'eau du robinet de 18 municipalités japonaises en lien avec le SMR (suicide standardized mortality ratio) de chaque municipalité. Ils trouvèrent que les taux de lithium étaient significativement et négativement corrélés avec la moyenne des SMR entre 2002 et 2006 ce qui suggère que même des taux très bas de lithium jouent un rôle dans la prévention du suicide dans la population générale.

2.6.2. Effet neuroprotecteur

La neuroprotection est une caractéristique commune des médications prescrites dans le trouble bipolaire. Actuellement le lithium a été associé à beaucoup d'effets réputés neuroprotecteurs. Il réduit l'activité de la GSK-3 qui diminue l'hyperphosphorylation de la protéine tau, composant principal des plaques neurofibrillaires retrouvées en excès dans la maladie d'Alzheimer (Nakashima et al, Acta Neuropathol 2005). Cet effet suggère que le lithium pourrait réduire les processus dégénératifs dans une large variété de pathologies (Noble Proc Natl Acad Sci USA 2005). Il existe des études contradictoires concernant la production (Feyt J Biol Chem 2005) ou la réduction (Su biochemistry 2004) de la protéine Beta amyloïde. Selon Terao et al (Takeshi Terao et al. 2006), il antagonise la neurotoxicité des « vinca alkaloid », qui induisent des neuropathies périphériques et des dommages musculaire (Petrini et al, 1999).

2.6.2.1. Accident vasculaire cérébral

Les lésions observées lors d'un accident vasculaire sont induites par un excès de glutamate extracellulaire dans le cerveau et la surstimulation secondaire des récepteurs NMDA (Iipton 1999). En outre ont été identifiés des mécanismes d'inflammation, de stress oxydatif, de relargage excessif de calcium, et d'activation des caspases (White et al, 2000). L'AVC est souvent associé à la dépression vasculaire ou la démence, affections difficiles à traiter. Un traitement préalable par lithium réduit le volume de l'infarct et le déficit neurologique (Nonaka et Chuang, 1998). L'action bénéfique du lithium est médiée par l'inactivation des récepteurs NMDA, la réduction des phénomènes apoptotiques (inactivation P53, activation Bcl-2 et HSP70), l'activation de la voie de survie cellulaire PI3K/Akt et l'inhibition de la GSK-3 sinon activée par l'hypoxie. Le lithium facilite la neurogenèse hippocampique via la voie ERK et améliore la mémoire, le repérage spatial et les troubles du comportement (Yan et al. 2007). A noter la potentialisation via les HSPs (Heat Shock protéines) de l'action anti-ischémique des prostaglandines. Chez le rat hypertendu, l'adjonction de lithium à un IEC prolonge nettement les effets de ce traitement et la survie indépendamment de la pression artérielle (Xu et al 2005). Même administré 3h après l'ischémie, il diminue le volume de l'infarct et le déficit neurologique chez le rat (Ren et al 2003). La capacité du lithium à intervenir dans le remodelage neurovasculaire s'origine sans doute dans l'accroissement du VEGF et de la métalloprotéase MMP-9 qu'il suscite (Guo et al 2009). Des auteurs suggèrent l'intérêt potentiel à traiter préventivement des sujets à haut risque d'AVC, tels que lors de chirurgies cardiaques, d'endarterectomie carotidienne ou de survenue d'AIT. L'effet du lithium en curatif d'un événement aigu est compatible avec ses délais d'efficacité expérimentaux. (J. K. Rybakowski 2011; Chiu & Chuang 2010; Machado-Vieira et al. 2009; Bian et al. 2007)

2.6.2.2. Maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer, il existe une toxicité due à une augmentation de l'activité de l'acétylcholine estérase favorisée par la phosphorylation de la protéine tau et le métabolisme du peptide amyloïde tous deux dépendants de l'activité de la GSK3, enzyme clé inhibée par le lithium. La neurodégénérescence induite par la substance amyloïde est entravée par la régulation à la hausse par le lithium de la voie Wnt/B-caténine et de la protéine Bcl-2. Dans les modèles animaux le lithium freine l'activité de la préséneline, les dépôts neurofibrillaires, et le stress réticulo-plasmique. Il prévient l'hyperexpression de la protéine p53 au niveau glial. Comme on l'a vu plus haut, il accroît les concentrations de BDNF dont les taux plasmatiques sont inversement proportionnels aux altérations cognitives. Enfin, il diminue la neurodégénérescence dans l'hippocampe et le cortex.

Cliniquement le lithium pourrait protéger les patients de la démence. Une étude Danoise menée sur 10 ans, montre la possibilité de réduire le risque de maladie d'Alzheimer avec un traitement au long cours (Kessing et al. 2010). Cependant les résultats cliniques sont controversés. Un article rapporte à partir de données de soins primaires en Grande Bretagne que les patients qui recevaient du lithium (indifféremment de l'indication de celui-ci) étaient plus à risque d'avoir un diagnostic de démence (Dunn et al. 2005). Un essai clinique sur 71 patients avec une maladie d'Alzheimer modérée n'a pas montré de changement sur les performances cognitives. Il est nécessaire d'avoir plus d'études, avec plus de patients à ce jour pour étayer cette indication potentielle. (J. K. Rybakowski 2011; Chiu & Chuang 2010; Machado-Vieira et al. 2009)

2.6.2.3. Infection par le VIH

Le lithium pourrait prévenir ou retarder la progression des déficits cognitifs liés au VIH. Il a d'ailleurs déjà été utilisé sans dommage dans cette indication (Letendre 2006, Schifitto 2009). Divers mécanismes sont décrits comme la protection de l'hippocampe de la toxicité de la gp 120, l'inhibition de la réplication du VIH (via la voie Wnt/B-caténine) chez la souris, et la protection de l'encéphalite (via la GSK 3 et la voie PI3K/Akt). Le lithium inhibe l'induction du PAF (produit par les macrophages cérébraux infectés) par l'hyperactivation de la GSK3. (Machado-Vieira et al. 2009; Dou et al. 2005)

2.6.2.4. Trisomie 21

Cette maladie est caractérisée par la présence d'un chromosome 21 surnuméraire et présente une prévalence importante de démence associée. Dans cette pathologie, la neurogenèse est diminuée et on retrouve dans les modèles murins du trouble des taux cérébraux élevés de myo-inositol. Or le lithium diminue les taux intracérébraux du myo-inositol et restaure la neurogenèse dans les zones infraventriculaires dans le cadre de ces modèles. Cette molécule pourrait-elle augmenter la neurogenèse chez le patient trisomique ? (Chiu & Chuang 2010)

2.6.2.5. Alcoolisme chronique

L'alcool consommé de façon excessive et chronique favorise l'activation des caspases et l'apoptose neuronale. Le lithium est connu pour freiner ces processus. Notons que la neurodégénérescence liée à l'alcool n'est pas médiée par la voie classique Akt/GSK-3b (Zhong et al. 2006).

2.6.2.6. Encéphalite spongiforme

Cette affection est caractérisée par l'agrégation de protéines pathologiques (prions) qui entraîne une prolifération gliale et la mort neuronale. Ce mécanisme est médié par la voie de la GSK3 inhibée par le lithium. De plus l'activation par le lithium de l'autophagie intracellulaire (phénomène de clairance des protéines pathologiques) en fait un agent potentiellement intéressant. Il pourrait agir sur la dysrégulation sérotoninergique présente dans ce trouble. D'autres voies sont explorables comme la diminution de la cytotoxicité par des antagonistes des récepteurs NMDA. (Chiu & Chuang 2010)

2.6.2.7. Sclérose en plaque

Cette maladie est marquée par une infiltration lymphocytaire focale, une démyélinisation et une dégénérescence de la substance blanche. Le lithium réduit cette infiltration et la démyélinisation dans les modèles animaux. De plus, il a un effet anti-inflammatoire in vitro en diminuant les cytokines pro-inflammatoires et en augmentant l'interleukine 10 (anti-inflammatoire) via l'inhibition de la GSK3. Par son action sur cette enzyme on peut se poser la question de son intérêt dans les affections auto-immunes ou inflammatoires du SNC, mais le passage du modèle animal à l'humain est souvent réellement décevant. Plus d'études sont encore requises. (Chiu & Chuang 2010)

2.6.2.8. Sclérose latérale amyotrophique

Cette maladie neurologique entraîne la perte progressive de motoneurons dans le cerveau, le tronc cérébral et la moelle épinière. L'anomalie réputée à l'origine du processus est la mutation du gène de la superoxyde-dismutase zinc-cuivre (enzyme antioxydante) entraînant des agrégats pathologiques de SOD1, un déficit d'autophagie, une diminution du VEGF, et une augmentation des B catenines. Dans les modèles animaux le lithium améliore la survie et la fonction motrice par inhibition de la GSK3 qui diminue l'excitotoxicité et par augmentation de l'autophagie. Malgré les espoirs initiaux il n'y a pas d'effet clinique supérieur au riluzole, seul traitement actuellement disponible pour ralentir l'évolution. Les auteurs en appellent néanmoins à des essais internationaux plus larges. (J. K. Rybakowski 2011; Chiu & Chuang 2010; Machado-Vieira et al. 2009; Aggarwal et al. 2010)

2.6.2.9. *Maladie de l'X fragile*

On constate dans ce trouble un retard mental. La physiopathologie concerne des anomalies au niveau du gène FMR1 (expansion du trinuéclotide CGG) à l'origine d'une absence de la protéine FMRP. Ceci se traduit par une activation des récepteurs au glutamate (mGluR) et une activité GSK3 élevée. Le lithium améliore les troubles du comportement dans les modèles animaux (anxiété, interactions sociales, apprentissages). Un effet positif chez des sujets de 6 à 23 ans sur le comportement et la cognition a récemment été rapporté (Berry-Kravis et al. 2008). (Chiu & Chuang 2010)

2.6.2.10. *Maladie de Parkinson*

La maladie de Parkinson est causée par la perte de neurones dopaminergiques de la substance noire, l'agrégation pathologique de corps de lewy, et d' α -synucléine mutante qui active la GSK3. Le modèle expérimental de la maladie est la perte neuronale par administration d'une substance neurotoxique, le MPTP (1 - méthyle 4 - phényl 1,2,3,6-tétrahydro pyridine). Or le Li contrecarre l'augmentation de protéine Bax et la diminution de Bcl2 due au MPTP. Le lithium améliorerait de plus les phénomènes on-off et d'hyperkinésie liés à la prise de L-DOPA. (Chiu & Chuang 2010; Machado-Vieira et al. 2009)

2.6.2.11. *Dyskinésies tardives*

Il s'agit de l'apparition de mouvements anormaux invalidants compliquant l'utilisation prolongée des antipsychotiques à l'origine d'une hypersensibilité dopaminergique. Le lithium prévient l'hypersensibilité à l'apomorphine qui est un agoniste dopaminergique non sélectif. Un case report est en faveur d'une efficacité dans cette indication en association avec antidépresseur et un récent follow-up sur 9 ans suggère un bénéfice clinique (Van Harten 2008) (Chiu & Chuang 2010)

2.6.2.12. *Maladie de Huntington*

Cette maladie est caractérisée par une perte de mémoire progressive, un déclin cognitif, des perturbations psychiatriques telles que dépression, agressivité et des mouvements anormaux. Elle provoque la mort après 10 à 20 ans d'évolution. L'expansion anormale du trinuéclotide CAG conduit à l'expression de huntingtine mutante neurotoxique qui forme des agrégats. Il existe une perte sélective de neurones, notamment dans le striatum et dans une moindre mesure le cortex. Une hyperactivation des récepteurs NMDA contribuerait à la physiopathologie de cette maladie, ce qui fait théoriquement du lithium un bon candidat thérapeutique puisque diminuant la toxicité glutamatergique. L'infusion striatale d'acide quinolinique est un modèle animal de la maladie de Huntington. Le lithium bloque la perte de neurones striataux dans ce modèle par activation de Bcl-2 et l'inactivation de la caspase-3. A cela s'ajoute un effet antiapoptotique médié par la GSK-3. En outre le lithium stimule la prolifération de cellules striatales près des lésions expérimentales. Le lithium entrave l'activation de la calpaïne impliquée dans le clivage de la Huntingtine. On peut agir sur cette pathologie en diminuant l'expression d'huntingtine ou en augmentant sa clairance. L'inhibition du système mTOR par la rapamycine déclenche le processus d'autophagie et diminue la toxicité. Les études cliniques chez l'homme réalisées quelques décennies plus tôt montrent que le lithium diminue les mouvements choréiques et améliore les fonctions motrices (Mattsson 1973). Dans ces essais le nombre de patients était faible ainsi que la durée de traitement. L'adjonction de neuroleptiques semblait optimiser le traitement. On s'interroge sur l'absence d'essais cliniques ces dernières années. (J. K. Rybakowski 2011; Chiu & Chuang 2010; Machado-Vieira et al. 2009; Mattsson 1973)

2.6.2.13. *Conclusion*

En guise de conclusion en ce qui concerne les effets neuroprotecteurs du lithium, on souligne que l'hyperactivité de la GSK 3 est impliquée dans nombre de troubles neurodégénératifs.

Notons que certaines de ces pathologies peuvent causer de façon organique un trouble de l'humeur (SEP, AVC, Parkinson, huntington...), ou être associées de façon co-morbide avec le trouble bipolaire (facteurs de risque cardio-vasculaires, VIH, éthylisme, démence...). L'inhibition de la GSK3 induit des protéines neurotrophiques et antiapoptotiques variées. L'autre mécanisme principal est l'inhibition

de l'inositol phosphate qui augmente l'autophagie et la clairance d'agrégats protéiniques pathologiques. La description des mécanismes d'action du lithium ouvre une voie dans le développement de nouveaux thymorégulateurs (inhibiteurs sélectifs de la GSK3, voie du CREB/BDNF, expression de Bcl2...). Malgré l'intérêt que suscitent ces résultats expérimentaux, les études cliniques restent controversées montrant la nécessité d'échantillons et de durées plus larges. Le lithium est une molécule à la diffusion ubiquitaire dans l'organisme, présentant des indications potentiellement larges mais aussi beaucoup d'effets secondaires.

2.7. Effets indésirables

La plupart des patients ont des effets secondaires, importants ou mineurs (Cookson Br J Psychiat. 1997). Goodwin en 1990 rapporte un taux d'environ 75 %. Les effets secondaires communs sont souvent transitoires et allient les désordres gastro-intestinaux, la fatigue, la polyurie et un fin tremblement de repos. Les effets plus sérieux peuvent survenir sur le plus long terme et incluent l'hypothyroïdie l'insuffisance rénale, le diabète insipide, les altérations cardiaques et cognitives. Heureusement ils sont peu fréquents et apparaissent de façon souvent retardée (Malhi & Tanius 2011). Les effets secondaires doses-dépendants sont : polyurie, polydipsie, prise de poids, problèmes cognitifs (mémoire, concentration, relentissement, confusion), tremblements, sédation, troubles de la coordination, troubles gastrointestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie), perte de cheveux, leucocytose, acné, œdèmes (Millet & J.-M. Vanelle 2006b; Rev Prescrire 2010a). Les effets secondaires liés à un pic plasmatique (tremblements 1 à 2 h après la prise) peuvent être évités en passant à la forme LP ou à une seule prise quotidienne au coucher (Malhi & Tanius 2011).

2.7.1. Effets secondaires neurologiques

Ces effets sont à prendre en compte concernant la réflexion sur la balance neurotoxicité/neuroprotection.

Les effets secondaires neurologiques sont variés : tremblements fins des extrémités (le plus fréquent) et de la mâchoire, sensations vertigineuses, convulsions, léthargie, ataxie, paresthésies, acouphènes, vision trouble, dysarthrie, confusion, mouvements choréo-athétosiques (Rev Prescrire 2010b). Dans une revue de cas publiés du syndrome de neurotoxicité irréversible induite par le lithium (SILENT) la dysfonction cérébelleuse était la complication la plus rapportée sur la durée de vie (Adityanjee, Clin Neuropharmacol 2005)

✓ Syndrome confusionnel :

Chez le sujet âgé, le risque de syndrome confusionnel est particulièrement prononcé. Son incidence chez les sujets de plus de 65 ans est similaire à celle du valproate (respectivement 4,1 versus 2,8 cas pour 100 personnes par an) et significativement plus bas qu'avec les médications anticholinergiques (Shulman et al. 2003).

✓ Troubles cognitifs et syndrome démentiel :

Une revue de littérature sur les effets neurotoxiques ou neuroprotecteurs du lithium (Fountoulakis et al. 2008) ne permet pas de conclure compte tenu de la diversité des travaux. Des cas de neurotoxicité peuvent survenir y compris à dose thérapeutique, d'où la préconisation d'utiliser la dose thérapeutique minimale.

Il y a des conclusions contradictoires concernant le risque de démence avec ce traitement, tantôt vu à la hausse (Dunn et al. 2005) ou à la baisse (T Terao 2007). Le risque de développer une maladie d'Alzheimer, plus élevé chez le bipolaire, rejoint celui de la population générale lorsqu'un traitement par lithium est suivi (Nunes et al. 2007).

Les perturbations cognitives dans la maladie bipolaire ont été décrites aussi bien durant les phases aiguës qu'en période de rémission. Ces dix dernières années, les déficits de l'attention soutenue et des fonctions exécutives, reflétant l'activité du cortex préfrontal ont été proposés comme marqueurs endophénotypiques de la maladie bipolaire (Mur et al. 2008).

Quelques études montrent une altération cognitive avec le lithium (apprentissage, mémoire immédiate, mémoire verbale) souvent discrète (Wingo et al en 2009, Senturk et al en 2007). Les recherches animales récentes sont en faveur d'une amélioration dans des modèles variés, par exemple la protection hippocampique après irradiation (Yazlovitskaya et al) ou les tâches cognitives saptiales (Nocjar et al, 2007). Lopez-Jaramillo et al en 2010 trouvent une moindre performance sur la mémoire épisodique verbale et la mémoire visuelle verbale chez les patients bipolaires par rapport aux sujets sains. Ils ne trouvent pas de différence entre des bipolaires traités par lithium et non traités et concluent que le lithium n'a pas d'effet délétère sur la cognition (López-Jaramillo et al. 2010). Selon Rybakowski, les non-répondeurs ont des performances significativement moins bonnes, et les excellents répondeurs des performances superposables à la normale (J. K. Rybakowski et al. 2009).

✓ Effets indésirables chez les créateurs.

Kay Redfield Jamison affirme : « Il n'est pas impossible que la psychose maniaco-dépressive et la créativité soient intimement liés ». Elle a constaté que de 30 % à 40 % des grands écrivains à travers l'histoire étaient maniaco-dépressifs. Elle a montré que dans la phase maniaque, ils étaient très créatifs.

L'atténuation de l'intensité émotionnelle et de l'énergie que les traitements stabilisateurs de l'humeur provoquent et l'absence de ces «hauts» dont ils ont besoin pour créer conduit 47 % des créateurs soignés à les arrêter (Jamison 1979). A cela s'ajoute la perte de rapidité de leurs pensées et la baisse d'enthousiasme. L'originalité n'était pas affectée par le lithium, et les patients restaient autant créatifs, parfois différemment. Dans une étude de Marshall la production était décrite comme plus continue et de meilleure qualité avec le lithium, sauf pour ceux habitués à créer dans les phases marquées d'excitation (Marshall et al. 1970). Cependant le lithium a un effet sur la mémoire et la vigilance. Il entraîne un ralentissement des processus idéiques et plus de réponses répétitives ou stéréotypées aux tests neuropsychologiques. Stoll et al. conseillent de substituer le traitement par lithium pour du divalproex avec un bénéfice sur le plan des fonctions cognitives et de la créativité (Stoll et al. 1996). Ketter et al. démontrent l'absence d'effet des traitements par lithium, divalproex et olanzapine, sur les capacités créatrices des sujets. En revanche, l'usage des neuroleptiques classiques doit être évité chez ces patients. Au final, il n'y a pas de consensus. C'est un choix au cas par cas selon l'intensité de la maladie, de la sensibilité individuelle et des habitudes d'utiliser ou non les périodes d'exaltation.

✓ Tremblement

C'est un des symptômes les plus fréquents. Le plus souvent il s'agit d'un tremblement postural ou d'action fin, présent chez 4 à 20% des patients. Il a une fréquence plus élevée que le tremblement parkinsonien ou lié aux antipsychotiques. Son incidence est accrue par l'usage de caféine ou d'autres psychotropes. La réduction des doses ou l'utilisation de primidone ou de propranolol (10 à 20 mg /j) peut être efficace (Millet & J.-M. Vanelle 2006b).

✓ Autres

Quelques effets rares et potentiellement sévères ont été rapportés : symptômes extrapyramidaux, nystagmus réversible, pseudo tumeur cerebri, ou symptômes cérébelleux. Il y a quelques cas reports d'intoxication réversible au lithium mimant une maladie de Creutzfeld-Jacob (Grandjean & Aubry 2009a). Des changements réversibles à l'électroencéphalogramme ont été constatés (Struve 1987) ainsi qu'une conduction nerveuse sensorielle et motrice ralentie (Y. C. Chang et al. 1990). Certains états de mal épileptiques ont été rapportés à la prise de lithium parfois à dose thérapeutique normale, mais il n'y a pas de limitation particulière argumentée dans la littérature pour l'utilisation chez l'épileptique. Un EEG préthérapeutique doit toutefois être réalisé (Grandjean & Aubry 2009a).

2.7.2. Cardiaque

Les troubles de la repolarisation sont le plus fréquent des effets (entre 13 et 100% des patients) et souvent bénins. Les troubles de la conduction sont moins fréquents. Des ondes T aplaties ou négatives ne contre-indiquent pas le traitement. Des arythmies peuvent survenir de façon anecdotique par exacerbation d'arythmies préexistantes ou par apparition de novo (Burggraf 1997). Le lithium aurait un effet modeste sur l'intervalle QTc (Goodnick et al. 2002). Il n'y a pas de cas rapporté de torsade de pointe sous lithium (Alvarez & Pahissa 2010). La longueur du QT est significativement corrélée à la concen-

tration plasmatique de lithium (Hsu et al. 2005). En cas d'anomalie électrocardiographique un avis cardiologique est recommandé. Une insuffisance cardiaque ou une maladie coronariennes peuvent être suspectées en cas de diminution du segment ST de plus de 0,2mV avec une dépression des ondes T. Une attention particulière est accordée chez les patients aux antécédents cardiovasculaires. En cas d'accident coronarien le traitement doit être suspendu.

2.7.3. Tératogénicité, Foetotoxicité

Avec le lithium, le risque de maladie d'Ebstein (anomalie cardiaque) est de 1 à 2 pour 1000 soit 10 à 20 fois le risque de la population générale (Cohen JAMA 1994). Il y a un risque accru de fausse couche au premier trimestre. Des concentrations sériques de l'enfant supérieures à 0,64 mmol/l étaient associées à des durées d'hospitalisation plus longues, des scores d'Apgar plus faibles et des taux plus élevés de complications neuromusculaires (Newport et al, Am J Psychiatry, 2005).

2.7.4. Dermatologiques

Le lithium peut être responsable d'acné, de dermite séborrhéique, de psoriasis, d'alopécie (via l'hypothyroïdie ?), de papules ou de rash. Pour une acné modérée, les traitements dermatologiques standards comme les antibiotiques locaux ou l'acide rétinoïque seront suffisants. Un arrêt du lithium sera parfois nécessaire en cas d'acné pustuleux résistant. En cas d'exacerbation d'un psoriasis préexistant il faut envisager un traitement dermatologique voire discuter l'arrêt du traitement. La maladie de Darier (kératose folliculaire) peut être aggravée sérieusement par le lithium et le contre-indique de ce fait.

2.7.5. Hématologiques

On peut observer chez les patients traités par lithium une hyperleucocytose. Les neutrophiles peuvent s'élever à 1,5 fois la normale ainsi que les éosinophiles occasionnellement. Le lithium favorise la prolifération des cellules souches hématopoïétiques et certains évoquent qu'il pourrait constituer une alternative thérapeutique dans la neutropénie (Focosi et al. 2009). Des cases reports sont en faveur du lithium pour contrebalancer la neutropénie sous clozapine (Hodgson & Mendis 2010).

2.7.6. Musculo-squelettiques

Le lithium, via l'augmentation potentielle et infra clinique de l'hormone parathyroïde, serait associé à un risque diminué de fracture osseuse (Vestergaard et al. 2005). Le lithium peut aussi être responsable de faiblesses musculaires ou d'hyperexcitabilité musculaire.

2.7.7. Troubles digestifs

Ces troubles (nausées, diarrhées anorexie, dysgueusie) sont en règle générale transitoires en début de traitement. Ils disparaissent spontanément en recourant à des prises en milieu de repas. S'ils surviennent plus tard au cours du traitement ils peuvent être le premier signe d'une toxicité. Les formes à libération prolongée donnent moins de gênes gastro-intestinales (Grandjean & Aubry 2009a).

2.7.8. Prise de poids

Une prise de poids et des œdèmes sont parfois rapportés. Une prise de poids de 4 à 10 kg est trouvée approximativement chez 30 % des patients (Müller Oerlinghausen 1997). Dans certaines études une prise de poids supérieure à 20 kg n'est pas rare. Dans deux essais contrôlés analysés par Keck et Mc Elroy en 2003 dans le J Clin Psychiatry, la prise de poids moyenne était de 4 kg. Cependant la surrépresentation du surpoids dans le trouble bipolaire est une variable confondante. La polydipsie peut accroître la prise de boissons sucrées. Il n'y a pas de corrélation établie entre le lithium et une insulino-résistance ou l'apparition d'un diabète.

2.7.9. Diminution de la libido

Une diminution de la libido a déjà été rapportée avec ce traitement.

2.7.10. Ophtalmologique

Les effets décrits sont la diminution des photorécepteurs, une modification de l'accommodation, ou un nystagmus.

Les effets sur les reins, la thyroïde, les parathyroïdes seront traités dans la discussion de notre étude naturalistique puisqu'en lien avec le recueil de données paracliniques.

2.8. Surdosage en lithium.

Une intoxication aiguë est caractérisée par des concentrations plasmatiques élevées (>1,2 mmol/l) et des symptômes modérés. Les intoxications volontaires représentent 10 à 20% des cas. Les signes digestifs et neurologiques sont au premier plan. La toxicité est plus forte si le patient prenait déjà du lithium en continu. L'intoxication chronique dont la survenue est imprévisible est caractérisée par des symptômes sévères malgré des concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique. L'accumulation progressive de lithium dans le cerveau est accentuée par la demi-vie plus longue du lithium dans le cerveau que dans le plasma (Malhi & Tanious 2011).

La toxicité est dose-dépendante. Une petite variation des taux plasmatiques peut entraîner des modifications cliniques significatives chez certains patients. Les cas les plus difficiles à diagnostiquer sont ceux où les concentrations augmentent lentement. Parfois les signes peuvent apparaître de façon retardée (intoxication avec les formes LP notamment, mais pas seulement).

La plupart des patients vont expérimenter des effets toxiques pour des doses au-delà de 1,5 mEq/l. A partir de 2 mEq/l on peut voir : syndrome cérébelleux, hyperréflexie, hyperextension des membres, syncope, troubles du rythme, psychose toxique, convulsions, polyurie, insuffisance rénale, troubles électrolytiques, déshydratation, insuffisance circulatoire, coma voire décès. Le coma, l'arythmie, les convulsions et les altérations neurologiques irréversibles surviennent en général au-delà de 2,5 mEq/l.

Les causes sont principalement les déshydratations (fièvre, vomissements, diarrhée...), la prise de diurétiques, les erreurs de posologie, les insuffisances rénales débutantes, les intoxications médicamenteuses volontaires qui sont les plus dangereuses, avec la forme LP notamment (de Haro et al. 2003). Prévenir attentivement les épisodes d'intoxication au lithium est le meilleur moyen de prévenir la néphrotoxicité chronique. L'amiloride pourrait prévenir l'atteinte rénale en limitant la réabsorption du lithium par l'épithélium tubulaire rénal mais cela n'est pas démontré (Malhi & Tanious 2011).

La conduite à tenir en cas d'intoxication fait appel à l'arrêt immédiat du traitement, le contrôle en urgence de la lithiémie, une alcalinisation des urines, une diurèse osmotique, et l'adjonction de chlorure de sodium. Un passage en réanimation est souvent nécessaire. Le monitoring doit être prolongé compte tenu du risque de « second pic » plasmatique au cours de la décroissance. L'hémodialyse est la meilleure technique pour diminuer les lithiémies (meilleure que la dialyse péritonéale). L'utilisation de l'hémodialyse prend en compte les taux plasmatiques mais aussi la clinique. Elle est en générale évitable en deçà de 2,5 mEq/l et nécessaire au-delà de 6 mEq/l (dans les intoxications aiguës) ou au-delà de 3,5 mEq/l (dans les intoxications plus graduées). On peut y avoir recours pour des taux plus bas en fonction du terrain (maladie rénale ou cardiaque préexistante) ou en cas de détérioration clinique progressive, de convulsion, de coma, de détresse respiratoire ou d'insuffisance cardiaque (Grandjean & Aubry 2009a). Des dialyses répétées peuvent être nécessaires à cause du risque de rebond (6 à 12h après). 75% des patients récupèrent complètement de l'intoxication au lithium, 10% ont des séquelles, 15% décèdent (revue de Hansen et Amdisen Q J Med 1978).

3. PLACE DU LITHIUM DANS LA THERAPEUTIQUE

3.1. Evolution de la prévalence de l'usage du lithium

La prévalence du traitement par lithium en occident est estimée entre 0.8 pour 1000 et 2.5 pour 1000 personnes (Castells et al. 2006). Une personne sur 1000 le prend sur le long terme.

Mais l'usage du lithium pourrait décliner comme le suggèrent des études aux Etats-Unis (Blanco et al. 2002) au Canada (Shulman 2003), en Allemagne, en Suisse, et en Australie (Wolfsperger et al. 2007) alors même que les connaissances concernant son efficacité et ses effets secondaires augmentent. Le rôle du lithium a décliné compte tenu du fait que certaines molécules anticonvulsivantes (carbamazépine, valproate, lamotrigine) et les antipsychotiques atypiques (olanzapine, quetiapine, aripiprazole, clozapine) ont montré des propriétés régulatrices de l'humeur. Ces dernières années le nombre d'agents pharmacologiques disponibles pour traiter le trouble bipolaire s'est significativement accru : le nombre de médicaments autorisés par la FDA dans le traitement de la manie, de la dépression bipolaire ou dans le traitement préventif a augmenté de manière importante. Cette décroissance est aussi due à la promotion intense de l'industrie pharmaceutique des anticonvulsivants et des antipsychotiques. Limosin et al rapportent une étude américaine affirmant qu'il y a eu une diminution de 40 % de la prescription de lithium entre 1995 et 1999 et une augmentation de 250% de la prescription de valproate (Limosin 2006). L'essor du valproate au dépend du lithium et de la carbamazépine a commencé dans les années soixante dix, reflétant le spectre a priori plus large du valproate. Pourtant l'utilisation du valproate en prophylaxie manque de validation comparée au lithium (Grandjean & Aubry 2009b). Ceci est peut-être dû aussi à la réputation de médication toxique et difficile à manier du lithium et à l'environnement médico-légal outre atlantique. Une revue Cochrane récente conclut que changer pour du valproate n'est pas justifié puisque les données sont controversées sur l'efficacité du valproate (Macritchie et al. 2001). L'olanzapine a été utilisée pour la première fois dans la manie en 1997 et en monothérapie en 1998. La quetiapine en 1996. L'usage des antipsychotiques atypiques dans la manie a été rapide par rapport à l'obtention de la preuve de leur efficacité dans des essais randomisés. Baldessarini et al ont montré que le lithium n'était prescrit que chez 7,5% des patients initialement mais prolongé bien plus que les autres traitements (Baldessarini et al. 2007).

3.2. Un traitement de référence

Les troubles de l'humeur se traitent sur le plan pharmacologique par des stabilisateurs de l'humeur qui sont des médicaments susceptibles de prévenir à la fois les épisodes maniaques et dépressifs chez les patients bipolaires ou schizo-affectifs stabilisés (Mark S Bauer & Mitchner 2004). Seul le lithium remplit tous les critères de la définition : curatif et préventif sur les deux pôles de la maladie sans aggraver la cyclicité. Il reste le thymorégulateur de première intention dans le traitement des états maniaques ou hypomaniaques et dans la prévention des rechutes maniaco-dépressives (Gay & Olié 2005). Les guidelines les plus récentes le recommandent comme traitement de première intention (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, 2009 (Yatham et al. 2006) ; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006 ; APA 2002 ; HAS 2009 (HAS 2009), WFSPB (Grunze et al. 2009; Grunze et al. 2010), British association for psychopharmacology). Ces guidelines seraient régulièrement utilisées par 64 % des praticiens (Perlis en 2007, selon la WFSPB).

3.3. Un traitement efficace

Le lithium est l'un des médicaments les plus efficaces pour le traitement à long terme des troubles de l'humeur comme le confirme une revue d'essais contrôlés randomisés (L. A. Smith et al. 2007). Il y a significativement moins de décès toutes causes confondues chez les sujets traités par lithium (9 sur 696 soit 1,3%) comparativement aux autres traitements (22 sur 788 soit 2,8%) (Cipriani et al. 2005). L'utilisation de lithium réduirait la mortalité globale. Des études contrôlées ont montré son efficacité à la fois dans la phase maniaque et dépressive et pour la prophylaxie à long terme. Si on combine plusieurs études, les taux de rechute sont de 35 % avec le lithium, de 80% avec le placebo (Goodwin 1990).

Il garde cette efficacité sur le long terme. Il y a plusieurs raisons à la perception que le lithium ne serait pas aussi efficace que l'on aurait pu croire. Parmi celles-ci, il y a la question du design des études et de l'affirmation du diagnostic (Deshauer, Bipolar Disord 2005). Beaucoup d'études de suivi présentent des échantillons de patients traités en complément par des agents thérapeutiques alternatifs ce qui peut réduire l'effet apparent du lithium. De plus, on ne peut juger de l'efficacité du lithium qu'au bout de 6 mois de traitement continu (NICE 2006) voire 2 ans.

Les facteurs prédictifs les plus fiables d'une prophylaxie positive par le lithium sont (Rohayem et al. 2008) :

- la réponse au lithium durant les 6 à 12 premiers mois de traitement
- une histoire familiale de trouble bipolaire
- un profil d'épisodes maniaques sans élément psychotique incongruent à l'humeur
- l'absence de trouble de la personnalité associé
- l'appartenance à un trouble bipolaire de type 1, avec des épisodes très reconnaissables, récurrents et séparés par de nettes périodes de rémission (Gershon et al. 2009)

3.4. Revue des Guidelines

3.4.1. Introduction

Une revue des guidelines montre qu'il y a une variabilité entre les recommandations bien qu'elles soient toutes fondées sur les preuves. Les données de la littérature sont nombreuses et les recommandations sur les modalités thérapeutiques souvent proches. Devant les multiples possibilités thérapeutiques, les questions que se posent les cliniciens sur la prise en charge de ces troubles de l'humeur sont identiques : que faire ? Quand ? Comment ? La réponse dépend du diagnostic, des co-morbidités, du handicap fonctionnel, de l'observance réelle et prévisible, du soutien possible autre que médicamenteux, de la phase de la maladie (aiguë, consolidation, et prévention). Il est donc utile d'essayer d'homogénéiser les réponses et de définir des étapes de traitement, ceci malgré les incertitudes qui ne peuvent que persister devant la complexité de la maladie et des moyens thérapeutiques.

3.4.2. Limites de l'utilisation des guidelines.

Les recommandations sont nombreuses à travers le monde. Pour plusieurs raisons, on ne peut en attendre des algorithmes exacts. La médecine est un art, et non une science exacte. La réponse interindividuelle au traitement est variable et bien souvent le traitement de première intention échoue (50%). Le niveau de preuve, souvent sujet à caution, ne permet pas de répondre à cette question pour tel ou tel patient dont on ne sait pas, même si on applique les recommandations à la lettre, si il sera répondeur ou non. L'expérience du clinicien est à ce sujet indispensable. Mais les experts qui alimentent les recommandations sont sujets à des attitudes ou des croyances définies, concernant tel ou tel traitement. En effet la tradition thérapeutique l'emporte souvent sur la connaissance de la variabilité biologique. En outre les molécules ne sont pas disponibles de la même façon selon les pays et le design même des études dépend en grande partie du cadre réglementaire. Par exemple la FDA n'autorisait pas les études de combinaison thérapeutique jusqu'à récemment. Ainsi plus de 10 000 articles sur pubmed concernent la pharmacothérapie des troubles bipolaires mais seulement 72 concernent la polypharmacie. A cela s'ajoute le biais de financement qui concerne la majorité des études sur lesquelles sont basées ces recommandations (Lexchin and Light 2006).

Les revues de littératures ne peuvent prétendre refléter de façon équilibrée l'ensemble des connaissances et n'autorisent donc pas de conclusions définitives. Dans leur conception elles présentent des écarts avec la clinique, par exemple l'exclusion des patients suicidaires au profit de patients ayant des symptômes légers à modérés, capables de signer un consentement (Adler et al 1994), l'exclusion des co-morbidités psychiatriques ou somatiques, sans parler des perdus de vue qui représentent parfois 50% des sujets initialement inclus (Grunze et al 2003). Souvent les études se polarisent sur l'efficacité du traitement aigu, la tolérance, et le raccourcissement au maximum du délai d'action des traitements (Vandel et al. 2004). A cela s'ajoute une autre difficulté plus fondamentale qui est celle du délicat découpage nosographique : comment par exemple établir une limite claire entre une dépression unipolaire ou bipolaire ? (Benazzi 2007b).

3.4.3. Principes généraux

Avant toute considération d'ordre médicamenteuse rappelons qu'une prise en charge psychologique, psychothérapeutique et psychoéducatrice devrait être proposée à ces patients. Il faut aussi garder à l'esprit qu'un traitement débuté en phase aiguë sera probablement maintenu sur le long terme et que la réflexion dès le départ doit prendre en considération au moins les 6 mois qui suivent (durée minimale sur laquelle on peut évaluer l'efficacité du traitement). Le choix d'une molécule va dépendre de plusieurs critères : les caractéristiques de l'épisode en cours ; le type de trouble (bipolaire 1 ou 2) ; le type d'épisode prédominant sur la vie entière (polarité globale du trouble) ; la présence ou non de cycles rapides ; la réponse antérieure aux différents traitements ; le diagnostic ; le choix du patient ; l'observance ; les co-morbidités psychiatriques, addictologiques, physiques ; les conduites suicidaires ; les symptômes résiduels et la virulence de la maladie.

Le délai de réévaluation des traitements est variable. Pour le lithium on attendra 4 semaines, 3 semaines pour les anticonvulsivants, les antipsychotiques et les ECT, et enfin deux semaines pour les neuroleptiques classiques (Llorca 2010).

3.4.4. Recommandations pour l'épisode maniaque

Tout d'abord, il faut arrêter les antidépresseurs.

Souvent l'épisode maniaque nécessite des associations thérapeutiques pour contrôler les symptômes (10% seulement sont traités en monothérapie). Le CANMAT recommande de traiter de façon soutenue jusqu'à rémission complète pour limiter le risque de récurrence (Yatham et al. 2006).

✓ Lithium

Le lithium est efficace dans la manie, seul ou en association. Il existe 2 essais centraux contrôlés contre placebo avec analyse en intention de traiter pour le lithium en phase maniaque (C. L. Bowden et al. 2005). Dans le premier une amélioration de 50% sur les scores de manie survenait après 3 semaines. Shou en 1954 rapporte un effet positif chez 84% des patients. C'est un traitement de première intention (HAS 2009; APA 2002a; Yatham et al. 2006; NICE 2006) que ce soit dans le type 1, le type 2 avec ou sans cycles rapides (Llorca 2010). 5 études ont montré que le lithium est supérieur au placebo (Shou J Neurol Neurosurg Psychiatry 1954 ; Goodwin Arch Gen Psychiatry 1969 ; Stokes Lancet 1971 ; Maggs Br J Psychiatry 1963 ; Bowden JAMA 1994). Les données de ces études compilées montrent que 70 % des patients ont une réduction significative de leurs symptômes. L'efficacité du lithium peut être plus prononcée dans la manie pure (euphorique) par rapport à la manie avec une dysphorie concomitante, avec des traits psychotiques incongruents à l'humeur ou avec des traits dépressifs (Swann et al. 1997). Si les symptômes maniaques sont peu sévères on privilégiera le lithium à un autre traitement (Keck American College of Neuropsychopharmacology. 2002). Son efficacité est comparable à celle du valproate de sodium (Bowden JAMA 1994) sauf dans les formes dysphoriques ou les états mixtes où ce dernier sera préféré (C. L. Bowden et al. 2005). Dans une méta-analyse de Poolsup en 2000 (rapportée par Grandjean et al. 2009), il n'y avait pas de différence entre le lithium et le valproate ou la carbamazépine. Le lithium diminuait les scores de YMRS aussi bien que la quetiapine dans la manie non mixte (C. L. Bowden et al. 2005). De petits essais montrent des résultats similaires à l'olanzapine et la risperidone (Segal 1998, Berk 1999). L'action antimaniaque peut mettre 6 à 10 jours à prendre effet (Malhi & Tanious 2011). L'inconvénient du lithium est son délai d'action et son faible potentiel sédatif (APA 2002a; C. L. Bowden et al. 2005) qui nécessite souvent l'adjonction de neuroleptiques ou de benzodiazépines, traitements qui doivent s'envisager sur une courte durée autant que possible. Si après 14 jours l'efficacité est insuffisante, on associera le lithium à l'acide valproïque, ou on l'associera à un antipsychotique atypique (Grunze et al. 2009, NICE 2006). En deuxième intention, la carbamazépine ou l'oxcarbamazépine en association avec le lithium sont une possibilité. Les limites dans la manie est, du fait de plus fortes doses, le risque toxique et la surveillance plus rapprochée. Les taux de réponse du lithium dans les études randomisées quelle que soit la différence de durée du traitement et les critères de réponse appliqués varient de 32% (Small et al. 1991) à 94% (Freeman et al. 1992). Cela peut refléter les différents degrés de sévérité de la manie dans ces études. Les alternatives thérapeutiques peuvent être privilégiées en cas de facteurs de moindre réponse (génétique notamment).

✓ Antipsychotiques

D'une manière générale, les antipsychotiques sont recommandés en cas de manie sévère ou avec symptômes psychotiques, en première intention, notamment si il y a des perturbations comportementales ou cognitives fortes (Malhi et al. 2009). La WFSBP les recommande en deuxième intention après échec d'une monothérapie. Ils ont l'inconvénient d'exposer au risque de dyskinésie tardive, il faudra donc réévaluer leur arrêt à 6 mois. Ces traitements ont moins fait leurs preuves dans l'hypomanie. Dans la manie, l'association d'un antipsychotique atypique avec le lithium ou le valproate est plus efficace que le lithium ou le valproate seuls (L. A. Smith et al. 2007). Si un patient a déjà un antipsychotique en première ligne et que l'efficacité n'est pas assez bonne on pourra ajouter du lithium ou du valproate (NICE 2006). Une association de lithium et de carbamazépine s'est toutefois révélée plus efficace que l'association lithium/antipsychotique. En cas de manie aiguë sévère, une association immédiate du lithium ou du valproate avec un antipsychotique atypique est envisageable.

- L'olanzapine a l'indication dans le traitement curatif de la manie modérée à sévère et en prévention des récurrences en cas de bonne amélioration de l'accès aigu. C'est un traitement de première intention possible (Anon 2006). Selon l'APA son efficacité serait analogue au lithium et au valproate dans cette indication et le NICE valide son utilisation dans l'état mixte. Elle serait en association supérieure au lithium seul dans la manie et l'état mixte (Baker et al. 2004) mais au prix d'effets indésirables non négligeables (poids).
- L'aripiprazole possède la même indication que l'olanzapine. Il était supérieur au placebo et à l'haldol dans toutes les formes de manie (Suppes J Affect Disorder 2008). Il n'est pas supérieur au lithium en monothérapie (European Medicines Agency mars 2008). Il peut être utilisé d'emblée dans une association de première intention ou venir compléter un traitement par lithium ou valproate dans un deuxième temps.
- L'état curatif de l'accès maniaque aigu est la seule indication du risperdal dans les troubles de l'humeur. Il était supérieur à l'haldol et au placebo dans ce contexte (Rendell 2006). Les recommandations du NICE le proposent aussi dans l'état mixte.
- La quetiapine qui va commencer à être utilisée en pratique clinique prochainement en France a montré une efficacité comparable à celle du lithium et de l'haldol (Brahms 2007). Son association avec le lithium ou le valproate était supérieure en efficacité à l'une de ces molécules seule. Elle n'est pas plus efficace en monothérapie.
- L'haldol est un traitement de troisième intention selon le CANMAT à cause de son profil d'effets indésirables bien qu'il soit tout aussi efficace que les atypiques. D'une manière générale on proposera un neuroleptique classique en cas d'échec d'un ou deux antipsychotiques atypiques. Les neuroleptiques classiques viennent en deuxième intention mais n'ont pas d'AMM.
- La clozapine et l'amisupride sont des antipsychotiques atypiques. Ce sont des traitements de troisième intention et n'ont pas d'AMM. La clozapine peut être considérée avec les ECT dans les formes les plus résistantes seulement.

✓ Anticonvulsivants

- Le valproate est un traitement de première intention de l'accès maniaque (HAS 2009). Il a aussi l'indication dans les formes mixtes et dans la prévention des récurrences en cas d'intolérance au lithium (Vandel et al. 2004). Il est réputé plus efficace que le lithium en cas de co-morbidité éthylique (Salloum Arch Gen Psychiatry 2005). Certains avancent que c'est un traitement de seconde intention compte tenu de l'utilité du lithium et du recul que l'on en a. Cependant, il a une efficacité antimaniaque identique au lithium mais est efficace plus rapidement, du fait d'une bonne sécurité d'emploi. En terme de rapidité d'action par ordre décroissant, nous pouvons citer le valproate, les antipsychotiques, la carbamazépine puis le lithium. Le valproate aura une meilleure action prophylactique en cas d'épisode maniaque dysphorique initial. Il est supérieur à la carbamazépine en monothérapie (Vasudev et al 2000). L'association valproate/lithium est supérieure au lithium seul dans les états mixtes. En cas d'efficacité insuffisante du valproate, l'APA recommande d'y adjoindre un antipsychotique.

- Le traitement antimaniaque qui vient juste derrière le valproate est la carbamazépine. Il constitue un traitement alternatif de deuxième intention dans la manie. Il peut se donner dans les états mixtes. L'oxcarbamazépine bénéficie de moins de preuves et elle n'a pas d'AMM. Elle est donc utilisée en troisième intention en cas d'intolérance à la carbamazépine. Si le traitement en cours est la carbamazépine et que la symptomatologie n'est pas contrôlée on pourra ajouter un antipsychotique. L'association lithium/carbamazépine est un traitement de troisième intention (Yatham et al. 2006).
- La lamotrigine, la gabapentine et le topiramate ne sont pas recommandés.

Selon l'EGCS le lithium et le valproate sont les traitements de première intention en monothérapie et peuvent s'associer entre eux en cas de besoin. L'un de ces deux traitements devrait se trouver en arrière plan d'une autre médication en cas d'association.

3.4.5. Formes particulières de manie

Les symptômes psychotiques sont présents dans 50 % des manies (Goodwin 1990). Dans la manie, 60% des symptômes psychotiques sont congruents à l'humeur, un tiers dans les états mixtes et 50 % environ dans l'épisode dépressif (Kendler et al Arch Gen Psychiatry 1991). La congruence à l'humeur a surtout une importance pronostique (durée de rémission moindre si non congruent). Le lithium est efficace aussi en monothérapie, mais son impact sur le cours de la maladie est moindre qu'en l'absence de symptômes psychotiques (Maj M 2002). En réalité, c'est probablement plus la sévérité de la manie qui détermine la moins bonne réponse que la présence ou non de symptômes psychotiques. La prescription d'un traitement antipsychotique n'est pas systématique même si beaucoup de cliniciens y ont recours (APA 2002a). Les recommandations du NICE présentent en première intention l'association de lithium ou de valproate avec un antipsychotique puis une permutation entre molécules de première intention ou l'association de deux antipsychotiques, puis enfin, si nécessaire, l'association lithium/valproate, la carbamazépine ou la clozapine. En cas de réponse partielle et de changement de traitement nécessaire il est important de maintenir un antipsychotique dans l'association de deux stabilisateurs de l'humeur. Il est recommandé d'éviter les associations de neuroleptiques. L'APA évoque la monothérapie antipsychotique. Les neuroleptiques classiques sont acceptés en première intention. En effet, dans cette forme seulement, ils ont une efficacité comparable aux antipsychotiques atypiques. Llorca et al recommandent un antipsychotique en monothérapie ou en bithérapie d'emblée avec un anticonvulsivant ou du lithium.

La conduite à tenir est similaire en cas de manie irritable.

En cas de manie dysphorique ou d'état mixte on peut envisager une monothérapie par anticonvulsivants ou antipsychotiques ou une bithérapie d'emblée avec ces deux classes.

En cas de manie avec cycles rapides les traitements de première intention dans le trouble bipolaire de type 1 sont le lithium, le valproate, la carbamazépine et oxcarbamazépine, l'olanzapine, la risperidone et les ECT. Les traitements de deuxième intention sont l'amisupride, l'aripiprazole, la clozapine. Dans le trouble bipolaire de type 2 les recommandations d'expert sont les mêmes hormis les ECT. La monothérapie par lithium n'est recommandée qu'en deuxième intention dans la manie irritable et l'état mixte (Llorca 2010). Dans cette indication les lithiémies visées approchent les 1,2 mmol/L ce qui pose un problème de tolérance. Quelque soit la forme de manie il est recommandé après résolution de l'épisode d'arrêter les antipsychotiques.

Figure 3 : Tableau récapitulatif des guidelines les plus récentes pour l'épisode maniaque

	APA 2002	NICE 2006	CANMAT 2009	HAS 2009	ECGS 2000	RFE 2010
Première intention	<p>Monothérapie : Li ou VAL ou APA</p> <p>Association (manie sévère ou état mixte): Li ou VAL + APA+/- Bzd</p>	<p>Monothérapie : Li ou VAL ou APA + Bzd</p>	<p>Monothérapie : Li ou VAL ou APA</p> <p>Association : Li ou VAL + APA</p>	<p>Monothérapie : Li ou VAL ou APA (olanzapine, risperidone, aripiprazole)</p>	Lithium ou valproate	<p>Li ou VAL ou APA (ou AP ou ECT dans le type 1)</p> <p>Association d'emblée : Li+APA, VAL+APA, Li+VAL.</p>
Deuxième intention	<p>Carbamazépine Clozapine Oxcarbamazépine Quetiapine</p>	<p>Substitution de monothérapie ou association (Li ou VAL + APA, ou Li + VAL)</p>	<p>Changement ou ajout d'un autre agent de première intention</p>	<p>Substitution ou association : Carbamazépine Oxcarbamazépine (hors AMM) Valpromide AP (hors AMM), APA Amilsupride Clozapine (hors AMM)</p>	<p>2) Li ou VAL +APA 2 bis) LI+VAL</p> <p>2ter) Changement d'APA</p> <p>Li + VAL+ CBZ (troisième intention)</p>	<p>CBZ ou OxCBZ ou APA (amilsupride, clozapine)</p>

3.4.6. Dépression bipolaire

- ✓ La dépression bipolaire est difficile à traiter puisqu'aucun traitement n'a montré une efficacité remarquable. Actuellement l'association d'olanzapine avec un IRS ou la quetiapines bénéficient d'un niveau de preuve de grade 1. Le lithium est efficace en première intention en monothérapie ou en association avec les antidépresseurs d'après toutes les guidelines (Fountoulakis & Eduard Vieta 2008) et selon certains en association avec la lamotrigine (Texas Consensus Conference). La WFSBP lui accorde un niveau de preuve de grade B (modéré). Il manque étonnamment de données sur son efficacité dans la littérature et la plupart des études connues présentent des limites méthodologiques. Il était efficace contre placebo dans 8 essais avec un taux de réponse de 79% (Zornberg & Pope 1993). Son efficacité est similaire aux tricycliques et supérieure au placebo dans une étude contrôlée contre placebo (revue par l'International Consensus Group on Bipolar 1 Depression). Il est efficace en monothérapie dans la dépression du trouble bipolaire de type 2 également. D'après l'étude STEP-BD, l'association lithium/IRS était équivalente au lithium avec un placebo, mais il manque de données encore sur cette question. Il y a plus de preuves de l'efficacité du lithium que de la lamotrigine (APA 2002). Leur efficacité est comparable dans le trouble bipolaire de type 2. Son effet thérapeutique survient en général entre 6 et 8 semaines (Malhi & Taniou 2011)
- ✓ La prescription du valproate a été moins étudiée dans la dépression bipolaire bien que cette molécule ait des propriétés antidépressives reconnues (Vandel et al. 2004). Il est utilisable en monothérapie dans le trouble bipolaire de type 2. C'est un traitement de deuxième intention dans la dépression bipolaire. L'association avec un antidépresseur ne donne pas de meilleur résultat que la monothérapie. En deuxième intention l'association a été décrite avec la lamotrigine (CANMAT), en faisant attention toutefois, car une interaction entraîne une augmentation des concentration de la lamotrigine et donc du risque cutané. Le valproate (comme la lamotrigine d'ailleurs) est supérieur à la carbamazépine ou à la gabapentine dans cette indication.
- ✓ La lamotrigine a l'indication pour la prévention des récurrences dépressives mais a-t-elle un effet curatif sur l'épisode dépressif bipolaire ? Elle a des propriétés antidépressives décrites mais se situe derrière le valproate dans cette situation. Elle n'est pas recommandée en première intention dans cette indication dans la bipolarité de type 1 (sauf pour le CANMAT qui la place à égalité avec le lithium). Elle a été décrite comme efficace en monothérapie dans le trouble bipolaire de type 2. En pratique, elle est préconisée en 2^{ème} intention en association, notamment en cas de cycles rapides ou de fluctuations invalidantes malgré l'optimisation des molécules de première intention, à un, voire deux autres thymorégulateurs (NICE et CANMAT). Pour l'HAS, ce traitement est possible en association pour les patients non contrôlés, mais hors AMM, ce qui rejoint le constat de l'APA. Un essai contrôlé randomisé a étudié son indication dans la dépression résistante (Calabrese J Clin Psychiatry 2009). Pour certains auteurs cette option est équivalente au valproate ou aux antidépresseurs en deuxième intention. Llorca et al la situent comme traitement de première ligne (Llorca 2010). Elle peut être maintenue 6 mois après la rémission puis diminuée progressivement sur 6 mois.
- ✓ La carbamazépine a des effets sur la symptomatologie dépressive. Elle est envisageable en monothérapie ou en association avec le lithium, mais en troisième intention (Yatham et al. 2006).
- ✓ Les antipsychotiques ont également des propriétés antidépressives rapportées dans la dépression bipolaire. L'HAS évoque cette possibilité mais hors AMM. Ce sont des traitements de deuxième ligne (consensus du Texas, CANMAT, NICE). L'aripiprazole n'a pas d'efficacité en monothérapie et n'est pas recommandé dans cette indication. Il pourrait être utile comme adjuvant (il est notamment approuvé par la FDA en association). L'olanzapine est un traitement de troisième intention dans ces circonstances. Seule l'association olanzapine/fluoxétine est reconnue dans le traitement de la dépression du trouble bipolaire de type 1 (Corya J Clin Psychiatry 2003). La quetiapine est le seul antipsychotique qui ait été approuvé dans le traitement curatif de l'épisode dépressif bipolaire et comme traitement de la dépression unipolaire résistante. Dans l'étude EMBOLDEN (A. H. Young et al. 2010), elle était plus efficace que le placebo mais sans pouvoir conclure sur la comparaison avec le lithium. Elle est utilisable en première intention en monothérapie, y compris dans le trouble bipolaire de type 2 (CANMAT). Elle peut être associée à un autre thymorégulateur en

cas de forme sévère, ou à un antidépresseur IRS en deuxième intention. La clozapine est en quatrième ligne dans cette indication. Il faut retenir que la monothérapie avec un antipsychotiques n'est pas vraiment recommandée et que les neuroleptiques classiques sont à éviter (Llorca 2010).

- ✓ La place des antidépresseurs est plus controversée. La monothérapie n'est pas recommandée, voire contre-indiquée, dans la bipolarité de type 1 (Vandel et al. 2004). Dans la dépression modérée il est préférable de s'abstenir des antidépresseurs et de privilégier une approche psychothérapeutique. En cas de dépression sévère, il est possible de les prescrire d'emblée en rappelant que c'est une prescription hors AMM (HAS). Le CANMAT décrit une association du lithium ou du valproate avec un IRS en première intention. Les IRS sont les antidépresseurs choisis en première intention (HAS). Dans les recommandations formalisées d'experts les IRS sont à égalité avec les IRSNA, les autres (mirtazapine, la miansérine et la tianéptine) venant en deuxième intention. La durée est sujette à caution. Certains les déconseillent au long cours (sauf en cas de symptômes chroniques persistants) à cause du risque d'induire plus d'épisodes maniaques et d'un effet préventif sur les récurrences non démontré. Ils exposent éventuellement au risque d'akathisie, d'agitation, et de majoration des idées suicidaires. L'arrêt pourra se faire progressivement après 8 semaines de rémission, un arrêt entre 2 et 6 mois étant conseillé par dans l'ECGS (expert consensus guideline series 2000). Le risque de virage de l'humeur serait moindre dans le trouble bipolaire de type 2 (Bond et al. 2008). Les doses doivent être plus faibles et l'augmentation plus lente et prudente mais peut atteindre les posologies de la dépression unipolaire. Selon le CANMAT et le NICE des IRS peuvent être utilisés avec une combinaison déjà existante de thymorégulateurs. Les IRS par exemple peuvent s'associer en troisième intention à la combinaison de lamotrigine et d'un régulateur de première intention (Li ou valproate). La paroxétine aurait le plus faible risque de virage. Certains essais ont évalué les antidépresseurs en monothérapie (Amsterdam & Shults 2010). Les tricycliques ne sont pas recommandés compte tenu du risque plus important de virage de l'humeur (Sachs J Clin Psychiatry 1994), sauf peut-être avec le lithium qui a démontré une protection vis-à-vis de ce risque. Les IMAO restent une option utile parfois mais leurs effets indésirables et le risque d'interaction limitent leur usage.
- ✓ Les ECT et l'ajout d'hormones thyroïdiennes sont des indications validées. Les ECT sont un traitement de première ligne possible à la phase aiguë. Le CANMAT propose l'adjonction de modafinil en deuxième intention et de pramipexole en troisième intention. Ces deux dernières indications ne sont pas validées.

3.4.7. Formes particulières de dépression bipolaires

Si il y a des symptômes psychotiques, et en l'absence de cycles rapides, une bithérapie est utilisée en première intention (APA et AD). En deuxième intention une association de lithium ou de valproate avec un antidépresseur ou une association de lithium et d'un antipsychotique sont possibles. En cas de cycles rapides il n'y aura pas d'antidépresseur mais plutôt une association d'antipsychotique avec soit du lithium soit un anticonvulsivant. Lorsqu'il s'agit d'un épisode dépressif mixte on peut associer un stabilisateur de l'humeur ayant un effet antidépresseur et un stabilisateur ayant un effet antimaniaque (Llorca 2010).

3.4.8. Dépression unipolaire résistante

Elle se définit par l'échec de deux antidépresseurs successifs, prescrits chacun à bonne posologie pendant 8 semaines. On la dit chronique lorsqu'elle dure de 1 à 5 ans.

Dans un premier temps il est recommandé d'optimiser les traitements existants, puis de changer de molécule, puis d'associer deux molécules antidépressives (peu démontré) ou de potentialiser par un traitement d'une autre classe (Vandel et al. 2004). Dans ce cas, c'est le lithium qui est proposé en première intention (CANMAT, WFSPB). Ensuite les hormones thyroïdiennes, les antipsychotiques, l'intensification de la psychothérapie, les ECT peuvent être proposés. Les IMAO viennent en troisième ou quatrième intention. Notons ici que la venlafaxine et la sertraline ont obtenu en France l'indication pour la prévention des récurrences dépressives.

Figure 4 : Tableau récapitulatif des guidelines les plus récentes pour l'épisode dépressif bipolaire

	APA 2002	APA 2005	NICE 2006	CANMAT 2009	HAS 2009	ECGS 2000	RFE 2010
Première intention	Li ou lamotrigine +/- AD	Type 1: Olanzapine + fluoxétine, ou quetiapine ou lamotrigine	Normothymique avec : AD ou lamotrigine ou quetiapine	Monothérapie : li ou lamotrigine ou quetiapine Association : -Li ou VAL +IRS ou bupropion -olanzapine + IRS -Li + VAL	Li ou VAL ou Carbamazépine +/- AD (sous couvert thymorégulateur)	Li (dépression modérée) Li ou VAL plus IRS (dépression sévère) VAL et LAM possibles mais < Li	Li ou VAL (forme modérée ou cycles rapides) (Li ou VAL ou APA) + AD
Deuxième intention	Ajout Lamotrigine si pas déjà en place, bupropion ou paroxétine			Substitution ou association des traitements de première intention	Hors AMM : APA(Olanzapine, Risperdal, Aripiprazole), Lamotrigine +/- AD	Li + AD (dépression modérée) Li + VAL (dépression sévère)	Dépressions prédominantes: normothymique avec effet antidépresseur + AD Manies prédominantes : normotymique antimaniaque et reconsidérer l'AD.

3.4.9. Trouble schizo-affectif

En première intention les antipsychotiques sont le traitement le plus adapté. La WFSBP (2005) et l'APA (2004) conseillent l'association du lithium et d'un antipsychotique.

Les antipsychotiques atypiques, les ECT, et la clozapine, sont efficaces que ce soit sur la dépression ou l'état maniaque. Les antidépresseurs ne sont pas conseillés sauf en présence d'une symptomatologie dépressive nette et d'une stabilisation des éléments psychotiques. Il n'y a pas de consensus formel sur le traitement (J-M Azorin et al. 2005).

3.4.10. Traitement prophylactique du trouble bipolaire

90% des patients ayant présenté un épisode maniaque récidiveront sans traitement.

Un traitement prophylactique se conçoit sur 1 à 10 ans, voire à vie (Gay 1997). Il doit prendre en compte la fréquence des symptômes résiduels (40% selon Baldessarini et al) sinon le risque de récurrence est multiplié par trois (Judd et al 2008). Les symptômes résiduels sont principalement de nature dépressive (75%) et peuvent invalider jusqu'à 40% du temps d'existence des patients (Vandel et al. 2004). Les périodes de rémission tendent à devenir de plus en plus courtes quand les troubles ne sont pas traités (HAS 2009). Si un patient a répondu à la phase aiguë, il faut éviter de changer de traitement en vue de la prophylaxie. Par exemple, des patients ayant répondu au valproate rechutent plus si le traitement est switché pour du lithium en prophylaxie (Mc Elroy J Affect Disord 2008). Le choix de la stratégie dépend de l'efficacité du traitement de la phase aiguë, et de la sévérité des épisodes en plus des principes généraux déjà évoqués. Un traitement prophylactique est préconisé dès le premier épisode maniaque, dès que le diagnostic de trouble bipolaire de type 2 est posé, après deux épisodes hypomaniaques ou dès le premier épisode hypomaniaque en cas de facteur de risque de bipolarité (Llorca 2010).

✓ Lithium

Le lithium est là encore un traitement de première intention selon toutes les recommandations. Il est préconisé en première ligne dans le trouble bipolaire de type 1 et 2 avec ou sans cycles rapides, dans la prévention de la manie ou de la dépression sauf pour la prévention des récidives dépressives au cours des cycles rapides (Llorca 2010). Grandjean rapporte qu'en 1978 Shou estima le taux de récurrence à un an de 20% avec le lithium contre 73% avec le placebo et que Keck et al trouvèrent un risque de récurrence réduit d'un facteur quatre comparé au placebo à 6 mois et un an (Grandjean & Aubry 2009b). Le lithium prévient significativement la manie, mais serait meilleur dans la prévention des rechutes dépressives. Il est validé également dans le trouble bipolaire de type 2 (CANMAT). Il existe 3 essais majeurs concernant le lithium en prophylaxie (contrôlés versus placebo, avec 3 bras et groupes parallèles) : une étude comparait le lithium et le valproate et deux autres le lithium avec la lamotrigine (Bowden 2000, Bowden 2003, Calabrese 2003). Le lithium et la lamotrigine ne différaient pas en terme de délai de récurrence. Le lithium était plus efficace pour prévenir la manie alors que la lamotrigine prévenait mieux de la dépression. L'étude versus valproate ne trouva pas de différence mais avec des biais (Grandjean & Aubry 2009b). Le lithium serait plus fréquemment arrêté pour effet indésirable que le valproate ou le lamictal. Le lithium seul, selon un article du Lancet de 2010 (John R Geddes et al. 2010), serait aussi efficace que son association avec le valproate, alors que le valproate aurait un moins bon profil de tolérance. L'association lithium plus valproate est un traitement de deuxième intention. Le lithium est meilleur que la carbamazépine chez le bipolaire de type 1 dans cette indication (Greil J Clin Psychopharmacol 1998).

✓ Anticonvulsivants

- Le valproate bénéficie d'un bon niveau de preuve pour la prophylaxie, même si ce constat est plus récent. On peut le prescrire en première intention (HAS, APA), mais plutôt en deuxième intention dans le trouble bipolaire de type 2 (CANMAT). Il prévient significativement les dépressions et les cycles rapides en monothérapie. Son efficacité sur la prévention des cycles rapides serait compa-

nable à celle du lithium. Le NICE approuve l'utilisation au long cours du valproate ou de l'association avec le lithium mais en deuxième intention pour cette dernière qui peut être complétée par de la carbamazépine en cas de forme résistante, cycles rapides compris. Pour résumer le valproate serait indiqué en première intention dans la prévention de la manie (type 1 ou 2, avec ou sans cycles rapides) et de la dépression en cas de cycles rapides, sinon c'est la lamotrigine qui lui est préférée quelque soit le type de bipolarité (Llorca 2010).

- La carbamazépine a l'indication (AMM) pour prévenir la manie et l'hypomanie en cas de résistance ou de contre-indication au lithium. Elle vient en deuxième intention avec ou sans lithium (CANMAT, APA, HAS) voire en troisième intention (NICE). L'association lithium/carbamazépine serait supérieure à l'association lithium/anipsychotique mais présenterait des effets secondaires non négligeables. L'oxcarbamazépine est un traitement de troisième intention (CANMAT 2009). Pour certains la carbamazépine serait possible en première ligne pour la prévention de la manie et en deuxième ligne pour la prévention de la dépression (Llorca 2010).
- La lamotrigine a l'indication (AMM) préventive dans les troubles bipolaires de type 1 pour le sujet de plus de 18 ans avec prédominance d'accès dépressifs, en deuxième intention selon l'HAS et l'APA. Le CANMAT la classe comme traitement de première intention dans le trouble bipolaire de type 2 et en deuxième intention en association avec le lithium autrement. Elle pourrait retarder la survenue des épisodes maniaques mais n'a pas démontré réellement son efficacité dans la prévention maniaque (Afsspas 2009). Le NICE place ce traitement en troisième ligne et en association dans l'arsenal prophylactique. Dans les RFE elle n'est pas mentionnée pour les accès maniaques mais partage la première place pour les récurrences dépressives avec ou sans cycles rapides (Llorca 2010).

✓ Antipsychotiques

Les antipsychotiques peuvent être intéressants mais exposent au risque de dyskinésies tardives. Leur prescription sera donc réévaluée régulièrement. Ils seront maintenus en cas de risque de symptomatologie psychotique ou si ils se sont avérés indispensables à la thérapeutique. Les antipsychotiques atypiques ont la préférence dans la prévention par rapport aux classiques.

- L'olanzapine est indiquée (AMM) en première intention dans la prévention de la manie quand le sujet a répondu à la phase aiguë (HAS). Elle serait meilleure dans la prévention de la manie ou de l'état mixte mais aurait quand même un effet préventif sur la dépression (Tohen, Am J Psychiatry 2005). L'association avec le lithium ou le valproate était supérieure à l'utilisation d'une de ces molécules seule. Cette association est néanmoins un traitement de deuxième intention. L'olanzapine associée à la fluoxétine est possible en préventif mais en deuxième intention. L'olanzapine a été évoquée en première intention dans la prévention des récurrences sauf dans le trouble bipolaire de type 2 où elle figure en deuxième intention (Llorca 2010).
- L'aripiprazole est plus efficace que le placebo dans la prévention de la manie. Il a l'indication (AMM) en première intention dans la prévention de la manie en cas de réponse à la phase aiguë (HAS, CANMAT). Il n'y a pas eu à notre connaissance d'essais versus lithium en prophylaxie. Il n'a pas montré de franc bénéfice dans la prévention de la dépression ou de l'état mixte mais est évoqué en deuxième ligne pour les récurrences dépressives dans les RFE (Llorca 2010). Le risque suicidaire reste à préciser avec ce traitement.
- La quetiapine possède l'indication pour le traitement curatif mais aussi préventif à la fois des accès maniaques et dépressifs (seul antipsychotique dans ce cas). C'est un traitement de première intention dans plusieurs guidelines. Cependant elle n'est pas plus efficace que le lithium en monothérapie sur la prévention des états maniaques (Bowden et al, J Clin Psychiatry 2005), peut-être sur le versant dépressif, sans pouvoir être formel. Il manque de données dans le trouble bipolaire de type 2. Son association avec le lithium ou le valproate faisait mieux que l'une de ces molécules seule (Brecher et al APA 2008). Elle a eu récemment l'autorisation de l'Afssaps dans notre pays et sera disponible prochainement.
- La risperidone n'a pas d'indication en prophylaxie. L'association de risperidone avec le lithium n'était pas plus efficace que le lithium seul. Le CANMAT envisage comme possible l'utilisation

de risperidone retard en monothérapie ou en association. Les RFE le placent en deuxième intention dans la prévention de la manie et ne l'évoquent pas du tout dans la prévention de la dépression (Llorca 2010). A noter que les formes retard ne sont utilisables qu'en cas de bonne réponse antérieure et de non-observance problématique persistante malgré l'accompagnement soignant.

Les molécules suivantes n'ont pas l'AMM dans le traitement prophylactique : antipsychotiques classiques, risperidone, oxcarbamazépine, clozapine, gabapentine, amilsupride.

Une bithérapie prophylactique pourrait être envisagée d'emblée en cas d'échec de deux monothérapies successives ou si les épisodes sont sévères, s'il y a un antécédent familial au premier degré, en cas de tentative de suicide lors du premier épisode, et de co-morbidité psychiatrique (Llorca 2010).

Au total, dans la prophylaxie, c'est le lithium ou le valproate ou leur association qui sont cités le plus souvent. Il est probable que le papier récent le plus important sur la prophylaxie par le lithium est le rapport sur les résultats de l'étude BALANCE (Baldessarini 2010). Dans cette étude, 330 patients âgés de plus de 16 ans, atteints d'un trouble bipolaire de type 1 ont été randomisés en 3 bras, 110 sujets recevaient du lithium, 110 une monothérapie par valproate, 110 une association des deux. Les patients ont été suivis pendant 24 mois. Une des raisons de la comparaison de ces deux drogues était la chute impressionnante dans l'utilisation du lithium ces 20 dernières années au profit du valproate. Les résultats de l'étude Balance étaient cependant en faveur du lithium. Une nouvelle intervention était nécessaire pour un épisode thymique débutant chez 54% des patients avec l'association thérapeutique, 59% avec le lithium, 69% pour le valproate seul. Etonnament, les épisodes dépressifs émergents étaient moins fréquents sous lithium (32%) que sous valproate (45%) ou avec l'association. Selon Samuel Gershon, en 2010, principal éditeur du Bipolar Disorder Journal et dernier collègue vivant de John Cade « *compte tenu de l'étude Balance, il est temps de revisiter les guidelines internationales et nationales pour le traitement aigu et prophylactique de la maladie bipolaire* ». De même, Hirschowitz et al en 2010 après avoir fait une recherche extensive sur Medline concluent que le lithium est incontestablement le traitement prophylactique le plus efficace dans la maladie bipolaire. « Le Gold standard était le lithium dans les années 70 et le reste 40 ans plus tard » (Hirschowitz et al. 2010)

3.4.11. Traitements biologiques non médicamenteux

La sismothérapie est très utile lorsqu'une amélioration rapide de symptômes engageant le pronostic vital est nécessaire (symptômes psychotiques, risque suicidaire élevé, manie ou état mixte sévères ou prolongés, catatonie, dépression sévère). Elle est proposée encore en cas de résistance au traitement, en pratique après deux thymorégulateurs dont le lithium et deux antidépresseurs pour la dépression, et après l'association lithium/valproate/antipsychotique pour la manie. L'ECT se montrait en effet aussi efficace que l'association de trois thymorégulateurs. En cas d'efficacité en aigu ce traitement peut tout à fait être envisagé en consolidation puis en prophylaxie (ECT d'entretien), permettant l'économie parfois de traitement médicamenteux plus lourds.

La rTMS ne fait pas encore l'objet d'un consensus dans la maladie bipolaire. Des études sont en cours.

3.5. Profil d'effets indésirables des alternatives thérapeutiques

Ce chapitre est une synthèse des sources suivantes : Vidal 2011 ; Guelfi & Rouillon s. d.; J-M Vanelle et al. s. d. ; Millet & J.-M. Vanelle 2006b ; Rev Prescrire 2010 ; El-Mallakh 2008.

3.5.1. Valproate

Il peut provoquer une prise de poids, un tremblement, une somnolence et des atteintes hépatiques (dé-pistées parfois sur une asthénie, un abattement, des douleurs abdominales). En cas de surdosage on

observe des troubles de la conscience, un syndrome confusionnel, voire un coma. Il faut signaler le risque d'interaction avec la lamotrigine dont il augmente les concentrations, pouvant favoriser des réactions cutanées sévères. Il augmente par ailleurs les concentrations de la carbamazépine, du phéno-barbital et de la primidone.

Il est déconseillé pendant la grossesse et peut occasionner chez la femme jeune un syndrome des ovaires polykystiques.

3.5.2. La carbamazépine

Elle possède les mêmes contre-indications que les antidépresseurs imipraminiques, à savoir le glaucome, la rétention urinaire, les troubles du rythme et de la conduction cardiaque, du fait d'une structure moléculaire voisine. Ce traitement est tératogène de façon notoire. Il expose au risque d'hyponatrémie et de leucopénie. Sur le plan neurologique il a été noté des vertiges, de la fatigue, des troubles de l'équilibre et une ataxie parfois associés à des nausées et des vomissements. Sur le plan allergique il peut provoquer des réactions à type d'urticaire ou d'hypersensibilité retardée. Attention à son effet inducteur enzymatique sur les antipsychotiques, les antidépresseurs, les autres anticonvulsivants et la contraception orale. L'association avec la clozapine (effets indésirables) et l'olanzapine (pas plus efficace que la monothérapie) sont à éviter. L'association avec le risperdal n'est également pas recommandée. Elle peut diminuer fortement les concentrations de lamictal et augmenter la lithiémie. Il y a un risque de neurotoxicité avec le lithium bien que les deux traitements soient dans la fourchette thérapeutique recherchée (syndrome cérébelleux confusion, ataxie, somnolence). L'oxcarbamazépine a un profil similaire. Des cas de priapisme par l'association du lithium avec l'oxcarbazépine ont été décrits, résolutifs à l'arrêt de l'anticonvulsivant.

3.5.3. La lamotrigine

Elle expose dans les 8 premières semaines de traitement au risque de réactions cutanées (1/1000 adultes) parfois sévères. Ces manifestations doses dépendantes imposent une introduction progressive du traitement et un arrêt immédiat en cas de survenue.

En cas de fièvre, on suspectera une hypersensibilité et recherchera une coagulation intravasculaire disséminée (bilan de coagulation). Des effets comme les céphalées, la somnolence, l'insomnie, les tremblements, la diplopie ont été rapportés de même que des effets psychiatriques (irritabilité...). Elle peut majorer les effets indésirables neurologiques de la carbamazépine. Ce traitement n'est pas tératogène mais il peut interférer avec les concentrations plasmatiques de contraceptifs oraux.

3.5.4. Le topiramate

Il augmente les concentrations plasmatiques de lithium, exposant au risque de surdosage grave.

3.5.5. Les antipsychotiques atypiques

Ils ont moins d'effets extrapyramidaux que les classiques, bien que l'akathisie et les symptômes extrapyramidaux soient relativement fréquents notamment avec la risperidone ou l'aripiprazole qui, en revanche, provoquent moins de prise de poids qui est le véritable problème de l'olanzapine et de la quetiapine. Ces deux derniers peuvent entraîner des phénomènes d'insulino-résistance et des complications diabétiques. L'association d'un antipsychotique avec le lithium ou le valproate entraîne plus de prise de poids que ces molécules prises isolément et de façon équivalente à l'antipsychotique seul. La quetiapine peut aussi interagir avec d'autres médicaments via le cytochrome P450 (CYP 3A4). La clozapine et l'haldol favorisent les troubles neuropsychiques, les myoclonies, la désorientation, les tremblements.

La somnolence est aussi une limite de ces traitements. Ils exposent au risque de dyskinésie tardive.

ETUDE NATURALISTIQUE

1. INTRODUCTION

Le lithium reste le traitement le plus efficace et le mieux toléré pour beaucoup de patients. Malheureusement, il dispose d'une marge thérapeutique étroite, présente des effets secondaires, et un risque d'interactions médicamenteuses. Cependant, comme le rapporte une synthèse de l'agence britannique de la sécurité des patients (NPSA) à partir de 567 signalements recueillis de 2003 à 2008 auprès de 2976 sujets, les effets indésirables étaient le plus souvent liés à des erreurs de posologie, un dosage irrégulier de la lithiémie, un contrôle insuffisant de la fonction rénale ou thyroïdienne et un manque d'information du patient (NPSA 2009).

Questions

- ✓ Quelle est sa place en pratique clinique, notamment dans la bipolarité, est-il peu prescrit dans la file active des patients suivis en psychiatrie au CHU de Nantes ?
- ✓ Qu'en est-il de cette surveillance pour nos patients ?
- ✓ Quels repères retenir pour notre pratique clinique et où porter notre attention ?
- ✓ Quelles propositions pouvons-nous faire à partir de ces données pour améliorer les conditions de prescription de ce traitement de référence ?

Hypothèses

- ✓ Le lithium est peu prescrit.
- ✓ Certains paramètres de surveillance sont moins bien pris en compte que d'autres.
- ✓ Des propositions concrètes peuvent être imaginées.

2. METHODES

Notre objectif était de recenser un maximum de patients, hospitalisés ou non, pour lesquels un traitement par sels de lithium (Téralithe) était prescrit (la prescription informatique ou le double de l'ordonnance manuscrite faisant foi) dans la file active des services de psychiatrie entre juillet 2010 et août 2011. Les services de secteurs, la psychogériatrie et les services universitaires étaient concernés. En pratique, le projet a été exposé aux différents services et les psychiatres concernés après avoir été informés et donné leur accord ont été contactés par mail pour leur demander la liste de leurs patients sous lithium. De plus, nous avons bénéficié de la collaboration de la pharmacie de l'hôpital St Jacques qui nous a alerté chaque fois qu'un patient hospitalisé était traité par Téralithe au cours de cette période. Le dossier médical était consulté à l'hôpital Saint Jacques et/ou au centre médico-psychologique du patient et/ou sur clinicom (dossier informatique du CHU de Nantes).

Nous avons obtenu du Département d'Information Médicale la liste des patients suivis en psychiatrie pour troubles de l'humeur (F31, F33, F25) sauf les dépressions unipolaires (F32). Il n'y avait pas de facteur d'exclusion, l'objectif étant de rechercher les caractéristiques de cette population de patients sous lithium en terme socio-démographique, clinique, thérapeutique et de surveillance biologique.

Plus précisément ont été notées, de façon retrospective à partir du ou des dossiers (intra ou extrahospitalier) du patient, en visant l'exhaustivité, les caractéristiques suivantes inspirées d'un travail d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur le thème des modalités de prescription et de surveillance biologique du lithium :

- ✓ Données socio-démographiques (nom, date de naissance, sexe, diagnostic ICD-10 principal et comorbidités éventuelles)
- ✓ Statut socioprofessionnel (activité en cours ou non, arrêt maladie, retraité, étudiant) et matrimonial (célibataire, concubinage, mariage, veuvage, divorce).
- ✓ Données concernant le mode de suivi au moment du recueil des données, en hospitalisation (date de début, psychiatre référent) ou en ambulatoire (date de la dernière consultation, psychiatre traitant).
- ✓ Données concernant les épisodes pathologiques récents : dernière hospitalisation en psychiatrie (lieu, motif, date et durée) assortie de la date de début de suivi sur le CHU de Nantes, dernière décompensation thymique (date et type : maniaque, hypomaniaque, dépressive, ou mixte).
- ✓ Modalités du traitement par lithium : forme galénique (Téralithe LP 400, Téralithe 250), début du traitement, posologie.
- ✓ Mention de la répartition des rôles entre psychiatre et médecin généraliste.
- ✓ Surveillance du traitement (pour chaque paramètre la date la plus récente dans le dossier et le résultat en unité biologique usuelle en pratique clinique ont été notés)
 - Dernière lithiémie plasmatique et intraglobulaire, TSH ultrasensible, calcémie (non ionisée), urée, créatininémie, clairance de la créatinine, sodium et potassium plasmatique.
 - Présence ou non de polyuro-polydipsie.
- ✓ Indication des sels de lithium : bipolarité en précisant le type 1, 2, cyclothymique ou autre ; dépression résistante ; trouble schizo-affectif ; troubles du comportement (agressivité, impulsivité) ; autre (précisé le cas échéant).
- ✓ Traitements psychotropes associés (avec la date de début et la posologie)
 - Anticonvulsivants (divalproate et valproate de sodium, valpromide, carbamazépine, oxcarbamazépine, lamotrigine)
 - Antipsychotiques conventionnels et/ou atypiques

- Benzodiazépines ou autres anxiolytiques
- Hypnotiques
- Antidépresseurs en précisant la recherche de l'effet antidépresseur ou anxiolytique
- ✓ Autres traitements psychotropes
- ✓ Autres traitements biologiques (ECT, rTMS).
- ✓ Médicaments non psychotropes associés avec une attention particulière à la présence de levothyrox
- ✓ Existence d'autres modalités thérapeutiques : psychoéducation, TCC, psychothérapie analytique, psychothérapie confiée à un thérapeute spécifique, type de suivi sectoriel le cas échéant.

Nous avons noté ces données dans un cahier d'observation papier, retranscrites ensuite dans le logiciel Excel.

A partir de ces données, nous en avons déduit plusieurs autres comme :

- La nature supposée de la phase de la maladie (aiguë, consolidation, prévention) obtenue en calculant le délai entre la dernière consultation et la date du dernier épisode.
- Les interactions médicamenteuses (interactions théoriques qui n'ont pas été recherchée à partir d'une plainte fonctionnelle réelle ou d'un effet secondaire noté dans le dossier)

3. RESULTATS

Effectifs et recueil des données

Nous avons retrouvé 97 dossiers de patients comportant du Teralithe. Les taux de remplissages des différents items sont détaillés ci-dessous. Il y avait 27 praticiens impliqués dans l'étude. La moyenne de patients suivis par praticien était entre 3 et 4. 69 % des dossiers ont été complétés via l'ambulatoire, 31 % via une hospitalisation alors en cours.

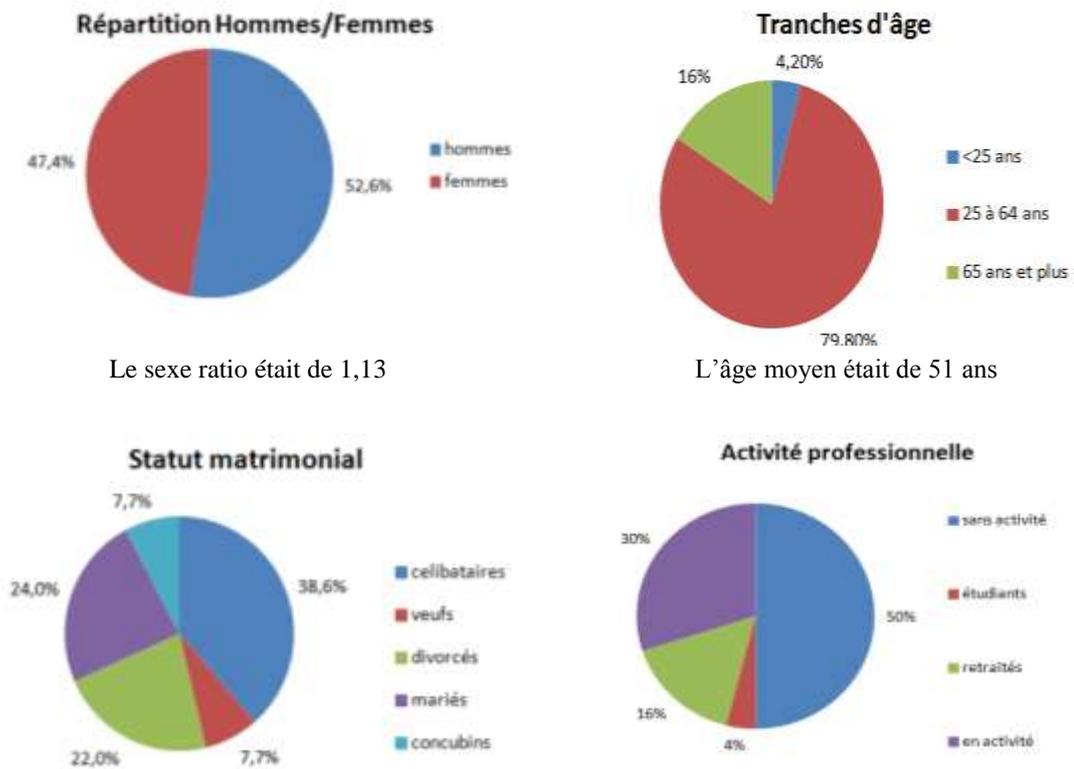
Figure n°5

items recherchés	% d'items retrouvés
nom	100%
sexe	100%
date de début de l'hospitalisation contemporaine du recueil	100%
forme galénique du teralithe	100%
mode de recueil ambulatoire	99%
traitement psychotrope associé	99%
statut matrimonial	98%
diagnostic CIM-10	98%
posologie quotidienne	98%
âge	97%
profession	96%
statut d'hospitalisation actuelle	96%
lithiémie	94%
date dernière lithiémie	93%
date de dernière consultation (patients ambulatoires)	91%
date dernière hospitalisation	91%
présence de levothyrox	91%
lieu de la dernière hospitalisation	90%
date du recueil	90%
Créatininémie	87%
présence de médicaments non psychotropes	85%
ionogramme	83%
motif de la dernière hospitalisation	82%
présence d'une thérapeutique non biologique	81%
nature du dernier accès thymique	80%
date de début de suivi au CHU	80%
date de début du lithium	79%
urée	78%
date dernier accès thymique	77%
antécédent d'autre traitement biologique (ECT, rTMS)	77%
TSH	76%
durée de la dernière hospitalisation quand l'hospitalisation était notée	68%
calcémie	65%
motif de l'hospitalisation actuelle	63%
date de début de la maladie	60%
clairance de la créatinine	47%
répartition des rôles dans la surveillance entre psychiatre et généraliste	6%

Le calcul du délai entre la date de recueil et la date de la dernière consultation concernait les dossiers vus en ambulatoire et a pu être réalisé dans 79% des cas. Il était en moyenne de 42 jours.

Données socio-démographiques

Figure n°6



La moitié au moins des sans activité était en invalidité.

Parmi les actifs, on comptait 4 emplois aménagés

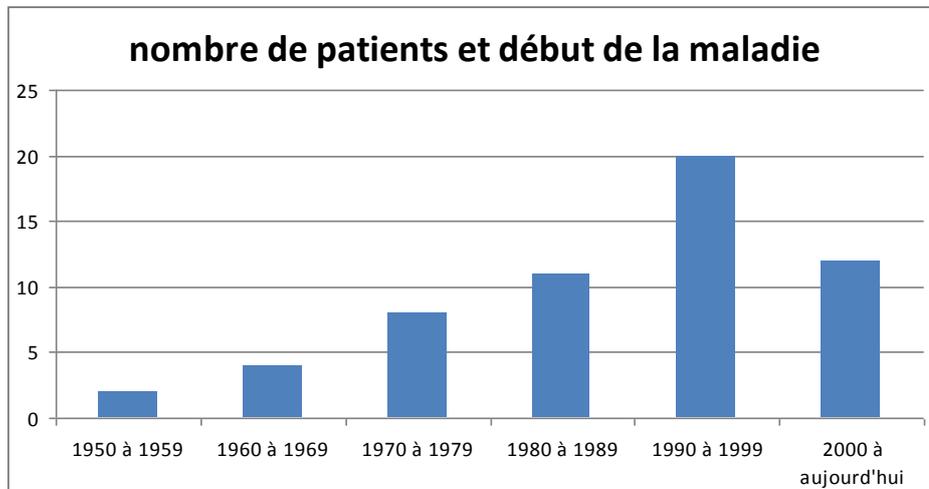
Ancienneté de la maladie

Figure n°7

début suivi CHU de Nantes	nombre de patients
années 50	0
années 60	2
années 70	1
années 80	4
années 90	17
années 2000	53
total	77

Ancienneté du suivi au CHU

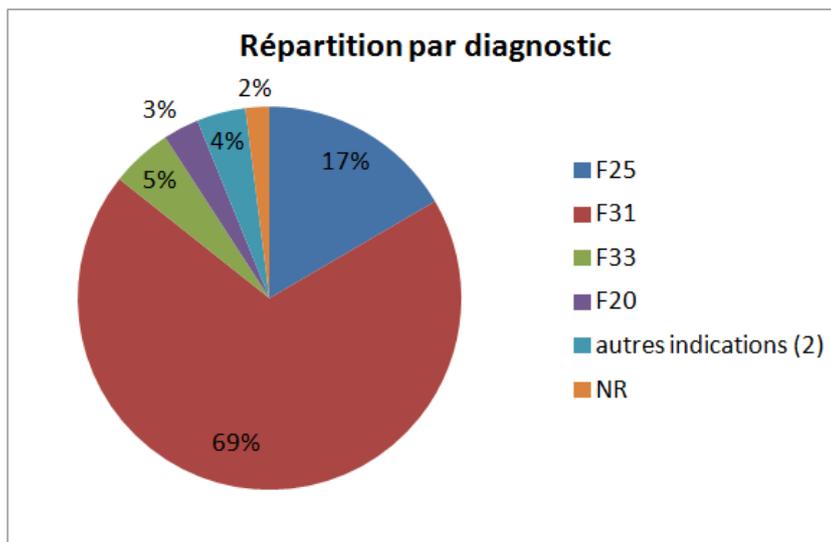
Figure 7 bis



Répartition en fonction des décennies au cours desquelles la maladie a débuté.

Diagnostics principaux et co-morbides

Figure n°8



Importance relative des catégories diagnostiques parmi les patients traités par lithium.

-3 patients présentaient une complication à type de cycles rapides (ils étaient en euthyroïdie).

-Dans 2 cas, le diagnostic entre trouble schizo-affectif et trouble bipolaire était ardu.

-Dans 2 cas, la distinction entre trouble schizophrénique et trouble schizo-affectif était difficile.

Figure n° 9

co-morbidités somatiques	nombre
carcinome ou adénocarcinome	3
VIH	1
troubles cognitifs débutants	1
démence fronto-temporale	1
FDRCV (hors toxiques) (a)	7
traumatisme crânien	1
HSD	1
épilepsie	1
méningiome	1
syndrome parkinsonien	1
thyroïdite de Hashimoto	1
douleurs rhumatologiques chroniques	1

(a) diabète, HCT, surpoids, SAS, HTA

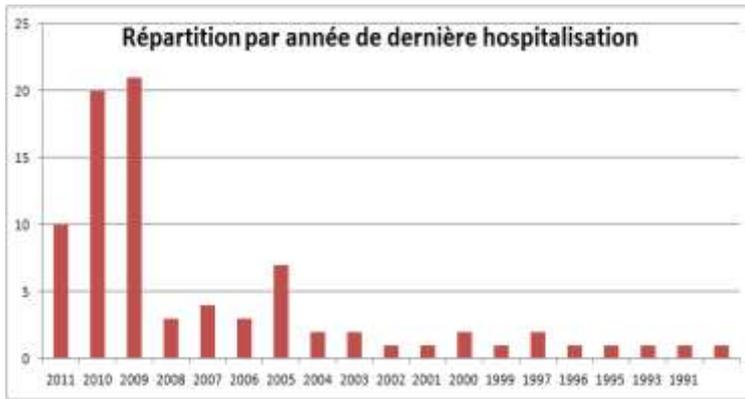
Figure n°10

Co-morbidité au diagnostic F31	nombre
total	33
addiction alcool	6
autres addictions (b)	5
personnalité dépendante	3
personnalité immature	3
personnalité borderline	3
non précisé	3
personnalité psychopathique	2
personnalité sensitive	2
trouble anxieux	2
addiction cannabis	2
personnalité obsessionnelle	1
personnalité histrionique	1

(b) autres addictions = (TCA, médicaments, polytoxicomanie, jeux, NR)

Description du dernier épisode et de la dernière hospitalisation

Figure n°11



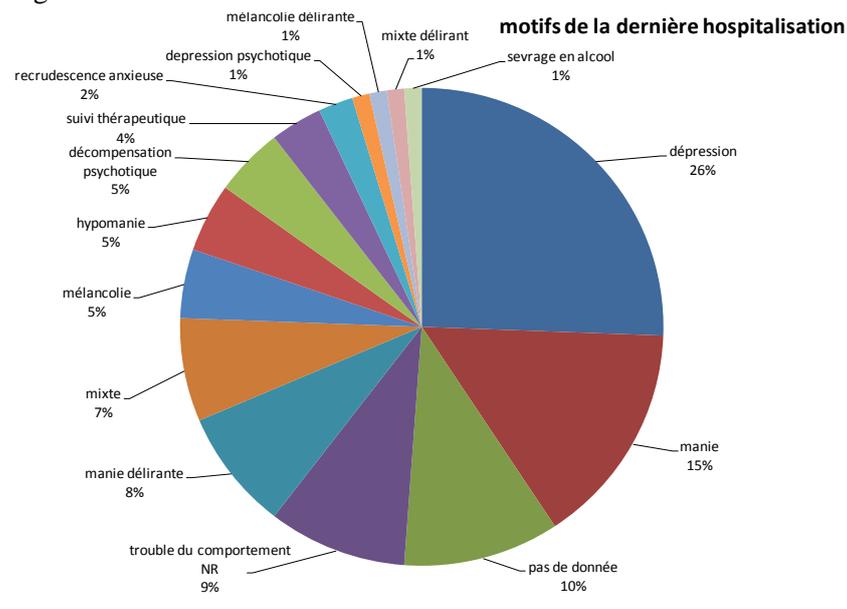
Nombre de patients ayant eu leur dernière hospitalisation telle ou telle année.

Figure n°12

motif d'hospitalisation actuelle	nombre de patients
dépression	4
suivi thérapeutique	2
épisode mixte	2
manie	2
manie délirante	2
idées suicidaires	2
« mélancolie »	1
trouble du comportement NR	1
hospitalisation chronique	1
chute	1
décompensation psychotique	1
total	19

Ce tableau concerne les hospitalisations en cours au moment du recueil.

Figure n°13

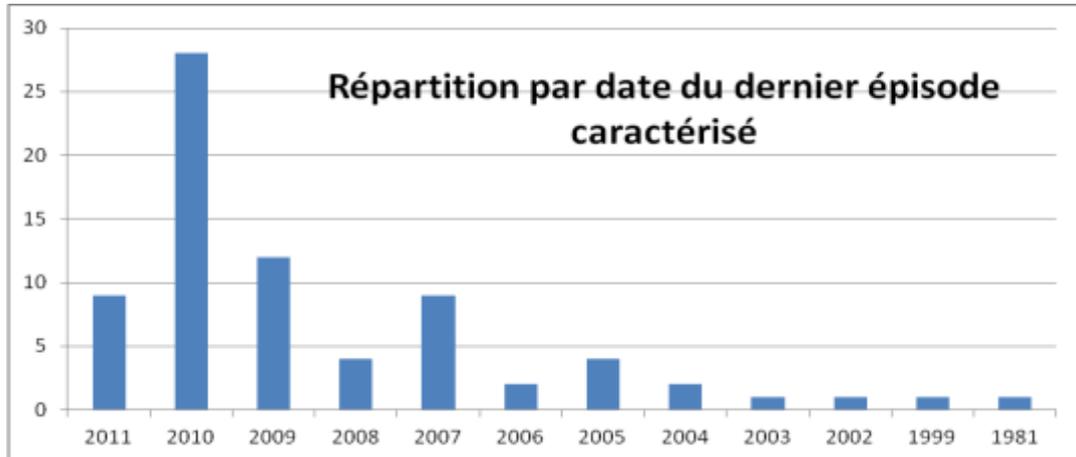


Ce graphique concerne la dernière hospitalisation révolue au moment du recueil.

-Il y avait 9 patients qui présentaient des idéations ou comportements suicidaires à l'admission et 5 des comportements agressifs.

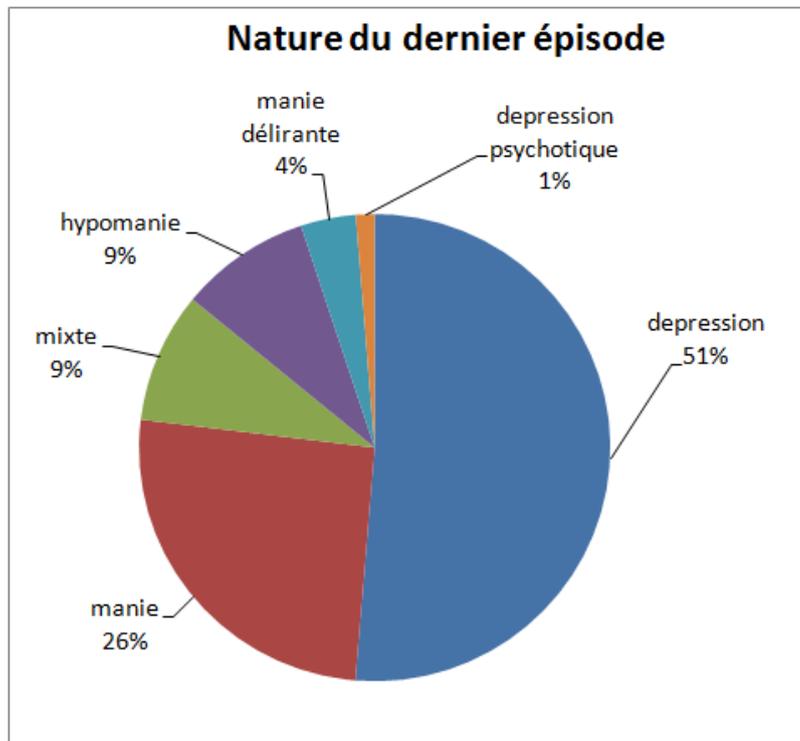
-3 patients de l'étude n'avaient jamais été hospitalisés.

Figure n°14



Nombre de patients dont le dernier épisode thymique se situe telle ou telle année.

Figure n°15

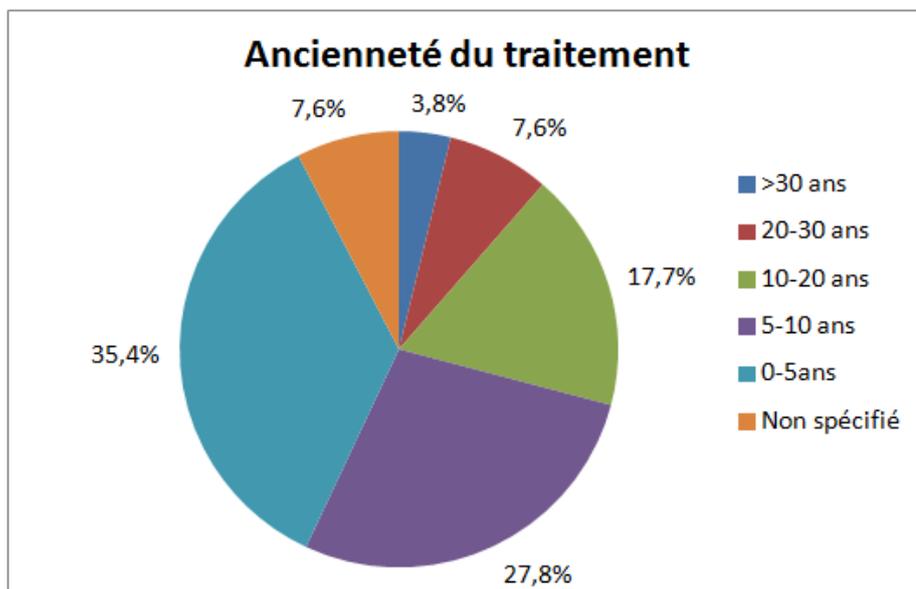


39 % des dernières hospitalisations correspondaient au dernier épisode thymique.

Le traitement par lithium

Durée du traitement par lithium

Figure n°16



Formes galéniques et posologies

Figure n°17

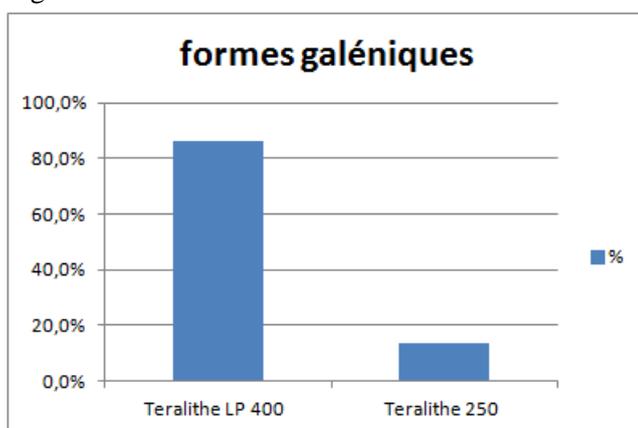


Figure n°18

forme galénique	multiprises	% pour chaque forme	nombre moyen de prises
Teralithe LP 400	4	4,8%	2
Teralithe 250	9	69,0%	2,6

69 % des patients qui prennent la forme à libération immédiate (9 patients en réalité) prennent leur traitement en plusieurs prises (2,6 en moyenne).

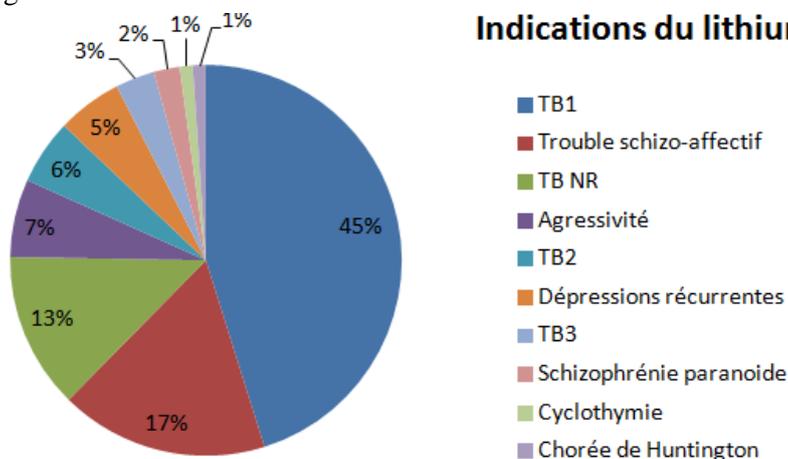
Figure n°19

forme galénique	comprimés / j (moyenne)
Teralithe LP 400	2,87
Teralithe 250	2,3

Indications

Dans notre échantillon, les indications du lithium avaient les importances relatives suivantes :

Figure n°20



Proportion de patients sous lithium

Le tableau suivant donne le total des patients suivis pour un des trois diagnostics suivants indépendamment de la prescription de lithium ou non.

Figure n°21

Patients dans la file active de psychiatrie au CHU	nombre
F25	184
F31	537
F33	437

Il y avait 1158 patients suivis pour trouble bipolaire (F31), trouble schizo-affectif (F25), et trouble dépressif récurrent (F33) réunis.

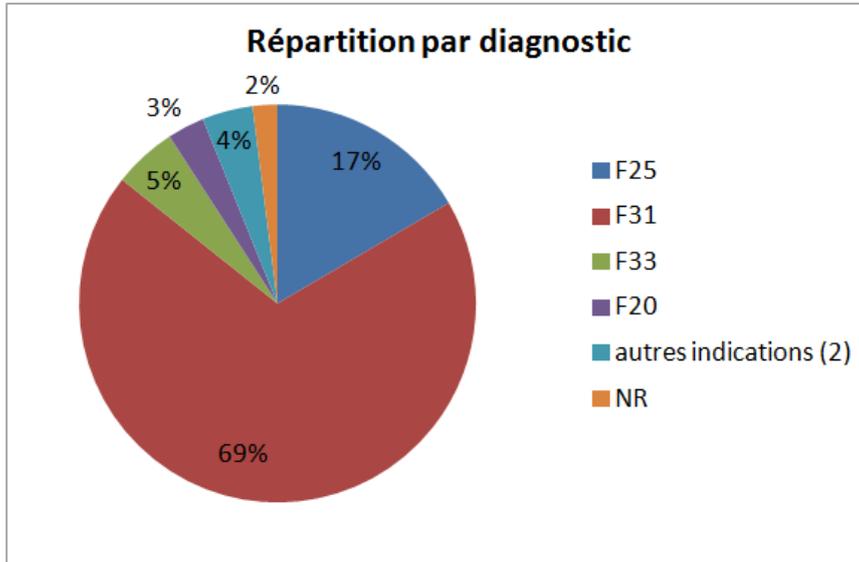
Figure n°22

Patients sous lithium retrouvés	nombre	% / à la file active
F25	16	8,7%
F31	67	12,5%
F33	5	1,1%
total	88	
F20	3	
autres indications (c)	4	
NR	2	

(c) Huntington, trouble anxieux et dépressif mixte, trouble envahissant du développement vieilli, psychopathie avec agressivité.

8,7 % des patients souffrant d'un trouble schizo-affectif dans la file active du CHU auraient du lithium, si l'on considérait que nous avons inclus l'ensemble des patients sous lithium, ce qui n'était pas le cas. 12,5 % des patients bipolaires auraient du lithium et 1,1% des personnes souffrant d'un trouble dépressif récurrent.

Figure n°23



Ci-dessus nous avons l'importance relative de chaque diagnostic dans la population des patients prenant du lithium.

Bons répondeurs

Figure n°24

6 patients n'avaient pas présenté de récurrence depuis plus de 10 ans.
 -3 hommes bipolaires de type 1 âgés de 50 à 60 ans
 -2 femmes schizophrènes dysthymiques
 -1 femme bipolaire de type 1 de 80 ans
 Ils étaient sans activité.
 Ils étaient traités par Teralithe LP 400 à la dose d'1,8 cp /j pour une lithiémie moyenne de 0,75 mmol/l, et tous en monothérapie sauf un qui avait de l'haldol décanoas associé.
 En moyenne le dernier épisode datait de 1995 et leur nature était diverse (dépressif, mixte délirant, dé-compensation psychotique, maniaque).

La surveillance du traitement

Lithiémies

Figure n°25

lithiémie en mmol/l	nombre de patients	%
>1,2 (surdosage)	1	1,1%
1-1,2	13	14,4%
0,8-1	32	35,6%
0,6-0,8	31	34,4%
0,4-0,6	8	8,9%
<0,4 (sous-dosage)	5	5,6%

Au moment de la lithiémie, un patient était en cours d'instauration du traitement, un en cours de reprise, un était en surdosage (ayant motivé l'hospitalisation). Pour les autres sous-dosages le contexte n'était pas connu. Les heures de prélèvement étaient respectées (3 avec un doute).

Figure n°26

lithiémie mmol/l	nombre de patients	%
>0,8	45	53%
<0,8	39	47%

Pourcentage de patient, dans la fourchette thérapeutique, au dessus ou au dessous du seuil des 0,8 mEq/l (dose thérapeutique plutôt basse, ou haute)

Rythme de la surveillance

Figure n°27

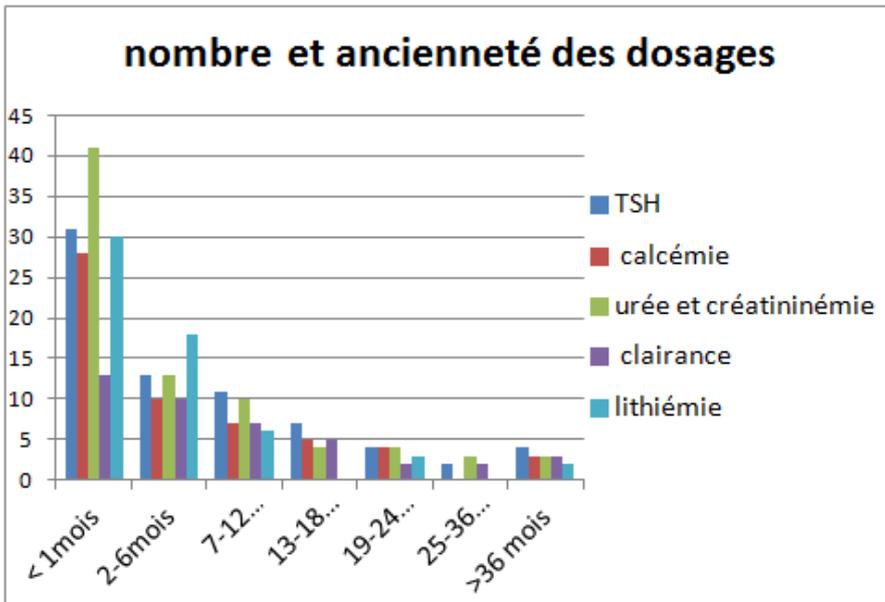


Figure n°28

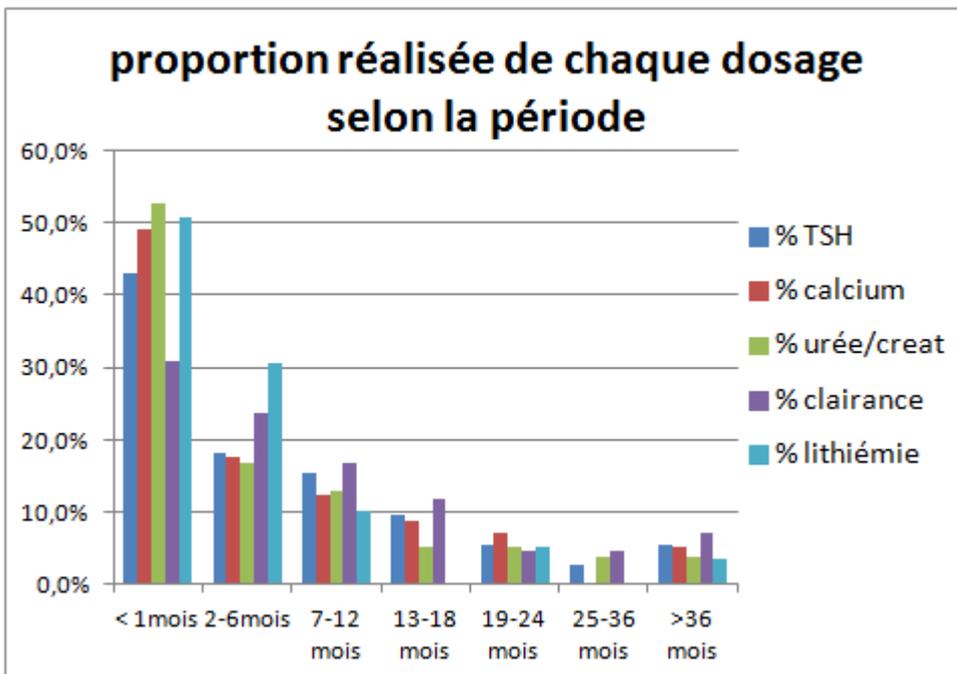
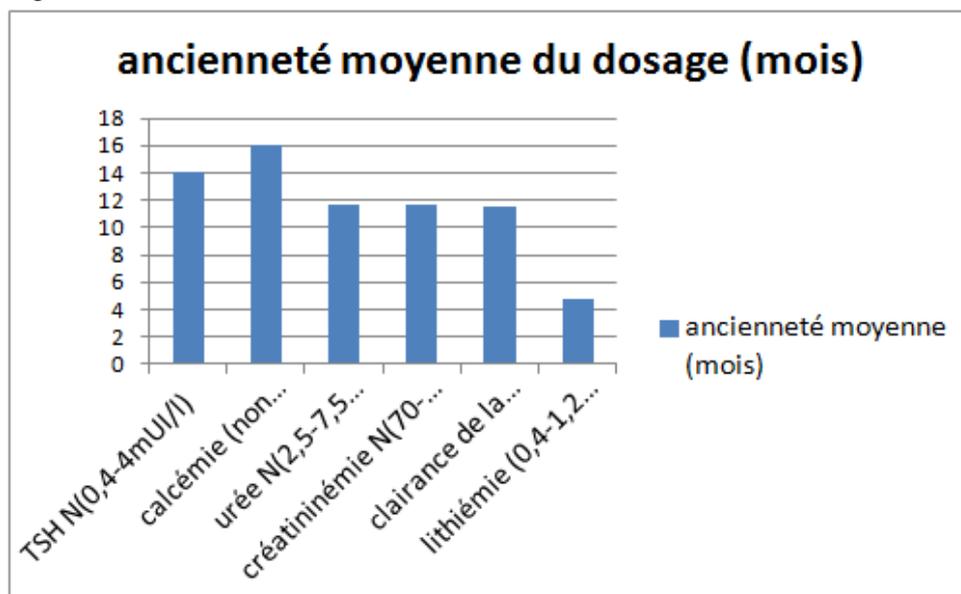


Figure n°29



Légende : TSH N(0,4-4mU/l)

Calcémie non ionisée N(2,2-2,5 mmol/l)

Urée N(2,5-7,5 mmol/l)

Créatininémie N(70-110µmol/l)

Clairance de la créatinine en ml/min

Lithiémie N(0,4-1,2mmol/l)

Figure n°30

Avis d'un spécialiste	12
néphrologue	7
cardiologue	2
neurologue	2
endocrinologue	1

Valeurs biologiques (fonction rénale, thyroïdienne, calcémie, ionogramme)

Figure n°31

dosages plasmatiques	moyenne	élevés	abaissés	valeurs extrêmes	en hospitalisation	ancienneté moyenne (mois)
TSH N(0,4-4mU/l)	2,4	8%	1,30%	0,02-9	40%	14
calcémie (non corrigée non ionisée) mmol/l	2,38	6%	3%	2,18-2,7	60%	16
urée N(2,5-7,5 mmol/l)	4,9	9%	5%	1,5-12	52%	11,7
créatininémie N(70-110µmol/l)	80,4	3,60%	24%	52-139	48%	11,7
clairance de la créatinine (ml/min)	84,1		cf tableau n°33	28-129	21%	11,5
sodium (133-143 mmol/l)	141	0	0	normales	47%	NC
potassium (3,5-5 mmol/l)	4,6	2,50%	1%	3-5,2	46%	NC
lithiémie (0,4-1,2 mmol/l)	0,79	cf tableau n° 25	cf tableau n°25	0,2-1,75	35%	4,7

Détail fonction rénale et thyroïdienne

Figure N°32

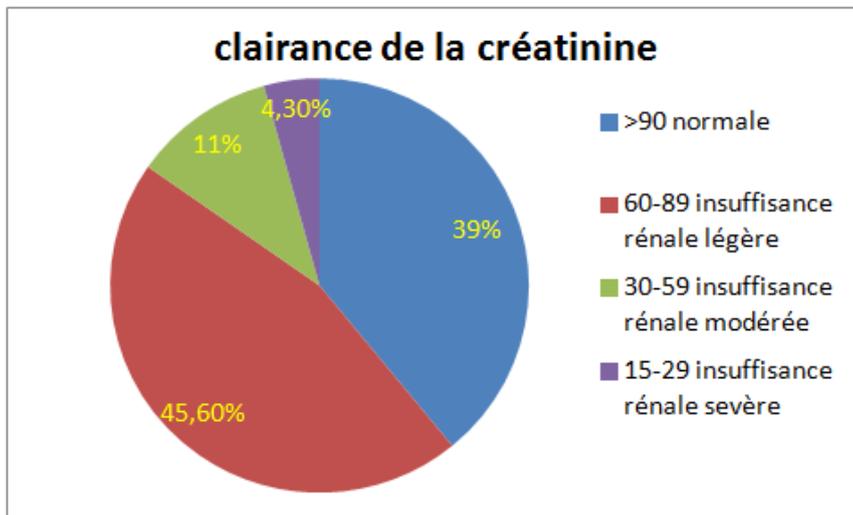


Figure n°33

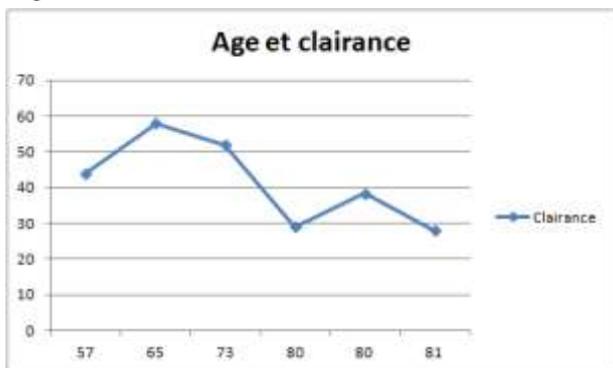
Tableau des patients avec une clairance inférieure à 60 ml/min et ou une créatininémie > 110 µmol/l

Clairance	créatinine	âge	années sous lithium	lithiémies	diagnostics	traitements associés
44	108	57	28	0,72	F31+ carcinome	0
58	86	65	5	0,76	F31	0
52	86	73	32	0,81	F33 +HTA + HCT	amlodipine, furosémide, pravastatine, sotalol, enoxaparine sodique
29	116	80	26	0,57	F33	amlodipine, macrogol
38,4		80	30	0,64	F31	timolol
28	103,42	81	20	0,68	F31.9 + adénocarcinome	propranolol, esoméprazole, risédronate, paracétamol, dompéridone, anétholtrithione
34,9	139,8	?	34	0,9	F25.	valsartan, atorvastatine

Figure n°34



Figure n°35



-Dans notre échantillon, au cours de l'étude, 3 patients se sont vus arrêter le traitement par lithium (novembre 2010, décembre 2010, février 2011), dont deux pour insuffisance rénale et DIN, en accord avec le néphrologue.

-Un syndrome polyuro-polydipsique était noté pour 4 patients.

Figure n°36

tableau des patients sous et/ ou avec un dosage de TSH en dehors de la norme ou une pathologie thyroïdienne non due au lithium				
levothyrox	TSH μ UI/l	âge	années sous lithium	traitements non psychotropes
1	4,04	48		macrogol, terbinafine, paracétamol
1	1,42	61	11	
1	1,57	42		propranolol/rubozinc
1	2,69	56	3	amlodipine, propranolol, valsartan
1	2,67	52	2	
1	1,99	61	0,5	anétholtrithione, amphotéricine B, propranolol
1	8,56	25	2	spironolactone, estradiol
1	4,83	78	4	valsartan, paracetamol
1	2,49	57	28	
1	4,17	81	20	propranolol, esoméprazole, risédronate, paracétamol, dompéridone, anétholtrithione
1	1,16	56	7	
1	4,04	48	16	terbinafine, paracétamol, macrogol
0	0,02	39		
0	4,06	23	1	
0	4,04	57	11	paraffine, macrogol, trimébutine, heptaminol, sulfate de morphine, fumafer, speciafoldine
thyroïdite de hashimoto juste découverte	0,02	37	8	nicotine patch
hypothyroïdie préexistante		32	5	trihexyphénidyle, acétate de cyprotérone
total = 17	moyenne = 3	moyenne = 50 ans	moyenne = 8,5 ans	

Associations thérapeutiques

Figure n°37

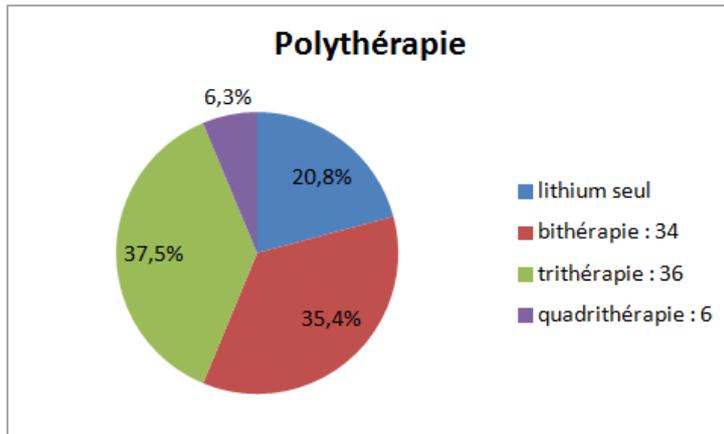
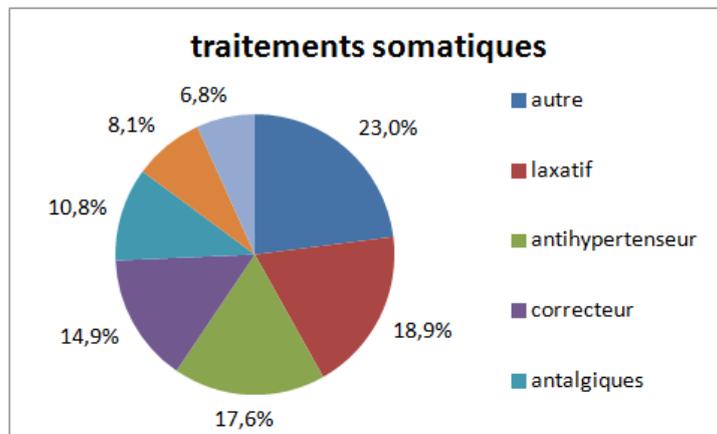
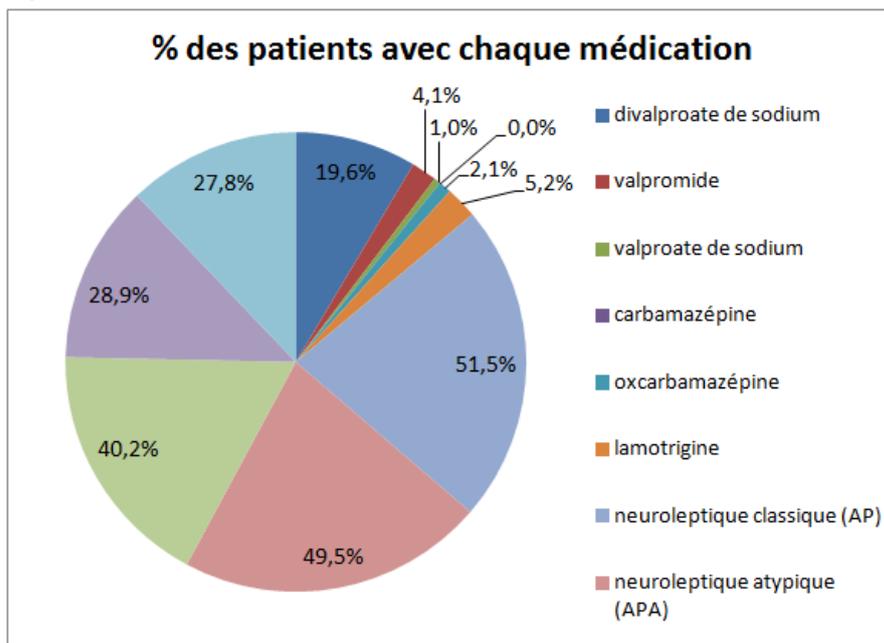


Figure n°38



Classes thérapeutiques

Figure n°39



Pour les tableaux suivants, les dates de début de traitement ont été recueillies dans des dossiers de patients actuellement non hospitalisés.

Les durées moyennes de traitement ont été calculées à partir de la date de recueil des données.

Figure n°40

Anticonvulsivant	nombre	% des patients	dates début	durée moyenne	posologies notées	posologie moyenne (mg)
Divalproate de sodium	19	19,7%	12	4 ans	18	1500
valpromide	4	4,0%	2	8 ans (15 ans et 1 an)	4	900 à 1200
Valproate de sodium	1	1,0%	1	5 ans	1	2000
Carbamazépine	0					
Oxcarbamazépine	2	2,0%	1	> 4 ans	2	900
Lamotrigine	5	5,2%	4	4 ans	5	200

Figure n°41

Neuroleptiques	nombre	% des patients	% H actuelle	% ambulatoire	dates début notées	durée moyenne (années)	posologie notées	posologie H	posologie non H
Cyamémazine	27	28,0%	33%	67%	7	4	25	11	14
Loxapine	16	16,0%	81%	19%	6	2	14	11	3
Halopéridol	3	3,1%			2	9	2		
Levomépromazine	6	6,2%			3	5	5		
Tiapride	1	1,0%			1	4	1		
Zuclopenthixol	3	3,1%			2	1,5	4		
Clozapine	4	4,1%			0	NC	2		

Figure n°42

Neuroleptiques	nombre	% des patients	posologie moyenne	posologie moyenne H	posologie moyenne non H
Cyamémazine	27	28,0%	87	125	50
Loxapine	16	16,0%	142	200	85
Halopéridol	3	3,1%	5 amp/mois		
Levomépromazine	6	6,2%	280		
Tiapride	1	1,0%	60		
Zuclopenthixol	3	3,1%	3 amp/mois		
Clozapine	4	4,1%	600		

Figure n°43

Neuroleptiques atypiques	nombre	% des patients	dates début notées (hors H actuelle)	durée moyenne (années)	posologies notées	posologie moyenne (mg)
Risperidone	15	15,6%	11	3,8	15	oral : 4 / consta : 50
Aripiprazole	11	11,4%	6	1,75	9	20
Olanzapine	24	25,0%	17	4,8	24	15

Figure n°44

Benzodiazépines	nombre	% des patients	dates début notées	durée moyenne	posologies notées	posologie moyenne (mg)	posologie moyenne H	posologie moyenne non H
Clonazépam	24	25,0%	7	23 mois	22	2,2	3	1,5
Alprazolam	3	3,0%	2	20 mois	3	0,5		
Prazépam	3	3,0%	1	8 ans	3	10		
Bromazépam	1	1,0%			1	3		
Lorazépam	1	1,0%	1	4 ans	1	4		
Clorazépate dipotassique	1	1,0%			1	60		
Oxazépam	1	1,0%	1	4 ans	1	50		

50 % des patients traités par clonazépam étaient en hospitalisation au moment du recueil.

Figure n°45

Usage hypnotique	nombre	% des patients	dates début notées	durée prescription moyenne	posologies notées	posologie moyenne (mg)
Alimémazine	7	7,3%	1	7 ans	7	30
Zolpidem	3	3,0%			3	10
Zopiclone	8	8,3%	3	3 ans	8	7,5
Temazépam (Normison)	1	1,0%				
Loprazolam (Havlane)	1	1,0%	1	4 ans	1	1
Lormétazépam (noctamide)	3	3,0%	2	5ans et demi	3	1,5
Clonazépam	2	2,0%	1	1 mois	2	2
Lorazépam	1	1,0%	1	6 ans	1	1

46% des patients qui avaient un hypnotique étaient en cours d'hospitalisation

Figure n°46

Antidépresseurs	nombre	% des patients	dates début notées (hors H actuelle)	durée moyenne	posologies notées	posologie moyenne (mg)
Escitalopram	4	4,1%	4	17 mois	4	15
Paroxétine	2	2,0%	0		2	30
Fluoxétine	1	1,0%	1	5 ans	1	20
Milnacipran	1	1,0%	1	3 ans	1	100
Duloxétine	6	6,2%	3	2 ans et demi	5	55
Venlafaxine	8	8,3%	5	3 ans et demi	7	150
Miansérine	3	3,0%	3	2 ans	3	60
Mirtazapine	1	1,0%	0		1	15
Clomipramine	1	1,0%	0		1	75
Agomélatine	1	1,0%	0		1	25

10,3 % des patients sous lithium avaient un antécédent bien répertorié d'électroconvulsivothérapie.

Types d'associations

Figure n°47

détail bithérapies	nombre	%
Li + olanzapine	9	26,0%
Li + venlafaxine	5	14,7%
Li + AP	4	11,7%
Li+ risperidone	4	11,7%
Li + acide valproïque	4	11,7%
Li + aripiprazole	3	8,8%
Li + oxcarbamazépine	1	3,0%
Li + paroxétine	1	3,0%
Li + miansérine	1	3,0%
Li + duloxétine	1	3,0%
Li + lamotrigine	1	3,0%
total	34	100

Figure n°48

détail trithérapies	nombre	%	OL	ARI	RISP	IRS	IRSNA	Mirta- zapine	miansé- rine	Tri- cycliques
Li + VAL + APA	12	33%	2	2	6					
Li + APA + ATD	9	25%	5	3	1	2	5	1	1	
Li + VAL + AP	4	11%								
Li + LAM+ APA	3	8%	2	1						
Li + VAL + ATD	2	6%				2			1	
Li + APA + AP	2	6%	1		1					
Li + 2 AP	1	3%								
Li + 2 APA	1	3%		1	1					
Li + 2 ATD	1	3%					1			1
Li + LAM + AP	1	3%								
total	36	100	10	7	9	4	6	1	2	1
% par médicament			27,7%	19,4%	25,0%	11,0%	16,6%	2,7%	5,4%	2,7%

Figure n°49

détail trithérapies	nombre	%	lamotrigine	halopéridol	levomépromazine	zuclopenthixol	clozapine
Li + VAL + APA	12	33%					
Li + APA + ATD	9	25%					
Li + VAL + AP	4	11%				3	1
Li + LAM+ APA	3	8%					
Li + VAL + ATD	2	6%					
Li + APA + AP	2	6%			1	1	
Li + 2 AP	1	3%			1	1	
Li + 2 APA	1	3%					
Li + 2 ATD	1	3%					
Li + LAM + AP	1	3%	1				1
total	36	100	1	2	2	3	2
% par médicament			2,7%	5,4%	5,4%	8,30%	5,40%

Figure n°50

détail quadrithérapies	nombre
Li + APA + ATD + AP	3
Li + VAL + APA + ATD	1
Li + 2APA + ATD	1
Li + VAL + 2ATD	1

Diagnostics

Détail des types d'associations médicamenteuses chez les personnes diagnostiquées F31

Figure n°51

F31 en bithérapie		
ATD	7	
APA	8	OL>ARI)
anticonvulsivants	5	(VAL>LAM et OxCBZ)

Figure n°52

F31 en trithérapie		
VAL +APA	8	RISP>ARI>OL
APA +ATD	7	OL et IRSNA surtout
APA + LAM	3	OL>ARI
VAL +AP	2	clopixol
APA+APA	1	
APA+AP	1	

Figure n°53

F31 quadrithérapie
VAL+APA+ATD
APA+AP+ATD

Détail des types d'associations médicamenteuses chez les personnes diagnostiquées F25

Figure n°54

F25 en bithérapie		
AP	2	
APA	6	OL=RISP

Figure n°55

F25 en trithérapie		
VAL +APA	3	
APA+ATD	1	
LAM+Clozapine	1	
AP+AP	1	

Figure n°56

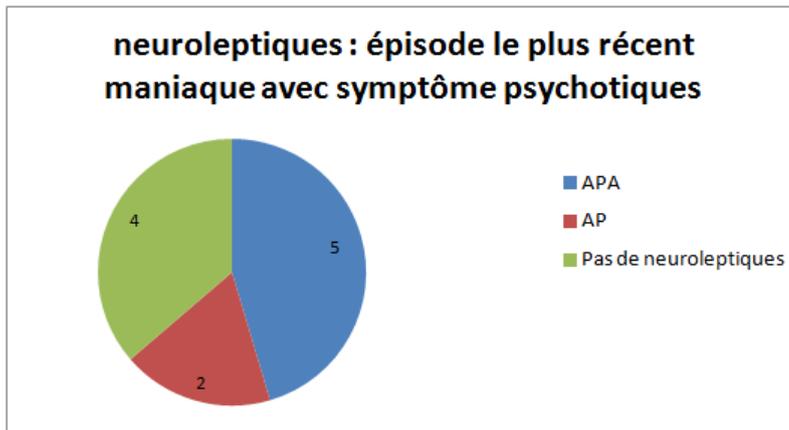
F25 quadrithérapie
AP+APA+ATD

Symptômes psychotiques

Figure n°57

Episode	nombre	AP A	A P	Pas de neurolep- tiques
Manie avec symptômes psychotiques	11	5	2	4
Mixte avec symptômes psychotiques	1			1

Figure n°58



Parmi les 11 patients qui avaient présenté un dernier épisode maniaque avec symptômes psychotiques, 7 avaient des neuroleptiques, atypiques en majorité.

Nature supposée de la phase de la maladie et nature du dernier épisode

Figure n°59

phase aiguë (0-1mois)	nombre	VAL	LAM	APA	AP	ATD	Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie
F31 maniaque	3			3				3	
F31 manie psychotique	2						2		
F31 dépression	5	2		3		2	1	3	2
F31 dépression sévère « mélancolique »	1					1		1	
F31 mixte	2		2	2					2
F20 décompensation	1				clozapine				
F25 décompensation	2			1	1			2	
F41.2 épisode dépressif	1					2			1
motifs autres	5								
total	17 (13 H)	2	2	9	1	5	3	9	5

La mélancolie n'est pas un terme utilisé dans la CIM-10 mais recouvre des caractéristiques sémiologiques particulières (cf discussion).

Figure n°60

Phase de consolidation (1 à 7 mois)	nombre	VAL	LAM	APA	AP	ATD	Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie
F31 dernier épisode maniaque	4	1	1	4	1		0	1	3
F31 dernier épisode dépressif	3	1		1		1	1	1	
F31 non précisé	2			1	1	1		1	1
F33	1			1				1	
F25 dernier épisode maniaque	1			1				1	
total	11	2	1	8	2	2	1	5	4

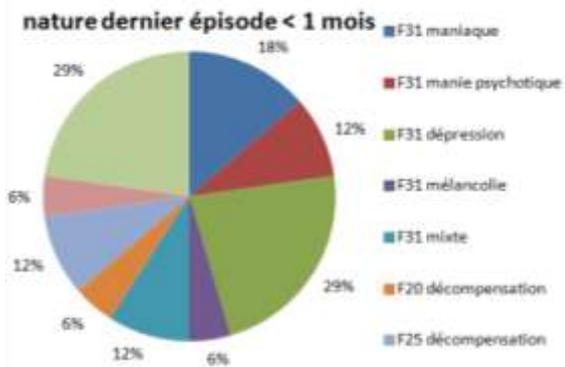
Figure n°61

Phase de prévention (7 à 24 mois)	nombre	VAL	LAM	APA	AP	ATD	Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie
F31 dernier épisode dépressif	9			5		5	2	4	3
F31 dernier épisode maniaque	2	1			1		1		1
F31 dernier épisode mixte	2	1		3		2			2
F31 non précisé	2	1		1	1			1	1
F33	1								
F25 dernier épisode dépressif	1			1		1			1
F84 dernier épisode dépressif	1	1						1	
non précisé	1	1		1					1
total	19	5		11	2	8	3	6	9

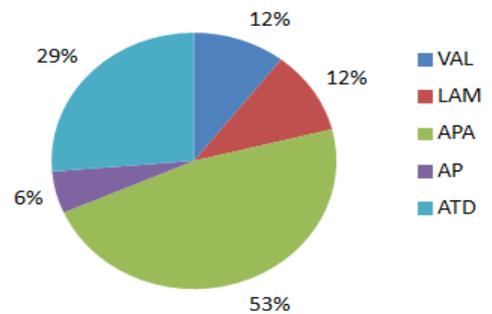
Figure n°62

Phase de prévention (>24 mois)	nombre	VAL	LAM	APA	AP	ATD	Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie	Quadrithérapie
F31 dernier épisode dépressif	5	1		2		2	2	1	2	
F31 dernier épisode hypomaniaque	4	2		2			1	2	1	
F31 dernier épisode maniaque	2			1		1	1		1	
F31 non spécifié	1	1				1			1	
F33	2						1			
F25 dernier épisode maniaque	2			1	1			1		
F25 dernier épisode mixte	1						1			
F25 non précisé	1					1		1		
non précisé	1	1				2				1
total	19	5	0	6	3	5	6	5	5	1

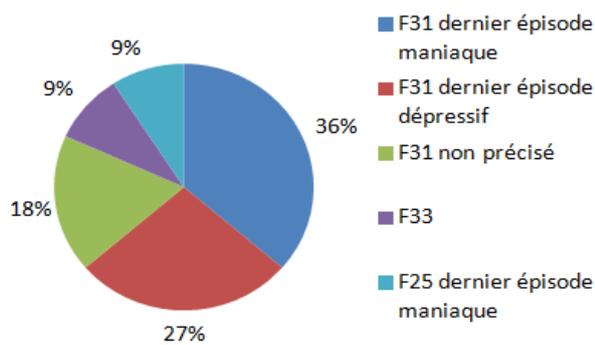
Figure n°63



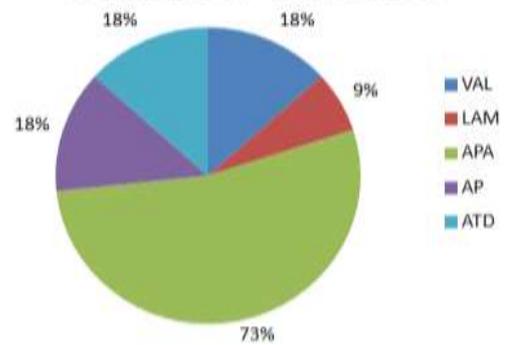
médication "phase aiguë"



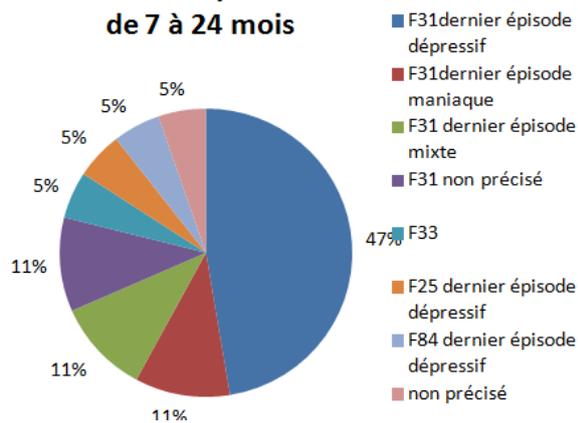
nature dernier épisode datant de 1 à 7 mois



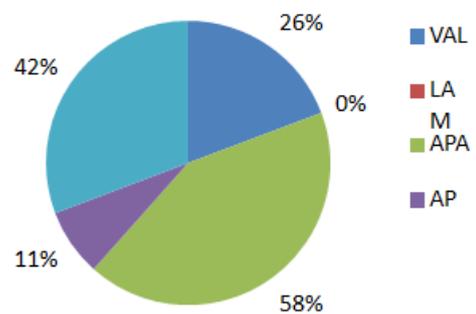
médication en "consolidation"



nature dernier épisode datant de 7 à 24 mois



médication en "prévention"



Intéactions médicamenteuses

Figure n°64

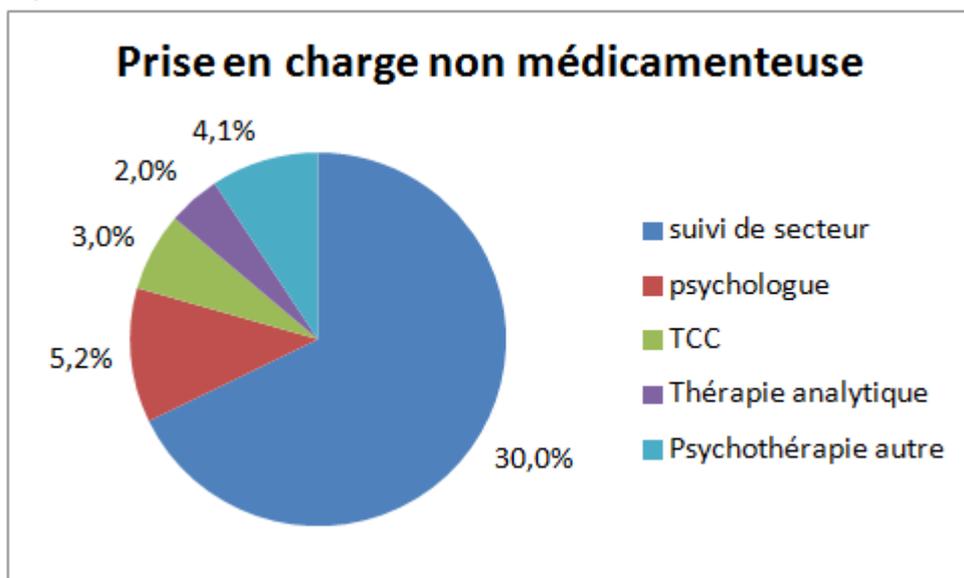
intéactions théoriques possibles	% des patients	nombre
diurétiques	4%	4
antihypertenseurs ARAll	4%	4
traitement pouvant augmenter la calcémie	2%	2
total	8%	8

Figure n°65

Intéactions théoriques avec le lithium	% de patients	risque théorique
Neuroleptiques (dont les atypiques)	61%	majoration neurotoxicité
Haldol	3%	majoration neurotoxicité
Clozapine	4%	majoration neurotoxicité
Carbamazépine	0%	Neurotoxicité (à Li Nie) , ↑lithiémie, hyponatrémie
Oxcarbamazépine	2%	priapisme ?
IRS et IRSNA	22,60%	syndrome serotoninergique
Imipraminiques	1%	syndrome serotoninergique
Miansérine et mirtazapine	4%	syndrome serotoninergique
Topiramate	0%	risque surdosage en lithium

Prise en charge non médicamenteuse

Figure n°65



4. DISCUSSION

Recueil des données et effectifs.

Le recueil de dossiers de patients sous lithium visait l'exhaustivité. Nous avons pu réunir 97 dossiers entre juillet 2010 et août 2011.

Un nombre important de collègues (27 au total), psychiatres de secteur ou universitaires, ont répondu. Ceci montre un investissement certain dans les efforts d'amélioration des pratiques. Un nombre non négligeable de praticiens (une douzaine) étaient disposés à participer mais ne suivaient pas de patients sous lithium soit car nouvellement arrivés au CHU (internes...) ou du fait d'une activité plus spécialisée (addictologie, victimologie etc.). Certains enfin n'avaient pas de patients sous lithium dans leur file active. Quelques uns étaient étonnés de retrouver si peu de patients avec du Téralithe dans leur consultation (3 à 4 en moyenne). Il faut noter la présence possible d'un biais de mémorisation puisque une partie des médecins ont répondu de mémoire sans consulter de fichier informatique. Si on garde cette moyenne de 3 à 4 dossiers par praticien, on estime le nombre manquant à au moins 12 patients. Nous estimons cependant ne pas être très éloigné de la totalité puisque dans trois secteurs les réponses médicales ont été quasi exhaustives, et puisque nous avons pu parfois compléter la liste en retrouvant au secrétariat (CMP et intrahospitalier) les dossiers comportant une ordonnance de Téralithe. De plus, la pharmacie de l'hôpital nous a alerté régulièrement au cours de l'année.

Nous ignorons s'il y avait une manière plus efficace pour obtenir plus de réponses. La charge du travail clinique pour les praticiens ou l'appréhension d'une démarche qui s'apparente à une évaluation des pratiques sont à prendre en compte.

Les services retenus relevaient de l'hôpital St Jacques qui comporte 5 secteurs. Au final, 30 dossiers ont été collectés par voie hospitalière du fait d'un accès plus facile et d'une plus grande systématisation, ce qui peut peser sur l'interprétation des résultats, s'agissant de patients avec une maladie dont la gravité est potentiellement plus élevée.

Le délai moyen entre le recueil ambulatoire et la date de la dernière consultation était de 2 mois et demi en moyenne. L'examen des dossiers à partir d'une date aléatoire de façon transversale aurait été plus satisfaisant sur le plan méthodologique mais irréalisable en pratique.

Le taux de remplissage était satisfaisant puisque tous les paramètres sauf 5 étaient remplis dans plus de 75 % des dossiers. Les données manquantes peuvent être interprétées comme une absence de recherche de la part du clinicien, comme un défaut de notification dans le dossier d'une information recherchée ou comme un biais de recueil de notre part. Une interne en pharmacie et plusieurs externes ont participé ponctuellement à la collecte de données en ambulatoire (variabilité inter-évaluateur possible malgré les explications préalables). L'absence des données dans nos résultats est plurifactorielle c'est pourquoi nous parlerons d'incertitude concernant certaines données plutôt que d'absence. Ainsi lorsque nous nous exprimerons en pourcentage ce sera par rapport aux données collectées et non au nombre total exact de patients sous teralithe au CHU de Nantes.

Type de population

Sexe

Le sexe ratio de 1,13 est conforme aux données déjà existantes (sexe ratio de 1 dans la littérature). Les hommes et les femmes ne sont pas pour autant égaux devant la maladie. Les femmes présentent quelques particularités cliniques comme les symptômes pré-menstruels, les épisodes du post-partum, de pré-ménopause (Payne J Affect Disorder 2007), et un plus grand nombre de cycles rapides (leibenluft Am J Psychiatry 1996). Le risque d'hyperprolactinémie est majoré avec les IRS et les antipsychotiques. Elles sont également plus sensibles aux effets antithyroïdiens du lithium (Johnston Br J Psychiatry 1999) et aux dommages rénaux.

Age

La moyenne d'âge était de 50 ans ce qui est assez élevé. Il y avait quatre fois plus de plus de 65 ans, que de moins de 25 ans. Ce faible nombre de jeunes adultes nous interroge. Il se peut que les patients plus jeunes soient suivis en ville et que les patients suivis au CHU le soient du fait d'une pathologie plus évoluée. Arrêtons-nous néanmoins un instant sur la conduite à tenir devant les formes précoces de la maladie.

✓ *Adolescents*

Malheureusement nous n'avons pu inclure de patients adolescents. Chez ces derniers les critères diagnostiques sont les mêmes qu'à l'âge adulte mais la polarité initiale est souvent dépressive alors qu'un accès maniaque est requis dans la définition. Il existe souvent une irritabilité sévère épisodique. Les critères du TB2 ne sont pas bien définis dans cette population. Les accès maniaques sont volontiers dysphoriques (confondables avec une dépression), avec symptômes psychotiques ou compliqués de cycles rapides. Les fluctuations d'humeur et leur cyclicité font le diagnostic différentiel avec un trouble des conduites ou une schizophrénie. Une hypervigilance ou une desinhibition doivent faire rechercher aussi un abus sexuel (Berk 2007). Un TADAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité) doit être recherché et une organicité éliminée (avis pédiatrique). Le traitement est le même qu'à l'âge adulte mais l'initiation d'un médicament sera plus progressive et le suivi plus rapproché. Il y a un enjeu à reconnaître le trouble précocement (10 ans de retard diagnostique en moyenne) pour éviter les dommages sociaux collatéraux et tenter d'infléchir à l'avantage du patient le cours évolutif de la maladie. Les co-morbidités anxieuses et addictives sont plus fréquentes qu'à l'âge adulte. Les adolescents traités par lithium seraient en partie protégés de la perte neuronale qu'implique le processus pathologique. De plus un traitement psychologique précoce est important puisque cette approche est de moins en moins efficace à mesure que le trouble évolue. Le lithium est d'autant plus efficace qu'il est débuté tôt. Un début précoce donnerait les meilleures chances pronostiques (Geddes Am J Psychiatry 2004). La notion de neuroprotection comme cible thérapeutique est bien illustrée par le cas des adolescents (Berk 2007). Le lithium est le thymorégulateur le plus documenté dans cette population même si les études souffrent de la taille réduite des échantillons, et de courtes durées d'évaluation. Il est le traitement de première intention après un épisode maniaque ou deux épisodes dépressifs majeurs, comme le valproate, les deux pouvant être associés à 4 semaines environ en cas d'inefficacité. Le valproate doit être évité chez la jeune femme. Selon le CANMAT le lithium est équivalent aux anticonvulsivants et aux antipsychotiques chez les adolescents. L'APA recommande les antipsychotiques en première intention mais la prise au long cours peut être limitée en cas de prise de poids sous olanzapine notamment. Les RFE signalent en première intention pour la manie les anticonvulsivants ou les antipsychotiques. Le lithium vient en deuxième place en monothérapie ou en association. Pour la dépression l'option initiale est un anticonvulsivant en monothérapie puis du lithium ou un antipsychotique ou une association (Llorca 2010). Après une première hospitalisation plus de la moitié présenteront des récurrences. Le pronostic est d'autant moins bon qu'il y a un antécédent de TADAH, de trouble anxieux, de trouble des conduites, d'un traitement antidépresseur, d'une consommation d'alcool, d'un niveau socio-éducatif bas. 92% des adolescents rechutent après l'arrêt du lithium contre 37% si ils le conservent. Or le taux de bonne observance est de 35 % seulement. La FDA ne le recommande pas avant 12 ans. Le taux de bonne réponse est de 65 % (Raul et al 1999). La surveillance est identique à celle des adultes. La durée n'est pas fixée.

Le continuum clinique avec le syndrome hyperkinétique, les troubles des conduites, les conduites addictives, et les troubles schizo-affectifs fait réfléchir sur l'augmentation des psychostimulants et des antidépresseurs devant ces tableaux cliniques (Bardou 2000).

Au total, un début précoce du lithium est à considérer.

✓ *Sujets de plus de 65 ans*

Les sujets de plus de 65 ans étaient 16 %. La prescription du lithium serait en baisse dans cette population mais on ne sait pas si l'acide valproïque est aussi efficace et sûr dans cette tranche d'âge. Un traitement au long cours par lithium améliore la fréquence, la durée, et la sévérité des rechutes maniaques et dépressives, le nombre et la durée des hospitalisations et les comportements suicidaires (Depp Bipolar Disorder 2007). Un meilleur monitoring est sans doute nécessaire dans cette population avant de switcher pour un autre agent (Shulman 2003). Les principes généraux de prescription sont les mêmes que pour les sujets plus jeunes mais les doses doivent être abaissées de 25 à 50%, et les interactions médicamenteuses soigneusement évaluées. Dans l'épisode maniaque en première intention sont recommandés le lithium ou les anticonvulsivants. En deuxième ligne un antipsychotique peut être proposé seul ou en association en pesant bien le rapport bénéfice/risque. Dans la dépression bipolaire on propose un anticonvulsivant seul ou associé à un antidépresseur. Le lithium vient ensuite seul ou en association avec un antidépresseur (Lorca 2010). Le lithium est toxique pour des doses moindres dans cette population et la fenêtre thérapeutique est plus étroite. Les lithiémies visées sont souvent entre 0,4 et 0,6 mEq/l (Van gerpen Am J Geriatr Psychiatry 1999) ou entre 0,5 et 0,8 mEq/l (Grandjean & Aubry 2009a), mais il y a peu d'études indiquant comment optimiser la surveillance. Avant d'abandonner ce traitement chez le sujet âgé il faudrait avoir plus de connaissances pour cette tranche d'âge (Shulman 2010). Les sujets bipolaires vieillissants ont plus de symptômes extrapyramidaux, un ralentissement psychomoteur, de moins bonnes performances d'attention sélective, de la mémoire verbale, de la fluence verbale, et des fonctions exécutives, que la population générale au même âge. Les déficits cognitifs participent à la mauvaise observance et peuvent être majorés par le lithium ou les benzodiazépines. Les antipsychotiques sont moins bien tolérés avec l'âge (dyskinésies, hypotensions orthostatiques, baisse de vigilance). Les données sur les effets pro-cognitifs des antipsychotiques chez le sujet bipolaire vieillissant sont controversées. Les interactions médicamenteuses et les co-morbidités (métaboliques, endocriniennes) sont plus fréquentes.

On retrouve dans cette tranche d'âge ce qu'on appelle des bipolarités tardives dont le premier épisode survient à partir de 50 ans. Ce sont souvent des sujets qui ont une histoire clinique compatible avec le spectre bipolaire. Souvent ces formes sont associées à des co-morbidités neurologiques (lésions sous-corticales ou de l'hémisphère droit). Elles imposent d'éliminer un processus démentiel (bilan neuropsychologique).

Au total, le lithium garde toute sa place chez le sujet âgé mais avec des posologies moindres et une surveillance accrue.

✓ *Cas particulier de la grossesse*

Il y avait une incertitude sur le nombre de femmes ayant une contraception orale sur les 11 femmes en âge de procréer de l'étude (24% des femmes sous lithium ici). Cette question de la grossesse est un sujet de préoccupation majeur. Selon viguera et al il y a 71% de risque de présenter un épisode thyroïdien pendant la grossesse. 47 % des accès auraient lieu au premier trimestre, dépressifs et mixtes en majorité. La plupart des cliniciens admettent qu'en post-partum le risque de récurrence est multiplié de 3 à 8 fois (Grandjean & Aubry 2009c). Il est important de traiter ou prévenir ces épisodes puisque le stress ou la dépression anténataux ne sont pas sans effet sur l'enfant à naître. En pratique le lithium pourra être arrêté progressivement sur 2 à 4 semaines avant le premier trimestre puis repris au second en cas de très bonne réponse antérieure au lithium. Cette précaution est nécessaire puisqu'il expose le fœtus à une malformation cardiaque, la maladie d'Ebstein dans 1 à 2 cas pour 1000 (10 fois plus qu'en population générale). Il augmente aussi le risque de fausses couches. Quelques cas de goitre non toxique, d'hypothyroïdie ou de DIN ont été rapportés chez le nouveau-né. La prématurité et la mortalité périnatale est multipliée par 2,5 (Grandjean & Aubry 2009a). Une alternative est l'utilisation d'APA à petite dose en monitorant la tolérance hémodynamique (tensionnelle) ou de lamictal. Par ordre de préférence dans la manie on citera les antipsychotiques atypiques, les antipsychotiques typiques, l'électroconvulsivothérapie, le lithium puis le valproate. Les données sont limitées avec les antidépresseurs. Ils sont utilisés seulement en cas de forme dépressive sévère en association avec des antipsycho-

tiques. L'usage des tricycliques et des IRS serait semble-t-il assez neutre sur le plan tératogène (notamment fluoxétine et citalopram, la paroxétine étant à éviter). L'anesthésie des ECT n'expose pas à un risque significatif. Le valproate doit être arrêté avant la grossesse et peut être repris après la naissance. Un traitement antérieur par antipsychotique peut être maintenu en cas de trouble bipolaire de type 1, ou éventuellement arrêté en cas de trouble de type 2 (selon le bénéfice/risque). Si le lithium est conservé (en dehors du premier trimestre) les lithiémies seront contrôlées tous les mois puis une fois par semaine à partir de la 36^{ième} semaine. En cas d'arrêt du traitement il y a deux fois plus de récurrences thymiques au cours de la grossesse et le délai avant la première récurrence est 4 fois plus court (voire 11 fois si l'arrêt est brutal). Si la grossesse est découverte au cours d'un traitement par Téralithe il peut être maintenu après explication du bénéfice/risque à la patiente et sous réserve d'une surveillance obstétricale conséquente (Grandjean & Aubry 2009c).

Le post-partum connaît une fréquence d'épisodes thymiques de 50% qui peuvent être prévenus par les thymorégulateurs. Attention à cette période au diagnostic différentiel entre épisode dépressif majeur isolé et dépression bipolaire.

Si le lithium est poursuivi pendant la grossesse la surveillance des lithiémies est essentielle car la clairance du lithium augmente pendant la gestation puis redevient normale après la naissance. De plus la volémie diminue rapidement après la naissance d'où la recommandation de diminuer la dose quand le travail commence (Grandjean & Aubry 2009c).

Au total, pendant la grossesse, le lithium garde une place possible sous certaines conditions, avec un monitoring accru et un besoin d'études supplémentaires.

Activité

50 % des patients étaient sans activité, sans compter les étudiants et les retraités, ce qui pondère ce que nous avons dit plus haut sur la gravité du trouble dans cet échantillon. Il s'agit d'un niveau de socialisation honorable pour un trouble habituellement dévastateur de ce point de vue. De plus, une insertion sociale est de bon pronostic via entre autre une meilleure observance. Environ les deux tiers ne vivaient pas en couple avec un taux de divorce à priori superposable à ce qu'il est dans notre société.

Diagnostics

Au niveau diagnostique notre hypothèse était que le lithium était prescrit surtout dans la maladie bipolaire et de façon plus anecdotique autrement. En effet on retrouve 69 % de patients bipolaires. 16,5 % avaient un diagnostic de trouble schizo-affectifs, dont le diagnostic différentiel n'est pas toujours facile avec la maladie bipolaire. La prescription pour trouble dépressif récurrent et schizophrénie est marginale, respectivement 5 et 3%.

Cela est compréhensible pour la schizophrénie puisqu'il est démontré que le lithium ne modifie pas le cours évolutif de la maladie et dans ce cas il s'agit probablement d'une prescription plutôt symptomatique sur l'impulsivité, l'agressivité ou des fluctuations de l'humeur atypiques.

L'utilisation du lithium dans la prévention des récurrences du trouble dépressif récurrent est encore discutée et discutable ce qui explique sa modeste représentation dans cette population. Selon la WFSPB le lithium peut être utilisé en prophylaxie des rechutes chez les sujets unipolaires après échec du traitement par antidépresseur. Dans ce cas le taux plasmatique souhaitable est entre 0,5 et 1 mEq/l. Pour l'HAS il est indiqué dans la prévention au cours du trouble dépressif récurrent mais en deuxième intention (hors AMM).

En revanche, on ne retrouve pas de prescription pour dépression résistante non bipolaire alors que le lithium a une place de choix dans la stratégie de potentialisation des antidépresseurs dans ce cas.

Au total, les diagnostics concordent avec les indications habituelles du lithium, sauf la dépression résistante unipolaire qui est pourtant une indication à ne pas négliger.

Co-morbidités

Troubles de la personnalité

36 patients, dont 33 bipolaires présentaient des co-morbidités psychiatriques. Les troubles de la personnalité sont bien représentés avec 17 cas sur 35 avec par ordre décroissant de fréquence : personnalité dépendante (4), immature (3), borderline (3), puis à égalité (2), psychopathique, sensitive, et obsessionnelle. Les recommandations du NICE 2006 insistent pour envisager en premier lieu le diagnostic de trouble bipolaire. En effet, devant un trouble de la personnalité il ne faut pas négliger la participation d'un trouble de l'axe 1 et optimiser le traitement stabilisateur de l'humeur le cas échéant. Ceci pose la question de la frontière entre les troubles de l'humeur et certaines personnalités pathologiques. La vision ne sera pas la même selon que l'on se place d'un point de vue catégoriel (entités diagnostiques bien définies) ou dimensionnel (caractéristiques transnosographiques plus ou moins accentuées constituant le tableau clinique). Les troubles de personnalité péjorent le pronostic et exposent à plus de décompensations (à cause des stress de vie) et un moins bon fonctionnement global. L'adhésion au traitement peut également être problématique. Les recommandations de traitement du trouble de l'humeur sont les mêmes en cas de trouble de la personnalité (NICE 2009), hormis peut-être le trouble de la personnalité borderline ou antisocial. Pour ces troubles, les antipsychotiques sont utilisés préférentiellement lors des phases maniaques et en prophylaxie. Une psychothérapie doit toujours être proposée. Il n'y a pas de consensus pour le traitement de ce sous-groupe en phase dépressive. (Llorca 2010)

Dans la littérature la co-morbidité anxieuse est forte (entre 24% et 92% sur la vie entière), plus élevée que dans le trouble unipolaire. Or, nous ne retrouvons que 4 patients avec un trouble anxieux, que nous sous-estimons très probablement. Est-ce à dire qu'il n'était pas toujours noté ? Pourtant ils exposent à plus de complications comme l'augmentation du risque suicidaire (Young et al 1993), un retard dans la rémission, une instabilité thymique majorée (Bowen et al 2004) et une altération du fonctionnement (Vieta et al 2008). Ils peuvent masquer le diagnostic de bipolarité ou faire le lit d'un syndrome dépressif. La comorbidité par TOC atteint jusqu'à 35 % dans la littérature (Kruger et al 1997). Ces troubles posent une question thérapeutique délicate puisque les antidépresseurs doivent être maniés avec prudence dans la bipolarité. Cette option est possible sous couvert d'une thymorégulation efficace, et si possible dans des formes à faible potentiel maniaque, en privilégiant les molécules non noradrénergiques ou non tricycliques. Selon le NICE il est envisageable de traiter ces formes anxieuses par l'adjonction de petites doses d'antipsychotiques, ou encore de lamictal selon Maina et al (J Clin Psychiatry 2008). Le traitement de première ligne reste certainement la TCC.

Addictions

Les addictions sont une co-morbidité majeure du trouble bipolaire. Dans notre étude il y avait 13 bipolaires dans cette situation, l'alcool étant la plus fréquente (20%). Là encore ce chiffre doit être inférieur à la réalité. Une enquête épidémiologique américaine (Epidemiologic Catchment Area study) retrouve 46 % d'addiction à l'alcool chez le bipolaire contre 13% en population générale. La prévalence pourrait même être jusqu'à 6 fois plus élevée (Regier et al. 1990; Kessler et al. 1997). La cohorte de Zurich (591 patients suivis sur 20 ans) montre un taux supérieur d'abus de substance en présence de symptômes maniaques ou de trouble bipolaire de type 2. Inversement le trouble bipolaire est sous diagnostiqué en population dépendante.

Il est d'importance de rechercher ce trouble puisque l'abus de substance entraîne des rémissions plus courtes et de moins bonne qualité, plus de suicides et un moins bon pronostic (Potash Am J Psychiatry 2000). L'alcool peut engendrer des cycles rapides ou des états-mixtes, des épisodes dépressifs plus longs, une augmentation de l'impulsivité et de l'agressivité, un âge de début plus précoce et des comorbidités hépatiques. En revanche cela ne péjore pas la durée d'obtention d'une rémission (Ostacher AM J Psychiatry 2010). En outre, les toxiques peuvent induire des accès thymiques pathologiques (amphétamines, cocaines, hallucinogènes notamment). Il est donc nécessaire d'attendre au moins 7 jours avant de poser un diagnostic. L'HAS recommande même de doser en cas de doute la transferrine désialylée (marqueur d'imprégnation ethylique), et les substances psychoactives illicites dans les

urines (cannabis, stimulants, opiacés). Une autre raison expliquant notre sous-estimation peut être la place de seconde intention du lithium à la phase maniaque aiguë ou en prophylaxie dans les comorbidités addictives, le premier rôle revenant aux anticonvulsivants ou aux antipsychotiques (Llorca 2010). Par ailleurs, il est bien admis maintenant que le lithium ne constitue pas un traitement possible de l'addiction en elle-même. Il ne réduit pas le craving ou les quantités de consommation malgré son effet anti-impulsif supposé (Lejoyeux & Adès 1993). En revanche il pourrait présenter un intérêt dans le jeu pathologique co-morbide (El-Mallakh 2008). Les prises en charge du trouble bipolaire et du trouble addictif doivent être concomitantes, la seule exception étant l'association d'une dépression légère à modérée avec une addiction alcoolique, situation où l'état thymique sera réévalué après sevrage. En cas de dépendance la prise en charge doit impliquer une équipe d'addictologie, et inclure une psychothérapie centrée sur la prévention de la rechute par des groupes de psycho-éducation (HAS et NICE 2009). Il n'est pas nécessaire d'interrompre un traitement substitutif oral aux opiacés en cas d'accès maniaque ou dépressif. Les antipsychotiques sont préférés aux benzodiazépines en cas de traitement à visée sédatrice. La WFSBP va jusqu'à envisager les anticonvulsivants comme alternative aux benzodiazépines dans le sevrage alcoolique. L'alcool a un effet gabaergique comme les benzodiazépines d'où son utilisation en automédication dans les troubles où l'on constate un déséquilibre de la balance entre le glutamate et le GABA.

Co-morbidités somatiques

Sur le plan somatique, 19 patients avaient une co-morbidité nettement définie. Celle qui ressort le plus nettement est la co-morbidité cardiovasculaire avec 7 dossiers. Elles sont à type de diabète, surpoids, hypertension, hypercholestérolémie. Viennent ensuite les cancers, un cas de VIH, une thyroïdite de Hashimoto de découverte récente, une patiente avec des douleurs rhumatologiques chroniques et diverses comorbidités neurologiques (entre autres démence frontotemporale, troubles cognitifs débutants, épilepsie, syndrome parkinsonien...). Ce constat est concordant avec les travaux de Yatham en 2005 et 2006 qui retrouvent chez le bipolaire une surreprésentation du surpoids, du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires, de la migraine, de l'hépatite C, du VIH, des démences, des douleurs dorsales, de la BPCO, de l'asthme et des allergies (Yatham et al. 2006). D'autres y ajoutent le syndrome de fatigue chronique et l'ulcère gastrique (Mc Intyre Psychiatr Serv 2006), le cancer (BarChana J Affect Disorder 2008) ou la fibromyalgie (Arnold J Clin Psychiatry 2006). Les antipsychotiques sont à éviter en cas de diabète préexistant. L'arrêt d'un stabilisateur de l'humeur est à envisager devant l'apparition d'un syndrome métabolique, d'une HTA, d'un diabète.

Pour les lésions neurologiques elles peuvent parfois être à l'origine d'un état maniaque (sclérose en plaques, lésions sous corticales droites, et lésions des structures corticales liées au système limbique).

Certains traitements peuvent en être responsables aussi comme les corticoïdes (asthme par exemple) ou la L-Dopa (Parkinson). Chez les patients infectés par le VIH des doses de médicaments plus faibles sont indiquées du fait d'une plus grande sensibilité, et des interactions avec les trithérapies. En cas de diabète associé les molécules privilégiées seront le lithium, les anticonvulsivants et les antidépresseurs. En présence d'une dysthyroïdie, les molécules utilisées seront de préférence les anticonvulsivants et les antipsychotiques (Llorca 2010)

Au total, les co-morbidités sont fréquentes et la surveillance cardio-vasculaire nécessaire.

Cycles rapides

3 patients présentaient une forme à cycles rapides. Il s'agit d'une complication du trouble bipolaire. Le sujet présente des épisodes maniaques, hypomaniaques, mixtes ou dépressifs avec des périodes de rémission ou d'inversion directe plus de 4 fois par an. Dans notre échantillon ils sont surement sous-représentés car certains auteurs les retrouvent chez 5 à 15 % des bipolaires, dont 70% de femmes. Ils peuvent survenir à n'importe quel moment de la maladie, favorisés par l'alcool ou les antidépresseurs et peuvent être associés à des facteurs organiques (hypothyroïdie, SEP...). Ces deux patients étaient en euthyroïdie. L'introduction du lithium pourrait permettre à des cycleurs rapides de retrouver un cours évolutif de la maladie semblable aux formes non compliquées et le lithium est efficace dans la prévention des phases maniaques y compris chez ces patients (Dunner Arch Gen Psychiatry 1976). Pourtant

selon Maj et al en 1998, sur 41 patients sous lithium suivis 5 ans, tous avaient rechuté au moins une fois et 26% ne sentaient pas de bénéfice, probablement du fait de la moindre efficacité du lithium sur les symptômes dépressifs que maniaques (Maj et al. 1998). Il semble au final que le lithium améliore aussi bien les symptômes que chez les non cycleurs rapides mais qu'il préviendrait moins les récurrences (Kupka et al J Clin Psychiatry 2003). Tous les traitements sont moins efficaces dans les cycles rapides. Aucun n'est supérieur aux autres en l'état actuel des connaissances (Grandjean & Aubry 2009b). 2 patients étaient traités par IRSNA. Or les antidépresseurs sont contre-indiqués dans cette situation. Nous ne savons pas si la complication persistait ou s'il s'agissait d'un antécédent.

Au total, le lithium garde toute sa place dans le traitement des formes à cycles rapides.

Hospitalisations

Taux

Pour 60 % des patients, la dernière hospitalisation était survenue dans les deux années précédentes. Cela s'explique-t-il par la gravité des maladies dans notre échantillon ? Selon un rapport de l'agence de santé publique du Canada sur les maladies mentales, les taux d'hospitalisation pour trouble bipolaire étaient estimés à 25 pour 100 000/an entre 1987 et 1999 et sont restés stables. Ils ont fortement augmenté pour les moins de 25 ans. Ces changements témoignent sans doute de l'évolutivité des conceptions du trouble. La durée d'hospitalisation était de 20 jours en moyenne, alors que nous retrouvons une moyenne de 50 jours (sans compter les hospitalisations chroniques de plusieurs années) probablement multifactorielle (gravité de la maladie, étayage social etc.). 12% des patients n'ont pas été hospitalisés depuis constituant un groupe de bons répondeurs au traitement. 3 patients n'ont jamais été hospitalisés de leur vie.

Motifs d'hospitalisation

✓ *Fréquences relatives*

Les motifs les plus fréquents étaient de manière attendue l'épisode dépressif (31 % des cas) suivi de l'épisode maniaque (23% des cas). Les types d'accès les moins fréquents étaient la mélancolie et l'état mixte délirant. Les collègues ont noté dans les dossiers le terme mélancolie mais ce vocable peut recouvrir différentes significations (caractéristiques sémiologiques particulières ; synonyme d'endogénéité du trouble ; signification psychopathologique). On retiendra pour notre étude le sens de dépression sévère avec certaines caractéristiques sémiologiques comme les idées d'incurabilité, de damnation, de négation d'organe etc. Les recrudescences de troubles anxieux sont étonnamment peu représentées.

✓ *Idéations suicidaires*

Les idéations ou comportements suicidaires étaient assez fréquent (9%). L'agressivité et l'impulsivité sont fréquentes dans les troubles de l'humeur et posent un réel problème thérapeutique. Mais c'est le suicide qui est le plus grand défi adressé aux cliniciens. Il y a 10 à 15% de suicides complétés dans le trouble bipolaire de type 1 (Baldessarini J Clin Psychiatry 1999) et autant dans le trouble de type 2 (Lester J Affect Disord 1993). La plupart des suicides aboutis concernent les épisodes dépressifs ou les états mixtes. Le risque suicidaire est spécialement corrélé avec les symptômes à type d'agitation de colère, d'agressivité, d'impulsivité qui répondent mieux aux thymorégulateurs qu'aux antidépresseurs (Tondo & Baldessarini 2009). Le risque augmente avec la présence d'une histoire familiale de suicides, d'idées suicidaires, d'abus de substance, de trouble de la personnalité co-morbide, d'insomnie. Seul le lithium a une efficacité démontrée sur l'incidence des suicides et cet effet est bien documenté (Tondo J Clin Psychiatry 2000).

Dernier épisode thymique

Le dernier épisode thymique coïncidait dans 39 % des cas avec la dernière hospitalisation. Là encore les épisodes dépressifs étaient prépondérant, 50 %, contre 25 % d'épisode maniaque ce qui montre

bien le problème que représente les épisodes dépressifs dans cette maladie, par ailleurs plus délicats à traiter pour obtenir une rémission complète. Les épisodes mixtes et hypomaniaques étaient moins fréquents mais non négligeables (10 %). Les formes avec symptômes psychotiques (hors manie) viennent en dernière position comme pour les hospitalisations.

Récurrences

Le dernier épisode thymique est survenu dans les deux dernières années dans 66% des cas. On peut se poser la question de l'efficacité du lithium en prophylaxie dans ce contexte, le risque d'épisode ultérieur augmentant à chaque épisode.

25 à 40% des patients bipolaires sont résistants à la lithothérapie notamment en cas de forme mixte, à cycles rapides ou lors d'une co-morbidité addictive. Après deux ans de suivi Markar et Mander ne trouvaient pas de différence en terme de réadmission à l'hôpital entre les patients sous lithium et ceux qui ne l'avaient pas (Markar & Mander 1989). Harrow et al rapportèrent que 40% des patients sous lithium représentèrent un épisode maniaque dans l'année (Harrow Arch Gen Psychiatry 1990). D'autres études montrent l'efficacité du lithium dans la prévention des symptômes maniaques et non dépressifs (Denicoff J Clin Psychiatry 1997). Les études conduites depuis 25 ans montrent toutefois que le lithium est plus efficace que le placebo au regard du nombre de récurrences. L'inconvénient de ces études était l'absence de critères diagnostics spécifiques, le mélange des troubles bipolaires 1 et 2, l'importance du nombre de patients sortis de l'étude et l'absence de description des raisons de la sortie d'étude. Dans une étude prospective évaluant l'efficacité du lithium dans la prévention des rechutes sur 403 patients suivis sur 5 années les auteurs ont trouvé que : 27,9% avaient arrêté leur traitement, 38,1 % des patients observants ont eu au moins une rechute, et seulement 23,4% des patients observants n'avaient eu aucune rechute (Maj et al. 1998). Là encore il y a peut être un biais de sortie d'étude (sous-groupe de patients plus sévères).

Dans de larges études en conditions réelles une issue favorable (pas de rechute et peu de symptômes) survenait sous lithium pour un tiers des sujets. Plus récemment deux études randomisées contre placebo étudièrent à partir de la survenue d'un épisode maniaque le délai avant la réapparition d'un épisode, sous lithium ou placebo ou valproate ou lamotrigine (C. L. Bowden et al. 2003; Calabrese 2001). Dans la première étude le lithium a augmenté le temps séparant d'un nouvel accès maniaque de 55% par rapport au placebo. Dans la deuxième étude 17 % représentèrent dans les 18 mois un accès maniaque, contre 41 % sous placebo. Ce furent les premières études conçues de façon moderne et bien contrôlées. Luby et Singareddy ont suivi 14 patients bipolaires sur 21 ans en moyenne. La durée entre les rechutes thymiques était cinq fois plus longue avec le lithium (la médiane sans rechute était de 7, 33 ans contre 1, 33 sans lithium). A l'arrêt le risque de faire un épisode thymique augmentait significativement (Luby & Singareddy 2003). En effet l'arrêt du lithium augmente les rechutes précoces. 50 % des patients récidivent à l'arrêt et dans les 3 mois suivant l'interruption du traitement. Dans une étude de suivi de 2 années, la récurrence des épisodes a été comparée entre 159 patients stabilisés ayant poursuivi le lithium et 54 patients l'ayant arrêté. Le fait de continuer le lithium était associé à un risque cinq fois plus faible de représenter un épisode thymique (Rosa et al Biol Psychiatry 2007). Une méta-analyse de 14 essais contrôlés randomisés (L. A. Smith et al. 2007) prouve assez fortement l'effet prophylactique du lithium quant aux accès maniaques même si des doutes ont longtemps persistés à ce sujet. Il diminue le risque de rechute (OR=4) à 6 et 12 mois de traitement (Keck PE Jr, McElroy SL 2003). Il est plus efficace sur la prévention des épisodes maniaques que dépressifs.

Son efficacité s'évalue sur un à deux ans. Selon le NICE le traitement préventif est à envisager après un épisode maniaque sévère avec des conséquences négatives pour le sujet, dans le trouble bipolaire de type 1 après 2 épisodes aigus ou plus, et dans le trouble bipolaire de type 2 en cas d'altération fonctionnelle, de risque de suicide ou d'épisodes fréquents. L'APA recommande la prophylaxie dès le premier accès maniaque et dans le trouble bipolaire de type 2. L'objectif du traitement prophylactique est de prévenir les rechutes, de supprimer des symptômes résiduels ou infracliniques, de réduire le risque suicidaire, diminuer la fréquence des cycles, et améliorer le fonctionnement global. Pour cela une bonne tolérance du traitement sur le long terme est requise (APA).

Le lithium garde donc sa place en prophylaxie mais les récurrences observées ici ne sont-elles pas liées à un défaut d'observance ? Cette information n'était pas spécifiquement recherchée mais on est en droit

de le penser quand on sait que cette inobservance concernerait 18 à 53 % des patients sous lithium et que 75 % des patients rechutent de ce fait. Dans un grand nombre de cas l'adaptation du traitement en fonction de la lithiémie permet d'atténuer ces effets. Une prise discontinuée du traitement expose à un risque accru de rechute maniaque (G M Goodwin 1994). Gonzalez-Pinto et al (2006) ont montré que l'observance était corrélée au risque suicidaire (43,8% de tentative chez les inobservants contre 12,5% chez les observants) (Gonzalez-Pinto et al. 2006). C'est un fort prédicteur du risque suicidaire indépendamment des autres facteurs correcteurs dont l'âge et le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs.

Au total, le lithium est efficace en prophylaxie, la recherche de l'observance est fondamentale.

Prévalence supposée du lithium dans la file active globale

Nous avons retrouvé 67 patients avec un diagnostic de trouble bipolaire sur 537 suivis au CHU soit 12,4%. C'est un ordre de grandeur plausible toutefois puisqu'une personne sur mille a du lithium en occident et que la prévalence du trouble est de 1% environ. Au niveau du trouble schizo-affectif notre population représente 8,70 % de l'ensemble des sujets ayant ce diagnostic en psychiatrie (184 en tout). 437 patients sont suivis à Nantes pour dépression récurrente, et nous n'en avons retrouvé que 1,15 % sous Teralithe. Ces résultats sont à interpréter en gardant à l'esprit que nos données ne sont pas exhaustives.

Ils suggèrent quand même que la prévalence du lithium n'est pas très élevée, en tout cas moins que ce à quoi nous nous attendions.

Indications

Trouble bipolaire

Comme nous l'attendions l'indication principale du lithium a été le trouble bipolaire de type 1 (45%). En effet c'est dans cette forme de la maladie que l'efficacité du lithium apparaît la plus évidente (Rohayem et al. 2008).

Trouble schizo-affectif,

Le lithium a l'AMM pour la prévention des rechutes des états schizo-affectifs intermittents. Dans cette indication le lithium en association avec les antipsychotiques est supérieur aux antipsychotiques seuls. On peut d'ailleurs se poser la question de savoir si le lithium n'agit que sur le caractère dysthymique de la maladie. Selon Baethge et al en 2004 l'utilisation du lithium permet de diminuer le nombre et la durée des hospitalisations dans cette indication. Azorin avance que le lithium est d'une efficacité comparable aux antipsychotiques en cas d'agitation modérée dans le trouble schizo-affectif sur le versant maniaque (J-M Azorin et al. 2005). Sur le versant dépressif, l'association du lithium avec les antipsychotiques est efficace. Dans la schizophrénie, l'adjonction de lithium à un antipsychotique pourrait augmenter l'effet du traitement antipsychotique (WFSBP).

Spectre bipolaire

15 % avaient du lithium pour un trouble de l'humeur du spectre bipolaire. Cette répartition est conforme à l'idée que l'on se fait habituellement des indications du lithium. Au-delà du trouble bipolaire de type 2 il n'y a pas de recommandations officielles. Chaque praticien fait selon son expérience clinique.

Agressivité

6% avaient du lithium à cause d'un trouble des impulsions ou de l'agressivité. Ces dimensions majoraient le risque suicidaire et on pense que c'est par son action sur l'agressivité et l'impulsivité que le lithium a un effet antisuicide. Dans la littérature l'agressivité a constitué en soi un motif d'utilisation du lithium pour son effet anti impulsif indépendant de l'action thymorégulatrice notamment dans la

personnalité psychopathique et borderline (Tyrrer & Seivewright 1988). L'utilisation des psychotropes à visée anti-agressive est utilisée en pratique clinique bien qu'il n'y ait pas d'indication officielle spécifiquement sur cette composante.

Dépression unipolaire

Nous sommes surpris de ne pas voir le lithium prescrit dans les dépressions unipolaires résistantes alors que ses effets thérapeutiques sont bien établis, bien que moins évidents que chez les patients bipolaires. Il pourrait potentialiser le traitement antidépresseur grâce à son action sérotoninergique présynaptique et un effet antidépresseur propre. Rappelons ici que la frontière est parfois ténue entre la dépression unipolaire et bipolaire. En effet la conversion d'une dépression unipolaire vers un trouble bipolaire de type 1 est relativement fréquente. Le risque est d'environ 1% par an de façon constante. Le jeune âge, les caractéristiques psychotiques et les antécédents familiaux sont des facteurs prédictifs. La conversion d'une dépression majeure en TB2 est de 8 à 27% (surtout si elle est sévère, avec comorbidités psychiatriques, plusieurs épisodes, des antécédents familiaux de manie, une labilité de l'humeur, une vie desordonnée, des abus de substances, des rêveries éveillées). Avant d'utiliser le lithium, il convient d'éliminer un facteur de résistance organique. Le lithium est le premier stabilisateur de l'humeur à avoir montré son efficacité dans l'augmentation des traitements antidépresseurs et dans la dépression résistante. Le papier originel sur ce sujet revient à De Montigny et al en 1981. Selon Rybakowski et al, 11 ans plus tard, l'effet du lithium dans cette indication était chez 51 patients supérieur dans la dépression bipolaire (79%) mais quand même considérable dans la dépression unipolaire (46%) (J. Rybakowski & Matkowski 1992). Le CANMAT le positionne en agent potentialisateur de première intention (en cas de réponse partielle à un ou deux antidépresseurs en monothérapie bien conduite). La revue la plus récente sur ce sujet a été conduite par une équipe allemande dirigée par Michael Bauer, président de l'IGSLI. Dans leur analyse incluant trente études ouvertes et 10 essais contrôlés randomisés en double aveugle, ils montrent une efficacité substantielle du lithium comme traitement potentialisateur des épisodes dépressifs (41,2% de taux de réponse dans le groupe lithium versus 14,4% dans le groupe placebo dans les essais contrôlés). Pour ces auteurs, le lithium est le traitement potentialisateur dont l'efficacité est la mieux démontrée chez les patients qui ne répondent pas aux antidépresseurs (Crossley & M. Bauer 2007). Selon Baethge et al en 2003 le lithium permet de diminuer le nombre des hospitalisations pour dépression unipolaire.

Nous utilisons peu fréquemment le lithium dans le traitement de la dépression résistante, or il peut être intéressant parfois d'y avoir recours.

Durée de traitement

11% des patients avaient le traitement depuis plus de 20 ans, 55% depuis plus de 5 ans, 63% depuis moins de 10 ans, 35 % depuis moins de 5 ans. Cela évoque une introduction du traitement assez tardive. 80% ont débuté la maladie depuis plus de 10 ans et 44 % depuis plus de 20 ans. Peut-être faut-il y voir un reflet du retard diagnostique ou bien le fait que le lithium n'est pas systématiquement donné en première intention et qu'il arrive parfois après une ligne conséquente de traitements successifs. A notre décharge dans deux tiers des cas le suivi au CHU de Nantes a débuté avant 10 ans révolus. De plus, le nombre de patients sous lithium décroît régulièrement au fur et à mesure que la durée de prescription s'allonge. Ce constat s'accorde mal avec la recommandation de garder ce traitement sur la vie entière, le lithium conservant son efficacité prophylactique sur le long terme. En effet la durée de prescription initiale est pour 2 ans au moins (NICE), puisque l'on n'évalue bien l'efficacité du lithium qu'en se laissant deux ans de recul. On peut le reconduire 5 ans voire à vie en cas de facteurs de risque de rechute : historique de rechutes fréquentes, épisodes sévères, co-morbidités et abus de substances, antécédents au premier degré, tentative de suicide lors de l'épisode index, persistance de symptômes résiduels, âge de début précoce, stress de vie récurrents, ou faible soutien social (Llorca 2010). Le traitement peut être arrêté en cas d'effets indésirables ou d'inefficacité. Le lithium doit être arrêté de façon progressive au moins sur 4 à 6 semaines et de préférence 3 mois même si le patient prend un autre traitement antimaniaque pour éviter les phénomènes de sevrage, de rebond et de rechute. Si il doit être arrêté brutalement, il faut introduire sans délai un anticonvulsivant ou un antipsychotique et

surveiller l'humeur. Un patient qui souhaite arrêter son traitement devrait en rediscuter avec son psychiatre et être surveillé régulièrement en cas d'arrêt effectif. Quoiqu'il en soit l'arrêt ne devrait s'envisager qu'en cas d'inefficacité avérée ou d'effet indésirable puisque le lithium pourrait perdre de son efficacité lors de la réintroduction.

Excellents répondeurs ?

6 patients n'avaient pas subi de récurrence pendant plus de 10 ans. On serait tenté de les qualifier d'excellents répondeurs terme introduit par Paul Grof en 1999 (mais ce vocable implique strictement la monothérapie ce qui n'était pas toujours le cas dans notre étude). Le profil clinique de ces patients comporte la rémission complète, l'histoire familiale de bipolarité, peu de co-morbidités psychiatriques, et une psychopathologie caractéristique approchant de la description classique de Kraepelin des patients maniaco-dépressifs. Ils représentent un tiers des patients traités par le lithium (Rybakowski et al 2001). Grof donne en 2010 les résultats d'un travail prospectif portant sur les enfants de patients excellents répondeurs, les enfants de non-répondeurs et des enfants contrôles. Ces résultats indiquent que les parents et leur descendance souffrent d'une anomalie fonctionnelle cérébrale comparable qui se manifeste cliniquement à différentes périodes. Gershon et al insistent sur le fait que le lithium possède une efficacité qui est individuelle et reste le traitement de choix du trouble bipolaire quand il est utilisé pour des patients sélectionnés présentant finalement une forme typique du trouble (Gershon et al. 2009). Les individus avec la forme courte du transporteur à la sérotonine ont de moins bonnes réponses au lithium (J. K. Rybakowski et al. 2007). Cette forme reflète un polymorphisme génétique qui augmente le risque de dépression face à l'adversité, réduit la probabilité d'une réponse à un traitement antidépresseur et est associée à une issue moins favorable. De plus, un polymorphisme avec un seul nucléotide dans le gène codant pour le BDNF a été associé à une moins bonne réponse au lithium. Ce polymorphisme est surreprésenté chez les patients présentant une forme à cycles rapide, moins susceptible de répondre au lithium.

Cependant au-delà des déterminismes génétiques, le praticien a une latitude d'action sur certains facteurs péjoratifs comme la non-observance au travers par exemple des programmes de psychoéducation, dont l'efficacité peut se juger à des concentrations plus stables en lithium (F Colom et al. 2005), et la mise en place d'un soutien social, la gestion du stress qui sont des facteurs de bon pronostic et/ou de bonne réponse (avec l'histoire familiale de bonne réponse au traitement et un faible nombre d'épisodes antérieurs).

Forme galénique

La majorité des guidelines recommande une administration quotidienne en multiprise pour diminuer un pic plasmatique trop important en cas de prise unique. En pratique clinique il n'y a pas vraiment de différence, les propriétés pharmacologiques du lithium restant inchangées. De plus, c'est la concentration intracérébrale du lithium qui détermine son efficacité et sa tolérance. Le lithium a une demi-vie plus longue dans le cerveau ce qui a donné l'idée à certains auteurs d'une prise non quotidienne mais alternée (1 jour sur 2).

Dans notre travail, le Teralithe était majoritairement prescrit sous la forme à libération prolongée (86,5%). La forme à libération immédiate est recommandée à l'instauration tandis que la forme LP diminuerait les effets indésirables (tremblement, diabète insipide...). 69 % des formes immédiates étaient en multiprise avec une posologie moyenne respectivement de 2,6 cp soit 18 mmol/j. Ce sont des posologies que l'on retrouve dans certaines recommandations. Squarcian recommande d'introduire le lithium à la dose de 10 à 20 mmol/j puis d'augmenter de 5 mmol par semaine (Squarcioni & P. Hardy 2006).

Un schéma en monoprise, s'il est bien toléré, est plus simple d'utilisation pour le patient et diminue le risque de DIN. Un schéma en deux prises par jour serait associé à un plus grand risque de développer un DIN comparé à une prise par jour qui permet d'avoir une période dans la journée de lithiémie basse favorisant la régénération des cellules tubulaires rénales. Le schéma en multiprises n'a pas montré une meilleure efficacité (Gitlin 1999). En revanche une monoprise n'a pas d'effet sur la clairance de la créatinine. De plus la prise en deux fois expose à une dose cumulée plus élevée sur la journée pour

l'obtention d'une lithiémie équivalente. Une seule prise par jour améliore l'observance. Une prise au coucher diminue le risque de fatigue et de sédation.

L'utilisation à long terme du lithium est limitée par une faible compliance et le risque rénal. Ces limitations peuvent être réduite par une dose unique quotidienne voire un jour sur deux (Malhi & Tanious 2011).

Surveillance

Lithiémies

La lithiémie était renseignée dans 94% des dossiers. Le dernier dosage en moyenne datait de 4,7 mois. 70 % avaient eu une lithiémie dans les 6 mois. Les RMO de 1993 indiquaient à l'époque de réaliser une lithiémie par an. Le NICE recommande une lithiémie tous les 3 mois. Selon l'HAS en 2009 il faut doser la lithiémie une semaine après le début de prescription puis tous les 3 mois (plus souvent en cas de facteur de risque). Certains spécialistes français recommandent une surveillance d'une fois par semaine le premier mois, 1 fois par mois le premier trimestre puis une fois tous les deux mois (Millet & J.-M. Vanelle 2006a). Chez les patients stables la lithiémie ne devrait pas être dosée moins fréquemment que tous les 6 mois (APA 2002). Notons que le rythme de surveillance dépend aussi de la stabilité antérieure de la lithiémie et de la capacité du patient à repérer les symptômes. La lithiémie était donc relativement bien surveillée dans cet échantillon.

Il reste des doutes sur le taux plasmatique idéal de lithium. Dans notre enquête la lithiémie moyenne était de 0,79 mmol/L. L'HAS recommande un taux initial entre 0,5 et 0,8 à augmenter en cas de réponse insatisfaisante. Le NICE propose 0,6 à 0,8 mmol/l contre 0,5 à 1,2 mmol/l pour l'APA, en fonction de la réponse et des effets secondaires.

Chez les naïfs du traitement un objectif entre 0,8 et 1 mmol/l serait plus efficace sur les récurrences maniaques mais en pratique commencer entre 0,6 et 0,8 est mieux toléré et suffisant. Au total une lithiémie de 0,8 mmol/l paraît être un bon compromis (Malhi & Tanious 2011). Le lithium peut commencer à être toxique au delà de 1,2 mmol/l et perd en efficacité en deçà de 0,4 mmol/l. Au moment du recueil nous avons 1 surdosage (corrigé par la suite) et 5 sous-dosages mais correspondant à une phase de début ou d'arrêt du traitement. Le lithium entre 0,8 et 1 serait plus efficace pour prévenir les accès maniaque qu'à 0,4-0,6 mEq/l mais pas pour prévenir les accès dépressifs. Les patients randomisés entre 0,4 et 0,6 mEq/l avaient moins d'effets secondaires mais plus d'épisodes pathologiques que le groupe entre 0,8 et 1 mEq/l (Gelenberg et al. 1989). Selon la WFSBP les niveaux plasmatiques visés dans la manie dans les études récentes contrôlées sont compris entre 0,6 et 1,3 mmol/l. Pour des concentrations plasmatiques au dessus de 0,5 mEq/l le taux de réhospitalisation était plus bas qu'avant la mise en place du traitement (Maj et al. 1998).

En prophylaxie les taux de lithium sont généralement plus bas que dans les accès maniaques aigus mais les concentrations plasmatiques de lithium en prophylaxie peuvent être parfois aussi élevée qu'en traitement de l'épisode aigu. La plupart des guidelines avancent une fenêtre thérapeutique comprise entre 0,6 et 1 mmol/l en prophylaxie des récurrences dans la maladie bipolaire. L'APA dit que des concentrations entre 0,4 et 0,6 mmol/l sont suffisantes mais que la plupart des cliniciens visent avec leurs patients un intervalle entre 0,6 et 0,8 mmol/l même il n'a pas été étudié formellement. Cet intervalle est celui recommandé par le NICE qui propose toutefois d'augmenter les concentrations jusqu'à 1 mmol/l pendant 6 mois en cas de réapparition de symptômes. C'est ce taux plus élevé (0,8 à 1 mmol/l) qu'a retenu le CANMAT en prophylaxie.

En pratique clinique, les adolescents et les jeunes adultes peuvent nécessiter et tolérer un dosage avec un taux plutôt haut, alors que les patients âgés peuvent uniquement tolérer un dosage avec un taux plutôt bas.

Dans notre étude un tiers des concentrations était entre 0,8 et 1 mmol/l et un tiers entre 0,6 et 0,8 mmol/l. 14% étaient dans la fourchette haute. Et 8% entre 0,4 et 0,6 mmol/l. Une majorité (53%) avait un dosage supérieur à 0,8 mmol/l. Il est recommandé de chercher la lithiémie minimale efficace pour une meilleure tolérance. Plus la lithiémie augmente, plus les effets secondaires croissent en nombre et

en intensité. Les effets indésirables sont souvent dose-dépendants : prise de poids, troubles digestifs, sédation, hypotonie musculaire, goitre, syndrome polyuro-polydipsique. Selon Shou une réduction de 30 % des effets secondaires est obtenue pour des taux plasmatiques moyens de 0,68 contre 0,85 mEq/l. Notre chiffre relativement élevé est-il le reflet de la gravité de la pathologie dans cet échantillon, ou bien signifie-t-il que nous aurions une latitude pour rechercher des lithiémies plus basses chez nos patients dont la moyenne d'âge est de 50 ans ?

Au total, le bénéfice de diminuer les concentrations pour éviter la toxicité aiguë et chronique semble plus importante pour la majorité des patients qu'un avantage supposé de concentrations plus hautes sur les symptômes (Malhi & Tanious 2011).

Dans les cas difficiles où les dosages plasmatiques de lithium donnent des valeurs instables et compte tenu de la faible corrélation entre la clinique parfois et la lithiémie plasmatique (par exemple les signes de surdosage à lithiémie normale) on peut doser en complément la concentration intraérythrocytaire comprise entre 0,2 et 0,4 mmol/l (maximum 0,5 mmol/l pour la forme immédiate, 0,6 mmol/l pour la forme LP). Cela permet de dépister un surdosage chronique (non moins grave qu'aigu). Dans notre travail ce dosage n'était que rarement pratiqué puisque 3 patients seulement en avaient bénéficié ce qui concorde avec le fait que son intérêt est aujourd'hui controversé.

Fonction thyroïdienne

Le lithium inhibe l'absorption par la glande de l'iode et la libération d'hormone T3 et T4. Une hypothyroïdie peut en résulter et cet effet secondaire concernerait 5 à 10 % des patients traités y compris à des concentrations standard. Il est le plus souvent observé chez la femme, survient dans les 6 à 18 mois de traitement et peut être associé à des cycles rapides (Goodwin 1990). 5% des patients sous lithium peuvent avoir un goitre. Cependant dans une étude contrôlée comparant 100 patients prenant du lithium depuis au moins 6 mois et 100 patients contrôles (sans affection psychiatrique) le lithium n'augmentait pas la prévalence d'une auto-immunité thyroïdienne (Baethge et al. 2005). Cette hypothyroïdie peut parfois être transitoire. Elle est à confirmer sur un bilan de contrôle à un mois. Si elle n'est pas cliniquement significative, elle ne contre-indique pas le lithium. Elle peut justifier d'un traitement par lévothyrox en cas de persistance et lorsque le trouble bipolaire impose un traitement par lithium. Cette correction est d'autant plus importante que l'hypothyroïdie peut entraîner une résistance thérapeutique et accélérer les cycles maniaco-dépressifs (M S Bauer et al. 1990). En cas de cycles rapides ou de dépression et d'hypofonctionnement thyroïdien, on peut envisager la supplémentation en hormones thyroïdiennes, l'arrêt du lithium ou les deux (Kleiner et al. 1999). Si l'hypothyroïdie est cliniquement significative, l'avis spécialisé et la supplémentation sont systématiques en vue d'essayer de maintenir tout de même le traitement. En cas d'hypertyroïdie associée à une thyroïdite il est conseillé d'arrêter le traitement ou de demander un avis endocrinologique si le lithium s'avère le seul traitement efficace sur le trouble bipolaire.

Nous avons retrouvé dans 76% des dossiers un dosage dans le courant de l'année (ce qui pourrait concorder avec la performance anglo-saxonne, 20% n'ayant pas eu de dosage dans l'année dans l'étude de la National Patient Safety Agency en 2009). Le plus souvent lorsque la TSH était perturbée c'était dans le sens d'une élévation. Les dosages de T3 et T4I étaient réalisés, révélant en général des formes frustrées d'hypothyroïdie. La prévalence de l'hypothyroïdie varie de 8 à 19% contre 0,5 à 1,8% en population générale, et de 23% contre 10,4% en cas de forme frustrée (Grandjean & Aubry 2009a). Johnston et Eagles trouvaient une prévalence de 10% (Br J Psychiatry 1999). Selon Bocchetta et al (Acta psychiatr Scand 1991), sur 150 patients sous lithium aucun n'avait d'hypothyroïdie clinique, 51% avaient un goitre, 19 % avaient une forme frustrée et 53 % des anticorps positifs. Sur 46 adultes prenant du lithium dans une clinique psychiatrique, 17% ont développé une hypothyroïdie caractérisée et 35% avaient une hypothyroïdie infraclinique c'est-à-dire une augmentation isolée de la TSH (Aliasgharpour et al. 2005). On pense que le lithium exacerbe la réponse de la TSH à la TRH. Moins fréquemment, des cas de thyrotoxicose ont été observés avec le lithium.

Le délai moyen entre le dernier dosage et la dernière consultation ou hospitalisation quand la date de celles-ci pouvait être notée était de 14 mois, soit deux mois de plus que les 12 mois de rigueur. Il faut

considérer quand même qu'il y avait très peu de patients au-delà des 12 mois, mais avec des délais longs décalant ainsi la moyenne. Précisons que si nous ne retrouvons pas une information cela ne veut pas dire que le dosage n'a pas été réalisé pour autant, notamment par le médecin généraliste. D'après les sources du NICE, en 2008-2009, 97,4% des patients sous lithium avaient un dosage de fonction rénale et de TSH dans les 15 derniers mois. L'APA recommande de surveiller la fonction thyroïdienne une à deux fois dans les 6 premiers mois puis tous les 6 mois à un an chez les patients stables et dès que cela est cliniquement indiqué (effets secondaires, symptômes affectifs, nouveaux symptômes). L'HAS et les RFE recommandent maintenant une surveillance actuelle de tous les 6 mois. Si les concentrations sont entre 5 et 10 mU/l la TSH devrait être surveillée à un mois puis tous les trois mois (Grandjean & Aubry 2009a).

Il y a donc une possibilité d'améliorer le suivi thyroïdien. 13,4 % des patients de notre étude étaient sous levothyrox, ce qui est un chiffre important. Il se peut toutefois que des problèmes endocriniens préexistaient à la mise sous lithium pour un certain nombre d'entre eux. Leur TSH était significativement élevée pour deux d'entre eux. Les patients avec un antécédent thyroïdien avaient 50 ans en moyenne et étaient traités depuis 8,5 ans. Chez 1705 patients âgés de 65 ans ou plus, ayant reçu récemment du lithium en Ontario, le taux de mise sous traitement par Thyroxine était de 5,65 % par an significativement supérieur aux 2,7% parmi les 2406 utilisateurs récents de valproate (Shulman et al. 2005).

Au total l'affection thyroïdienne est un réel problème qui nécessite d'accroître la surveillance.

Calcémie

Le lithium entraîne une hyperparathyroïdie dans 10 % à 42 % des cas, dont 29 % ont une parathormone élevée (Grandjean & Aubry 2009a). Certains retrouvent qu'au-delà de 15 ans, les patients sous lithium avaient 3 à 6 fois plus de risque d'avoir une hypercalcémie. Or l'hypercalcémie peut provoquer une asthénie et une symptomatologie dépressive via l'hypercalcémie qu'elle provoque.

Pourtant dans notre étude le calcium était peu retrouvé dans les dossiers (65% de taux de remplissage). La moyenne était de 2,38 mmol/l et 6% des patients avaient une calcémie élevée (mais à des niveaux modestes). Ce dernier chiffre concorde tout à fait avec ceux retrouvés par Kallner et Petterson (Acta Psychiatr Scand 1995) à la différence qu'ils avaient dosés le calcium ionisé. Nous n'avons pas dosé le calcium ionisé, ni calculé le calcium corrigé (fonction de l'albuminémie). Le délai moyen entre la dernière mesure et la dernière hospitalisation ou consultation était de 16 mois. La calcémie est à vérifier tous les ans, plus tôt si paresthésies, ataxie, tremblements, ou altération cognitive. En pratique, quand le taux est inférieur à 2,75 mmol/l il n'y a pas de changement thérapeutique à adopter. Le lithium doit être arrêté et remplacé en cas de manifestations cliniques d'hypercalcémie (Grandjean & Aubry 2009a). En cas d'hyperparathyroïdie la chirurgie peut être considérée (sur 12 patients ayant eu une résection des glandes parathyroïdes 8 restaient normocalciques) (El-Mallakh 2008).

Au total, il semble que notre attention pourrait se porter d'avantage sur la surveillance calcémique moins présente à nos esprits sans doute que la fonction rénale et thyroïdienne.

Fonction rénale

D'après la littérature 10 à 20 % des patients présentent des anomalies morphologiques rénales après 10 ans de traitement (souvent fibrose intersticielle, atrophie tubulaire, et parfois sclérose glomérulaire). Ces changements ne conduisent pas forcément à une insuffisance rénale mais plus souvent à une altération de la réabsorption aqueuse (Goodwin 1990). L'effet secondaire rénal le plus fréquent avec le lithium est la diminution de la capacité à concentrer les urines par une diminution de la sensibilité du tube collecteur à l'ADH entraînant une polyurie, une polydipsie ou les deux (Gitlin 1999). Cet effet est médié par des seconds messagers qui ont une action sur l'aquaporine 2 cytoplasmique ou sur les cyclo-oxygénases 1 et 2. Au niveau tubulaire, cas le plus fréquent, la capacité du rein à concentrer l'urine est réduite chez 50 % des patients traités (osmolarité urinaire basse lors d'un test de restriction hydrique) (Botton et al. 1987). Cet effet indésirable est souvent réversible jusqu'à 6 années de durée de traitement

et souvent irréversible au-delà de 15 ans (Grandjean & Aubry 2009a). Il est clairement distinct de la maladie bipolaire puisqu'il survient chez des sujets non-psychiatriques prenant du lithium (Walker 1993). Remarquons avant toute autre considération que la polyuro-polydipsie doit faire éliminer une potomanie et une hypocalcémie (elle-même provoquée par le lithium). Cliniquement l'apparition d'une miction nocturne est fortement évocatrice. La polyurie peut être transitoire ou permanente jusqu'à l'installation d'un véritable diabète insipide. Le DIN se définit par une polyurie supérieure à 3l/j et des urines hypotoniques, (c'est-à-dire avec un ratio osmolalité urinaire/osmolalité plasmatique >1). La prise prolongée de lithium à dose thérapeutique, est responsable chez 20% des patients d'un diabète insipide néphrogénique (10 à 20 % des patients sous lithium depuis plus de 15 ans ; moins en cas de prise quotidienne unique). Dans une étude sur 75 sujets, après 4 mois de traitement 27 % avaient une polyurie supérieure à 3l/j (Movig et al Br J Psychiatry 2003), notamment en association avec des IRS. On estime à 15 % le pourcentage de patients ayant une capacité de concentration des urines diminuée (Grandjean & Aubry 2009a).

La survenue d'un DIN est associée à la durée du traitement et à des taux élevés de lithiémie. Il peut survenir dès le dixième jour du traitement et persister plus de 6 mois après son arrêt. Il est important de bien le dépister par une mesure annuelle si possible de la diurèse des 24h car une fenêtre thérapeutique peut éviter une forme irréversible. La plupart du temps cela est sans conséquence clinique mais peut à travers la polyurie créer une gêne sociale, professionnelle ou du sommeil. Elle peut engendrer une obésité indirectement par l'ingestion de boissons caloriques. La polyurie peut aussi entraîner une déshydratation, facteur de baisse d'élimination et donc d'accumulation du lithium avec un risque d'intoxication clinique en conséquence de quoi les pertes digestives ou les troubles de la conscience aggravent à leur tour la déshydratation. 3 cas mortels ont été rapportés par Bendz et Aurell suite à un DIN (Drug Saf 1999). Ce risque est prévenu en privilégiant les lithiémies limites basses. Il faut encourager le patient à boire selon sa soif sans quoi il s'expose au risque de déshydratation intracellulaire hypernatrémique. En effet le patient restreint ses apports dans l'idée d'atténuer la polyurie ou involontairement quand le trouble bipolaire est décompensé. Le retentissement fonctionnel éventuel de la polyurie conduira soit à l'arrêt du lithium pour un autre thymorégulateur soit au traitement par amiloride. La polyurie peut parfois se résoudre par la prise d'une dose unique au coucher. On favorisera la monoprise de lithium. Le DIN serait réversible si l'arrêt du lithium survient dans la première décennie de l'atteinte tubulaire, sinon l'anomalie de concentration devient d'autant moins réversible que la durée du traitement a été prolongée. Un changement de schéma thérapeutique effectué dans les 5 ans pourrait changer le cours évolutif.

Dans notre travail, un syndrome polyuro-polydipsique était noté pour 4 patients dont 3 avaient vu le néphrologue. Cet élément clinique n'est pas souvent noté, ce qui ne veut pas dire qu'il n'est pas recherché. Mais ce fait nous amène à penser que notre attention de clinicien pourrait se porter d'avantage sur cet aspect de la surveillance.

Nous pouvons mentionner ici rapidement le syndrome néphrotique qui est rare sous lithium (26 cas dans la littérature). Il survient généralement au cours de la première année du traitement et se traduit par un oedème une asthénie. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est rarissime, la protéinurie régresse en quelques semaines après l'arrêt du lithium qui ne doit pas être réintroduit sous peine de récurrence (Le Roy et al. 2009).

L'altération glomérulaire est un problème bien connu avec la lithiothérapie.

Une revue de 14 études publiées avant 1987 retrouve une prévalence d'altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 15% (Boton et al. 1987). Cependant 5 études récentes retrouvent un DFG inférieur à 60ml/min/1.73m² chez 21% à 55% des patients traités (Janowsky et al. 2009, H Bendz et al. 2001). On pense que le débit de filtration glomérulaire baisse progressivement chez 20% des patients quand la lithiémie est toujours dans la fenêtre thérapeutique. Lepkifker retrouve que 21 % seulement des patients sous lithium présentent une augmentation de la créatinine (Lepkifker et al. 2004). Dans une étude de prévalence suédoise de 2010 (Hans Bendz et al. 2010), il y avait 18 patients dont la pathologie rénale était attribuée au lithium sur 3369 patients traités par lithium soit 0,5%, et 1,2% en considérant le sous-groupe traité depuis plus de 15 ans. Ce résultat relativise la représentation que l'on

se fait de la fréquence de ce risque grave. L'imputabilité directe du lithium est aujourd'hui clairement avérée notamment pour des durée d'exposition au lithium longues, bien que des études récentes ne retrouvent pas de changement significatif du débit de filtration glomérulaire (Jensen & Rickers 1984; Povlsen et al. 1992; G. F. Johnson et al. 1984) ou alors une légère détérioration. En effet la prévalence des IRC liées au lithium est extrêmement faible chez les patients traités depuis seulement quelques années, beaucoup plus après 20 ans (l'IRC arrive souvent après 10 ans de traitement). C'est pourquoi un lien de causalité n'a pu être établi que plus de 20 ans après la mise sur le marché du lithium. Ce constat laisse craindre l'augmentation de cet effet indésirable après des expositions de 30 ou 40 ans. L'IRC induite peut se développer progressivement en l'absence d'épisodes d'intoxication aiguë (Lepkifker et al. 2004). Dans les néphrites tubulo-intersticielle chroniques en général (dont le lithium) la clairance diminue de 8,29 ml/min/an. Selon les travaux de Presne et al qui ont suivi 74 patients à l'hôpital Necker sur 20 ans, la baisse moyenne de la clairance calculée de la créatininémie est de 2,29ml/min par an. Ils trouvent que la valeur finale de la clairance de la créatinine est corrélée négativement à la durée d'utilisation du lithium. Après 22 ans, 12 patients sur 74 étaient sous dialyse (Presne et al. 2003). 5% des patients entre 40 et 69 ans traités par lithium auraient une insuffisance rénale de stade 4 (Shou, Abington : Informa, 2006). Une insuffisance rénale sévère est une contre-indication au traitement. L'interprétation des résultats dans la littérature est limitée par les effets du vieillissement physiologique, le rôle des autres médicaments, les antécédents préexistants, l'existence d'épisode aigu d'intoxication au lithium. L'hyperparathyroïdie, l'hypertension et/ou l'hyperuricémie liées au lithium peuvent être aussi responsables de lésions rénales. De plus, les patients ayant une pathologie psychiatrique chronique ont des facteurs de risque comme le tabac, le diabète et l'obésité qui contribuent à altérer la fonction rénale (Kripalani et al. 2009) . Une altération de la fonction rénale en soi est associée à une surmortalité et une augmentation des maladies cardiovasculaires (Muntner et al. 2002).

L'IRC terminale induite par le lithium représenterait 0,3% de toutes les causes d'IRC en France. La latence entre l'instauration du traitement et l'entrée en phase terminale est en moyenne de 20 ans. Les études récentes ne rapportent que de rares cas d'insuffisance rénale terminale (Gitlin 1999). Encore plus récemment par exemple, Presne et al retrouvent 24 patients avec une néphropathie induite par le lithium parmi 10 726 patients dialysés en France (Presne et al. 2003). 1 adulte sur mille prend du lithium sur le long terme, on peut calculer qu'un pour cent auront une défaillance rénale après 20 ans ce qui rejoint les 1,2% rapportés par Bendz et al en 2010. On ne peut prévenir véritablement la dialyse quand les taux de créatinine sont supérieurs à 220 $\mu\text{mol/l}$ (Markowitz et al. 2000). Les cas de dialyse dû à la toxicité du lithium étaient quatre fois moins nombreux que les antalgiques dans un recensement australien récent. Quand la clairance est supérieure à 40ml/min la fonction rénale s'améliorait pour cinq patients sur sept à l'arrêt du traitement. En dessous de 25 ml/min elle continuait de se dégrader chez tous les patients (Presne et al. 2003). La majorité des patients ne développeront pas d'insuffisance rénale terminale et celle-ci peut-être prévenue par une surveillance rigoureuse (Tredget et al. 2010).

Dans notre étude, la créatininémie moyenne était de 80,4 $\mu\text{mol/l}$. La clairance de la créatinine était notée dans 47 % des dossiers. 85% avaient une clairance supérieure à 60 ml/min. 15% avaient une clairance < 60 ml/min. Nous retrouvons une moyenne d'âge de 72 ans pour les patients avec une clairance <60 ml/min ou avec une créatinine >110 $\mu\text{mol/l}$ et une durée de traitement moyenne de 25 ans. 3 avaient des comorbidités susceptibles d'interférer avec la fonction rénale. Un seul patient avait du lithium depuis moins de 20 ans. On peut s'étonner du maintien du lithium dans ce sous-groupe. En effet, en cas d'insuffisance rénale chronique lentement évolutive témoignant d'une néphrite intersticielle chronique l'arrêt du lithium est envisagé devant une clairance inférieure à 60 ml/min. La décision d'arrêt du lithium se fait en fonction de la balance bénéfique/risque. Un accroissement de la créatininémie à plus de trois occasions requiert des investigations supplémentaires : protéinurie, glycosurie, hématurie et pression artérielle (Grandjean & Aubry 2009a). Un taux de créatininémie supérieur à 140 $\mu\text{mol/l}$ appelle d'autres investigations. Une clairance de la créatinine devrait être dosée ou calculée en cas de créatininémie >140 $\mu\text{mol/l}$, d'antécédent rénal, ou d'augmentation de la créatinine sur des dosages successifs. Une clairance inférieure à 60 ml/min conduira éventuellement en concertation avec le néphrologue à la réalisation d'une biopsie rénale si la responsabilité du lithium est incertaine, en cas de syndrome rénal atypique, ou d'évolution inhabituellement rapide (Squarcioni & P. Hardy 2006). A terme, la ponction-biopsie pourrait être remplacée par l'IRM pour détecter les microkystes spécifiques de la néphropathie tubulo-intersticielle induite par le lithium. L'avis des patients devra

peser fortement sur la décision, certains étant terrifiés par l'idée de la dialyse, d'autres par l'idée d'une rechute thymique... Il faudra alors prendre en compte l'évolutivité de la maladie bipolaire, l'efficacité du lithium et surtout l'existence de traitements alternatifs (C Even & Grunfeld 2008). Pour des formes virulentes (répétition et intensité d'épisodes thymiques, mettant en jeu le pronostic fonctionnel ou vital) avec un apport important du lithium on pourra le maintenir et ce d'autant plus que l'IRC est avancée paradoxalement puisque de toute façon l'IRC continue à se dégrader au même rythme avec ou sans à partir d'un certain stade. 50 % des patients rechutent dans les 5 mois suivant l'interruption du traitement préventif (Suppes, 1991). Lepkifker et al. rapportent que chez 24 patients un arrêt ou une baisse du lithium au-delà de $133\mu\text{mol/l}$ de créatinine permet à 15 d'entre eux de se stabiliser. 9 se sont aggravés. Aucun ne nécessita de dialyse (Lepkifker et al. 2004). Pour un patient jeune, on choisira presque toujours l'interruption du lithium en cas de dégradation de la fonction rénale. Chez le sujet âgé on mettra en balance la décroissance de la clairance assez lente de $2,29\text{ ml/min}$ chaque année en balance avec l'espérance de vie du patient.

La dernière vérification datait en moyenne de 11,7 mois dans cet échantillon ce qui est conforme avec la RMO de surveiller une fois par an. L'APA recommande de surveiller tous les deux à 3 mois pendant les 6 premiers mois puis tous les 6 mois à un an. L'HAS, le NSPA (National Patient Safety Agency 2009) et les RFE (Llorca 2010), avancent une surveillance systématique tous les 6 mois, l'insuffisance rénale chronique étant asymptomatique au départ. Une consultation néphrologique est à demander en cas d'anomalie. Selon de récentes guidelines les patients avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1.73m^2 requièrent une surveillance plus intensive, à savoir de façon bi-annuelle après une dizaine d'années de traitement et une surveillance régulière des lithiémies avec recherche d'une lithiémie minimale efficace autour de $0,6\text{ mEq/l}$ (Kripalani et al. 2009). La surveillance de la tension artérielle, TSH, et calcémie participe à la surveillance rénale au vu du risque de néphrocalcinose.

Au total, il s'agit d'un risque majeur, non systématique, différé dans le temps et accessible à une prévention par monitoring (seuil d'irréversibilité : Créatinine $> 220\mu\text{M}$ ou clairance $< 40\text{ ml/min}$). Des données récentes nous amènent à considérer une surveillance rénale accrue.

Facteurs de risque cardiovasculaires

La surveillance des facteurs de risque cardio-vasculaires est au moins aussi importante que la surveillance rénale pour la prévention des complications somatiques (Kripalani et al. 2009). En pratique il est recommandé pour un patient sous lithium de vérifier l'indice de masse corporel, le périmètre ombilical et la pression artérielle tous les 3 mois. Une fois par an on évaluera le bilan lipidique, la glycémie, la consommation d'alcool et de tabac. Un patient sur 4 prendra plus de 5 kg. Toutefois il est intéressant de constater que le lithium pourrait diminuer la mortalité des bipolaires pour des causes autres que le suicide, notamment cardiovasculaires (Ahrens et al. 1995). Dans tous les cas on donnera des conseils alimentaires simples et encouragera à l'activité physique. Si le poids augmente de façon significative ($>7\%$) on proposera une prise en charge diététique spécialisée et discutera de l'arrêt du traitement (Llorca 2010).

Ionogramme

Les dosages de ionogramme sanguin ne révélaient aucune anomalie. Nous n'avons pas retrouvé notamment de dysnatrémie pouvant interférer avec le traitement ou refléter une potomanie.

Autres

La numération formule sanguine et le bilan hépatique peuvent être réalisés une fois par an. Nous n'avons pas relevé ces paramètres.

N'oublions pas que la surveillance est aussi clinique. Les paramètres à surveiller sont les suivants : poids, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), sédation, apparition d'un goitre thyroïdien, signes d'hypothyroïdie, la sensation de soif, polyurie, et manifestations cutanées.

Conclusion

Pour clore ce chapitre sur la surveillance biologique (tableau récapitulatif du NICE en annexe n° 5), il a déjà été constaté que les pratiques cliniques en terme de monitoring du traitement dans le trouble bipolaire pourraient être améliorées. Globalement, la fréquence des contrôles biologiques varie selon les auteurs de tous les 3 mois à tous les deux ans. Le minimum est de réaliser chaque année : NFS, calcémie, glycémie, ionogramme, créatinine, urée plasmatique, protéinurie, TSH, mais on a vu l'intérêt de rapprocher les contrôles. Selon l'étude du NSPA 70 % des patients n'avaient pas de dosage de lithémie dans les 3 mois, 46% n'avaient pas eu de dosage de créatinine dans les 6 mois et 20% n'avaient pas eu de vérification de la fonction rénale et thyroïdienne dans l'année précédente (NSPA 2009). Notre surveillance n'est donc pas mauvaise en tenant compte des réalités pratiques. Néanmoins une partie non négligeable des bilans réalisés l'étaient à l'occasion d'une réhospitalisation (notre échantillon contenant beaucoup de patients hospitalisés cela peut influencer le résultat).

Cela suggère que des améliorations pourraient être portées sur ces pratiques dans notre centre, et ailleurs.

Collaboration avec les médecins généralistes

Un point très important est celui de la coopération entre psychiatres et généralistes dans ce domaine. La complexité de la pathologie justifie en effet une collaboration étroite entre ces deux protagonistes (HAS 2009). La répartition exacte des rôles n'était notifiée que dans 6% des cas, ce qui ne veut pas dire là encore que le patient n'avait pas eu son bilan, mais il était difficile de s'y retrouver. C'est un point à améliorer. La création d'un carnet de suivi remis au patient permettrait-elle de résoudre ce problème de coordination tout en responsabilisant et informant l'utilisateur et au bénéfice d'une meilleure observance ?

Prise en charge médicamenteuse

Près de 21 % des patients étaient traités en monothérapie avec le lithium pour le traitement de fond ce qui peut paraître peu alors que le lithium a l'indication pour tous les types d'épisodes thymiques.

En cas de non réponse au lithium seul une bi ou tri-thérapie est habituellement recommandée. Baethge et al en 2005 trouvent une réduction significative de 56 % des durées d'hospitalisation en jours par an avec les associations thérapeutiques.

Bithérapie

Ce sont sûrement les rechutes, les récurrences et les symptômes résiduels persistants qui encouragent les cliniciens à prescrire empiriquement des associations de différentes classes thérapeutiques et ceci malgré l'existence d'une preuve empirique limitée concernant l'efficacité et la sûreté de ces associations. Frye et al en 2000 ont étudié de manière retrospective entre 1974 et 1996 les traitements pharmacologiques de 178 patients bipolaires (résistants) au moment de leur sortie de l'hôpital (amélioration de la CGI de 78%) (M A Frye et al. 2000). Entre 1974 et 1979, 3,3% des patients bénéficiaient de 3 psychotropes ou plus. Entre 1990 et 1996 : 43,8%... Le fait qu'il y ait un nombre croissant d'agents thérapeutiques à disposition favorise l'usage de l'association médicamenteuse en soi. Pour les coûts respectifs se reporter à l'annexe n°6. La combinaison de plusieurs thérapeutiques n'est autorisée qu'après échec thérapeutique des différentes monothérapies (HAS 2009). Il est difficile de dire dans ce travail - puisque nous ne détaillons pas l'historique des prescriptions- si le principe d'utiliser d'abord les traitements de première intention a été appliqué. Nous ne précisons pas non plus quand la molécule a été ajoutée et si elle l'a été d'abord en monothérapie. Nous pensons que cela a été le cas puisque la polymédication est surtout associée aux états réfractaires de la maladie (M A Frye et al. 2000). Peu d'études ont montré l'intérêt et les bénéfices que peuvent apporter les différentes associations de psychotropes avec le lithium. En effet les associations impliquent plusieurs mécanismes d'action sur plusieurs neurotransmetteurs.

Les associations ont montré un clair bénéfice pour contrôler le plus rapidement possible les symptômes de la manie. Il est important en effet cliniquement de pouvoir contrôler rapidement ces décompensations maniaques. Dans notre échantillon certains traitements prescrits à la phase aiguë maniaque ont probablement été reconduits dans la durée. Le choix du traitement fait intervenir son efficacité en aigu selon la sévérité de l'épisode et l'efficacité attendue en prophylaxie, les effets secondaires à court et moyen terme. Par exemple le choix du lithium est défavorable en cas de manie aiguë sévère par rapport aux antipsychotiques mais plus favorable en prophylaxie... Dans quelle mesure les traitements prescrits à la phase aiguë sont-ils continués mécaniquement ? A quel moment la réflexion du bénéfice risque devrait-elle intervenir ?

Il est difficile de dire si les patients bipolaires sans lithium ont autant d'associations thérapeutiques mais il se peut en tout cas que dans l'esprit des praticiens le lithium soit réservé aux formes typiques mais aussi plus sévères de la maladie. Les traitements adjuvants suivants peuvent être proposés mais avec une prescription limitée dans le temps : les molécules à visée anxiolytique (benzodiazépines) et les molécules à visée hypnotique. La tolérance des associations est moins bonne que les monothérapies. Certaines associations pourraient-elles être évitées ?

35,4% des patients avec du lithium étaient sous bithérapie.

- ✓ L'association la plus fréquente était l'olanzapine (26%) plutôt avec un dernier épisode marqué par des troubles du comportement, des symptômes psychotiques ou une agitation. Cumulés, les antipsychotiques atypiques représentaient 46 % des associations devant le valproate (11,7%), pourtant au moins aussi souvent proposé en association que les APA dans les recommandations. Il faut bien sûr tenir compte dans ces chiffres de la proportion d'antipsychotiques donnés en bithérapie pour trouble schizo-affectif (6 notés) et les derniers épisodes maniaque délirants sous APA (5 notés). On retrouve alors après soustraction une valeur analogue à celle du valproate. Les antipsychotiques classiques étaient 4 fois moins utilisés que les atypiques ce qui est concordant avec les recommandations.
- ✓ La deuxième association la plus fréquente était la venlafaxine avec 14,7% devant les autres antidépresseurs y compris les IRS (3% pour chaque type d'antidépresseur). La dose moyenne de prescription de ce traitement était de 150 mg dose comparable à un épisode unipolaire.
- ✓ Le valproate était utilisé dans 11,7% des cas avec le lithium. Cette association est bien référencée dans les recommandations mais les données sont contradictoires dans la littérature (essentiellement des études rétrospectives, des cases reports et des essais non contrôlés)
- ✓ L'oxcarbamazépine et la lamotrigine étaient peu utilisées en bithérapie (3% des bithérapies chacune)

D'une manière générale, les essais contrôlés manquent s'agissant des associations de régulateurs de l'humeur (Grandjean & Aubry 2009b).

Trithérapies

En ce qui concerne les trithérapies, les antipsychotiques étaient encore bien représentés (72%) avec dans l'ordre décroissant olanzapine (27,7%), risperidone (25%), aripiprazole (19,4%). Ce chiffre tombait à 61 % en retirant les diagnostics F25 sous trithérapie avec un APA, ce qui reste élevé mais pas trop surprenant au vu des recommandations.

Les antidépresseurs étaient partie intégrante de la trithérapie dans 38% des cas, IRSNA en tête, suivi des IRS. Les antipsychotiques classiques étaient prescrits dans 24,5 % des trithérapies.

L'association la plus fréquente (33%) était lithium/valproate/antipsychotique. Cette trithérapie paraît logique au vu des recommandations mais il n'y a pas de données fondées sur les preuves validant cette approche (Grandjean & Aubry 2009b). En deuxième place venait le trio lithium/APA/antidépresseur (25%). On était plus étonné de voir de façon anecdotique l'association du lithium avec tantôt deux APA, tantôt deux AP ou un APA et un AP ou encore deux antidépresseurs. Ces associations ne sont pas conseillées (ce qui ne veut pas dire qu'elles n'ont pas leur pertinence pour tel ou tel cas particulier).

Quadrithérapies

6 % des malades étaient traités par 4 régulateurs de l'humeur dans le cadre le plus souvent d'une forme dépressive de la maladie (tous avaient un ou deux antidépresseurs) ou de troubles du comportement (associations de neuroleptiques).

Au niveau des sous-groupe diagnostiques, il y avait quasiment autant de patients bipolaires en monothérapie qu'en bi ou tri thérapie alors qu'il n'y avait qu'un patient schizoaffectif en monothérapie ce qui est logique puisque le lithium n'a pas en soi d'action antipsychotique.

Classes médicamenteuses

1. Neuroleptiques classiques

La classe de traitement la plus associée au lithium était les neuroleptiques classiques puisque 51,5% en avaient. Il faut relativiser cela par le fait que 43 patients avaient de la cyamémazine ou de la loxapine souvent utilisés en appoint à visée sédatrice ou anxiolytique. Ce dernier, qui a un profil proche des atypiques, était présent chez 16 % des patients, le plus souvent en hospitalisation actuelle (81%) à la dose moyenne de 140 mg /j environ. Il n'en va pas de même de la cyamémazine retrouvée chez 28 % avec une part ambulatoire de 67% ce qui en fait un traitement de plus long terme à prendre en considération. Elle était prescrite à la dose de 90mg/j environ. En réalité sans la cyamémazine et la loxapine, la prévalence des neuroleptiques descend à 17,5% ce qui n'est pas négligeable, et plus que ce à quoi l'on s'attendait. Les traitements neuroleptiques étaient prescrits depuis 5 ans en moyenne à des doses variables. Dans une étude de Levine et al en 2000 sur 457 des bipolaires de type 1, 21% recevaient un antipsychotique typique. En pratique les patients gardent souvent l'antipsychotique à la sortie de l'hôpital (Sernyak et al., 1994). L'utilisation d'antipsychotiques conventionnels n'est pas dénuée de risque car les bipolaires font plus de dyskinésies tardives et de syndrome extrapyramidal que les schizophrènes (Kane, 1988).

2. Antidépresseurs

Les antidépresseurs concernaient 27,6% des patients. Nous avons pu relever la durée pour 17 dossiers et cette durée de prescription moyenne était de 3 ans. Il y avait plus d'antidépresseurs prescrits en phase préventive (13/20) qu'en phase aiguë et de consolidation réunies (7/20). Les données sont controversées pour la durée des antidépresseurs. Ils altéreraient le cours de la maladie bipolaire avec l'induction de résistance au traitement et de cycles rapides (G. S. Sachs et al. 2000). D'un autre côté on a rapporté des cas sporadiques de symptômes maniaques à l'arrêt d'antidépresseurs chez les patients bipolaires dépressifs. Qu'est-ce qui peut favoriser la poursuite de l'antidépresseur ? Était-ce la crainte du patient ou du praticien d'une réactivation symptomatique à la diminution ? Était-ce la persistance de symptômes chroniques invalidants ? Certains étaient-ils prescrits à petite dose à visée anxiolytique sur la durée ? Les IRSNA étaient plus prescrits (15%) que les IRS (7%), peut-être à cause de leur réputation d'efficacité dans des formes sévères de dépression (mélancolie, symptômes psychotiques..) pourtant ils exposent plus au risque de virage maniaque en théorie.

3. Les anticonvulsivants

Ils étaient prescrits depuis plusieurs années ce qui est cohérent avec leur rôle de traitement prophylactique et leur profil de tolérance.

✓ Valproate

Près de 25 % des patients étaient sous valproate ou acide valproïque.

✓ Carbamazépine

Étonnamment il n'y avait pas de carbamazépine alors que ce traitement ne figure pas en mauvaise place dans les recommandations et que nombre de patients ont des tri- ou quadri-thérapies. Est-ce une crainte des interactions médicamenteuses ou une tendance à

moins se tourner vers ce traitement ? 2% avaient cependant l'oxcarbamazépine, de fonctionnement analogue.

✓ Lamotrigine

La lamotrigine était peu représentée alors que la prévalence de formes plutôt dépressives était élevée comme le veut d'ailleurs l'épidémiologie du trouble. Son AMM est assez récente en psychiatrie et toutes ses indications potentielles ne sont pas clarifiées.

4. Antipsychotiques atypiques

Des antipsychotiques atypiques étaient prescrits dans environ 50 % des cas. L'olanzapine, la risperidone et l'aripiprazole étaient associés au lithium dans respectivement 25%, 15% et 11% des cas (à la nuance près que certains avaient deux APA dans leur ordonnance). Ces traitements sont des stabilisateurs de l'humeur à part entière mais sont globalement moins efficaces sur les phases dépressives. Le chiffre retrouvé est assez élevé. Cela est-il dû au caractère récent de ces indications et de l'information prodiguée par les laboratoires qui les ont accompagnées ? Sont-ils utilisés par sécurité devant le potentiel d'agitation du patient ? Leur attribue-t-on des vertus anxiolytiques ou antidépressives ? Un trouble anxieux co-morbide (fréquent en pratique clinique) peut-il inciter le clinicien à prescrire un antipsychotique pour contrôler cette symptomatologie ? 9 étaient prescrits à la phase aiguë dont 3 pour dépression. A la phase de consolidation ils étaient le plus souvent prescrits en continuation du traitement d'un épisode maniaque mais un l'était pour dépression récurrente et l'autre dans les suites d'un épisode dépressif. A la phase de prévention depuis moins de 2 ans, le dernier épisode était le plus souvent une dépression bipolaire (5), suivi par les états mixtes (3). Sur les 6 qui étaient en phase de prévention depuis plus de 2 ans le dernier épisode était soit une dépression bipolaire (2) soit un épisode hypomaniaque (2), la manie venant après (1). Le nombre de sujets était cependant trop faible pour en déduire quoique ce soit. La durée moyenne de prescription était de 3,5 ans ce qui semble relativement long mais il faut nuancer ce chiffre puisqu'il inclut les troubles schizo-affectifs qui ont besoin d'un antipsychotique au long cours. Les antipsychotiques atypiques ont l'avantage de permettre un contrôle rapide de la symptomatologie maniaque (Gelenberg and Hopkins, 1996) mais leur arrêt devrait être envisagé ensuite (quelques semaines d'après certains).

Il est intéressant de remarquer que sur les 11 patients dont le dernier épisode récent était une manie psychotique 5 recevaient des antipsychotiques atypiques, 2 des neuroleptiques classiques et 4 aucun antipsychotiques. Le seul patient qui avait eu un état mixte délirant n'avait pas non plus d'antipsychotique ce qui illustre que ce n'est pas systématique.

5. Benzodiazépines

On retrouvait des anxiolytiques type benzodiazépine dans 35% des cas. La molécule la plus utilisée était le clonazépan (25% des cas dont la moitié en hospitalisation actuelle à une dose moyenne de 3 mg en hospitalisation et deux fois moins en ambulatoire). Cette molécule est sans doute prescrite pour son effet sédatif et anxiolytique rapide en cas de troubles du comportement en phase aiguë et parfois poursuivie. La durée de prescription moyenne hors hospitalisation actuelle était d'environ deux ans. D'un côté il est recommandé de ne prescrire les benzodiazépines que sur une courte durée (12 semaines pour le rivotril), de l'autre nous sommes face à une population ayant un trouble de l'humeur sévère que l'anxiété peut déstabiliser. Lors de dépressions résistantes et de symptômes résiduels les anxiolytiques peuvent aider le patient à retrouver un équilibre. Néanmoins ces médicaments ont des effets indésirables certains (mnésiques, dépendance). Depuis peu l'ordonnance de clonazépan est devenue sécurisée avec prescription initiale par un neurologue ou un pédiatre, ce qui aura une incidence sur les pratiques. Les autres molécules étaient variables (prazépan, alprazolam) prescrites elles aussi sur des durées prolongées.

6. Hypnotiques

Environ 27% avaient un hypnotique ce qui est un chiffre élevé. En moyenne ils étaient prescrits depuis environ 4 ans (chiffre calculé à partir de 9 patients pour qui l'information était disponible).

L'importance d'un sommeil de qualité est capitale dans la prévention des rechutes. Le traitement est à réévaluer régulièrement.

Phase aiguë

A la phase aiguë le valproate était prescrit pour des épisodes dépressifs, ainsi que les antidépresseurs, et le lamictal pour des épisodes mixtes. Les antipsychotiques étaient utilisés aussi bien dans la manie, la dépression, l'état mixte que les décompensations psychotiques.

Phase de consolidation

A la phase supposée de consolidation on retrouve l'utilisation de valproate après une dépression ou un épisode maniaque, du lamictal en post-maniaque ce qui est moins classique, et des antipsychotiques après diverses sortes d'accès thymique (surtout maniaque). Il y avait des antidépresseurs (phase dépressive, ou non précisée).

Prévention

A la phase supposée de prévention, on retrouve l'utilisation de l'association avec le valproate pour les phases dépressives, hyomaniaques ou maniaques, une absence du lamictal, et toujours autant d'antipsychotiques pour des patients dont le dernier épisode était par ordre décroissant de fréquence : dépressif, mixte, maniaque, autre. Ce résultat peut être relativisé en considérant les patients déjà sous antipsychotiques qui ont fait un épisode dépressif plus récent, et le fait qu'il y a statistiquement plus de dépression que de phases maniaques dans les troubles de l'humeur. Les antidépresseurs étaient logiquement prescrits dans la grande majorité des cas suite à un épisode dépressif, mais on retrouve 3 cas dont le dernier épisode était mixte et 1 cas dont le dernier épisode était maniaque.

Ces tentatives de rapprochement de la clinique avec les guidelines sont quelque peu artificielles puisque le cours évolutif de la maladie est différent pour chaque malade. Nous accordons ici qu'il est critiquable d'après la nature du dernier épisode ou celui en cours de déduire une forme prédominante de la maladie puisque celle-ci doit s'appréhender dans la globalité de son cours évolutif. C'est pourquoi certains recommandent lors de l'évaluation de tracer sur une ligne l'histoire de la maladie avec une vue d'ensemble des différents épisodes. L'autoévaluation de son trouble par le patient via les agendas de l'humeur possède à cet égard une utilité certaine.

Conclusion

Dans le trouble bipolaire nous nous interrogeons sur la part occupée par les antipsychotiques et les antidépresseurs (respectivement 40 et 35% des bithérapies) par rapport aux anticonvulsivants (25% des bithérapies). Il est vrai que certaines guidelines mettent facilement en avant les antipsychotiques comme premier traitement adjuvant (NICE, WFSPB, APA) et que ces traitements sont considérés comme des stabilisateurs de l'humeur à part entière. Pourtant leur mécanisme d'action n'est pas du tout similaire à celui des thymorégulateurs que nous avons décrit plus haut, les antipsychotiques ayant surtout une action antagoniste dopaminergique totale ou partielle. L'arrivée de la quetiapine pose aussi question puisque c'est la première fois qu'un neuroleptique possède une indication dans la dépression. Il y a peu d'études contrôlées randomisées en double aveugle sur l'effet des antidépresseurs dans la dépression bipolaire. Les antipsychotiques atypiques ont plus fait parler d'eux dans la littérature. Par ailleurs il faut rappeler l'hétérogénéité des dépressions bipolaires (périodes d'hypomanie dysphorique, de labilité de l'humeur, d'irritabilité et autres tableaux compliqués ou intriqués). L'approche dimensionnelle peut permettre de caractériser l'hétérogénéité clinique des troubles bipolaires selon la dimension de réactivité émotionnelle et un niveau global d'activation ou d'inhibition (Henry 2008). Les patients hyporéactifs et ralentis répondraient mieux à l'adjonction d'antidépresseurs et les patients avec une hyperréactivité émotionnelle répondraient mieux aux antipsychotiques.

Interactions

Neuroleptiques

L'interaction possible principale mise en évidence sur le plan psychotrope est la forte association du lithium et des neuroleptiques avec leur potentiel neurotoxique (confusion, hypertonus, hyperréflexie, signes extrapyramidaux accentués). C'est un effet secondaire rare et réversible. L'inhibition des récepteurs D1 et D2 diminue la concentration intracellulaire en sodium (effet synergique avec le lithium) mais le mécanisme complet reste inconnu. Ils peuvent augmenter la lithiémie et majorer la neurotoxicité à dose élevée. Des stratégies sont décrites pour utiliser les avantages des neuroleptiques en évitant certains de leurs inconvénients. On peut par exemple commencer le traitement aigu par un antipsychotique puis introduire le lithium en baissant ensuite l'antipsychotique. On peut aussi adjoindre une benzodiazépine pour diminuer les doses d'antipsychotiques (Rev Prescrire 2010).

Syndrome serotoninergique

Le lithium expose à ce risque par sensibilisation des récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques.

Les antidépresseurs favorisent le syndrome serotoninergique. La plupart d'entre eux ont cet effet potentiel. Citons les IMAO non sélectifs avec l'iproniazide, Les IMAO sélectifs de type A avec le moclobémide, et les IMAO sélectifs de type B (sélégiline, rasagiline, des antiparkinsoniens). Les imipraminiques, les IRS, les IRSNA et les autres types (miansérine, mirtazapine, millepertuis) sont concernés.

Les autres traitements possiblement à l'origine d'un syndrome serotoninergique sous lithium sont :

- Certains opioïdes : dextrométhorphan, fentanyl, hydromorphone, péthidine, tramadol
- Antimigraineux de la famille des triptans
- Buspirone
- Anorexigène amphétaminique : sibutramine
- Bupropion (amphétamine utilisée parfois dans le sevrage tabagique)
- Tryptophane
- Atomoxétine (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline utilisée parfois dans le TDAH).

Traitements somatiques

Sur le plan somatique, 44% des patients avaient un traitement noté.

Rappelons ici les effets indésirables neuropsychiques rapportés avec le baclofène, la phénytoïne, et la méthylidopa.

Beaucoup de médicaments exposent à un risque d'insuffisance rénale organique dont surtout :

- Cytotoxiques : methotrexate, carboplatine, cisplatine, oxaliplatine, ifosfamide, raltitrexed, aldesleukine,
- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, Ig intraveineuses, évérolimus
- Chelateur : déférasirox
- Agent osmotique : mannitol
- Produits de contraste iodés
- Anti-infectieux : aminosides, vancomycine, teicoplanine, céfalotine, colistine, amphotéricine B, aciclovir, valaciclovir, ténofovir, adéfovir, ganciclovir, cidofovir, pentamidine, foscarnet.
- Antibiotiques comme le métronidazole, les tétracyclines et la spectinomycine qui augmentent la toxicité rénale du lithium. Les quinolones sont déconseillées.

Dans une étude contrôlée chez des sujets dont les lithiémies dépassaient 1,3 mmol/l l'initiation d'une médication concomitante (OR= 2,70) et particulièrement les antibiotiques (OR = 3,14) était associée à une toxicité potentielle (Wilting et al, Bipolar Disorder 2005).

Dans notre échantillon, il n'y avait pas de traitement susceptible d'induire une dysthyroïdie surajoutée. L'amiodarone peut augmenter ce risque avec le lithium.

Plusieurs traitements sont susceptibles de diminuer la lithiémie (acétazolamide, calcitonine, xanthines, theophylline, caféine, bicarbonate de sodium et chlorure de sodium). Un arrêt du café par exemple peut augmenter les concentrations de 20 à 25%.

✓ **Antihypertenseurs et antiinflammatoires**

13,4% de l'ensemble des patients avaient un antihypertenseur ce qui est à souligner puisque des interactions sont possibles avec le lithium. Les IEC, les ARA II (4% dans notre étude) et l'aliskirène peuvent quelquefois induire une insuffisance rénale fonctionnelle par inhibition de la régulation de la perfusion glomérulaire et peuvent augmenter ainsi la lithiémie. Les IEC peuvent réduire l'excrétion du lithium. Ils devraient être évités. Les sartans peuvent être utilisés mais sous surveillance plus rapprochée des lithiémies. Les diurétiques (4% dans notre étude) interagissent par la modification de la natriurèse dans un contexte de compétition ionique entre le lithium et le sodium au niveau rénal, sauf pour l'acétazolamide. Ils peuvent aussi entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle sur hypovolémie. Le mieux toléré est l'amiloride. Il vaut mieux utiliser les Béta-bloquants à visée cardiovasculaire bien qu'ils réduisent de 20% la clairance du lithium (Shou Pharmaco Psychiatry 1997). Les inhibiteurs calciques comme le verapamil, le diltiazem, exposent à des symptômes neuropsychiques par augmentation de la lithiémie ou d'autres mécanismes.

Les AINS majorent la toxicité rénale par inhibition des prostaglandines rénales qui augmentent la perfusion rénale par vasodilatation rénale (mécanisme important en cas de déshydratation, insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales). L'aspirine n'expose pas à ce risque. Il vaut mieux préférer le paracétamol. L'utilisation d'AINS oblige à une réduction de 20% des doses de lithium et une surveillance rapprochée (Grandjean & Aubry 2009a).

✓ **Traitements hypercalcémiant**

Une autre interaction potentielle repérée était la co-administration de traitement pouvant augmenter la calcémie (2% des patients). Pour mémoire les médicaments hypercalcémiant sont : calcium, vitamine D et dérivés, tériparatide, hormone parathyroïdienne recombinante, vitamine A, rétinoïdes, antioestrogènes (tamoxifène et torémifène), estramustine (anticancéreux), diurétiques thiazidiques.

ECT, rTMS

L'effet secondaire principal (très rare) de la rTMS est l'induction d'une crise d'épilepsie. Cependant le lithium ne paraît pas majorer ce risque puisqu'il augmenterait plutôt le seuil épiléptogène.

10% environ des patients avaient un antécédent bien répertorié d'électroconvulsivothérapie. L'utilisation concomitante de lithium est réputée favoriser en pratique clinique l'émergence de confusions. Mais les préoccupations concernant l'utilisation concomitante du lithium et de l'ECT ont peut-être été exagérée au regard d'une série de cas rapportés dans la littérature (Dolenc & Rasmussen 2005).

Prise en charge non médicamenteuse

Enfin, disons un mot de la prise en charge non médicamenteuse après avoir beaucoup parlé de psychotropes. Ces prises en charge font partie intégrante des recommandations de l'HAS du NICE et de l'APA. En effet ces mesures apportent moins de rechutes, moins de fluctuations d'humeur, une meilleure observance, moins de médicaments et d'hospitalisations.

Information du patient

Dans tous les cas, une information doit être délivrée sur la maladie, la balance bénéfique/risque des traitements (ce qui améliore l'observance) tout en respectant les croyances et la vision de la maladie du patient. Des liens de qualité devraient être tissés avec la famille, les aidants, tout en veillant à

l'impact de la maladie dans les relations aux autres notamment le bien être des enfants et des adultes vulnérables. Autant que possible il est important d'éviter la désocialisation (logement, revenus, occupation, mesures de protection) en utilisant le dispositif d'évaluation des maisons départementales des personnes handicapées (MDPH). Entretenir des liens avec les services sociaux peut être utile (services sociaux, médicosociaux, éducatifs et juridiques, de la médecine du travail, ainsi qu'avec les structures telles que le GEM (groupe d'entraide mutuelle), le SAVS (service d'aide à la vie sociale), le SAMSAH (service d'aide médicosocial pour adultes handicapés), le juge des tutelles et des curatelles. L'apprentissage des signes d'alerte et l'auto-évaluation permettent de prévenir les rechutes (diminution du nombre d'hospitalisations et amélioration du fonctionnement global). Les associations de patients peuvent apporter une acceptation plus facile de la maladie, un encouragement et une aide pour gérer les symptômes résiduels (HAS 2009).

Secteur

30% des patients bénéficiaient d'un étayage sectoriel spécifique (CATTP, HDJ VAD etc.) ce qui est beaucoup puisque cela nécessite des moyens et témoigne d'une certaine gravité de la maladie, mais peu à la fois quand on sait l'importance du soutien psychosocial dans ces maladies chroniques. Cette prise en charge spécialisée en ambulatoire est recommandée par l'HAS. Une hospitalisation de jour doit être systématiquement considérée devant la présence de cycles rapides, de co-morbidités addictives importantes, un isolement social, une altération significative du fonctionnement, une mauvaise observance, une symptomatologie résiduelle (Llorca 2010).

Psycho-éducation

La psycho-éducation porte sur la régularité des rythmes de vie (veille /sommeil, stress sociaux, horaires de travail, voyages...), l'hygiène de vie (diététique, activité physique, supprimer la caféine, l'alcool et autres drogues), la prévention de problématiques somatiques (comme la prévention sur les maladies sexuellement transmissibles, le risque de grossesse sous traitement, le surpoids...) et le coping face aux problèmes occasionnés par la maladie. Dans l'étude, il était difficile de dire qui suivait particulièrement des séances de psycho-éducation et sous quelle forme. Il est clair que l'essentiel de la psycho-éducation est réalisée en consultation médicale ou au cours d'échanges avec les équipes infirmières sectorielles.

Psychothérapies

15% environ bénéficiaient d'une psychothérapie avec plusieurs courants représentés.

Les approches les plus étudiées sont les thérapies interpersonnelles, familiales et cognitivocomportementales (APA). Cette dernière ne ferait pas mieux qu'une simple approche psycho-éducationnelle (Zaretsky Can J psychiatry 2008). La plupart des psychothérapies ont montré une efficacité conjointement à la pharmacothérapie sans qu'une technique ne se distingue réellement des autres. Selon des experts français la TCC et la thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux sont conseillées (sauf en période de décompensation) (Llorca 2010).

Accès sévère ou hospitalisation

Les actions non médicamenteuses sont l'information du patient et de sa famille, ainsi que la psychothérapie de soutien.

Episode dépressif léger à modéré ou en rémission

On retrouve l'information et la thérapie de soutien auxquelles s'ajoutent la tenue d'un agenda de l'humeur ; l'orientation vers des groupes d'entraide mutuelle ou des associations de patients ; les groupes de psycho-éducation ; la communication de numéros d'urgence (Llorca 2010).

Conclusion approches non médicamenteuses

On peut considérer que ces aspects sont pris en compte mais qu'ils méritent qu'on y accorde une attention renouvelée.

5. CONCLUSION

Les recommandations internationales sont relativement homogènes même si on repère quelques différences. Elles ne sont pas issues de la pratique clinique de terrain et n'ont donc pas vocation à dicter nos attitudes mais plutôt à susciter le questionnement sur l'utilisation que nous faisons des médicaments, en vue d'améliorer nos pratiques. Nous regrettons de ne pas avoir interrogé les praticiens sur leurs représentations des différents traitements. Cela pourrait faire l'objet d'un autre travail.

Au terme de cette analyse nous pouvons remarquer que le lithium est toute proportion gardée peu prescrit dans notre file active alors qu'aucun traitement alternatif n'est globalement plus efficace dans la littérature. Les indications retrouvées étaient classiques dans l'ensemble (trouble bipolaire de type 1 et trouble schizoaffectif). Nous pensons mettre au jour plus de prescriptions pour la dépression résistante unipolaire qui est une indication validée.

Nous remarquons qu'il demeure certaines incertitudes dans la surveillance des paramètres biologiques mais que nous ne faisons pas moins bien que ce que retrouvent certaines autres études naturalistiques. Il y a toutefois une marge d'amélioration concernant le dépistage du risque de diabète néphrogénique insipide, et de l'hyperparathyroïdie. Les contrôles de TSH et de lithiémie pourraient être plus soutenus également, d'autant plus que le sujet est à risque. Les problèmes rénaux qui font hésiter le praticien à prescrire le lithium s'ils ne sont pas rares peuvent être prévenus par des contrôles attentifs, la clairance diminuant de 3 à 8 ml/min/an environ. La clairance de la créatinine pourrait être plus souvent dosée (en pratique si la créatinine est $>$ à $140\mu\text{mol/l}$, s'il y a un antécédent rénal ou si la créatinine baisse sur plusieurs prélèvements). Une clairance à 60ml/min fera discuter avec le néphrologue des explorations complémentaires et un arrêt éventuel du traitement. Le suivi cardiovasculaire apparaît tout aussi important. Un certain nombre d'effets secondaires pourraient être évités en ayant des objectifs lithiémiques plus précis en fonction du profil du patient, ce qui est crucial pour l'observance. La tendance serait à essayer d'obtenir des lithiémies thérapeutiques aussi basses que possible (par exemple 0,6 à 0,8 mmol/l) surtout chez les sujets âgés. On manque de données sur le monitoring optimum du lithium dans cette population.

Il y a une latitude pour revaloriser la place de l'information, de la psycho-éducation et des psychothérapies, facteurs de meilleur pronostic.

Nous avons constatés l'importance des associations de psychotropes dans cette population. Il en ressort que les prescriptions de benzodiazépines, d'antidépresseurs et de neuroleptiques bien que souvent nécessaires n'en sont pas moins à réévaluer régulièrement en fonction de la clinique actuelle mais aussi de la vision globale du cours évolutif de la maladie.

Les mécanismes d'action des régulateurs de l'humeur sont de mieux en mieux connus bien qu'incomplètement et attirent notre attention sur deux de leurs caractéristiques : la neuroprotection qui pourrait constituer à l'avenir un paramètre de prescription parmi d'autres, et les voies de régulation neuronales gabaergiques et glutamatergiques, pistes thérapeutiques à explorer. Il n'y a pas encore de consensus sur l'utilisation de nouvelles thérapeutiques comme la rTMS dans ces troubles chroniques de l'humeur, d'autres études sont attendues.

En ce qui concerne nos propositions pour la prise en charge, nous soumettons l'idée d'un carnet de suivi biologique du traitement possédé par le malade (à l'instar du suivi de la clozapine et du diabète) afin de tenter résoudre le difficile problème de la répartition des tâches de surveillance entre médecin traitant et spécialiste. Ceci aurait l'intérêt en outre de sensibiliser le patient à l'observance et au suivi de son traitement. Enfin, si ce travail nous encourage, jeunes praticiens, à nous entraîner encore au maniement de ce traitement de référence, il n'aura pas été inutile.

ANNEXES

ANNEXE N° 1 DSM IV

Le trouble bipolaire I

Il est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Les sujets ont souvent également présenté un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs. Le trouble bipolaire I est considéré comme récurrent soit car il existe une inversion de la polarité de l'épisode soit par un intervalle d'au moins deux mois sans symptômes maniaques entre les épisodes. Une inversion de la polarité est définie par l'évolution d'un épisode dépressif majeur vers un épisode maniaque ou l'évolution d'un épisode maniaque vers un épisode dépressif majeur.

Trouble bipolaire non spécifié

S'il existe une alternance très rapide (sur quelques jours) de symptômes maniaques et dépressifs, qui ne répondent pas aux critères de durée d'un épisode maniaque ou d'un épisode dépressif majeur, le diagnostic est celui d'un trouble bipolaire non spécifié.

Le trouble bipolaire II

Il est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs majeurs accompagnés d'au moins un épisode hypomaniaque. L'existence d'un épisode maniaque ou mixte exclut le trouble bipolaire de type II.

Les sujets présentant un trouble bipolaire de type II peuvent ne pas ressentir les épisodes hypomaniaques comme pathologiques. Les informations provenant d'autres informateurs (proches, famille) sont souvent très importantes pour établir un diagnostic.

Critères d'un épisode maniaque :

Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable. Cette période doit durer au moins une semaine ou moins si une hospitalisation est nécessaire. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).

Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.

Réduction du besoin de sommeil.

Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.

Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.

Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).

Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.

Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou, des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.

Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Critères d'un épisode dépressif majeur

- A) Au moins cinq des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.
- 1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p. ex. pleure). NB. Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.
 - 2) Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 - 3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
NB. Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
 - 4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
 - 5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
 - 6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
 - 7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
 - 8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
 - 9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- B) Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
- C) Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D) Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament), ou d'une affection médicale générale (p. ex. hypothyroïdie).
- E) Les symptômes ne sont pas expliqués par un deuil, c'est-à-dire qu'après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Critères d'un épisode mixte

Les critères sont réunis à la fois pour un épisode maniaque et pour un épisode dépressif majeur (à l'exception de la durée) et cela presque tous les jours pour une semaine.

La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou s'il existe des caractéristiques psychotiques.

Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à abus, médicament) ou d'une affection médicale générale (hyperthyroïdie).

ANNEXE N° 2 CIM 10 TROUBLES DE L'HUMEUR [AFFECTIFS] (F30-F39)

Critères diagnostiques d'un trouble bipolaire

Ce groupe réunit les troubles dans lesquels la perturbation fondamentale est un changement des affects ou de l'humeur, dans le sens d'une dépression (avec ou sans anxiété associée) ou d'une élation. Le changement de l'humeur est habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité, et la plupart des autres symptômes sont soit secondaires à ces changements de l'humeur et de l'activité, soit facilement compréhensibles dans leur contexte. La plupart de ces troubles ont tendance à être récurrents et la survenue des épisodes individuels peut souvent être mise en relation avec des situations ou des événements stressants.

F30 Épisode maniaque

Toutes les subdivisions de cette catégorie s'appliquent exclusivement à un épisode isolé. Un épisode hypomaniaque ou maniaque survenant chez un sujet ayant présenté un ou plusieurs épisodes affectifs dans le passé (dépressif, hypomaniaque, maniaque, ou mixte) doit conduire à un diagnostic de trouble affectif bipolaire.

F30-0 Hypomanie

Trouble caractérisé par la présence d'une élévation légère, mais persistante, de l'humeur, de l'énergie et de l'activité, associée habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique. Il existe souvent une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du besoin de sommeil ; ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social. L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas accompagnées d'hallucinations ou d'idées délirantes.

F30-1 Manie sans symptômes psychotiques

Présence d'une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation du sujet, pouvant aller d'une jovialité insouciant à une agitation pratiquement incontrôlable. Cette élation s'accompagne d'une augmentation d'énergie, entraînant une hyperactivité, un désir de parler, et une réduction du besoin de sommeil. L'attention ne peut être soutenue et il existe souvent une distractibilité importante. Le sujet présente souvent une augmentation de l'estime de soi avec idées de grandeur et surestimation de ses capacités. La levée des inhibitions sociales normales peut entraîner des conduites imprudentes, déraisonnables, inappropriées ou déplacées.

F30-2 Manie avec symptômes psychotiques

Présence, associée au tableau clinique décrit en F30-1, d'idées délirantes (habituellement de grandeur) ou d'hallucinations (habituellement à type de voix parlant directement au sujet), ou d'une agitation, d'une activité motrice excessive et d'une fuite des idées d'une gravité telle que le sujet devient incompréhensible ou hors d'état de communiquer normalement. Sont différenciées : manie avec symptômes psychotiques : congruents à l'humeur, non congruents à l'humeur, stupeur maniaque.

F31 Trouble affectif bipolaire

Trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). Les épisodes récurrents d'hypomanie ou de manie sont classés comme bipolaires (F31-8). Comprend : maladie, psychose, réaction maniaco-dépressive. À l'exclusion de : cyclothymie (F34-0)

F31-0 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque

Le sujet est actuellement hypomaniaque, et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

F31-1 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque sans symptômes Psychotiques

Le sujet est actuellement maniaque, sans symptômes psychotiques (comme sous F30-1), et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

F31-2 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque avec symptômes Psychotiques

Le sujet est actuellement maniaque, avec symptômes psychotiques (comme sous F30-2), et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

F31-3 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression légère ou moyenne

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité légère ou moyenne (F32-0 ou F32-1), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

F31-4 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère sans symptômes psychotiques (F32-2), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

F31-5 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère avec symptômes psychotiques

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère avec symptômes psychotiques (F32-3), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

F31-6 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel mixte

Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte bien documenté, et l'épisode actuel est caractérisé soit par la présence simultanée de symptômes maniaques

et dépressifs, soit par une alternance rapide de symptômes maniaques et dépressifs. À l'exclusion de : épisode affectif mixte isolé (F38-0).

F31-7 Trouble affectif bipolaire, actuellement en rémission

Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté, et au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte), mais sans aucune perturbation significative de l'humeur, ni actuellement, ni au cours des derniers mois. Les rémissions sous traitement prophylactique doivent être classées ici.

F31-8 Autres troubles affectifs bipolaires

Épisodes maniaques récurrents

Trouble bipolaire II

F32 Épisodes dépressifs

Dans les épisodes typiques de chacun des trois degrés de dépression : léger, moyen ou sévère, le sujet présente un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, associées couramment à une fatigue importante, même après un effort minime. On observe habituellement des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit. Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, même dans les formes légères. L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, et peut s'accompagner de symptômes dits "somatiques", par exemple d'une perte d'intérêt ou de plaisir, d'un réveil matinal précoce, plusieurs heures avant l'heure habituelle, d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur important, d'une agitation, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids et d'une perte de la libido.

Le nombre et la sévérité des symptômes permettent de déterminer trois degrés de sévérité d'un épisode dépressif : léger, moyen et sévère. Comprend : épisodes isolés de : dépression : psychogène, réactionnelle, réaction dépressive ; À l'exclusion de : associés à un trouble des conduites en F91- (F92-0) trouble (de) : adaptation (F43-2), dépressif récurrent (F33-).

F32-0 Épisode dépressif léger

Au moins deux ou trois des symptômes cités plus haut sont habituellement présent. Ces symptômes s'accompagnent généralement d'un sentiment de détresse, mais le sujet reste, le plus souvent, capable de poursuivre la plupart de ses activités.

F32-1 Épisode dépressif moyen

Au moins quatre des symptômes cités plus haut sont habituellement présents et le sujet éprouve des difficultés considérables à poursuivre ses activités usuelles.

F32-2 Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques

Épisode dépressif dans lequel plusieurs des symptômes dépressifs mentionnés cidessus, concernant typiquement une perte de l'estime de soi et des idées de dévalorisation ou de culpabilité, sont marqués et pénibles. Les idées et les gestes suicidaires sont fréquents et plusieurs symptômes "somatiques" sont

habituellement présents. Dépression : épisode isolé sans symptômes psychotiques ; agitée épisode isolé sans symptômes psychotiques ; majeure épisode isolé sans symptômes psychotiques ; vitale épisode isolé sans symptômes psychotiques.

F32-3 Épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques

Épisode dépressif correspondant à la description d'un épisode dépressif sévère (F32-2) mais s'accompagnant, par ailleurs, d'hallucinations, d'idées délirantes, ou d'un ralentissement psychomoteur ou d'une stupeur d'une gravité telle que les activités sociales habituelles sont impossibles ; il peut exister un danger vital en raison d'un suicide, d'une déshydratation ou d'une dénutrition. Les hallucinations et les idées délirantes peuvent être congruentes ou non congruentes à l'humeur. Sont différenciés des épisodes isolés de dépression : majeure avec symptômes psychotiques, psychotique ; psychose dépressive : psychogène, réactionnelle.

F33 Trouble dépressif récurrent

Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs correspondant à la description d'un tel épisode (F32—), en l'absence de tout antécédent d'épisodes indépendants d'exaltation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie (manie). Le trouble peut toutefois comporter de brefs épisodes caractérisés par une légère élévation de l'humeur et une augmentation de l'activité (hypomanie), succédant immédiatement à un épisode dépressif, et parfois déclenchés par un traitement antidépresseur. Les formes graves du trouble dépressif récurrent (F33-2 et F33-3) présentent de nombreux points communs avec des concepts antérieurs comme ceux de dépression maniaco-dépressive, de mélancolie, de dépression vitale et de dépression endogène. Le premier épisode peut survenir à n'importe quel âge, de l'enfance à la vieillesse, le début peut être aigu ou insidieux et la durée peut varier de quelques semaines à de nombreux mois. Le risque de survenue d'un épisode maniaque ne peut jamais être complètement écarté chez un patient présentant un trouble dépressif récurrent, quel que soit le nombre d'épisodes dépressifs déjà survenus. Si un tel épisode maniaque se produit, le diagnostic doit être changé pour celui de trouble affectif bipolaire (F31—).

F34 Troubles de l'humeur [affectifs] persistants

Troubles de l'humeur persistants et habituellement fluctuants, dans lesquels la plupart des épisodes individuels ne sont pas suffisamment sévères pour justifier un diagnostic d'épisode hypomaniaque ou d'épisode dépressif léger. Toutefois, étant donné qu'ils persistent pendant des années et parfois pendant la plus grande partie de la vie adulte du sujet, ils entraînent une souffrance et une incapacité considérables. Dans certains cas, des épisodes maniaques ou dépressifs récurrents ou isolés peuvent se surajouter à un état affectif persistant.

ANNEXE N° 3 *FREQUENCE DES SYMPTOMES OBSERVES*

Fréquence des symptômes observés cliniquement durant les épisodes maniaques aigus (adapté de Goodwin et Jamison, 2007).

Symptômes	Moyenne pondérée (%)
Irritabilité	71
Euphorie	63
Dépression	46
Labilité de l'humeur	49
Expansivité	60
Idées de grandeur	73
Fuite des idées, pensées accélérées	76
Distractibilité, attention basse	75
Confusion	29
Idées délirantes	53
Idées délirantes de grandeur	31
Délire de persécution	29
Délire de passivité	12
Hallucinations	23
Hallucinations auditives	18
Hallucinations visuelles	12
Hallucinations olfactives	15
Hyperactivité	61
Réduction du sommeil	19
Comportement violent ou agressif	18
Discours rapide	90
Discours trop prolix	83
Nudité, exposition sexuelle	47
Hypersexualité	88
Extravagance	89
Religiosité	29
Maquillage, coiffure décorée	51
Régression (prononcée)	32
Catatonie	39
Incontinence fécale (avec souillure)	34

ANNEXE N° 4 ETAPES DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIN

Martin A. (Hosp Community Psychiatry 1993) propose 4 étapes dans la prise en charge d'une polyurie sous lithium :

Etape 1 : monitoring des lithiémies entre 0,45 et 0,75 mEq/l.

Etape 2 : alimentation riche en potassium voire supplémentation qui permettrait de contrer l'effet du lithium sur l'ADH. Si la polyurie persiste ou est mal tolérée un autre thymorégulateur peut être envisagé.

Etape 3 : Si le relai avec un anticonvulsivant ou un antipsychotique est inenvisageable et que la polyurie est supérieure à 4l/j, le traitement de référence (initié et surveillé par le néphrologue est alors l'amiloride (Benz Drug Saf 1999) (5m g puis 10-20 mg/j) avec surveillance rapprochée de la lithiémie, du ionogramme sanguin, de la fonction rénale et du volume urinaire. L'avantage est qu'il ne crée pas d'hypokaliémie et qu'il ne fait pas varier les lithiémies. L'effet apparaît au bout d'une semaine. En cas d'échec de l'amiloride, on peut envisager l'adjonction d'hydrochlorothiazide à 50 mg/j mais avec les inconvénients du risque d'hypokaliémie, d'augmentation de la lithiémie (traitement lui-même et régime désodé adjuvant). Dans ce cas les doses de lithium devraient être diminuées de moitié (Jefferson American Psychiatric Press, 1987).

Etape 4 : en dernier recours des traitements courts d'indométhacine (AINS) à 50 mg/j ont des effets plus rapides que l'amiloride. Ils nécessitent des lithiémie rapprochées dont une 4 jours apres l'instauration et une à l'arrêt. Il ne doit jamais être maintenu au long cours (altération de la filtration glomérulaire) (Affsaps juillet 2008).

Dosages plasmatiques				Une semaine après l'introduction et une semaine après chaque changement de dose puis tous les 3 mois	Seulement en cas d'inefficacité, de mauvaise observance ou de toxicité	Tous les 6 mois
Tabac/alcool	oui	oui				
EEG, imagerie	Comorbidité ou étiologie organique suspectée					
Poids/taille	oui	oui	Au départ et tous les 3 mois la première année, plus souvent si prise rapide de poids	Au départ et en fonction de la prise de poids	Au départ et à 6 mois si prise de poids rapide	Au départ et à 6 mois si prise de poids rapide
RP	Si atcd ou point d'appel clinique					
ECG	Si atcd ou point d'appel clinique		Au départ et si FDRCV	Au départ et si FDRCV		
Prolactine	Enfants et adolescents		Risperidone (au départ et si symptômes)			
Thyroid function	oui	oui		Au début et tous les 6 mois ou plus si altération		
Liver function	oui				Au départ et tous les 6 mois	Au départ et tous les 6 mois
Renal function	oui			Au début et tous les 6 mois ou plus si détérioration ou interactions médicamenteuses		Urée et ionogramme tous les 6 mois
Full blood count	oui			Seulement si indication clinique	Au départ et tous les 6 mois	Au départ et tous les 6 mois
Blood (plasma glucose)	oui	oui	Au début et à 3 mois (1mois si olanzapine) plus souvent si taux élevés			
Lipid profile	oui	Après 40 ans	Au début et à 3 mois, plus souvent si taux élevés			
Blood pressure	oui	oui				
Test	Bilan initial	Bilan annuel	Antipsychotiques	Lithium	Valproate	Carbamazépine

ANNEXE N°6 : COUTS RESPECTIFS

Lithium : 1g = 0,38 euros ;

Olanzapine : 10mg = 4,17 euros ;

Risperidone : 6mg = 2,66 euros ;

Halopéridol : 10mg = 0,22 euros ;

Aripiprazole : 15 mg= 4,04 euros ;

Quetiapine : non encore connu

BIBLIOGRAPHIE

- Aggarwal, S.P. et al., 2010. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, 9(5), p.481-488.
- Agosti, V. & Stewart, J.W., 2008. Hypomania with and without Dysphoria : comparison of comorbidity and clinical characteristics of respondents from a national community sample. *Journal of Affective Disorders*, 108(1-2), p.177-182.
- Ahrens, B. et al., 1995. Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *Journal of Affective Disorders*, 33(2), p.67-75.
- Akiskal, H S & Pinto, O., 1999. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *The Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), p.517-534.
- Aliasgharpour, M. et al., 2005. Subclinical hypothyroidism in lithium-treated psychiatric patients in Tehran, Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 11(3), p.329-333.
- Alvarez, P.A. & Pahissa, J., 2010. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Current Drug Safety*, 5(1), p.97-104.
- Amsterdam, J.D. & Shults, J., 2010. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *The American Journal of Psychiatry*, 167(7), p.792-800.
- Angst, J., 1995. Epidemiology of the bipolar spectrum. *L'Encéphale*, 21 Spec No 6, p.37-42.
- APA Practice Guidelines Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2002.
- Azarin, J-M, Kaladjian, A. & Fakra, E., 2005. Current issues on schizoaffective disorder. *L'Encéphale*, 31(3), p.359-365.
- Baethge, C., Baldessarini, R.J., et al., 2005. Long-term combination therapy versus monotherapy with lithium and carbamazepine in 46 bipolar I patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(2), p.174-182.
- Baethge, C., Blumentritt, H., et al., 2005. Long-term lithium treatment and thyroid antibodies: a controlled study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 30(6), p.423-427.
- Baker, R.W. et al., 2004. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 185, p.472-478.
- Baldessarini, R.J., 2010. Commentary: the Bipolar Affective Disorder: Lithium/Anticonvulsant Evaluation (BALANCE) study. *Bipolar Disorders*, 12(7), p.669-672.
- Baldessarini, R.J. et al., 2007. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 58(1), p.85-91.
- Baldessarini, R.J. et al., 2006. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorders*, 8(5 Pt 2), p.625-639.
- Bardou, H., 2000. Traitements thymorégulateurs des troubles bipolaires à l'adolescence : données acuelles. *Nervure*.
- Bauer, M S, Whybrow, P.C. & Winokur, A., 1990. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Archives of General Psychiatry*, 47(5), p.427-432.
- Bauer, Mark S & Mitchner, L., 2004. What is a « mood stabilizer »? An evidence-based response. *The American Journal of Psychiatry*, 161(1), p.3-18.
- Baum, A.E. et al., 2008. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(2), p.197-207.
- Benazzi, F., 2007a. Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*, 369(9565), p.935-945.
- Benazzi, F., 2007b. Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*, 369(9565), p.935-945.
- Benazzi, F. & Akiskal, H., 2005. Irritable-hostile depression: further validation as a bipolar depressive mixed state. *Journal of Affective Disorders*, 84(2-3), p.197-207.
- Bendz, H, Aurell, M & Lanke, J., 2001. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 16(4), p.199-206.

- Bendz, H et al., 1994. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 9(9), p.1250-1254.
- Bendz, Hans, Schön, S., Attman, P.-O. & Aurell, Mattias, 2010a. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney International*, 77(3), p.219-224.
- Bendz, Hans, Schön, S., Attman, P.-O. & Aurell, Mattias, 2010b. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney International*, 77(3), p.219-224.
- Benedetti, F. et al., 2011. Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*.
- Berk, M., 2007. What's the evidence? Early intervention in youth mental health. *Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls. MJA*, (187), p.S11-S14.
- Berry-Kravis, E. et al., 2008. Open-label treatment trial of lithium to target the underlying defect in fragile X syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 29(4), p.293-302.
- Beyer, J.L. et al., 2004. Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 12(6), p.613-620.
- Bian, Q. et al., 2007. Lithium reduces ischemia-induced hippocampal CA1 damage and behavioral deficits in gerbils. *Brain research*, 1184, p.270-276.
- Blanco, C. et al., 2002. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *The American Journal of Psychiatry*, 159(6), p.1005-1010.
- Bond, D.J. et al., 2008. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(10), p.1589-1601.
- Bora, E. et al., 2010. Voxelwise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Bipolar Disorder. *Biological psychiatry*, 67(11), p.1097-1105.
- Boton, R., Gaviria, M. & Batlle, D.C., 1987. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 10(5), p.329-345.
- Bowden, C.L. et al., 2003. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(4), p.392-400.
- Bowden, C.L. et al., 2005. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(1), p.111-121.
- Burggraf, G.W., 1997. Are psychotropic drugs at therapeutic levels a concern for cardiologists? *The Canadian Journal of Cardiology*, 13(1), p.75-80.
- Calabrese, 2001. Annual meeting of APA.
- Calderó, J. et al., 2010. Lithium prevents excitotoxic cell death of motoneurons in organotypic slice cultures of spinal cord. *Neuroscience*, 165(4), p.1353-1369.
- Castells, X. et al., 2006. Trends in lithium prescription in Spain from 1985 to 2003. *Journal of Affective Disorders*, 91(2-3), p.273-276.
- Chang, Y.C., Lin, H.N. & Deng, H.C., 1990. Subclinical lithium neurotoxicity: correlation of neural conduction abnormalities and serum lithium level in manic-depressive patients with lithium treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 82(2), p.82-86.
- Chiu, C.T. & Chuang, D.M., 2010. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics*.
- Cipriani, A. et al., 2005. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), p.1805-1819.
- Cleary, C. et al., 2008. Antidepressive-like effects of rapamycin in animal models: implications for mTOR inhibition as a new target for treatment of affective disorders. *Brain research bulletin*, 76(5), p.469-473.
- Colom, F et al., 2005. Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. *Bipolar Disorders*, 7 Suppl 5, p.32-36.

- Colom, Francesco et al., 2003. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, 60(4), p.402-407.
- Crossley, N.A. & Bauer, M., 2007. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(6), p.935-940.
- Davenport, C.M. et al., 2010. Inhibiting p53 pathways in microglia attenuates microglial-evoked neurotoxicity following exposure to Alzheimer peptides. *Journal of neurochemistry*, 112(2), p.552-563.
- Dinan, T.G., 2002. Lithium in bipolar mood disorder. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 324(7344), p.989-990.
- Dolenc, T.J. & Rasmussen, K.G., 2005. The safety of electroconvulsive therapy and lithium in combination: a case series and review of the literature. *The Journal of ECT*, 21(3), p.165-170.
- Dorrego, M.F. et al., 2002. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(3), p.289-295.
- Dou, H. et al., 2005. Neuroprotective mechanisms of lithium in murine human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Journal of Neuroscience*, 25(37), p.8375.
- Ducroix, corinne, 2001. L'arrêt des sels de lithium : modalités et conséquences. *Nervure*.
- Dunn, N., Holmes, C. & Mullee, M., 2005. Does lithium therapy protect against the onset of dementia? *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19(1), p.20-22.
- Eberhard-Gran, M., Eskild, A. & Opjordsmoen, S., 2005. Treating mood disorders during pregnancy: safety considerations. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 28(8), p.695-706.
- El-Mallakh, R.S., 2008. The efficacy of lithium and comparisons with alternative agents. *Dans Side effects of Drugs Annual*. p. 23-27.
- Even, C & Grunfeld, J.-P., 2008. [Lithium-induced chronic renal failure. A multidisciplinary approach of nephrologists, psychiatrists and...patients]. *L'Encéphale*, 34(4), p.440-441.
- Feng, H.L. et al., 2008. Combined lithium and valproate treatment delays disease onset, reduces neurological deficits and prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Neuroscience*, 155(3), p.567-572.
- Focosi, D. et al., 2009. Lithium and hematology: established and proposed uses. *Journal of Leukocyte Biology*, 85(1), p.20-28.
- Fountoulakis, Konstantinos N & Vieta, Eduard, 2008. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 11(7), p.999-1029.
- Fountoulakis, Konstantinos N et al., 2008. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 11(2), p.269-287.
- Frye, M A et al., 2000. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(1), p.9-15.
- Gay, C., 1997. *Pratiques de la lithiothérapie consensus et controverses*, éditions Doin.
- Gay, C. & Olié, J.-P., 2005. Management of bipolar disorders. *La Revue Du Praticien*, 55(5), p.513-522.
- Geddes, John R et al., 2010. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*, 375(9712), p.385-395.
- Gelenberg, A.J. et al., 1989. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *The New England Journal of Medicine*, 321(22), p.1489-1493.
- Germaná, C. et al., 2010. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 122(6), p.481-487.
- Gershon, S., Chengappa, K.N.R. & Malhi, G.S., 2009. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disorders*, 11 Suppl 2, p.34-44.
- Gitlin, M., 1999. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 20(3), p.231-243.
- Gitlin, M.J., 1993. Lithium-induced renal insufficiency. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13(4), p.276-279.

- Gonzalez-Pinto, A. et al., 2006. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disorders*, 8(5 Pt 2), p.618-624.
- Goodnick, P.J., Jerry, J. & Parra, F., 2002. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 3(5), p.479-498.
- Goodwin, 1990. *Manic-depressive illness*. Oxford University Press.,
- Goodwin, Frederick K et al., 2003. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 290(11), p.1467-1473.
- Goodwin, G M, 1994. Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 164(2), p.149-152.
- Grandjean, E.M. & Aubry, J.-M., 2009a. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs*, 23(4), p.331-349.
- Grandjean, E.M. & Aubry, J.-M., 2009b. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: Part I: Clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs*, 23(3), p.225-240.
- Grandjean, E.M. & Aubry, J.-M., 2009c. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs*, 23(5), p.397-418.
- Grunze, H. et al., 2009. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(2), p.85-116.
- Grunze, H. et al., 2010. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11(2), p.81-109.
- Guelfi, J.-D. & Rouillon, F., les thymorégulateurs. Dans *Manuel de psychiatrie*.
- HAS, 2009. *GUIDE MÉDECIN -ALD 23 Troubles bipolaires*.
- Hallan, S.I. et al., 2006. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 17(8), p.2275-2284.
- Hantouche, E.G., Angst, Jules & Akiskal, Hagop S, 2003. Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 73(1-2), p.39-47.
- de Haro, L. et al., 2003. [Aetiologies of lithium overdose: 10-year experience of Marseille poison centre]. *Annales Françaises D'anesthésie Et De Rèanimation*, 22(6), p.514-519.
- Hashimoto, K., Shimizu, E. & Iyo, M., 2004. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews*, 45(2), p.104-114.
- Hashimoto, Kenji, Shimizu, Eiji & Iyo, Masaomi, 2004. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 45(2), p.104-114.
- Henry, C., 2008. Guidelines et conférences de consensus sur le traitement des troubles bipolaires. *L'Encéphale*, 34(Supplément 4), p.S150-S153.
- Hirschowitz, J., Kolevzon, A. & Garakani, A., 2010. The pharmacological treatment of bipolar disorder: the question of modern advances. *Harvard Review of Psychiatry*, 18(5), p.266-278.
- Hodgson, R.E. & Mendis, S., 2010. Lithium enabling use of clozapine in a patient with pre-existing neutropenia. *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*, 71(9), p.535.
- Hsu, C.-H. et al., 2005. Electrocardiographic abnormalities as predictors for over-range lithium levels. *Cardiology*, 103(2), p.101-106.
- Jamison, K.R., Gerner, R.H. & Goodwin, F K, 1979. Patient and physician attitudes toward lithium: relationship to compliance. *Archives of General Psychiatry*, 36(8 Spec No), p.866-869.
- Janowsky, D.S. et al., 2009. Lithium effect on renal glomerular function in individuals with intellectual disability. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(3), p.296-299.
- Jensen, S.B. & Rickers, H., 1984. Glomerular filtration rate during lithium therapy. A longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 70(3), p.235-238.

- Johnson, F.R. et al., 2007. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Medical Care*, 45(6), p.545-552.
- Johnson, G.F. et al., 1984. Renal function and lithium treatment: initial and follow-up tests in manic-depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 6(3-4), p.249-263.
- Jordā, E.G. et al., 2005. Implication of cyclin-dependent kinase 5 in the neuroprotective properties of lithium. *Neuroscience*, 134(3), p.1001-1011.
- Judd, L.L. et al., 2003. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *Journal of Affective Disorders*, 73(1-2), p.19-32.
- Keck PE Jr, McElroy SL, 2003. Redefining mood stabilisation. *J Affect Disord*, p.163-9.
- Kessing, L.V., Forman, J.L. & Andersen, P.K., 2010. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disorders*, 12(1), p.87-94.
- Kessing, L.V. et al., 2005. Suicide risk in patients treated with lithium. *Archives of General Psychiatry*, 62(8), p.860-866.
- Khan, A. et al., 2011. Differential pattern of response in mood symptoms and suicide risk measures in severely ill depressed patients assigned to citalopram with placebo or citalopram combined with lithium: Role of lithium levels. *Journal of Psychiatric Research*.
- Kleiner, J. et al., 1999. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(4), p.249-255.
- Kripalani, M., Shawcross, J., Reilly, J. & Main, J., 2009a. Lithium and chronic kidney disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 339, p.b2452.
- Kripalani, M., Shawcross, J., Reilly, J. & Main, J., 2009b. Lithium and chronic kidney disease. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 339, p.b2452.
- Lauterbach, E. et al., 2008. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(6), p.469-479.
- Le dictionnaire VIDAL, éditions du Vidal., Paris, 2011.
- Lejoyeux, M. & Adès, J., 1993. Evaluation of lithium treatment in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 28(3), p.273-279.
- Lepkifker, E. et al., 2004. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(6), p.850-856.
- Li, H. et al., 2008. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Current Medical Research and Opinion*, 24(1), p.1-10.
- Li, X., Ketter, Terence A & Frye, Mark A, 2002. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *Journal of Affective Disorders*, 69(1-3), p.1-14.
- Limosin, F., 2006. [Epidemiology of medication prescriptions in bipolar disorder]. *L'Encéphale*, 32 Pt 2, p.S41-44.
- Llorca, M., 2010. [Formalized expert recommendations. Screening and management of bipolar disorders]. *L'Encéphale*, 36 Suppl 4, p.S77-78.
- Luby, E.D. & Singareddy, R.K., 2003. Long-term therapy with lithium in a private practice clinic: a naturalistic study. *Bipolar Disorders*, 5(1), p.62-68.
- López-Jaramillo, C. et al., 2010. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), p.1055-1060.
- Machado-Vieira, R., Manji, H.K. & Zarate Jr, C.A., 2009. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar disorders*, 11, p.92-109.
- Macritchie, K.A. et al., 2001. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (3), p.CD003196.
- Maj, M. et al., 1998. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *The American Journal of Psychiatry*, 155(1), p.30-35.
- Malhi, G.S. & Tanious, M., 2011. Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS Drugs*, 25(4), p.289-298.

- Malhi, G.S. et al., 2009. The management of individuals with bipolar disorder: a review of the evidence and its integration into clinical practice. *Drugs*, 69(15), p.2063-2101.
- Manji, H.K., Moore, G.J. & Chen, G., 2000. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biological Psychiatry*, 48(8), p.740-754.
- Markar, H.R. & Mander, A.J., 1989. Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 155, p.496-500.
- Markowitz, G.S. et al., 2000. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 11(8), p.1439-1448.
- Marshall, M.H., Neumann, C.P. & Robinson, M., 1970. Lithium, creativity, and manic-depressive illness: review and prospectus. *Psychosomatics*, 11(5), p.406-408.
- Mattsson, B., 1973. Huntington's chorea and lithium therapy. *Lancet*, 1(7805), p.718-719.
- Meynard, J., 2008. Traitement des troubles bipolaires. *La Presse Médicale*, 37(5), p.883-888.
- Millet, B. & Vanelle, J.-M., 2006a. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 32(4, Part 2), p.536-541.
- Moore, G.J., Bebchuk, J.M., Hasanat, K., et al., 2000. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biological Psychiatry*, 48(1), p.1-8.
- Moore, G.J., Bebchuk, J.M., Wilds, I.B., et al., 2000. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*, 356(9237), p.1241-1242.
- Muntner, P. et al., 2002. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 13(3), p.745-753.
- Mur, M. et al., 2008. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(5), p.373-381.
- Mármol, F., 2006. [Lithium: 55 years of history in the therapy of bipolar affective disorder]. *Medicina Clínica*, 127(5), p.189-195.
- Müller-Oerlinghausen, B et al., 1992. The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86(3), p.218-222.
- Müller-Oerlinghausen, Bruno & Lewitzka, Ute, 2010. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology*, 62(1), p.43-49.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. *The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents in Primary and Secondary Care*.
- National Patient Safety Agency, 2009. *Safer lithium therapy*.
- Nicholson, A., Kuper, H. & Hemingway, H., 2006. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*, 27(23), p.2763-2774.
- Nivoli, A.M.A. et al., 2010. New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*.
- Nunes, P.V., Forlenza, O.V. & Gattaz, W.F., 2007a. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 190, p.359-360.
- Nunes, P.V., Forlenza, O.V. & Gattaz, W.F., 2007b. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 190, p.359-360.
- Ohgami, H. et al., 2009. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 194(5), p.464-465; discussion 446.
- Petrini, M et al., 1999. Is lithium able to reverse neurological damage induced by vinca alkaloids? (Short communication). *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)*, 106(5-6), p.569-575.
- Povlsen, U.J. et al., 1992. Kidney functioning during lithium treatment: a prospective study of patients treated with lithium for up to ten years. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85(1), p.56-60.

- Presne, C. et al., 2003. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney International*, 64(2), p.585-592.
- Revue Prescrire, 2010. Mise à jour, trouble bipolaire : lithium d'abord, Tome 30(N° 323), p.p 692.
- Revue Prescrire, 2010. Patients sous lithium. Guide des interactions médicamenteuses.
- Rohayem, J., Baylé, J.-F. & Richa, S., 2008. Predictors of prophylactic response to lithium. *L'Encéphale*, 34(4), p.394-399.
- Roncero, C. et al., 2009. Antiepileptic drugs in the control of the impulses disorders. *Actas Españolas De Psiquiatría*, 37(4), p.205-212.
- Le Roy, V., Delmas, Y. & Verdoux, H., 2009. Complications rénales chroniques induites par le lithium : revue de la littérature. *L'Encéphale*, 35(6), p.605-610.
- Rybakowski, J. & Matkowski, K., 1992. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 2(2), p.161-165.
- Rybakowski, J.K., 2011. Lithium in neuropsychiatry: A 2010 update. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*.
- Rybakowski, J.K., Permoda-Osip, A. & Borkowska, A., 2009. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 19(11), p.791-795.
- Rybakowski, J.K. et al., 2007. Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(6), p.820-823.
- Sachs et al, 2000. Medication treatment of bipolar disorder. *The Expert Consensus Guideline Series*.
- Sachs, G.S., Koslow, C.L. & Ghaemi, S.N., 2000. The treatment of bipolar depression. *Bipolar Disorders*, 2(3 Pt 2), p.256-260.
- Schou, M., 1997. Forty years of lithium treatment. *Archives of General Psychiatry*, 54(1), p.9-13; discussion 14-15.
- Schou, M. & Vestergaard, P., 1988. Prospective studies on a lithium cohort. 2. Renal function. Water and electrolyte metabolism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 78(4), p.427-433.
- Schulze, Thomas G et al., 2010. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): an initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology*, 62(1), p.72-78.
- Severus, W.E. et al., 2008. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder--a review? *Bipolar Disorders*, 10(2), p.231-237.
- Sharma, V., Khan, M. & Smith, A., 2005. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *Journal of Affective Disorders*, 84(2-3), p.251-257.
- Shulman, K.I., 2010. Lithium for older adults with bipolar disorder: Should it still be considered a first-line agent? *Drugs & Aging*, 27(8), p.607-615.
- Shulman, K.I. et al., 2003. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 326(7396), p.960-961.
- Shulman, K.I. et al., 2005. New thyroxine treatment in older adults beginning lithium therapy: implications for clinical practice. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 13(4), p.299-304.
- Silva, R. et al., 2008. Lithium blocks stress-induced changes in depressive-like behavior and hippocampal cell fate: The role of glycogen-synthase-kinase-3 [beta]. *Neuroscience*, 152(3), p.656-669.
- Smith, D.J., Evans, R. & Craddock, N., 2010. Predicting response to lithium in bipolar disorder: a critical review of pharmacogenetic studies. *Journal of Mental Health (Abingdon, England)*, 19(2), p.142-156.
- Smith, D.J., Thapar, A. & Simpson, S., 2010. Bipolar spectrum disorders in primary care: optimising diagnosis and treatment. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 60(574), p.322-324.
- Smith, L.A. et al., 2007. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorders*, 9(4), p.394-412.

- Spek, A.L., 2009. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 65(2), p.148–155.
- Squarcioni, I. & Hardy, P., 2006. Prévenir les complications du lithium □ : Les éléments d'une surveillance rigoureuse. *Concours médical*, 128(17-18), p.718-722.
- Stoll, A.L. et al., 1996. Lithium-associated cognitive and functional deficits reduced by a switch to divalproex sodium: a case series. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 57(8), p.356-359.
- Struve, F.A., 1987. Lithium-specific pathological electroencephalographic changes: a successful replication of earlier investigative results. *Clinical EEG (electroencephalography)*, 18(2), p.46-53.
- Suppes, T. et al., 2005. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Archives of General Psychiatry*, 62(10), p.1089-1096.
- Terao, T., 2007. Lithium for prevention of Alzheimer's disease. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 191, p.361; author reply 361-362.
- Terao, Takeshi et al., 2006. Lithium and dementia: a preliminary study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30(6), p.1125-1128.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ, 2001. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness □ : a meta-anamysis. *Acta Pschiatr Scand*, p.163-72.
- Tondo, L. & Baldessarini, R.J., 2009. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Epidemiologia E Psichiatria Sociale*, 18(3), p.179-183.
- Tredget, J., Kirov, A. & Kirov, G., 2010. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *Journal of affective disorders*, 126(3), p.436–440.
- Tyrer, P. & Seivewright, N., 1988. Pharmacological treatment of personality disorders. *Clinical Neuropharmacology*, 11(6), p.493-499.
- Vandel, Rebière & Sechter, 2004. Stratégies thérapeutiques des troubles de l'humeur. EMC - Psychiatrie.
- Vanelle, J-M, Millet, B. & Benyaya, J., 2010. Les thymorégulateurs. Dans *Prescrire les psychotropes*, éditions Masson..
- Vestergaard, P., Rejnmark, L. & Mosekilde, L., 2005. Reduced relative risk of fractures among users of lithium. *Calcified Tissue International*, 77(1), p.1-8.
- Walker, R.G., 1993. Lithium nephrotoxicity. *Kidney International. Supplement*, 42, p.S93-98.
- Wolfspenger, M. et al., 2007. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *Journal of Affective Disorders*, 99(1-3), p.9-17.
- Yan, X.-B. et al., 2007. Lithium regulates hippocampal neurogenesis by ERK pathway and facilitates recovery of spatial learning and memory in rats after transient global cerebral ischemia. *Neuropharmacology*, 53(4), p.487-495.
- Yatham, L.N. et al., 2006. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disorders*, 8(6), p.721-739.
- Yeste, M. et al., 2006. Evaluation of acute antiapoptotic effects of Li⁺ in neuronal cell cultures. *Journal of Neural Transmission*, 114(4), p.405-416.
- Young & Macritchie, 2004. Adversesyndromes associated with lithium. Dans *Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs: A Clinical Guide*.
- Young and Hammond, 2007. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use □ ? , 191, p.474-476.
- Young, A.H. et al., 2010. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(2), p.150-162.
- Young, W., 2009. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplantation*, 18(9), p.951-975.
- Zhong, J. et al., 2006. Lithium protects ethanol-induced neuronal apoptosis. *Biochemical and biophysical research communications*, 350(4), p.905–910.
- Zhu, Z.-F. et al., 2010. Neuroprotective effect and cognitive outcome of chronic lithium on traumatic brain injury in mice. *Brain Research Bulletin*, 83(5), p.272-277.
- Zimmerman, M., 2010. Problems diagnosing bipolar disorder in clinical practice. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(7), p.1019-1021.

Zornberg, G.L. & Pope, H.G., Jr, 1993. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13(6), p.397-408.

NOM : BULTEAU

PRENOM : Samuel

Titre de Thèse :

PLACE ACTUELLE DES SELS DE LITHIUM EN PSYCHIATRIE

Evaluation rétrospective des modalités d'utilisation et de surveillance biologique du lithium chez 97 sujets suivis au CHU de Nantes.

RESUME

Le lithium reste après 40 ans d'utilisation le traitement de référence des troubles de l'humeur, problème majeur de santé publique. On lui découvre des propriétés expérimentales neuroprotectrices et son action antisuicide est confirmée. Or sa prescription diminue, en partie à cause des effets secondaires et des difficultés d'utilisation. Nous nous sommes intéressés à la façon dont ce traitement était prescrit et surveillé au CHU de Nantes

Nous avons recueilli un maximum de dossier comportant une prescription de Teralithe dans la file active de psychiatrie du CHU de Nantes sur l'année 2010-2011 et relevé les indications, la surveillance biologique, et les traitements associés.

Le lithium était peu prescrit. Les indications étaient classiques. La surveillance était correcte sans être optimale (TSH, lithiémies, calcémie, fonction rénale). Il y avait des incertitudes concernant le dépistage du diabète insipide néphrogénique et l'articulation avec le médecin traitant. Les associations médicamenteuses étaient fréquentes (antidépresseurs, antipsychotiques) et prolongées.

La prescription d'antidépresseurs, neuroleptiques et benzodiazépine est à réévaluer régulièrement. La surveillance biologique peut être optimisée afin de favoriser la tolérance et l'observance de ce traitement toujours d'actualité. La mise en place d'un carnet de suivi individuel pourrait y contribuer.

MOTS-CLES

LITHIUM – SURVEILLANCE BIOLOGIQUE –INDICATIONS - NEUROPROTECTION – RECOMMANDATIONS - PRATIQUES PROFESSIONNELLES