

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES DE PSYCHIATRIE

par

Gaëlle COHUET

Née le 30 Janvier 1983 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 20 Avril 2021

**LITHIUM, TOUJOURS ET DAVANTAGE DIGNE D'INTERET, OU COMMENT EN FAIRE
UN ALLIE EN POPULATION AGEÉ**

Présidente du Jury: Madame le Professeur Anne SAUVAGET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Samuel BULTEAU

Membre du Jury : Monsieur le Professeur Gilles BERRUT

Membre du Jury : Monsieur le Professeur Fadi FAKHOURI

Membre du Jury : Monsieur le Docteur Philippe JAULIN

« C'est terrible... de penser que tout ce que j'ai enduré, et toute la souffrance que j'ai causée, a pu provenir du manque d'un petit grain de sel dans mon cerveau. »

Robert Lowell, poète américain (1917–1977)

« Mieux vaut prendre du lithium que de s'acheter une Mercedes »

R. Chartrand

Remerciements,

Aux psychiatres qui m'ont donné envie, pendant l'externat, de dédier cet internat et ma vie professionnelle à cette incroyable discipline qu'est la psychiatrie, en particulier Dr S. Bulteau, Pr A. Sauvaget, Pr JM. Vanelle, Dr W. Martineau, Dr B. Robin, Dr L. Dreno.

A mon directeur de thèse Docteur Samuel BULTEAU qui a accepté de diriger ce travail, pour sa gentillesse, son intelligence, son enseignement, le modèle de compétence et de bienveillance qu'il représente en particulier dans le lien thérapeutique de qualité tissé avec chaque patient, dont la reconnaissance liée à cette prise en charge efficace se vérifie dans leurs yeux à chaque consultation.

Au Professeur Anne SAUVAGET, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse, pour l'exemple de ce brillant parcours professionnel, pour son authenticité, pour l'énergie déployée dans tous les domaines universitaires, de la recherche en psychiatrie à l'accompagnement des internes pour leurs droits, pour la qualité de son enseignement.

Au Docteur Jaulin, pour avoir accepté de juger mon travail, pour son enseignement de la clinique fine et spécifique en PPA particulièrement apprécié lors de mon semestre à ses côtés. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

Au Professeur Gilles BERRUT, pour avoir accepté de porter votre regard expert de la personne âgée sur mon travail, c'est un honneur de vous compter parmi mon jury de thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Fadi FAKHOURI, pour avoir accepté de juger mon travail depuis l'international, pour me faire l'honneur de me gratifier de votre regard expert de néphrologue sur la question du lithium, dont les enjeux sont fondamentaux. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Remerciements personnels,

A Jérémy, pour ton amour, ton soutien sans faille, le sentiment solide de sécurité que j'ai à tes côtés, et la disparition de toute culpabilité que tu sais activer lorsque je suis absente, en particulier en lien à l'exercice de cette thèse, pour l'équipe de parents que nous sommes, parfois bousculés mais toujours soudés, pour nos rires quotidiens, pour la culture de l'essentiel qui est si beau, si bon, si suffisant.

A mes enfants Samuel, Rose et Lisa, pour votre compréhension de l'absence de votre maman, pour votre réconfort, vos émotions, vos sourires et vos câlins dans une époque où le contact humain est proscrit physiquement et entravé visuellement par les visages qui ne peuvent sourire qu'avec les yeux. Pour le souffle de vie (et quel souffle parfois !), que vous mettez à nos journées. Quel bonheur de vous avoir.

A mes parents pour vos valeurs transmises sur lesquelles je m'appuie allègrement, mon père Jean-Louis pour la joie en tant que moteur quotidien, cette vision si drôle et singulière des choses, ce don narratif dont il va falloir faire quelque chose Papa ! A ma mère Evelyne pour le sens de l'engagement qui me permet d'atteindre mes buts, l'éducation de l'autonomie et de l'indépendance qui font sauter toutes les éventuelles barrières psychologiques. A Jacques pour la valeur travail teintée d'épanouissement et d'accomplissement personnel.

A ma sœur Anne, pour cette vitalité vibrante dont je m'abreuve à chaque fois, pour ce lien si fort qui nous unies.

A Isabelle, Laurent, Irwin, Angélique et Brice.

A ma famille et ma belle-famille, pour votre soutien et vos témoignages d'amour.

A Denis Mathieu et Philippe Biancarelli, pour avoir suscité l'envie de me lancer dans cette fabuleuse aventure de reprise d'études médicales.

A mes consœurs, mes confrères, pour ce travail d'échanges professionnels de réseau qui m'est cher.

Aux équipes soignantes, celles du CHS de Blain (Epsylan maintenant !), celles du CAPPa, et notamment en addictologie, si soutenante sur cet événement de thèse tellement important, pour le plaisir du travail co-construit quotidiennement, pour votre considération qui me fait grandir professionnellement.

A mes amitiés de très longue date, Hélène, Sophie, à celles nées à l'IFSI, Amandine, Marie, Stéphanie, Marie et Emilie.

A mes amitiés nées en médecine, Marion, Marie, Aurélien, Yoann. A tous mes co-internes, en particulier Eléonore, Audrey, Salomé, Nicolas, Luc, Salim, Amandine, Nassim, Lucie, Camille, Vincent... à ma promo !

A mes amitiés qui se sont perdues mais qui restent gravées, à Hilème, Marie, Marjorie, Aurélien, Corentin.

A Vali pour ta gentillesse, ta joie, nos folies de GR20 et de voyage. A Xavier, Sidonie, Amélie, Fred, nos moments si intenses.

A mes collègues de Forsyfa, et en particulier Audrey, Angèle, Manon, Céline, Carole, Chrystèle. Quelle aventure en parallèle !

A mes patients, sources intarissables d'apprentissages, pour votre confiance.

A la Vie, chaque jour bondissant dans mes veines, surprenante, terrifiante, addictive.

Table des matières

Abréviations	7
1. Introduction.....	9
2. Cas Clinique	10
3. Un peu d’histoire.....	17
4. Des mécanismes d’action multiples du lithium.....	19
5. Lithium, intérêts en pratique courante	23
Le traitement de référence dans les troubles bipolaires	23
Les troubles bipolaires, une pathologie de tous les âges.....	23
Traitement de l’accès maniaque	24
Traitement prophylactique des rechutes bipolaires	24
Traitement de la dépression bipolaire	26
Alternatives au lithium	26
Facteurs pronostics	28
Des champs d’intérêt moins documentés.....	29
Efficacité en potentialisation dans la dépression unipolaire résistante	31
Mesures associées.....	32
Un avantage économique	33
6. Des indications supplémentaires à l’étude	34
Le lithium, un effet anti-suicide.....	34
Lithium et troubles neurocognitifs majeurs.....	35
Vieillesse normale et pathologique	35
Lithium, intérêt dans le vieillissement pathologique	36
Agitation et agressivité.....	38
7. Risques liés au lithium	39
Des effets indésirables fréquents, une tolérance à considérer	39
Intoxication aiguë liée à un surdosage.....	40
Effets secondaires	41
Atteintes rénales chroniques	41
Hyperparathyroïdie et hypercalcémie	45
Dysthyroïdie	46
Effets secondaires dermatologiques.....	46
8. Précautions d’emploi.....	47
Lithiémies recommandées	47
Bilan pré-thérapeutique, surveillance biologique.....	48

Contre-indications	48
9. Le paradoxe : un traitement efficace écarté	48
Une préférence pour les traitements alternatifs	49
Une pratique clinique pas toujours guidée par les recommandations	49
Un agent moins rentable, des biais marketing favorisant les autres molécules.....	50
Des patients questionnant le traitement	51
10. Guide du bon usage du lithium pour tous.....	52
11. Conclusion	55
12. Annexes	56
13. Bibliographie.....	60

Abréviations

ADL: Activities of daily Living - échelle de Katz (cf annexes)

APA: antipsychotique atypique

ARP: aripiprazole

BAP: British Association for Psychopharmacology

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CBZ : carbamazépine

DIN : Diabète insipide néphrogénique

EBM : Evidence Based Medicine

ECT : électroconvulsivothérapie

EDC : épisode dépressif caractérisé

FLX: fluoxétine

GSK3 β : Glycogen Synthase Kinase

HAS : Haute Autorité de Santé

HH : hypothalamo-hypophysaire

IADL : Instrumental Activities of Daily Living - échelle de Lawton (cf annexes)

IDE : infirmière diplômée d'état

IMP : imipramine

IRSN : inihibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISBD : société internationale de recherche sur les troubles bipolaires

Li : lithium

LI : libération immédiate

LP : libération prolongée

LTG : lamotrigine

MA : Maladie d'Alzheimer

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MMSE: Mini Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NNT: number needed to treat

OLZ: olanzapine

OXC : oxcarbazépine

PAL : palipéridone

PLB : placebo

QTP : quétiapine

RisLAI : injection de rispéridone à action prolongée

SEP : sclérose en plaques

TBP : trouble bipolaire

TBPA : trouble bipolaire de la personne âgée

TNCM : troubles neurocognitifs majeurs

VPA : valproate

1. Introduction

Les troubles bipolaires (TBP) correspondent à un spectre de maladies évoluant de façon épisodique et très hétérogène. Ils se caractérisent par des altérations de l'humeur entre stabilité, l'euthymie, une humeur abaissée, allant de la dysthymie jusqu'à l'épisode dépressif caractérisé (EDC) sévère à composante mélancolique, et une humeur augmentée, depuis l'hypomanie jusqu'à la manie délirante. Leur diagnostic est celui d'une maladie grave, chronique et invalidante, nécessitant souvent des stratégies de traitement à vie. Leur prévalence varie de 1 à 2,5% de la population française, soit environ 1 600 000 personnes, et avec 60 millions de personnes atteintes dans le monde, les TBP se situent au 6^e rang des maladies génératrices de handicap (1,2). La découverte des effets stabilisateurs de l'humeur du lithium, de façon relativement fortuite, selon le mode de certaines grandes découvertes, a permis de changer drastiquement le cours de l'histoire naturelle des TBP, avec une amélioration clinique stupéfiante, jusqu'à des périodes de rémission complète, ce qui ne signifie pas pour autant une guérison de ces troubles. Les traitements régulateurs de l'humeur, ou thymorégulateurs, représentent le traitement essentiel des TBP, ils permettent de diminuer la fréquence, l'intensité et la durée des épisodes, ainsi que d'améliorer la qualité des intervalles libres (3) et le lithium (Li) en reste le chef de file dans la plupart des recommandations de bonnes pratiques. Cependant, malgré les preuves de son efficacité, étudiée depuis 70 ans, sa prescription diminue paradoxalement de façon préoccupante. Outre son intérêt majeur dans la prise en charge des troubles bipolaires, le lithium a un effet antisuicide très bien documenté depuis quelques années. Les dernières recherches ont également mis en évidence des effets neuroprotecteurs, et évaluent un effet tempérant l'impulsivité et l'agressivité, thématiques d'intérêt en particulier dans le cadre du déclin cognitif et des manifestations comportementales associées aux troubles neurocognitifs majeurs (TNCM), anciennement dénommés « démences », dans la population âgée.

Dans cet exercice de thèse, nous nous intéresserons au contexte historique, des débuts de l'utilisation tâtonnante du lithium à des fins rhumatologiques, en passant dangereusement par les mains du grand public, avant son approche sérieuse et vigilante en psychiatrie. Nous étudierons ce qui en fait un traitement redoutable en psychiatrie mais également paradoxalement un traitement redouté, et donc sous-prescrit. Tout au fil de l'exposé, nous nous intéresserons à l'intérêt thérapeutique du lithium dans la population âgée et les facteurs à prendre en compte dans la balance bénéfices-risques dans cette population. Les classes du 3^e âge et au-delà suscitent un intérêt grandissant du fait de leurs problématiques propres et de leur nombre croissant d'adhérents lié au fameux vieillissement de la population. L'impact en est majeur à de nombreux points de vue : la société s'organise et se réorganise pour intégrer nos aînés, dont l'évolution des mœurs a entraîné une préférence globale pour

l'institutionnalisation, en substitution des foyers familiaux dont ils faisaient partie jadis. C'est donc à la société entière de penser leur prise en charge. Ce qui entraîne de nouveaux concepts, « les aidants », « les directives anticipées », et de nombreux débats éthiques en particulier sur la fin de vie, mais aussi attise la recherche afin de trouver des solutions qui leur permettent de vivre en bonne santé, physique, mentale et psychique. Ce changement démographique a entraîné l'augmentation massive de la part des maladies chroniques dans le champ d'investigation médical, sur le terrain et en recherche. Ainsi des organes sensibles tels que le cerveau, sont des victimes de l'avancée en âge et leur fonctionnement est parfois gravement altéré. Les troubles neurocognitifs majeurs, anciennement appelés « démences » en font partie, et tout leur cortège symptomatologique se manifeste souvent par un entrelac neurologique et psychiatrique. Ces dernières années, des effets neuroprotecteurs du lithium ont été mis en évidence et représentent une piste thérapeutique intéressante, en complément des mesures non médicamenteuses de prise en charge.

Enfin, nous proposerons une aide aux utilisateurs du lithium, prescripteurs, patients et aidants, à partir d'un guide du bon usage, permettant à tous et chacun de bénéficier d'informations essentielles pour une accessibilité accrue à un traitement efficace.

Mais tout d'abord, afin d'illustrer une des applications du lithium chez la personne âgée, et comme cet exercice l'exige, nous introduirons cette thèse avec le cas clinique de Mme Y, avec son aimable autorisation.

2. Cas Clinique

Mme Y, 73 ans, née en 1947

Mode de vie

Mme Y est célibataire, sans enfant. Elle est juriste de profession, désormais retraitée. Elle a une sœur cadette qui vit à Nantes depuis quelques années, très soutenante. Elle est autonome pour les gestes de la vie quotidienne et vit seule au domicile, IADL 4/4 et ADL 6/6.

Il n'y a pas de mesure de protection.

Antécédents somatiques

Glaucome chronique à angle ouvert

Cataracte bilatérale opérée

Valvulopathie mitro aortique diagnostiquée en 2008

Hypothyroïdie en lien avec un goitre multinodulaire, traitée et stabilisée

Polypes coliques avec dernière coloscopie en décembre 2019

Adénomes mammaires bénins excisés en 1990 et 2000

Antécédents familiaux

Son père est décédé d'un cancer colorectal il y a une quarantaine d'année et sa mère est décédée dans les années 2000, alors atteinte de la maladie d'Alzheimer.

Notion de glaucome dans la famille.

Antécédents psychiatriques

1975 : 1^{er} EDC réactionnel au décès de son père, assorti d'une prise en charge en ambulatoire avec un traitement antidépresseur dont elle ne se rappelle plus le nom, permettant une rémission qui durera quarante ans.

2015 : 2^e épisode dépressif, sévère, mélancoliforme avec composante anxieuse, nécessitant une prise en charge en hospitalisation en psychiatrie pendant 2,5 mois en hospitalisation complète. Son traitement de fond à la sortie comprend alors une bithérapie par antipsychotique atypique, OLANZAPINE 10 mg, et antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) à haute dose, VENLAFAXINE 300 mg le matin, associé à un traitement symptomatique anxiolytique et hypnotique (TERCIAN 25 mg au coucher si insomnie ; XANAX 0.25 mg x3/j).

Madame bénéficie d'un suivi régulier par un cardiologue, un ophtalmologue et un psychiatre.

Histoire psychiatrique récente

En 2020 Mme Y sera hospitalisée en soins psychiatriques à la demande d'un tiers (SPDT) 4 mois pour un 3^e EDC sévère avec composante psychotique.

En Février 2020, elle est en effet adressée par son psychiatre traitant devant une décompensation psychiatrique suite à un examen ophtalmologique le mois précédent, concluant à une légère augmentation de son glaucome sans critère de gravité mais à partir duquel Mme va rapidement présenter des idées délirantes d'incurabilité liées à une crainte de cécité, sans fondement clinique mais sans possibilité de réassurance.

Dans le service, le cortège mélancolique est riche avec un ralentissement psychomoteur important, une diminution du débit verbal (bradyphémie), un temps de latence aux réponses augmenté, une autodévalorisation, une incurabilité, un vécu d'indignité « je ne mérite pas d'être soignée, je suis quelqu'un de mauvais depuis toujours, je suis en train de tuer mes proches », une culpabilité « je suis comme un monstre qui doit payer sa peine », une culpabilité également envers ses proches qu'elle pense en danger et pour lesquels elle souffre de leur faire subir cela. Elle présente de graves troubles

de l'appétit avec hyporexie sévère (diminution majeure des apports alimentaires), se restreignant devant la crainte de s'étouffer. Des idées suicidaires non scénarisées complètent ce tableau clinique grave.

Traitements à l'entrée en hospitalisation

LEVOTHYROXINE 75µg/jour

VENLAFAXINE 75 mg par jour

BROMAZEPAM 9 mg par jours en 3 fois

ZOPICLONE 7,5 mg au coucher

Nous remarquons la franche diminution du traitement antidépresseur depuis le dernier épisode de 2015, ainsi que l'arrêt de l'OLANZAPINE, arrêt cohérent puisque n'ayant pas d'indication à la prévention des rechutes dépressives.

Examens complémentaires

Mme est en euthyroïdie avec une TSH normale à 2,07 µUI/mL et une T4L normale à 10,3 pg/mL.

Le score de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) reflétant l'intensité de l'épisode dépressif caractérisé est à 26/60.

La biologie ne retrouve pas de franche anomalie en dehors d'une carence en Vit D et d'une baisse modérée de la fonction rénale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) à 57mL/min/1,73m² selon l'équation de CKD EPI.

L'imagerie cérébrale réalisée est sans particularité.

Modifications thérapeutiques initiales pendant l'hospitalisation

Augmentation prudente de VENLAFAXINE jusqu'à 300mg.

Introduction de MIRTAZAPINE progressivement majorée à 45mg.

Reprise de l'OLANZAPINE au vu de la forte participation anxieuse et de l'efficacité en 2015, avec augmentation progressive à 20mg.

Anxiolyse par LORAZEPAM 1-1-0-2 + si besoin.

ZOPICLONE 7,5 mg si insomnie.

Poursuite du traitement par LEVOTHYROX 75µg/jour.

Evolution dans le service

L'évolution clinique a d'abord été favorable avec une amélioration du contact, un amendement des idées suicidaires et des idées délirantes de culpabilité, une restauration des fonctions instinctuelles avec un appétit retrouvé et un sommeil correct. Puis une nouvelle dégradation de son état clinique a

lieu dans le contexte du confinement lié à la pandémie de COVID 19, imposant un isolement relationnel avec l'arrêt de toutes les médiations au sein du service et des visites de sa sœur. Sur un fond anxieux majeur, madame exprime des idées délirantes de culpabilité avec autoaccusation, elle pense en particulier avoir tué quelqu'un, ou encore poussé un enfant d'une falaise. Elle nourrit un sentiment d'insécurité et un vécu persécutoire, notamment par rapport à un autre patient de l'unité. Elle rapporte de surcroît des hallucinations auditives, d'apparition récente, entend des chansons diverses, perçoit encore une famille discuter à côté de sa chambre, ou bien deux "étudiants" qui lui chuchoteraient à travers la porte de sortir... ce qui n'est pas corroboré objectivement par les activités du service. Par ailleurs, au vu de son âge une désafférentation peut causer des problèmes auditifs pouvant majorer les hallucinations acoustiques. Mme rapporte des plaintes mnésiques et des troubles de l'attention, qui, sans altération connue des fonctions supérieures antérieurement, peuvent tout à fait être imputables à l'épisode dépressif.

Une consultation au CETIP (centre d'excellence thérapeutique de l'institut de psychiatrie) est alors sollicitée devant cet épisode dépressif caractérisé avec mélancolie délirante chez cette patiente de 74 ans non améliorée par une trithérapie VENLAFAXINE / MIRTAZAPINE / OLANZAPINE. Mme y est reçue en Avril 2020, marquant le début d'une prise en charge conjointe.

Un switch de l'OLANZAPINE vers la QUETIAPINE avec augmentation rapide à 600 mg à J5 est acté devant l'effet thymique plus puissant de cette molécule, malgré le risque d'être plus incisif sur le délire en phase très précoce, et avec une attention toute particulière sur le transit et la sédation en lien avec les effets anticholinergiques, antihistaminiques H1 et antagonistes sérotoninergiques 5HT2C.

Cependant, après 2 semaines de QUETIAPINE à 600mg, Mme reste très délirante avec la conviction qu'elle va être condamnée à mort pour les fautes commises, ou expulsée du service. La participation anxieuse ne cède pas, et une incapacité à se lever du lit (clinophilie) majeure oblige une prescription d'héparine devant le risque thromboembolique. Les fonctions instinctuelles sont à nouveau perturbées avec une anorexie et des troubles du sommeil à type d'hypersomnie.

En attendant une prise en charge par Electro-Convulsivo-Thérapie (ECT) à caractère prioritaire, de l'ARIPRAZOLE 10 mg est introduit, justifié par son intérêt sur la dimension délirante et le ralentissement idéo-moteur, ainsi que son bon niveau de preuve en potentialisation de la dépression résistante chez le sujet âgé et une bonne tolérance. Parallèlement, une décroissance décalée mais progressive de la QUETIAPINE est indiquée afin de limiter un effet rebond dopaminergique qui entrainerait potentiellement une recrudescence anxieuse et délirante.

Une cure initiale d'ECT est débutée en mai, à raison de 2 séances hebdomadaires, induisant une évolution clinique progressivement résolutive avec un amendement des symptômes dépressifs et délirants, Mme exprime à ce moment la sensation d'avoir « émergé » et présente une certaine amnésie des faits relatifs à la décompensation mélancolique. Cette nette amélioration clinique

permettra une sortie fin Juin 2020 après 14 séances, en programme de soin, c'est-à-dire en soins sous contrainte mais en dehors d'une hospitalisation, chez sa sœur. Les séances d'ECT se poursuivent en ambulatoire à raison d'une séance hebdomadaire, selon la 2^e phase d'une prise en charge par ECT dite « de consolidation », ainsi que la poursuite provisoire du suivi avec le psychiatre du service avec lequel une bonne alliance thérapeutique participait à la réussite de la prise en charge, et le passage d'IDE à domicile hebdomadaire pour dispense du semainier. Mme Y développe ensuite une réticence aux séances d'ECT en lien avec une phobie de l'anesthésie générale et décrit un vécu insupportable d'avoir une crise convulsive sous les yeux de l'équipe soignante. Ceci mettra un terme aux séances d'ECT, après la 5^e séance de phase de consolidation, ne lui permettant pas d'accéder à la 3^e et dernière phase d'une prise en charge par ECT dite « de maintenance » avec 1 séance mensuelle, qui n'est cependant pas systématique.

Le traitement par LITHIUM

Un traitement par lithium (Li) est introduit dès le début du 2^e mois de la cure d'ECT, à visée de prévention des rechutes, en relai ultérieur des ECT, et en potentialisateur du traitement antidépresseur. Initialement il est prescrit à hauteur de 500 mg par jour en 2 prises de comprimés de 250 mg à libération immédiate (LI) matin et soir, puis augmenté quelques jours après à 800mg, en 1 prise de 2 comprimés de 400mg à libération prolongée (LP) le soir. Des effets secondaires à type de tremblements et de troubles de la marche apparaissent immédiatement et justifient un ajustement à la baisse avec retour à la posologie antérieure, soit 250 mg LI matin et soir. D'ailleurs le dosage intra-érythrocytaire en lithium, qui n'est pas forcément corrélé au dosage sérique (lithiémie), à 0,6 mmol/l indiquera un surdosage (index thérapeutique entre 0,2 et 0,4 mmol/l). Cependant les ECT étant responsables de l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, cela a pour conséquence une distribution plus importante du lithium en intracérébral, nécessitant la suspension de la prise des comprimés les veilles au soir des séances d'ECT.

Sur le plan des examens complémentaires, la biologie met en évidence une fonction rénale qui se dégrade davantage avec une insuffisance rénale modérée à 48 ml/min/1,73 m² le 17/06/20. Ceci retient notre attention, notamment car elle est inférieure à 60ml/min/1,73 m², seuil pour lequel les études préconisent une surveillance accrue.

Traitement de sortie d'hospitalisation

GANFORT collyre, 1 goutte par œil à 18h

VITAMINE D3, 1 ampoule toutes les 8 semaines

MOVICOL 1 à 2 sachets le matin si constipation

LEVOTHYROXINE 75µg/jour

LITHIUM 250 mg à 18h

MIRTAZAPINE 45 mg au coucher

QUETIAPINE LP 400 mg au coucher

VENLAFAXINE LP 300 mg le matin

Evolution clinique depuis la sortie

Le relai au psychiatre traitant se fera 4 mois après sa sortie d'hospitalisation et 3 mois après la dernière séance ECT, devant une évolution clinique se poursuivant très favorablement, confirmée également plus tard, à 6 mois de la fin des ECT par l'évaluation thymique de la dernière consultation au CETIP en janvier 2021. Madame se présente alors euthymique, exprimant avoir quasiment retrouvé son état antérieur, ce qui est confirmé par sa sœur qui l'accompagne. L'aboulie (perte de la volonté, de l'envie, de la motivation), l'anhédonie (perte de plaisir), la clinophilie et le ralentissement psychomoteur ont complètement régressé. Elle a repris la quasi-totalité de ses activités antérieures, elle a pu partir en vacances avec sa sœur et apprécier le voyage, elle a également repris la marche et le jardinage, et récemment la lecture, bon indicateur car affectionnant particulièrement cette dernière activité. Elle se décrit comme dynamique et active, faisant elle-même des propositions de sortie ou de projets à sa sœur. Elle reste limitée dans ses relations sociales, mais pour cause exogène du fait du confinement, car elle-même souhaiterait pouvoir retourner au cinéma ou reprendre le bénévolat. Les fonctions instinctuelles sont préservées, ainsi madame passe des nuits correctes et a un appétit normal avec un poids stable. Elle vit toujours chez sa sœur, et projette de réinvestir son domicile dès que les travaux entrepris seront achevés. La MADRS est côtée à 3/60, en cohérence avec l'évaluation clinique.

Sur le plan anxieux, il persiste quelques préoccupations en lien avec son état de santé, en particulier à l'approche de visites médicales ophtalmologiques ou psychiatriques. Des pensées pessimistes resurgissent alors avec une anxiété anticipatoire liée à la crainte de recevoir une annonce d'aggravation de son état de santé, ou d'une rechute. La thématique de la crainte d'une cécité, celle qui fut à l'origine de la dernière décompensation mélancolique, persiste à bas bruit mais madame reste accessible à la réassurance et développe des stratégies de rationalisation. Dans ces moments anxiogènes, elle constate en toute logique une diminution de la concentration et de l'attention. Il n'y a donc pas d'élément anxieux pathologique ni délirant, ni d'idée suicidaire.

Sur le plan mnésique elle ne rapporte pas de difficulté, elle réalise facilement ses mots croisés, peut suivre normalement une conversation ou un film. Les scores des tests permettant de dépister des troubles cognitifs sont excellents avec une MoCA à 29/30 et un MMSE à 30/30, permettant d'imputer les troubles cognitifs principalement à la symptomatologie dépressive.

Sur le plan thérapeutique, elle poursuit son suivi avec son psychiatre de ville et son traitement psychotrope, qu'elle tolère plutôt bien. Elle rapporte juste une discrète difficulté à articuler, dysarthrie non invalidante favorisée par les contextes anxiogènes. Il n'y a pas de tremblement, la rigidité distale qui pouvait la gêner lorsqu'elle écrivait s'est complètement amendée et on ne retrouve pas de roue dentée à l'examen clinique, il n'y a donc pas de signe de syndrome extrapyramidal, ni par ailleurs de sédation, de signe fonctionnel urinaire, ni de trouble digestif. Une légère sécheresse buccale est signalée mais elle reste acceptable par la patiente.

Les lithiémies, prélevées jusqu'alors mensuellement fluctuent entre 0,26 et 0,32 mmol/L.

La fonction rénale témoigne d'une insuffisance rénale chronique modérée qui se maintient avec un DFG à 54 ml/min/1,73m² justifiant sans urgence un avis néphrologique en lien avec le passage en dessous du seuil des 60 ml/min/1,73m².

Craintes et croyances

Madame nous fait part de sa crainte d'être étiquetée par son entourage "malade mentale chronique", depuis sa mise en ALD, nous abordons alors ses croyances par le biais d'une échelle visuelle numérique. Sur une échelle de 0 à 10, 0 étant une thymie idéale et 10 le pire moment éprouvé au cours de son épisode dépressif caractérisé, madame cote son état actuel à 3-4. Lorsque nous lui demandons ce qui lui permettrait d'être à 2/10, elle explique sa croyance selon laquelle le nombre de traitements reflète le degré d'importance de sa maladie, et que pour être à 2 il lui faudrait avoir diminué ses traitements. Nous lui proposons une autre vision des choses selon laquelle le traitement qu'elle reçoit à ce jour lui permet surtout d'être stabilisée et de poursuivre une vie appréciable et digne.

Discussion du cas clinique

Ce cas nous est apparu globalement pertinent du fait qu'il illustre différentes thématiques qui nous tiennent ici à cœur, à savoir une décompensation psychiatrique dans un contexte de *dépression récurrente* chez une *personne âgée* avec des *comorbidités* nécessitant une attention toute particulière du fait d'une iatrogénie potentielle avec les *traitements psychotropes*, notamment la dysthyroïdie et l'insuffisance rénale en regard de la prescription de LITHIUM, le risque d'effets secondaires anticholinergiques liés aux psychotropes, ou encore les troubles cognitifs et la part respective des différents facteurs potentiels que sont l'âge (lié à un déclin chronique non réversible), l'épisode dépressif ou encore les effets secondaires des ECT (réversibles). Nous avons apprécié la *démarche thérapeutique* avec différentes lignes de traitements bien conduites jusqu'à l'introduction du *lithium*, intérêt majeur pour illustrer ce travail bien sûr, ses indications, son ajustement de dose, sa poursuite malgré une lithiémie dite infra-thérapeutique selon les recommandations actuelles, nous avons été sensible au *maillage interprofessionnel* avec le recours au centre expert et la prise en compte d'une

clinique s'inscrivant en sub-urgence pour l'accès au traitement le plus efficace qui soit dans ces cas-là, à savoir l'ECT. Nous avons apprécié les *évaluations cliniques* particulièrement bien documentées avec des échelles de pratiques courantes largement employées. Puis, une fois la phase aiguë étant stabilisée, l'exploration des *croyances* en lien avec les thérapeutiques qui se révèlent tout à fait intéressantes et représentent une hypothèse pour expliquer la rechute dépressive sévère du 3e épisode. Nous remarquons en effet que le traitement de sortie après l'EDC avec symptômes psychotiques de 2015 comprenait notamment de la VENLAFAXINE à 300 mg/jour, pour lequel aucun symptôme de mauvaise tolérance n'a été rapporté, or en 2020, dans le contexte d'une nouvelle décompensation thymique, son traitement antidépresseur est alors au plus bas avec VENLAFAXINE 75mg/jour. Par ailleurs une note du service après 10 séances d'ECT témoigne que « madame a la sensation d'avoir émergé, sans souvenir de son épisode de décompensation mélancolique. Elle a l'impression d'avoir beaucoup de médicaments et souhaiterait diminuer les doses », préoccupation prépondérante donc pour madame, qui était à peine sortie de la phase aigüe, étant encore hospitalisée. Le taux de bonne observance médicamenteuse étant de 40%, il est indispensable d'explorer les croyances des patients à ce sujet afin de ne pas risquer une perte de chance pronostic dans la voie de la rémission, et d'y associer les aidants, comme dans ce cas la sœur de madame, qui représente une alliée essentielle dans la prise en charge de Mme Y avec un regard très informatif et contributif sur son évolution clinique.

Nous admettons les biais de mesures dans le recours aux échelles réalisées par différents évaluateurs, le manque de certaines données comme l'exhaustivité des traitements psychotropes reçus sur l'épisode de 1975, et le recul encore insuffisant lié au traitement par lithium pour lequel une nécessité de 2 ans est requise pour statuer sur l'intérêt du thymorégulateur dans la prévention des rechutes.

A présent, avant d'aborder les mécanismes d'action du lithium, voici un bref rappel historique.

3. Un peu d'histoire

Le lithium est découvert en 1817 par le chimiste suédois Arfwedson qui analysait la pétalite dont ce minéral est composé. Le lithium est l'élément chimique de numéro atomique 3, un métal alcalin, situé dans la première colonne du tableau de Mendeleiev et de symbole Li. C'est son origine minérale qui lui a donné son nom, *lithos* en grec signifiant « pierre ».

L'utilisation du lithium en psychiatrie remonte à la moitié du 19^e siècle, mais étonnamment c'est initialement pour ses propriétés anti-goutteuses que le précieux métal connaît une certaine popularité (4). En effet, la goutte était l'apanage d'une population aisée, des nobles jusqu'au Roi dans des temps plus anciens, expliquant l'intérêt pour cette maladie et sa place en recherche. En 1847 Alfred Garrod,

un médecin anglais, découvre l'acide urique dans le sang des patients goutteux, et fait du lithium le traitement de la goutte, publiant son illustre travail en 1859 « Traitement de la goutte et de la goutte rhumatologique ». Or la capacité du lithium à dissoudre les tophy, concrétions d'urate, était également indiqué contre « la goutte du cerveau ». En effet à l'époque plusieurs médecins pensaient que certaines maladies mentales n'étaient qu'une forme de la goutte qui s'attaquait au cerveau plutôt qu'aux articulations.

De l'autre côté de l'océan Atlantique, en 1871 William Hammond à New York devient le premier médecin à prescrire du lithium pour traiter la manie, puis John Aulde à Philadelphie en 1887 remarque que les patients dépressifs deviennent plus heureux sous lithium (5). La nouvelle d'un traitement du bonheur se répandit comme une trainée de poudre et le marché fut envahi de produits de toute sorte à base de lithium. Au Danemark, Frederik Lange en 1894 traita 35 patients souffrant de dépression mélancolique grâce au carbonate de lithium dont il publia les résultats, mais cette première littérature danoise fut oubliée avec son décès en 1907 (6). La même année pourtant, 43 produits médicaux contenant du lithium sont répertoriés dans le catalogue chimique « Merck Index » et des effets secondaires associés y sont recensés, tels que « faiblesse généralisée, tremblements, diarrhée, vomissement, ataxie et dysarthrie ». En France au début du XXe siècle, les « Lithinés du Dr Gustin » rappelés en 1973 au Congrès de l'Encéphale par le médecin français Roger Reyss-Brion, étaient très populaires dans le sud, « c'est pour cette simple raison qu'il n'y a pas beaucoup de maniaco-dépressifs à Marseille ».

John Cade, psychiatre australien, est retenu comme étant le premier psychiatre à réellement étudier le lithium comme traitement de la manie en 1949 avec les résultats probants d'un essai ouvert comprenant 10 patients (Annexe n°1). C'est ensuite grâce à Mogens Schou que le lithium se généralise en pratique thérapeutique courante, car le médecin danois spécialisé dans les essais cliniques est alors chargé par Erik Strömngren de confirmer les résultats de Cade et réalise la première étude contrôlée randomisée contre placebo en 1954. Puis avec le psychiatre danois Poul Christian Baastrup, ils publient ensemble en 1967 de nouvelles preuves de l'effet prophylactique à la fois chez les patients bipolaires et les patients souffrant de dépression unipolaire (6,7). Les sceptiques se dressèrent, ainsi Blackwell et Sheperd statuèrent en 1968, après lecture des conclusions de Schou et Baastrup, que l'effet prophylactique du lithium était juste un mythe thérapeutique supplémentaire (8). Cependant, en 1969 Angst démontra statistiquement l'effet prophylactique du lithium sur la dépression, les troubles bipolaires mais également les troubles schizo affectifs (9).

La FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis, l'équivalent de l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé) en France, qui avait formellement interdit l'utilisation en 1949 du lithium en lien avec son utilisation répandue, non encadrée et dangereuse avec des cas d'intoxication sévère jusqu'au décès, autorise la mise du lithium sur le marché en 1970 devant

les preuves de l'efficacité du lithium apportées par ces études bien menées et renseignant les posologies adéquates pour un usage sécurisé. Les Etats-Unis s'inscrivirent de ce fait au rang de 50^e pays à l'autoriser.

Le lithium a eu deux effets majeurs d'un point de vue épidémiologique et sociologique. Il a permis de réduire considérablement la mortalité dans les hôpitaux psychiatriques dans lesquels les patients mouraient soit d'épuisement, soit à cause d'infections opportunistes. Ces dernières étant directement en lien avec une altération de l'état général majeure associée à une baisse des défenses immunitaires, résultant de mois, voire d'années passées en phase maniaque. D'un point de vue sociétal, ce fut le début du changement de la perception des maladies mentales, celles-ci commencèrent à ne plus être assimilées comme une faiblesse ou un défaut moral, mais bien une maladie avec des causes physiologiques (4), bien que de nos jours encore, de telles croyances restent solidement ancrées dans la population générale.

4. Des mécanismes d'action multiples du lithium

Les mécanismes d'action du lithium ne sont pas encore complètement élucidés. Le lithium est un cation monovalent, absorbé en quasi-totalité au niveau digestif (10). L'administration orale, sous forme de gluconate ou carbonate de lithium, est la seule disponible. Le lithium ne se fixe pas sur les protéines plasmatiques, n'est pas métabolisé et diffuse dans tous les tissus en quelques heures. Il est entièrement éliminé par le rein. Il entre dans les cellules à travers différents canaux et transporteurs, la plupart du temps en se substituant au sodium, c'est pourquoi il est important de ne pas changer ses habitudes en termes d'apport sodé et notamment de ne pas suivre un régime sans sel au cours d'un traitement par lithium sans réévaluation sous peine de risquer un surdosage en lithium. Sa pénétration tissulaire est variable avec une affinité décroissante pour le rein, le cœur, le muscle, le foie et le cerveau.

Le lithium agit sur de nombreuses entités physiologiques listées dans le Tableau 1. Entre autres, il inhibe la Glycogen Synthase Kinase (GSK3 β), régule les neurotrophines (BDNF), les neurotransmetteurs (glutamate, dopamine) et l'expression de gènes, diminue le stress oxydatif lié au dysfonctionnement des mitochondries et des voies de l'inflammation, agit sur les systèmes de second messager, ainsi que sur les neurohormones (adrénaline), tout ceci permettant principalement un rôle neuroprotecteur (11–13).

Tableau 1. Cibles d'action du lithium

Glycogen Synthase Kinase (GSK3 β)
Neurotrophines (BDNF)
Neurotransmetteurs
- Glutamate
- Dopamine
- GABA
- Acétylcholine
Mitochondries et stress oxydatif
Axe hypothalamo-hypophysaire
Système second messenger et inflammation
Protéostases
Système prurinergique
Modulation des canaux calciques
Protéine kinase C (PKC) et diacylglycérol (DAG)

Le lithium agit sur des cibles cellulaires et les voies de signalisation de la **protéine GSK3 β** , entraînant un effet neuroprotecteur. GSK3 β est connue pour ses effets pro-apoptotiques, entraînant la mort de la cellule, ainsi que son action limitant la communication entre les neurones en empêchant la plasticité synaptique. Or les études ont mis évidence le rôle décisif du lithium qui bloque les effets de la protéine, ralentissant de ce fait l'apoptose et favorisant la plasticité cérébrale entraînant une densification dendritique, soit une augmentation de la substance grise, au niveau du cortex préfrontal. Dans une étude contrôlée de 2019 (14), Sarrazin montre pour la première fois in vivo le rôle neuroprotecteur du lithium par restauration d'une densité dendritique frontale comparable à la densité des témoins sains, alors que dans le groupe non traité par lithium, la densité de la substance grise est significativement inférieure. Cet effet d'inhibition du lithium sur la cascade GSK3 β agirait également au niveau du rein et particulièrement des podocytes, avec un effet néphroprotecteur sous couvert de faibles doses et de courtes durées de traitement (15), le lithium étant d'habitude davantage connu pour ses risques d'endommagement des reins à doses usuelles.

Le **BDNF ou facteur neurotrophique issu du cerveau**, est bien connu concernant ses bienfaits sur les neurones, comme son nom l'indique, avec en particulier la consolidation de la mémoire à long terme en lien avec son haut niveau d'expression, notamment en région hippocampique qui représente le centre de la mémoire. Or, un certain nombre d'études ont repéré une diminution des niveaux de BDNF chez les patients souffrant de troubles bipolaires, parmi lesquels les plus bas taux étaient corrélés aux symptômes les plus sévères, tant dans la dépression que dans l'accès maniaque. Un polymorphisme génétique du BDNF, c'est-à-dire une des formes d'un gène codant pour le BDNF, est également associé au risque d'apparition précoce d'un trouble bipolaire, d'une suicidalité plus élevée et de la propension à l'évolution vers un cycle rapide. Une hypothèse suggère que le traitement par lithium préviendrait la dégénérescence cellulaire en permettant une régulation du BDNF, puisqu'un traitement au long cours par lithium montre une restauration du taux de BDNF, préalablement diminué dans le cadre d'un TBP. Par ailleurs, Le BDNF est capable d'inhiber directement la GSK3 β (13).

Donc le lithium agit d'une part directement par phosphorylation sur GSK3 β , et d'autre part indirectement via le BDNF, avec une action double dont la finalité permet de neutraliser les effets de la kinase et de favoriser une « inflorescence » dendritique.

Des perturbations du système de **neurotransmetteurs** ont également été mis en évidence dans les TBP. De nombreuses études, notamment des méta-analyses suggèrent une dysfonction glutamatergique comme substrat de la physiopathologie du TBP. Le **glutamate** est impliqué entre autres dans les processus physiologiques de la mémoire, de l'apprentissage et de la motricité. C'est un neurotransmetteur excitateur et une neurotoxine dont un afflux massif ou prolongé, entraîne la mort des neurones, c'est le phénomène d'excitotoxicité (16). C'est surtout le fait qu'il favorise l'afflux massif de calcium dans la cellule qui est responsable de la dégénérescence liée à l'excitotoxicité. Une **dysfonction dopaminergique** intervient également dans le TBP avec une activité dopaminergique excessive lors des accès maniaques entraînant un rétrocontrôle négatif sur les récepteurs dopaminergiques, donc une diminution de ces derniers, ce qui entraîne une chute brutale de dopamine et induit une transition vers la dépression.

Le **GABA**, neurotransmetteur inhibiteur, est aussi soumis à des anomalies dans les TBP avec une difficulté de capture mais également de transmissions. Or le lithium permet des modulations de ces neurotransmetteurs que sont le glutamate, le GABA et la dopamine. Le lithium régule les aberrations de relargage du glutamate en limitant la mort neuronale par excitotoxicité, et de la dopamine, en limitant donc une précipitation vers la dépression. Sur le GABA, il semblerait que le lithium influence la neurotransmission mais de façon bien moindre, comparée au glutamate. Le lithium agirait également sur l'acétylcholine et la glycine, permettant d'atténuer les comportements dépressifs par le biais de ces voies.

Parallèlement à l'étude des neurotransmetteurs et de leurs potentiels dysfonctionnements dans le TBP, ainsi que l'effet thérapeutique du lithium en réponse, des avancées ont également eu lieu dans la recherche sur les effets du lithium à propos des rythmes circadiens et de l'**axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien**, largement en cause dans les TBP. A propos des rythmes circadiens, ou l'alternance veille-sommeil, des altérations de structure du sommeil telles qu'une augmentation ou une diminution de la quantité de sommeil, une variabilité des cycles de sommeil, de la latence d'endormissement, ainsi qu'une diminution de la qualité de sommeil sont impliquées dans les TBP. Des associations ont été mises en évidence entre les TBP et des « gènes horloge » influençant le rythme circadien, comme TIMELESS, ARNTL1, PER3, NR1D1, CLOCK. Le lithium serait capable de resynchroniser ces rythmes en modulant l'expression de ces gènes. A propos de l'axe HH, les TBP sont associés à des changements de la sécrétion de mélatonine et de la régulation des glucocorticoïdes avec l'excès de sécrétion du facteur CRF et de l'ACTH induisant au final une augmentation des taux de cortisol, parallèlement à une diminution de la sensibilité des récepteurs des glucocorticoïdes qui

perturbe la régulation par rétroaction de l'axe HH. Il a été suggéré que le lithium active l'axe HH, permettant alors la diminution du taux de cortisol, comme l'influence du lithium sur la protéine kinase C peut influencer l'expression de corticotrophines dans les glandes surrénales.

Les **mitochondries** ont deux rôles essentiels. D'une part, elles produisent de l'énergie, l'ATP, et d'autre part elles produisent des espèces réactives à l'oxygène, superoxyde et peroxyde d'hydrogène, qui vont permettre l'oxydation des déchets cellulaires et donc leur élimination. D'autres éléments cellulaires participent à ce **stress oxydatif**, notamment des enzymes à l'origine d'une réponse inflammatoire. Ce processus oxydatif est nécessaire au renouvellement cellulaire, mais lorsqu'il se produit en trop grande quantité, il entraîne l'apoptose, donc la mort cellulaire. Par ce biais la fonction mitochondriale tient un rôle essentiel dans la régulation de la plasticité neuronale, l'apoptose mais aussi les niveaux de calcium intra cellulaire. Les mouvements de calcium intracellulaires sont eux-mêmes décisifs dans la modulation des cascades intracellulaires et du relargage de neurotransmetteurs. Une fonction mitochondriale défectueuse est donc associée à un métabolisme oxydatif anormal, entraînant des dommages sur l'ADN, ce qui contribue à l'apoptose neuronale aberrante. Dans le TBP l'expression de gènes codant pour des protéines mitochondriales est réduite en région hippocampique (17). Par ailleurs, le stress oxydatif médié par des anomalies des mitochondries provoquerait l'accélération de la réduction des télomères, un fait observé dans les TBP. Or les télomères représentent un indicateur d'apoptose. Les télomères sont des entités chromosomiques, situées aux extrémités des chromosomes, et raccourcis à chaque division cellulaire jusqu'à leur disparition complète déclenchant alors le début de l'apoptose.

L'intérêt du lithium réside dans ses effets anti-oxydants via différents mécanismes, comme l'augmentation des anti-oxydants, la réduction des protéines de stress et des protéines pro-inflammatoires, l'atténuation de la réponse immunitaire au stress, ou encore en influençant l'expression de gènes impliqués dans la cytoprotection oxydative (18). Des études menées sur une population de TBP a mis en évidence comment le lithium permet la diminution des niveaux de peroxydation, permettant une amélioration de la fonction mitochondriale inversant, en conséquence, les effets du stress oxydatif.

Nous avons vu que le lithium prévient l'apoptose par divers mécanismes, il agit également en diminuant les effets pro-apoptotiques de la protéine p53, et les lymphocyte B2, entraînant une augmentation de la densité des neurones, des cellules gliales et des astrocytes, dans des aires cérébrales telles que l'hippocampe, en stimulant la remyélinisation et la réparation des voies démyélinisées.

Le système de **second messenger** désigne le fait qu'un signal extérieur à la cellule va être internalisé grâce à des éléments dits « second messenger ». Ceux connus pour être impliqués dans les effets thérapeutiques du lithium sont le cycle du **phosphoinositol**, la **protéine kinase C** et le **calcium**

intracellulaire. Le lithium serait capable d'améliorer la déplétion d'inositol liée à la dysfonction mitochondriale, de favoriser la plasticité neuronale réparative en inhibant la protéine C, de maintenir l'homéostasie du calcium intracellulaire en régulant à la baisse un canal calcique et d'optimiser les taux d'AMPC.

5. Lithium, intérêts en pratique courante

Le traitement de référence dans les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires, une pathologie de tous les âges

Les TBP sont une cause majeure de l'augmentation de la mortalité toutes causes confondues, y compris prématurée, responsable de la réduction de l'espérance de vie et surtout de la réduction majeure de l'espérance de vie sans incapacité avec une perte d'années en bonne santé plus nombreuses que toutes les formes de cancer ou que les principales affections neurologiques telles que l'épilepsie et la maladie d'Alzheimer. Une des causes majeures est le suicide, 20 à 30 fois plus fréquent que dans la population générale (19), sachant que les tentatives de suicide concernent 25 à 50% des patients souffrant de TBP et qu'environ 15% de ces patients meurent par suicide abouti (20). La proportion des plus de 60 ans dans la population atteinte d'un TBP est estimée à 50% en 2030 (21) du fait du vieillissement de la population, du caractère chronique des TBP et de leur incidence stable. Cette population représente 6% des consultations ambulatoires de gérontopsychiatrie, et 10% des patients hospitalisés en gérontopsychiatrie (22).

Les troubles psychiatriques du sujet âgé sont différents de l'adulte plus jeune à la fois en termes de présentation clinique, de diagnostic différentiel, de réponse thérapeutique et d'effets secondaires liés au traitement (23). D'ailleurs, les effets du vieillissement en soi entraînent des comorbidités potentielles plus fréquentes (24) et notamment les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète, le cancer, les troubles neurologiques et la mortalité prématurée due aux conditions médicales générales. Ces pathologies requièrent des traitements supplémentaires, avec l'augmentation du risque d'interactions médicamenteuses (25) et d'une mortalité prématurée (26). Des consensus reconnaissent ces facteurs biologiques et recommandent l'utilisation de doses plus faibles de l'ensemble des psychotropes pour la population âgée (27).

La bipolarité tardive inclut à la fois le TBP « vieilli » qui est apparu précocement dans la vie, mais aussi les TBP d'apparition tardive qui représentent 10% des cas de bipolarité, dont 5% après 60 ans (28). Le seuil en terme d'âge est controversé pour parler de bipolarité d'apparition tardive, et certains proposent l'âge de 40 à 50 ans (29). Des entités de « bipolarité d'apparition précoce (Early onset

bipolar) » et « bipolarité d'apparition tardive (Late onset bipolar) » ont été proposées et ont mis en évidence que la psychopathologie était significativement plus faible dans le groupe à début tardif (28) avec des épisodes maniaques de moindre intensité, des comorbidités psychiatriques moins fréquentes, mais des comorbidités neurologiques plus élevées avec un risque accru de TNCM et d'accident vasculaire cérébral (AVC) en fin de vie. Les antécédents de TBP familiaux sont moins fréquents avec des formes donc plus sporadiques du trouble (23). Il a été constaté qu'une bipolarité d'apparition tardive, au-delà de 40 ans était associée à une bonne réponse au lithium (30), dont l'intérêt de ce choix thérapeutique est accru par ses effets protecteurs dans la prévention des TNCM. Le lithium est le traitement de référence pour le traitement de la manie (31,32), le traitement préventif des rechutes de bipolarité de type 1 (manie et épisodes dépressifs) et bipolarité de type 2 (hypomanie et épisodes dépressifs).

Bien qu'il soit utilisé en clinique depuis 70 ans, les preuves les plus convaincantes de l'efficacité à long terme proviennent des essais cliniques randomisés dans lequel le lithium a été inclus en tant que comparateur actif (33). Les publications les plus récentes réitèrent l'intérêt du lithium dans les TBP, depuis l'enfance jusqu'à un âge avancé (34).

Traitement de l'accès maniaque

Malgré ses propriétés anti-maniaques prouvées, le lithium a perdu une partie de sa pertinence dans le traitement de la manie ces dernières années, en raison du grand nombre d'antipsychotiques atypiques (quétiapine, rispéridone, aripiprazole, olanzapine) qui ont été homologués pour cette indication. Cependant, il reste un traitement de première intention pour les épisodes maniaques, car un traitement prophylactique à long terme est presque toujours nécessaire par la suite, pour lequel le lithium est considéré comme le premier choix. Dans le traitement des épisodes maniaques, des niveaux de lithiémie correspondant à la fourchette haute, de 0,8 à 1,2 mmol / L, sont nécessaires pour une réponse optimale.

Traitement prophylactique des rechutes bipolaires

La prévention de survenue de nouveaux épisodes bipolaires est essentielle en ce qui concerne la qualité de vie, la participation à la société et la prévention des incapacités à long terme. Des travaux de consensus au niveau international ont permis d'homogénéiser les décisions thérapeutiques en permettant une base de référence commune (27,35–37). (Tableau 2)

Tableau 2. Principaux consensus internationaux.

American Psychiatric Association (APA)
National Institute of Clinical Excellence (NICE), au Royaume Uni
British Association of Psychopharmacology (BAP)
Canadian Network for Mood and Anxiety Disorder Treatments (CANMAT)
International Society for Bipolar Disorders (ISBD)
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Le lithium est le Gold Standard concernant le traitement **préventif des rechutes bipolaires**, avec un risque de rechute versus placebo 4 fois moindre à 6 et 12 mois de traitement (38), et un meilleur effet préventif sur les rechutes maniaques avec un NNT=4,4 que sur les rechutes dépressives avec un NNT=6,1.(39) Le Number Needed to Treat (NNT) représente le nombre de personnes à traiter pour éviter la survenue d'un évènement indésirable. Une méta-analyse en réseau de 2014 comparant **l'efficacité et la tolérabilité de plusieurs classes de régulateurs de l'humeur** a conclu à un avantage particulier du Li du fait qu'il prévient les rechutes d'épisodes d'humeur et les récurrences de toutes les polarités (40), il est en outre le thymorégulateur le plus étudié, et celui qui est utilisé comme comparateur aux autres molécules, reflétant sa place de référence (fig. 1).

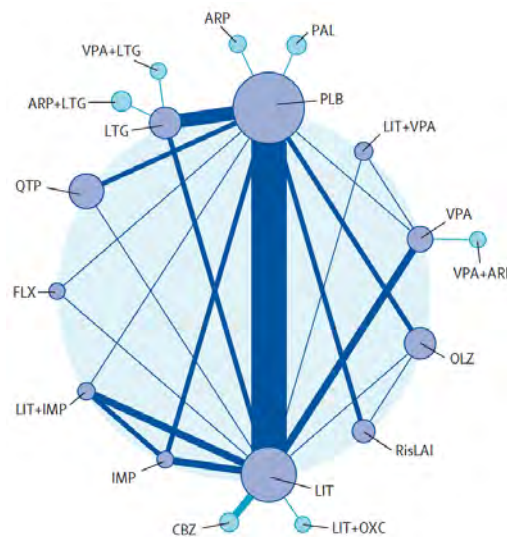


Figure 1 : Réseau de toutes les comparaisons éligibles pour la méta-analyse du réseau

Chaque nœud (cercle) correspond à un médicament inclus dans l'analyse, avec la taille proportionnelle au nombre de participants assignés au hasard à ce médicament. Chaque ligne représente des comparaisons directes entre les médicaments. Toutes les monothérapies, sauf pour ARP, PAL et CBZ ont été comparés à au moins deux autres nœuds de traitement. ARP : aripiprazole, CBZ : carbamazépine, FLX : fluoxétine, IMP : imipramine, LIT : lithium, LTG : lamotrigine, OLZ : olanzapine, OXC : oxcarbazépine, PAL : palipéridone, PLB : placebo, QTP : quétiapine, RisLAI : injection de rispéridone à action prolongée VPA = valproate

La plupart de ces recommandations internationales proposent le lithium en première intention dans le traitement du trouble bipolaire. Concernant les troubles bipolaires de la personne âgée (TBPA), leur prise en charge, jusqu'à peu de temps, était extrapolée à partir des consensus existants sur les TBP et des études de la population adulte en général (41). Un premier rapport du groupe de travail de l'ISBD en 2016 alarmait la communauté scientifique en concluant à des données décevantes sur les recommandations spécifiques de prise en charge des TBPA, rares du fait d'un manque d'intérêt (21). Devant ce constat, l'enquête DELPHI a réuni en 2018 les avis de 25 experts de 9 pays différents avec les objectifs suivants : déterminer la place du lithium parmi les choix privilégiés pour le traitement d'entretien des TBPA d'une part, et fournir des recommandations cliniques détaillées pour une utilisation sûre et efficace du lithium dans le traitement des TBPA d'autre part. Un consensus à 100% sur le fait que le lithium devrait être le médicament de choix pour la monothérapie d'entretien dans les TBPA (22) en est ressorti, s'appuyant également sur des études telles que GERI-BD (Acute Pharmacotherapy in Late-Life Mania), premier essai contrôlé randomisé sur la manie tardive qui a confirmé l'intérêt du lithium dans la manie et l'hypomanie du grand âge (42), et qui a également montré l'intérêt de l'acide valproïque, bien que la réponse clinique anti-maniaque du lithium était supérieure. Le lithium apparaît également supérieur aux autres alternatives de médicaments en lien avec ses effets neuroprotecteurs (43) et anti-suicide (44), contrairement aux anticonvulsivants, ou aux antipsychotiques qui peuvent par ailleurs être associés à des effets indésirables graves tels que chutes, AVC, troubles du rythme cardiaque, confusion, ou encore mortalité prématurée (45).

Traitement de la dépression bipolaire

La dépression bipolaire représente la polarité la plus fréquente des TBP 1 et 2, et le taux de suicide de 20 fois supérieur à celui de la population générale, est considérablement plus élevé que celui de la dépression unipolaire (34). Le traitement de la dépression bipolaire est difficile pour les cliniciens, car les stratégies de traitement classiques de la dépression unipolaire telles que les antidépresseurs sont faibles, et fortement déconseillées en monothérapie du fait de leur risque de virage maniaque (46). Les études concernant le lithium dans le traitement de l'épisode aigu de dépression bipolaire ne montrent pas une efficacité majeure (47), cependant certaines recommandations comme la CANMAT, le préconisent s'appuyant sur son rôle central de régulateur de l'humeur, ses vertus de prévention du suicide et celle de la survenue d'un épisode maniaque (35).

Alternatives au lithium

En termes de thérapeutiques médicamenteuses, les alternatives au lithium sont les antipsychotiques atypiques et les antiépileptiques. Ceux ayant l'AMM dans les indications thymorégulatrices en France sont représentés dans le tableau 2. Concernant les TBPA, selon l'enquête DELPHI, les médicaments de

deuxième intention considérés comme appropriés pour le maintien en monothérapie des TBPA comprenaient la lamotrigine, l'olanzapine, la quétiapine et le valproate (22), ils sont listés dans le Tableau 3 mais leur ordre n'indique pas un choix à privilégier sur un autre. Enfin le tableau 4 (40) illustre l'efficacité relative des différents traitements, médicamenteux ou non, dans le traitement des TBP aux différentes phases, en population générale.

Dans l'ensemble, le lithium a un effet anti-maniaque plus large que le valproate et la carbamazépine, mais un effet plus faible sur les symptômes psychotiques et un début d'action plus lent que les antipsychotiques. Globalement, le lithium a démontré un profil d'effets indésirables plus favorable par rapport à tous les autres agents à l'exception de l'aripiprazole et du valproate (36).

L'aripiprazole en traitement alternatif, est approuvée par la FDA pour les épisodes maniaques et mixtes, ainsi qu'en tant que traitement adjuvant des antidépresseurs pour les EDC (24), notamment avec la venlafaxine (IRSN) dont l'association a montré un intérêt thérapeutique particulièrement important (48). La CANMAT recommande l'aripiprazole en première ligne de traitement de l'épisode maniaque et en traitement préventif de rechute maniaque des TBP (49), l'avantage particulier de l'aripiprazole dans la population âgée étant son moindre potentiel sédatif (50). Cependant son efficacité et sa tolérance n'ont pas été établis dans le TBPA dans des essais robustes, la CANMAT basant ses recommandations sur des essais ouverts, et certains auteurs recommandent une vigilance (24) quant à son utilisation en routine.

Il faut retenir que le lithium et l'acide valproïque restent les traitements de choix des TBPA basés sur plusieurs essais cliniques et confirmés récemment par de nouvelles preuves (42).

Tableau 2. Autorisations de mise sur le marché dans le trouble bipolaire en France (39,51)

	Episodes aigus	Prévention des récurrences
Lithium	Oui (M)	Oui (M, D)
Divalproate	Oui (M)	Oui (M)
Valpromide	Oui (M)	Oui (M)
Lamotrigine	Non	Oui (D)
Carbamazépine	Oui (M)	Oui
Quétiapine	Oui (M, D)	Oui (M, D)
Olanzapine	Oui (M)	Oui *
Rispéridone	Oui (M)	Non
Aripiprazole	Oui (M)	Oui (M)

M : épisode maniaque ; D : épisode dépressif ; * poursuite en traitement de prophylaxie si patient répondeur en aigu.

Tableau 3. Recommandations pour le traitement d'entretien pour les TBPA

Lithium en 1 ^{ère} intention, Lithiémie cible selon l'âge (en mmol/L)	Association au lithium en 2 ^e intention	3 ^e intention en monothérapie
<ul style="list-style-type: none"> • 60 à 79 ans : 0,4 – 0,8 • > 80ans : 0,4 - 0,7 	<ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigine • Quétiapine • Valproate 	<ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigine • Olanzapine • Quétiapine • Valproate

Tableau 4. Efficacité relative selon les données de la littérature des traitements utilisés dans les troubles bipolaires

Traitement	Manie	Episode dépressif caractérisé	Prévention des rechutes
Aripiprazole	++++	ND	++++
Benzodiazépines	+	ND	ND
Carbamazépine	++	+	+
Clozapine	+++	+++	+++
ECT	+++	++++	+++
Lamotrigine	-	++++	++++
Lithium	++++	+++	++++
Olanzapine	++++	++	++++
Prégabaline	+	ND	ND
Psychoéducation	ND	ND	+++ en association
Rispéridone	++++	ND	ND
TMS	ND	ND	ND
Valproate	++++	+++	+++

++++ : effet majeur ; +++ : effet important ; ++ : effet moyen ; + : effet modéré ; - : données négatives ; ND : non déterminé ; ECT : électroconvulsivothérapie ; TMS : stimulation magnétique transcrânienne.

Facteurs pronostics

Aucun traitement n'est efficace à 100% dans la prise en charge des troubles de l'humeur, et pouvoir prédire une réponse favorable au traitement est donc important afin de cibler la molécule la plus adéquate. Six prédictors d'une bonne réponse au lithium ont été identifiés dans une méta-analyse de 2019 portant sur 71 études intégrant 12 000 patients souffrant de TBP. Ainsi la séquence Manie/Dépression/Intervalle libre, l'absence de cycle rapide, l'absence de symptôme psychotique, une durée plus courte de la maladie avant l'introduction du lithium, des antécédents familiaux de trouble bipolaire et l'apparition tardive de la maladie seraient associés à une réponse favorable du traitement au lithium (52), bien que les auteurs mettent l'accent sur des résultats hétérogènes et la nécessité de les interpréter avec précaution du fait de biais potentiels. D'autres études ont identifié 5 facteurs souvent pris en compte par les prescripteurs en pratique clinique pour orienter leur choix ou pas du lithium en monothérapie prophylactique (53) : un antécédent familial de réponse positive au lithium,

un antécédent de TB de type 1, et l'efficacité du lithium dans les épisodes aigus font pencher la balance en faveur du lithium, tandis qu'une comorbidité de dépendance à l'alcool et des cycles rapides auraient tendance à l'écarter.

Des champs d'intérêt moins documentés

Etats mixtes

Généralement les patients atteints de TBP manifestent des tableaux francs en fonction de la polarité dans laquelle ils se trouvent. Ainsi lorsqu'ils sont en phase maniaque ou hypomaniaque la symptomatologie témoigne d'une accélération globale avec une humeur très augmentée associée à une excitation, une accélération du débit de la parole (logorrhée), une agitation motrice, une accélération du flux de la pensée (tachypsychie) qui va plus vite que ce que le patient retransmet oralement, donnant une impression de « coq à l'âne » pour l'interlocuteur. Les fonctions instinctuelles sont perturbées, avec une réduction majeure du sommeil sans fatigue ressentie, un métabolisme augmenté avec souvent une perte de poids couplée à l'oubli de s'alimenter. Des idées délirantes de grandeur sont associées aux premiers symptômes décrits et on retrouve fréquemment une créativité débordante, un sentiment de supériorité, jusqu'à de potentielles mises en danger avec des comportements à risque sur le plan financier telles que des dépenses inconsidérées, sur le plan sexuel également avec une libido exacerbée et de multiples partenaires sexuels, ou encore sur le plan des consommations, dont l'alcool. Puis à l'autre pôle, de façon opposée, il y a le tableau dépressif associé à un ralentissement global avec une humeur triste, voire effondrée, un ralentissement psycho-moteur, un temps de latence aux réponses augmenté, une agitation anxieuse. Des troubles du sommeil à type d'insomnie sont associés à des ruminations anxieuses, ou alors il peut exister une hypersomnie, l'asthénie majeure dès le matin est quasiment toujours retrouvée. Il y a une augmentation du temps passé allongé (clinophilie), le tableau peut être complété par une dévalorisation, une culpabilité, des idées suicidaires, parfois des tableaux mélancoliques avec idées délirantes d'incurabilité, d'indignité, de dysfonction d'organes (négation d'organe), d'effondrement du monde (négation du monde), jusqu'à des mises en dangers avec passages à l'acte suicidaire. Or le tableau des états mixtes emprunte aux deux polarités et un patient peut avoir par exemple une symptomatologie globalement accélérée associée à une humeur triste et des idées suicidaires.

Leur traitement est compliqué pour les prescripteurs, d'autant qu'il n'y a jamais eu d'étude randomisée contrôlée sur cette population. Cependant, il est important de ne pas écarter le lithium de l'arsenal thérapeutique des états mixtes, précisément car ils sont les TBP les plus instables et qu'ils requièrent en ce sens le traitement qui a montré le plus de preuves dans son rôle thymorégulateur (54), par ailleurs le lithium a un risque plus faible d'aggraver la symptomatologie dépressive que les

antipsychotiques et un risque plus faible d'aggraver la symptomatologie maniaque que les antidépresseurs (54). Enfin, les états mixtes sont davantage pourvoyeurs de passage à l'acte suicidaire, ce qui justifie une fois encore le recours au lithium et son bénéfice recherché en terme de prévention du suicide. Cependant, une alternative notable est le VALPROATE. Une étude a en effet montré son intérêt avec une efficacité accrue comparée au lithium face à des patients présentant des épisodes maniaques avec des symptômes dépressifs (55).

Cycles rapides

Un autre phénotype de TBP est représenté par le cycle rapide, défini par au moins quatre épisodes d'humeur distincts survenant sur une période de 12 mois. Il représente la forme la plus maligne des TBP et sa prévalence est de 5 à 33%, ce qui est loin d'être un phénomène à la marge (56), la symptomatologie est globalement plus sévère, le taux de suicides tentés et aboutis est augmenté, et le taux d'échappement au traitement est plus important que pour les patients sans cycle rapide (57). Les facteurs de risques associés sont le sexe féminin, des comorbidités somatiques, dont l'hypothyroïdie, et neurodéveloppementales, ainsi que les antidépresseurs (58). Ces derniers sont d'ailleurs contre-indiqués dans la stratégie de prise en charge médicamenteuse du cycle rapide. Les traitements usuels en monothérapie montrent une efficacité plus faible, les 2 plus intéressants demeurent là aussi le lithium et le valproate (59). Une étude bien menée récente a également montré le bénéfice d'un traitement par hormone thyroïdienne, lévothyroxine (LT4), adjuvant au lithium chez des patients bipolaires souffrant de cycles rapides et réfractaires au lithium en monothérapie (60). Des études intégrant une polythérapie thymorégulatrice seraient intéressantes pour étudier la prise en charge du cycle rapide.

Etats schizo-affectifs intermittents

Le lithium est le seul thymorégulateur ayant l'AMM dans le traitement préventif des rechutes dans les troubles schizo-affectifs, avec un effet préventif plus efficace en cas de trouble thymique prépondérant et de polarité maniaque (51). Bien que le lithium ait l'AMM dans cette indication, il y a peu de données sur le sujet, une étude s'est intéressée au potentiel adjuvant du lithium aux antipsychotiques dans les schizophrénies résistantes et propose des données préliminaires plutôt en faveur, bien que de plus larges études soient encouragées (61).

Personnalités impulsives

Le lithium permet de traiter certaines manifestations impulsives, auto- ou hétéroagressives dans certaines formes de schizophrénies ou de troubles de la personnalité, notamment psychopathique ou borderline (51). Une méta-analyse de 2011 qui étudiait l'efficacité des thymorégulateurs a en effet

identifié le lithium, ainsi que l'oxcarbazépine et la phénytoïne comme seuls traitements ayant un impact sur des manifestations impulsives (62). Concernant plus spécifiquement la personnalité état limite, ou borderline, trois dimensions psychopathologiques sont les principales cibles de la pharmacothérapie des médicaments : la dérégulation affective, la difficulté du contrôle impulsif-comportemental et les symptômes cognitifs-perceptifs. Les recommandations préconisent l'utilisation d'agents antidépresseurs et de régulateurs de l'humeur pour la dysrégulation émotionnelle et l'impulsivité, et des antipsychotiques pour les symptômes cognitifs-perceptifs (63).

Efficacité en potentialisation dans la dépression unipolaire résistante

La prévalence de la dépression résistante représente 15 à 30% des EDC. Elle est définie soit par la persistance de l'épisode dépressif malgré au moins deux traitements antidépresseurs successifs bien conduits, soit par une évolution insuffisamment favorable sous l'influence de ces traitements bien conduits. Le rôle potentialisateur du lithium en traitement adjuvant d'un antidépresseur pour la prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé résistant est efficace en population générale (64), et une étude de 2019 comparant cette stratégie entre une population gériatrique et une population non-gériatrique (65) a mis en évidence une meilleure réponse chez les plus de 65 ans, suggérant le recours au lithium de façon plus systématique et plus précoce dans l'algorithme de prise en charge, notamment en raison de la fréquence et de l'aspect enkysté du trouble dépressif résistant en population âgée (66). Il est important de prendre en charge activement et systématiquement les épisodes dépressifs résistants chez la personne âgée du fait de sa capacité à répondre aux traitements. Une étude a montré en effet que la moitié des participants avaient répondu favorablement soit au changement du traitement antidépresseur soit à l'addition d'un second traitement pharmacologique, le lithium étant le seul traitement ayant montré des preuves d'efficacité répétées en potentialisation (67). Outre son rôle de potentialisateur en traitement curatif, le lithium confirme également dans la population âgée sa valence préventive à faible dose en tant qu'adjuvant à un antidépresseur (68).

L'électroconvulsivothérapie (ECT) représente le traitement de référence dans la prise en charge en aigu des EDC sévères, notamment en population âgée (69). L'étude PRIDE qui s'est intéressée spécifiquement à l'effet prophylactique par ECT de l'EDC sévère chez la personne âgée (70), a étudié un protocole avec impulsions brèves unilatérales efficace en prophylaxie, et permettant de surcroit de limiter les effets secondaires de perte de mémoire, bien que réversibles la plupart du temps à l'arrêt des ECT (70). A l'arrêt des séances d'ECT, il est nécessaire de poursuivre un traitement psychotrope de maintenance. Il arrive que certaines personnes ne puissent bénéficier du traitement par ECT, du fait de contraindications, du fait des délais trop importants pour y accéder, ou encore du fait d'une

intolérance liée au dispositif comme ce fut le cas pour Mme Y, dont j'ai exposé le cas clinique au début de ce travail. Or, une étude publiée en 2018 montre une non-infériorité d'une potentialisation du lithium associé à la venlafaxine versus une prise en charge par ECT, dans la qualité de vie des plus de 60 ans souffrant d'un EDC, et permettant une préservation accrue de la fonction cognitive par rapport à l'ECT (71). Les autres stratégies de traitement médicamenteux de la dépression unipolaire résistante sont l'association venlafaxine et aripiprazole, ou venlafaxine et mirtazapine, l'ECT restant irremplaçable en cas d'échec de ces molécules.

Mesures associées

Plusieurs mesures associées au traitement permettent d'augmenter sa réponse. Tout d'abord, commencer tôt diminue le taux de non-réponse, et certaines études ont montré que ni les retards, ni le nombre de récurrences antérieures n'avaient un impact mesurable sur la probabilité de répondre une fois que le traitement thymorégulateur était initié par lithium (72,73).

La prise en charge doit être globale et intégrative. En plus de la psychothérapie de soutien assurée par le prescripteur du traitement, il existe diverses interventions psychologiques intéressantes à préconiser en fonction de la demande du patient, voire essentielles avec des bénéfices lors des épisodes dépressifs aigus, ainsi que dans le traitement d'entretien pour prévenir les rechutes et restaurer la qualité de vie de l'individu et de la famille (35,74). Leur niveau de recommandation illustré dans le Tableau 5 se base sur les études réalisées, les « preuves insuffisantes » ne signifiant pas qu'il faille s'en détourner, au contraire elles constituent d'intéressants sujets de recherche.

Tableau 5. récapitulatif des recommandations pour les psychothérapies dans les TBP, d'après (35,51)

	Prophylaxie	Dépression
Psychoéducation	++++	+
Thérapie cognitivo-comportementale	+++	+++
Thérapie centrée sur la famille	+++	+++
Thérapie du rythme interpersonnel et social (IPSRT)	++	++
Soutien par les pairs	++	+
Remédiation cognitive et fonctionnelle	+	+
Thérapie comportementale dialectique	+	+
Thérapies familiales	+	+
Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (MBCT)	+	+
Interventions en ligne et numériques	+	+

++++ : 1^{ère} intention, +++ : 2^e intention, ++ : 3^e intention, + : preuves insuffisantes

Nous détaillerons la psychoéducation (35), recommandée en 1^{ère} intention, bien que toutes les autres interventions, et notamment celles dont les preuves sont insuffisantes, restent les bienvenues car

contrairement aux thérapeutiques médicamenteuses, le principal « risque » est que l'intervention fonctionne et soit bénéfique. La psychoéducation comprend généralement des informations fournies sur la nature de la maladie, ses traitements et les stratégies d'adaptation clés au patient et à sa famille. Pour les TBP, sont abordés la reconnaissance et la gestion des premiers signes de dépression et de manie, la gestion du stress, la résolution de problèmes, la façon de réduire les effets liés à la stigmatisation de la maladie et au déni du trouble, et fournissent des conseils sur l'amélioration de l'observance des médicaments et le développement de modes de vie sains (mesures hygiéno-diététiques listées Tableau 6). La création de stratégies d'adaptation personnalisées pour prévenir les rechutes thymiques est également un objectif-clé.

La psychoéducation est améliorée lorsqu'elle comporte un apprentissage actif, en accordant une attention particulière au suivi du développement de la compréhension, du développement actif des compétences et des tâches entre les sessions. Le soutien par les pairs et l'apprentissage en groupe sont des éléments participant à l'efficacité de la psychoéducation. Du point de vue soignant, maximiser l'alliance thérapeutique, transmettre de l'empathie et surveiller systématiquement les symptômes font partie intégrante de la psychoéducation.

Les mesures hygiéno-diététiques sont elles aussi essentielles car elles participent grandement à la stabilité de l'état clinique ou à l'inverse, à la précipitation vers un épisode aigu, particulièrement l'abus de l'alcool et l'usage de cannabis, pour lesquels une prise en charge en addictologie pourra être proposée le cas échéant, ainsi que des rythmes anarchiques ou le manque de sommeil.

En termes de mesures d'hygiène alimentaire, un régime enrichi en nitrates peut être discuté. Un tel régime a montré son intérêt pour ses effets réduisant les risques inflammatoires, notamment sur le cœur et le rein chez des patients âgés bipolaires traités par lithium au long court (75).

Tableau 6. Règles hygiéno-diététiques

Eviction, ou réduction autant que possible des substances toxiques (alcool, cannabis...), orientation en consultation d'addictologie
Eviction si possible de certains traitements médicamenteux (corticoïdes)
Rythmes veille-sommeil les plus réguliers possibles (éviter les nuits blanches, le travail nocturne, les décalages du lever et du coucher trop importants, limiter les voyages avec décalages horaires...)
Orienter ses choix de vie professionnelle et personnelle de façon à limiter les facteurs de stress
Intégrer à sa prise en charge une psychothérapie pour l'amélioration de sa qualité de vie personnelle, professionnelle et familiale, et ou associations de patients (Argos, Unafam...)

Un avantage économique

Le lithium se révèle être un traitement bon marché. Pour un mois de traitement la différence de coût passe d'un rapport de 1 concernant le lithium à 15 pour l'olanzapine, et 60 pour l'acide valproïque

(76). Sans parler des hospitalisations évitées en psychiatrie, ou encore dans les services d'urgence ou de réanimation qui accueillent des patients pour tentatives de suicide chaque jour (77).

6. Des indications supplémentaires à l'étude

Le lithium, un effet anti-suicide

L'espérance de vie dans le TBP est réduite de 10 ans par rapport à la population générale (78), l'une des causes principales étant le suicide, jusqu'à 15 fois plus fréquent que dans la population générale (19).

La population gériatrique est particulièrement impactée par le suicide (77). Les données épidémiologiques du CépiDc en 2010 indiquaient que plus d'un quart des suicides concernait les plus de 65 ans (28%), alors que le ratio suicide abouti sur le nombre de tentative de suicide représente 1 pour 200 dans la tranche des 15-24 ans (2^e pic le plus important avec celui des personnes âgées), il est de 1 pour 4 chez nos aînés, et plus l'âge augmente plus ce ratio tend vers 1, autrement dit les personnes âgées ont recours à des moyens létaux radicaux, dont les 2 principaux sont la pendaison et la précipitation. Les TNCM sont notamment un des facteurs de risque de passage à l'acte suicidaire (79).

Le lithium possède un effet anti-suicide avec 82% de fréquence inférieure observée en étude par rapport à une population non traitée par lithium (20). Cet effet suscite de l'intérêt dans une population gériatrique particulièrement touchée par cette question, avec un risque renforcé lorsqu'un trouble de l'humeur (TBP ou EDC) ou un trouble neuro-dégénératif est diagnostiqué, représentant eux-mêmes des facteurs de risque de suicide (Tableau 7). Bien qu'ils soient de plus en plus étudiés (80), les mécanismes physiopathologiques qui rendent compte de l'effet antisuicide du lithium ne sont pas totalement élucidés. Il est mis en avant que le lithium, en étant efficace sur le TBP, l'est par ce biais sur le suicide d'une part, et d'autre part, cet effet anti-suicide agirait sur la régulation des traits de caractère impulsif et agressif (81), qui sont des dimensions particulièrement impliquées dans les passages à l'acte suicidaire (44). Quoiqu'il en soit, c'est un argument fondamental qui justifie son utilisation en routine dans le traitement des TBP, et qui peut s'envisager sur des passages à l'acte répétés, ou une crise suicidaire sévère, indépendamment d'un TBP (82).

Tableau 7. Facteurs de risque de suicide en population âgée.

L'âge > 75 ans	Retraite
Sexe masculin	Conflits, séparations, abandons
ATCD de TS	
Trouble psychiatrique caractérisé <ul style="list-style-type: none"> • Troubles de l'humeur (TBP, EDC) • trouble anxieux, • psychose addiction, • trouble de la personnalité 	Perte de son intégrité physique/polypathologie somatique <ul style="list-style-type: none"> • cancer, • cardio- vasculaires, • AVC, démence
La perte du conjoint	Douleurs
Handicap fonctionnel	Perte de la sécurité en station debout/sd post-chute
Déménagement (dont EPHAD)	Maltraitance
Date anniversaire	Stress anciens
Précarité financière	

Lithium et Troubles neurocognitifs majeurs

Viellissement normal et pathologique

Le déclin cognitif normal lié à l'âge est associé à une diminution de certaines capacités cognitives, telles que la vitesse de traitement et certaines capacités de mémoire, de langage, visuospatiale et des fonctions exécutives (83). Le tableau 8 illustre l'évolution normale des capacités liées à la mémoire, dont l'atteinte représente un symptôme fondamental du principal TNCM qu'est la maladie d'Alzheimer.

Tableau 8. Evolution normale des capacités mnésiques, d'après (83)

Décline avec l'âge	Reste stable avec l'âge
<p><u>Rappel libre retardé</u> Récupération spontanée d'informations de la mémoire sans indice <i>Exemple</i> Rappel d'une liste d'articles à acheter à l'épicerie sans signal</p>	<p><u>Mémoire de reconnaissance</u> Capacité à récupérer des informations avec un indice <i>Exemple</i> Donner correctement les détails d'une histoire lorsqu'on pose des questions</p>
<p><u>Mémoire source</u> Connaître la source de l'information apprise <i>Exemple</i> Se souvenir si vous avez appris un fait parce que vous l'avez vu à la télévision, lu dans le journal ou entendu d'un ami</p>	<p><u>Mémoire temporelle</u> Mémoire de l'heure correcte ou de la séquence des événements passés <i>Exemple</i> Se souvenir que samedi dernier, vous êtes allé à l'épicerie après avoir déjeuné avec vos amis</p>
<p><u>Mémoire prospective</u> Se souvenir d'effectuer les actions prévues à l'avenir <i>Exemple</i> se souvenir de prendre des médicaments avant d'aller au lit.</p>	<p><u>Mémoire procédurale</u> Mémoire de la façon de faire les choses <i>Exemple</i> Se souvenir de la façon de faire du vélo</p>

Selon l'OMS, la démence est un syndrome dans lequel on observe une dégradation de la mémoire, touchant la mémoire de reconnaissance, temporelle et procédurale (cf Tableau 8), du raisonnement, du comportement et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes, avec des conséquences physiques, psychologiques, sociales et économiques pour les personnes atteintes de la maladie mais aussi pour les personnels en charge des soins, les familles et la société en général.

Santé Publique France, dans un rapport de 2016 à propos de l'évolution des TNCM, estime la prévalence de la démence à 6-8% après 65 ans, et l'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge, variant approximativement de 2,4 pour 1 000 personnes-année (PA) entre 65 et 69 ans à plus de 50 pour 1 000 PA après 85 ans. Le corollaire est que la plupart des personnes âgées ne développeront pas de démence et des mesures de prévention doivent s'appuyer sur des activités reconnues comme étant associées à une fonction cognitive élevée chez les personnes âgées (tableau 9).

Tableau 9. Facteurs et activités associées à une fonction cognitive élevée, d'après (83)

Activités intéressantes sur le plan intellectuel
<ul style="list-style-type: none">• Puzzles, groupes de discussion, lecture, usage de l'ordinateur, jouer au bridge, à des jeux de société, jouer d'un instrument de musique• Carrières qui impliquent une complexité• Niveau de scolarité élevé
Activités physiques
<ul style="list-style-type: none">• L'exercice, en particulier celui qui améliore la santé cardiovasculaire (marche active, course à pied, vélo, natation)• Jardinage• Danse
Engagement social
<ul style="list-style-type: none">• Voyages, événements culturels• Réseau social et familial important

Lithium, intérêt dans le vieillissement pathologique

Les données préliminaires des mécanismes d'action du lithium ont poussé la communauté scientifique à se questionner sur le rôle du lithium dans des maladies neurologiques. Le mécanisme d'excitotoxicité par exemple (responsable de la mort des neurones par aberration de relargage du neurotransmetteur glutamate), dont le lithium est capable de moduler l'issue, pourrait être lié à un grand nombre de maladies neurologiques caractérisées par une dégénérescence neuronale aiguë ou progressive (16), dont par exemple l'ischémie et l'hypoglycémie cérébrales, des traumatismes du système nerveux central, l'épilepsie ou des affections plus chroniques comme la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou le neuro SIDA (16). Le

stress oxydatif, également cible du lithium, est un autre mécanisme identifié comme responsable d'anomalies, et notamment de la protéine Tau, elle-même largement mise en cause dans un bon nombre de maladies neurodégénératives dont la MA et la MP (84).

Les démences, y compris la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, la maladie de Parkinson et la maladie à corps de Lewy, ont un impact significatif sur la santé mondiale en raison du nombre croissant de personnes âgées souffrant de ces maladies (85). Les sous-types de démences partagent plusieurs processus pathologiques, y compris l'accumulation anormale de protéines mal repliées sur elles-mêmes telles que les protéines bêta amyloïde (A β) et Tau dans la maladie d'Alzheimer, la protéine alpha-synucléine dans les maladies de Parkinson et à Corps de Lewy (86). La perte de protéostase, qui participe au processus d'élimination des agrégats protéiques anormaux, est une caractéristique importante au cours du vieillissement (87), ce qui suggère que la diminution de la capacité à replier ou à dégrader les protéines endommagées peut contribuer à l'augmentation de l'incidence de la démence observée avec l'âge (88). Une étude récente a exploré l'utilisation des médicaments modifiant la protéostase pour prévenir ou traiter le déclin cognitif lié à l'âge, dont le lithium, laissant penser notamment que l'association du lithium à la Rapamycine, dont l'effet protéostatique pourrait potentialiser l'effet du lithium, luttant contre le déclin cognitif (89). L'effet le plus important a été observé avec des microdoses de lithium de 300 μ g et une longue durée de traitement de 15 mois, le groupe traité n'ayant pas montré de baisse de performance au MMS, contrairement aux scores plus faibles observés pour le groupe témoin pendant le traitement, avec des différences significatives dès le 3^e mois de traitement, et une augmentation progressive de l'écart au cours du temps (90). La supériorité apparente des doses plus faibles de lithium dans cette indication est encourageante, notamment car limitant les effets potentiels secondaires connus thyroïdiens et rénaux à dose anti-maniaque, l'âge représentant déjà un risque de comorbidité de ces pathologies en soi. D'ailleurs, dans la MA, des essais trop rapides de 10 semaines, n'ont pas permis de mettre en évidence un effet spécifique sur la protéine Tau (91–93), cependant il était intéressant de constater que de faibles doses de lithium associées à des lithiémies basses, soit entre 0,2 et 0,6 mmol/L étaient associées à peu ou pas d'effet secondaire.

Nunes et son équipe montrent que le risque de démence dans une population bipolaire traitée par lithium n'était pas plus important que dans la population générale, contrairement au groupe ne recevant pas de lithium (5% vs 33%, significatif avec $p < 0.001$) (94,95). Ceci a été confirmé par une étude à un niveau macroscopique en constatant le volume augmenté de l'hippocampe dans le groupe de patients bipolaires recevant du lithium comparés à ceux n'en recevant pas, et diminué dans le groupe de patient bipolaire sans lithium comparé au groupe témoin (96), témoignant donc d'une atrophie hippocampique. Or, l'hippocampe est le siège des capacités de la mémoire, fortement impacté dans certaines démences dont la Maladie d'Alzheimer. L'effet neuroprotecteur du lithium est

également mis en évidence devant une meilleure intégrité de la substance blanche chez les personnes âgées atteintes de trouble bipolaire (97).

Il existe des formes frontières entre la bipolarité et la démence fronto-temporale (DFT), qui est l'une des formes les plus courantes de démence à début précoce, avec un chevauchement des symptômes (98) attribué souvent à une cause neurologique et pour lesquelles des traitements thymorégulateurs ne sont, à tort, pas envisagés.

Agitation et agressivité

Le lithium est prometteur par ses effets neuroprotecteurs et préventifs sur la démence, mais également sur les symptômes d'agitation, d'agressivité et de manifestations délirantes qui surviennent fréquemment chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (99,100). Ils sont difficilement supportables pour les patients mais également pour leurs aidants familiaux et les soignants, et conduisent souvent à une institutionnalisation. Ils sont associés à une mortalité accrue et sont très difficiles à prendre en charge efficacement (101). Ces symptômes peuvent parfois être à l'origine d'une maltraitance familiale (102) ou institutionnelle (103–105), bien que les données soient loin d'être exhaustives sur ce dernier point, dont l'atteinte fondamentale du droit à la dignité et la faute professionnelle constituent probablement des freins puissants à la recherche pour la mise en application. Les traitements non pharmacologiques représentent une place essentielle dans la prise en charge des personnes souffrant de TNCM (106,107), mais ces stratégies comportementales ne sont pas toujours suffisantes chez les patients souffrant d'agitation en lien avec des TNCM sévères et un traitement pharmacologique est souvent utilisé en pratique.

Parmi les médicaments psychotropes étudiés dans les TNCM type MA, démence à Corps de Lewy et maladie de Parkinson, les antipsychotiques sont la seule classe qui a constamment démontré une efficacité dans des essais bien menés pour traiter l'agitation et les manifestations délirantes (107).

Ainsi la HAS recommande à propos de la MA et des troubles du comportement perturbateurs, un traitement par rispéridone aux posologies de 0,25 mg à 1 mg par jour, efficace dans le traitement des signes psychotiques, de l'agitation et de l'agressivité. Parmi les molécules les plus étudiées, la clozapine peut être indiquée dans les troubles psychotiques associés à la maladie de Parkinson car elle représente l'antipsychotique le moins pourvoyeur de syndrome extra pyramidal. Elle n'est pas recommandée en première intention dans la MA en particulier du fait du risque de neutropénie. La rispéridone peut favoriser, au même titre que les autres antipsychotiques, des effets extrapyramidaux sévères en cas de démence à corps de Lewy et dans ce cas, en l'absence d'AMM, seule la clozapine pourrait être prescrite en débutant par une posologie très faible de 12,5 mg/j. L'olanzapine a fait également la preuve de son utilité à des posologies de 2,5 à 5 mg. Elle présente moins de risques de syndrome extrapyramidal mais son action sédatrice et le risque de syndrome métabolique doivent être

pris en compte. Les antipsychotiques sont cependant associés à plusieurs effets secondaires, souvent graves, et accentuent le risque de mortalité chez les patients atteints de TNCM.

Une étude en cours (108) vise à évaluer l'efficacité du traitement au lithium pour les symptômes d'agitation ou d'agressivité dont l'évolution est objectivée par le score du domaine d'agitation/agressivité dans l'inventaire neuropsychiatrique, avec ou sans trouble de l'humeur, chez les personnes âgées ayant reçu un diagnostic de Maladie d'Alzheimer (MA).

7. Risques liés au lithium

Des effets indésirables fréquents, une tolérance à considérer

Certains effets indésirables sont fréquents pendant le traitement par le lithium. Ceux-ci incluent des tremblements, se manifestant davantage à l'introduction du traitement et s'estompant généralement avec le temps. Ils sont aussi dits dose-dépendants, signifiant que le risque est plus important avec des doses élevées. S'ils persistent, et ce de façon intolérable, à posologie minimale efficace, ils peuvent être traités avec de faibles doses de bêta-bloquant de type propranolol. Les doses typiques de propranolol pour les tremblements varient de 20 jusqu'à 320 mg chez le sujet jeune, bien que la plupart des patients soient efficacement traités à des doses quotidiennes inférieures à 120 mg. D'autres agents peuvent être envisagés si les bêtabloquants sont inefficaces ou mal tolérés tels que la primidone ou des doses élevées de vitamine B6 (109).

La prise de poids fait partie des effets secondaires les plus répandus et les plus pénibles associés au lithium, responsable bien souvent de l'arrêt du traitement (110). L'augmentation moyenne du poids est de 6 kg après une durée de traitement de 1 an, cependant il est intéressant de noter que la prise de poids n'a été observée que chez les patients qui étaient déjà obèses au début de l'étude. Chez les personnes non obèses, aucune prise de poids de ce type n'a été observée (111).

L'effet le plus gênant ressenti est celui de ne pas avoir toutes ses capacités à penser, ainsi les patients bipolaires citent le dysfonctionnement cognitif, qui se manifeste par une lenteur mentale, comme l'effet secondaire le plus susceptible de précipiter la non-observance du lithium (112).

Les autres effets indésirables fréquents sont nausées, fatigue, augmentation des globules blancs (hyperleucocytose), augmentation de la sensation de soif et des mictions (polyurie).

La dysfonction sexuelle représente enfin un effet secondaire peu documenté mais reconnu par 37% des patients bipolaires euthymiques dans de récentes études (112).

A noter que, concernant le risque de chute requérant une attention particulière en gériatrie du fait de sa fréquence et de ses répercussions, contrairement à d'autres psychotrope tels que les benzodiazépines et les antidépresseurs ISRS, le lithium n'est pas particulièrement incriminé (113).

Intoxication aiguë liée à un surdosage

Le lithium est librement filtré au niveau des glomérules, réabsorbé majoritairement dans le tube proximal (80%) mais aussi en plus petite proportion dans le tube collecteur via le canal sodique (ENaC), situé au niveau de la membrane apicale des cellules principales (10) (cf figure 2). L'élimination du lithium est exclusivement rénale, la lithiémie est directement influencée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) et son degré de réabsorption tubulaire. En cas de diminution du DFG (insuffisance rénale, AINS, IEC) ou de réabsorption tubulaire augmentée (régime pauvre en sel, hypovolémie de toute origine y compris sur prise de diurétiques), le taux sanguin de lithium va augmenter.

Or, comme cela est bien connu le lithium a un indice thérapeutique étroit, classiquement entre 0,8 et 1,2 mmol/l, signifiant que l'espace entre les niveaux thérapeutiques et toxiques est relativement faible. C'est pourquoi la prudence est de mise pour éviter l'intoxication aiguë définie par une lithiémie $\geq 1,5$ mmol / L qui est un objectif important du traitement. Les premiers rapports en 1978 suggéraient des taux de mortalité dus à la toxicité du lithium allant de 9 à 25% (114), ils sont maintenant estimés étant inférieurs 1% (115). Les signes sont des tremblements sévères, une confusion, des vomissements, des douleurs abdominales, une diarrhée, une augmentation anormale des réflexes ostéotendineux, des difficultés à parler, un rythme cardiaque anormal, une hypotension et des convulsions. Le médecin prescripteur ou un service d'urgence doit être consulté immédiatement si de tels symptômes apparaissent.

La prise en charge comprend l'arrêt du lithium, l'administration d'eau (per os ou hydratation NaCl par voie parentérale), l'hémodialyse et la diurèse forcée.

L'intoxication aiguë résulte de situations de déshydratation, soit lié à une fuite d'eau telle que la diarrhée, les vomissements, des sueurs importantes, la fièvre, soit lié à une diminution en sodium, comme un régime sans sel, car le lithium prendra la place du sodium, il sera réabsorbé et donc pas excrété dans les urines.

Les interactions médicamenteuses avec certains médicaments sont une source majeure de risque d'intoxication aiguë (116) car la clairance du lithium, son élimination rénale, est facilement influencée par les médicaments qui modifient la fonction rénale tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA2) et les diurétiques, médicaments classiques des maladies cardiovasculaires, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (117). Il

s'agit cependant d'un risque évitable grâce à une vigilance accrue et systématique des prescripteurs au regard des interactions médicamenteuses.

Effets secondaires

Atteintes rénales chroniques

L'insuffisance rénale aiguë est bien connue mais il existe également des atteintes rénales chroniques. La maladie rénale chronique est définie par un DFG inférieur à 60 ml / min pour 1,73 m² et / ou des lésions rénales pendant trois mois ou plus. Les estimations de la prévalence de l'IRC chez les utilisateurs âgés de lithium varient de 42 à 50%, ce qui ne diffère pas beaucoup des taux de 37,8% observés dans les populations non psychiatriques sans lithium (118). L'imputabilité du lithium sur la diminution du DFG dans une population âgée semble prendre une place croissante au fil du temps notamment lorsque celui-ci passe sous le seuil des 60 ml/min/1,73m². Dans une étude observationnelle de 110 personnes âgées, la part active du lithium sur la diminution de la fonction rénale avant le début du suivi mettait en évidence une diminution moyenne du DFG de 0,85 ml / min / 1,73 m² par an, puis une accélération avec une diminution du DFG de 2,3 ml / min / 1,73 m² (119).

Il existe plusieurs atteintes rénales chroniques, secondaires à la prise prolongée de lithium. Le diabète insipide néphrogénique (DIN) est la plus fréquente, survenant à moyen terme, suivi de la néphrite tubulo-interstitielle chronique, apparaissant à plus long terme. L'hypercalcémie est une autre complication d'un traitement de longue durée d'un traitement par lithium et un syndrome néphrotique ou une acidose tubulaire rénale peuvent être observés mais sont plus rares et cette atteinte reste sans conséquence clinique dans la majorité des cas. Enfin un sur risque de tumeurs rénales a été identifié après de nombreuses années sous lithium.

A l'inverse des risques sur la fonction rénale qui sont exposés ici, des études récentes sur des modèles expérimentaux visant à étudier les atteintes rénales aiguës, dont les atteintes glomérulaires, il a été mis en évidence des effets antiprotéïnuriques, protecteurs et réparateurs du lithium. Ce paradoxe peut être partiellement expliqué par des faibles doses de lithium et une exposition courte à ce traitement. Bien qu'un traitement au long court par lithium avec de fortes doses expose à un risque de néphrotoxicité, de faibles doses à court terme se révéleraient être bénéfiques et amélioreraient les lésions du rein et des podocytes (15). Ces effets seraient directement en lien avec la GSK3β qui agit sur de multiples organes et dont nous avons décrit le rôle anti-apoptotique et réparateur de l'ADN plus haut.

Diabète insipide néphrogénique (DIN)

La prise chronique de lithium est une des causes les plus fréquentes de DIN acquis, se définissant par un volume urinaire > 3 l en 24 heures et concerne jusqu'à 40% des patients traités (120,121). Le DIN se caractérise par l'impossibilité de concentrer les urines en raison d'une résistance à l'ADH ou vasopressine (hormone antidiurétique) et cliniquement par une augmentation des mictions (polyurie) avec augmentation de la soif (polydipsie). Cette complication peut déjà survenir dans les premières semaines de traitement.

Dans le tube collecteur, le lithium bloque l'action d'au moins 2 processus nécessaires à la réabsorption d'eau, et qui s'oppose donc à l'action de l'hormone antidiurétique (ADH), hormone essentielle dans la réabsorption de l'eau par le rein, et permettant ainsi la concentration d'urine (Figure 2). D'abord via la GSK3 que le lithium va inhiber, entraînant la diminution de l'expression de l'aquaporine (AQP2) qui est un canal hydrique qui augmente la perméabilité de l'eau en présence d'ADH. Deuxièmement le lithium provoque la polyurie en empêchant le fonctionnement de l'AMPC, alors que celle-ci a un rôle de second messenger pour l'ADH, en portant le message à la cellule qu'il faut réabsorber de l'eau (112).

Figure 2

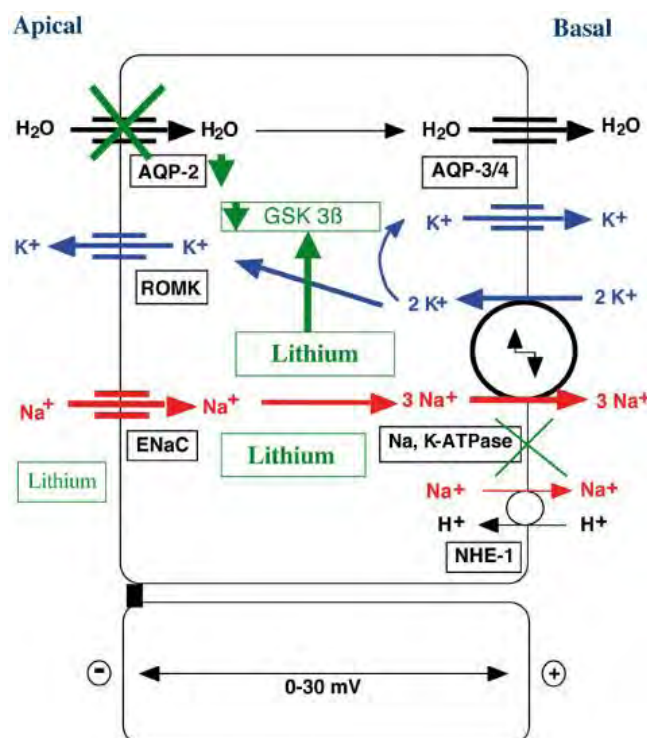
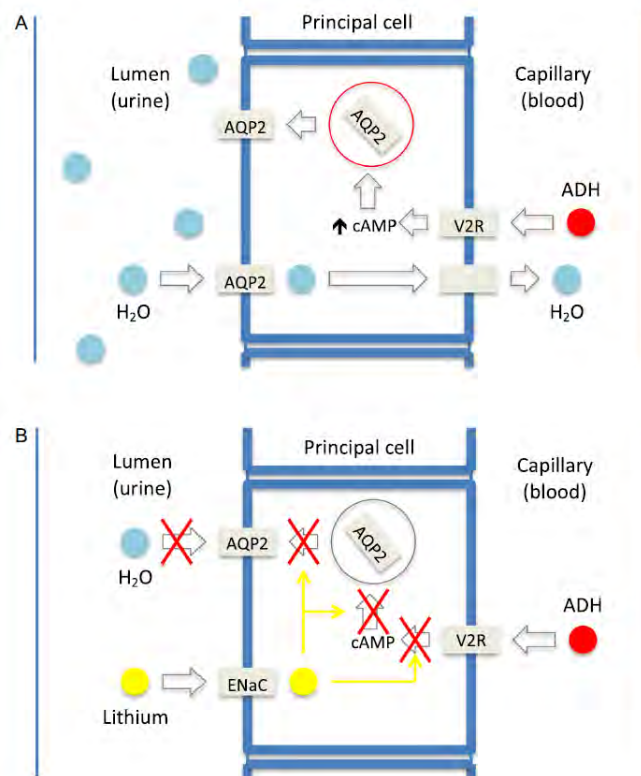


Figure 3 issue de (122)



Le lithium a donc pour effet de réduire la capacité des reins à réabsorber l'eau, à l'origine d'une potentielle hypernatrémie, qui peut être sévère en cas d'apports hydriques insuffisants. Lorsqu'un DIN est diagnostiqué, l'arrêt du lithium doit être envisagé. Il faut toutefois tenir compte du stade de gravité du DIN dans la balance bénéfices-risques à arrêter un traitement psychotrope efficace par lithium.

Après interruption du traitement, le DIN peut persister durant plusieurs mois en raison de l'accumulation intracellulaire de lithium. Par ailleurs, il existe probablement un point de non-retour avec un DIN irréversible malgré l'arrêt des sels de lithium. Le traitement du DIN symptomatique comporte l'amiloride ou des diurétiques thiazidiques, permettant de diminuer la polyurie et les symptômes associés. Cette possibilité de traitement est essentielle lorsque l'arrêt du lithium n'est pas envisageable, mais avec le risque d'entraîner un surdosage en lithium en lien avec une réabsorption importante, ce qui nécessitera une surveillance rapprochée et une adaptation de doses au besoin.

Tableau 10. Guide pratique pour la prévention et la prise en charge d'un DIN et d'un NTI, issu de (122)

Avant de débuter un traitement au lithium, évaluer la fonction rénale

Cibler la plus faible lithiémie efficace

Prévenir le risque d'intoxication en informant le patient sur les situations à risque qui doivent l'amener à consulter son médecin (diarrhée, vomissement, fièvre). L'informer de ne pas modifier ses apports en sel sans surveillance médicale.

Surveiller 1 fois par an de principe et à chaque situation à risque

la lithiémie, la créatininémie, l'urée, le DFG (CKD-EPI), la calcémie, la natrémie, une créatininurie et albuminurie des 24h

Dépister un DIN

- Rechercher des symptômes : polyurie, nycturie (miction nocturne), soif
- Réaliser une créatininurie et albuminurie des 24h si patient symptomatique, ou bien chez les patients asymptomatiques présentant une hypernatrémie

Adresser à un néphrologue en cas de

- Suspicion de DIN
- DFG < 60 ml/min/1,73m²
- Déclin du DFG > 2ml/min/1,73m² par an
- Albuminurie/créatininurie > 3 mg/mmol

Patients porteurs d'un DIN

Reconsidérer le traitement par lithium

Envisager l'utilisation d'un traitement par antidiurétique, avec surveillance accrue de la lithiémie, de la fonction rénale, de la natrémie et de la kaliémie

Patients porteurs d'une NTI

Reconsidérer le traitement par lithium avec switch éventuel vers un autre thymorégulateur

Néphrite tubulo-interstitielle chronique (NTI)

Les lésions histologiques les plus fréquentes se composent d'un infiltrat inflammatoire tubulo-interstitiel associé à une fibrose, une atrophie tubulaire ainsi que des kystes issus des tubules distaux et collecteurs. La fibrose peut déjà apparaître après cinq ans de traitement. La prévalence de la néphrite tubulo-interstitielle chronique croît proportionnellement en fonction de la durée d'exposition au lithium. Elle a été observée chez 4 vs 12% des patients après six et dix-neuf ans de traitement respectivement. La progression de la néphrite tubulo-interstitielle est lente avec une baisse de la fonction rénale de 2,29 ml/min par année dans une étude récente, et la responsabilité du lithium dans le développement d'une NTI représente 0,22% de toutes les causes de NTIC en France (123). La réversibilité de l'atteinte rénale après arrêt du lithium dépend du degré de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic. Une amélioration de la fonction rénale est possible si la clairance de la

créatinine est > 40 ml/min lors de l'interruption du traitement. Par contre, si cette valeur est < 40 ml/min, la récupération n'est souvent que partielle et devient généralement nulle lorsque le DFG est < 25 ml/min (123). En d'autres termes, lorsque la clairance est inférieure à 40 ml/min, l'arrêt du lithium ne permet pas une récupération de la fonction rénale et n'empêche pas la progression de la néphropathie. Un point de non-retour est probablement atteint et le processus de fibrose se poursuit de façon autonome. L'insuffisance rénale terminale liée au lithium touche 1% des patients exposés pendant de nombreuses années (124).

De récentes études se sont intéressées aux anticorps anti-thyroïdiens circulants et il semblerait qu'ils aient une responsabilité potentiellement importante dans la diminution du taux de filtration glomérulaire chez les patients traités au lithium (125) et les auteurs suggèrent l'inclusion des anticorps thyroïdiens dans la liste des facteurs de risque potentiellement associés à l'IRC, avec un dépistage systématique.

Tumeurs glomérulaires

Le lithium favorise des tumeurs rénales solides (126), effet secondaire à long terme dont la découverte est relativement récente et dont les auteurs des études en question, soulignent l'importance d'une surveillance médicale étroite des patients traités au lithium, en particulier de discuter l'aspect systématique des examens complémentaires par scintigraphie rénale pour les kystes et les tumeurs détectées à l'échographie chez les patients présentant une insuffisance rénale progressive (127).

Hyperparathyroïdie et hypercalcémie

Un traitement par lithium peut induire une hypercalcémie, à la fois par des effets précoces et chroniques. Les effets précoces sont potentiellement réversibles et sont le fruit de l'action du lithium sur le récepteur sensible au calcium (CASR) et la voie de la GSK3, avec au final un tableau similaire à celui retrouvé dans les hypercalcémies hypocalciuriques. Un traitement à long terme du lithium entraîne des changements permanents au niveau des glandes parathyroïdes, soit en démasquant une hyperparathyroïdie chez les patients porteurs d'un adénome parathyroïdien, soit en étant à l'origine d'une hyperplasie de la glande, appelée encore hyperparathyroïdie multi glandulaire (128). Une hyperparathyroïdie associée à un traitement par lithium, particulièrement au long cours, est à l'origine d'une augmentation de la morbidité, d'où l'intérêt d'une surveillance régulière. La prévalence de l'hyperparathyroïdie est estimée à 6,3% après plus de dix-neuf ans de traitement (129). Or au niveau rénal, l'hypercalcémie peut se compliquer de lithiases rénales ou de néphrocalcinose. Les recommandations, ne préconisent globalement pas encore de suivi en routine du taux de PTH avec

les patients traités par lithium. Cependant, il semble prudent de mesurer *a minima* la calcémie avant l'instauration du traitement et chaque année en cours de traitement (112).

Dysthyroïdie

Dès les premières études sur le lithium, Schou et ses collaborateurs informaient sur le risque de perturbation du fonctionnement de la thyroïde après avoir observé dans une cohorte des patients traités au lithium développant des goitres (130), ces effets antithyroïdiens du lithium sont désormais bien établis. La prévalence de l'hypothyroïdie induite par le lithium varie de 8 à 19%, et l'hypothyroïdie subclinique (TSH augmentée mais asymptomatique), peut concerner jusqu'à 23% des patients (112). A noter que de nombreux patients atteints de goitre sont euthyroïdiens, donc sans anomalie liée aux hormones thyroïdiennes, la glande hypertrophiée ayant été suffisamment stimulée pour synthétiser et libérer des quantités adéquates d'hormones thyroïdiennes.

Les plus importants facteurs de risque d'hypothyroïdie induite par le lithium sont la présence d'anticorps anti-thyroïdiens, le sexe féminin, l'âge (> 50 ans) et des antécédents familiaux de dysthyroïdie.

Étant donnés les taux importants de dysfonctionnement thyroïdien chez les patients traités au lithium, les paramètres thyroïdiens doivent être vérifiés avant l'instauration du lithium, puis surveillés après 3 à 6 mois au départ, puis tous les 6 à 12 mois. Le test minimal requis à la fois avant et pendant le traitement au lithium est le niveau de la thyroïdostimuline (TSH). La règle clinique la plus importante est que l'hypothyroïdie ne justifie jamais l'arrêt du lithium. Kleiner et ses collaborateurs suggèrent que les valeurs de TSH > 10 mU/L à deux reprises doivent être interprétées comme une insuffisance thyroïdienne naissante, ce qui justifie l'administration de L-thyroxine même si le patient est asymptomatique. Des taux de TSH entre la limite haute et légèrement au-dessus (généralement 4–4,5 et 10 mU/L) doivent être traités si le patient présente une dépression réfractaire ou une lassitude / fatigue. Les taux de TSH entre 4 et 10 mU / L chez les patients asymptomatiques peuvent être surveillés de près sans nécessairement de traitement.

Effets secondaires dermatologiques

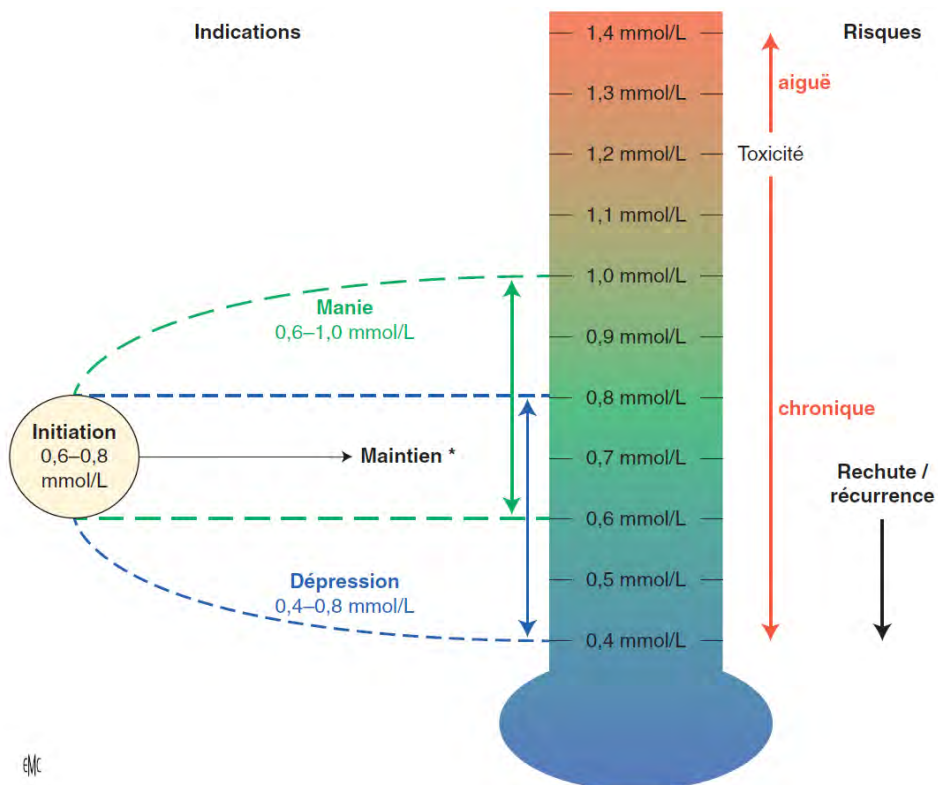
La prévalence exacte des troubles dermatologiques liés au lithium n'est pas connue. Des manifestations d'acné, apparition ou exacerbation, et de psoriasis secondaire au lithium ont été décrits, avec un risque accru chez les hommes. Le psoriasis modéré à sévère constitue une contre-indication relative au lithium, dose-dépendant, dont la première stratégie sera d'envisager de diminuer la dose de lithium. Pour l'acné vulgaire, le traitement classique est généralement suffisant, mais si cela

n'est pas le cas, comme pour le psoriasis, le passage du lithium à un autre thymorégulateur peut être nécessaire (112).

8. Précautions d'emploi

Lithiémies recommandées

Malhi et ses collaborateurs (131) proposent un guide à propos des concentrations plasmatiques de lithium, pour en faciliter l'utilisation, et ainsi prévenir les effets indésirables.



Les changements physiologiques liés à l'âge affectent le devenir des médicaments dans l'organisme, leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie, entraînant des changements dans la distribution, la métabolisation et l'élimination (132). Concernant les TBPA, le groupe d'experts de l'enquête DELPHI est parvenu à un consensus sur la concentration sérique cible de lithium: 0,4 à 0,8 mmol / L pour les personnes âgées de 60 à 79 ans, et 0,4 à 0,7 mmol / L pour les personnes âgées de 80 ans ou plus (22). Le fameux adage « Start low, go slow, but go » s'avère particulièrement pertinent chez les patients âgés, plus sensibles aux effets secondaires, ainsi les doses de lithium doivent être environ 20% inférieures à celles des patients plus jeunes (22). La dose de lithium requise pour atteindre une concentration sérique donnée diminue de trois fois entre l'âge moyen et l'âge avancé (118), dû en

particulier au fait que la fonction rénale est moins performante avec l'âge et donc le lithium moins facilement éliminé (133). Il conviendra d'augmenter prudemment les doses pour une meilleure tolérance, mais de façon sûre en cas de réponse partielle, sans rejeter trop rapidement le lithium qui représente toujours le traitement de choix pour le TBP de la personne âgée (134).

Bilan pré-thérapeutique, surveillance biologique

Il est indispensable de surveiller régulièrement le patient et de le former à l'autosurveillance. Le Tableau 11 ci-après détaille le bilan pré-thérapeutique requis pour l'instauration d'un traitement au lithium et la surveillance nécessaire. Les taux de lithium et la fonction rénale doivent donc être contrôlés tous les 3 mois chez les patients âgés de 65 ans et plus (34).

Tableau 11. Bilan pré-thérapeutique (BPT) et surveillance minimale recommandée pour une population âgée

	BPT	J7	J15	M3	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois
NFS, plaquettes	+		+	+		+
Ionogramme, urée, créatininémie, BU, protéinurie des 24h	+		+	+	+	+
Calcémie	+		+	+		+
Glycémie à jeun, bilan lipidique	+					
ECG (recherche trouble de conduction, Syndrome de Brugada, allongement QTc)	+		+	+		
TSH	+		+	+		+
EEG si antécédents comitiaux	+					
Lithiémie		+	+	+	+	+

Contre-indications

Selon l'HAS (135), les éléments suivants contre-indiquent l'usage du lithium : l'insuffisance rénale en cas d'impossibilité d'exercer une surveillance très stricte et très régulière de la lithiémie et de la fonction rénale, l'insuffisance cardiaque, la Maladie d'Addison, le Syndrome de Brugada ou un antécédent familial de syndrome de Brugada, une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque) pour les comprimés de Téralithe 250mg (spécialité au lithium commercialisée en France).

9. Le paradoxe : un traitement efficace écarté

Malgré les preuves d'efficacité et les recommandations internationales depuis des années, positionnant le lithium comme le traitement de choix des TBP, sa prescription diminue paradoxalement de façon inquiétante. Ainsi il est sous-prescrit dans de nombreux pays dont les Etats-Unis (136), ou encore en Allemagne dont les recommandations allemandes S3 sont établies à partir du

plus haut niveau scientifique. Devant le constat alarmant de cette sous-prescription, ces dernières préconisent vivement qu'en l'absence d'insuffisance rénale avancée, chaque patient atteint de maladie bipolaire doit avoir la possibilité de bénéficier d'une prophylaxie au lithium pendant une période suffisamment longue (137).

Ce phénomène reflète un certain nombre de facteurs qui influencent à la fois les comportements des médecins et ceux des patients.

Une préférence pour les traitements alternatifs

Le lithium est écarté, au profit d'autres thymorégulateurs tels que les antipsychotiques atypiques commercialisés de manière agressive en alternative, et trop souvent également aux dépens d'une prescription d'antidépresseurs en monothérapie, pourtant fortement déconseillés en première intention (138). Les raisons de favoriser les antipsychotiques atypiques par rapport au lithium comprennent le temps plus court d'augmentation de la posologie et l'effet de sédation, un effet secondaire courant des antipsychotiques atypiques qui est souvent bien accueilli lors d'une agitation maniaque. La petite fenêtre thérapeutique étroite du lithium avec la nécessité de contrôles répétés du taux sérique représente le frein majeur à la prescription de lithium, l'index thérapeutique étroit étant corrélé à l'appréhension des effets secondaires (34).

Une pratique clinique pas toujours guidée par les recommandations

Une étude de 2011 s'est penchée sur l'adhésion des psychiatres français aux guidelines concernant leurs pratiques, et a pu mettre en évidence, à propos du traitement des TBP, que la majorité d'entre eux ne s'y réfère pas, et donc ne prescrit pas le lithium en première intention. Le délai d'action rapide des autres molécules, ainsi que leur facilité d'usage et leur bonne tolérance sont les raisons principales de leur utilisation en première intention. Par ailleurs, les facteurs « années d'expérience » et « le secteur d'activité » sont davantage associés au choix de prescription des psychiatres. Ainsi ceux exerçant dans le secteur privé et ceux ayant plus de 10 années d'expérience prescrivent davantage le lithium. Les guidelines sont perçues comme un outil de pratique clinique mais culturellement restent très peu utilisées, les praticiens se fiant davantage à leur propre expérience comme indicateur de choix de traitement (139). Autrement dit, le fait de travailler dans un établissement hospitalier public, qui englobe le pôle universitaire et un certain nombre de service de recherche, favorise l'adhérence aux recommandations, mais également le fait de pouvoir travailler de façon collégiale avec des réunions régulières, et l'habitude plus ancrée de s'appuyer sur les recommandations issues de *Evidence Based Medicine* (EBM), la médecine fondée sur des preuves, qui s'appuie sur des essais cliniques avec des niveaux de preuves différents en fonction du schéma de l'étude.

Divers facteurs influençant la prescription de traitement ont été discutés et étudiés, parmi lesquels l'expérience préalable au traitement, la connaissance et le niveau d'expertise de la maladie, ainsi que les croyances des prescripteurs représentent les facteurs influençant majeurs (140). De nombreux médecins s'inquiètent des effets secondaires et imaginent que la surveillance est fastidieuse (141,142), reflétant une insuffisance de formation des prescripteurs sur l'efficacité du lithium et la surveillance des patients (143).

Un agent moins rentable, des biais marketing favorisant les autres molécules

Les psychiatres sont exposés à des biais de perception du lithium qui est utilisé dans des designs d'études comme mauvais objet comparateur, au profit d'autres médicaments rencontrant une meilleure promotion et dont les études sont largement diffusées, alors même que les études dont le résultat ne met pas en valeur la plus-value d'un autre traitement que le lithium ne sont pas publiées. Pour l'exprimer différemment, il existe un véritable marketing agressif en faveur des traitements alternatifs au lithium et seules les études en faveur d'un traitement alternatif au lithium dont ce dernier représente le comparateur, sont publiées (144).

Considérant que toutes les études récentes ont été financées par l'industrie, il n'y a actuellement aucun intérêt industriel à promouvoir l'utilisation du lithium, en tant que minéral non brevetable (54), avec beaucoup moins de soutien pour la recherche et commercialisation (64).

Par ailleurs le doute, arme puissante de « fabrication de l'ignorance » puisqu'il représente aussi un concept fondamental à la science et son évolution, s'est installé à propos de l'efficacité réelle du lithium dans ses rôles anti maniaque et préventif de rechutes bipolaires, dont les premières études ne répondaient pas aux normes actuelles requises (145). Le doute est aussi probablement lié au fait que le lithium était usité en population générale, notamment en remplacement du sel de table pour certains régimes, dans les années 1948 aux Etats Unis. On comprend avec les données plus actuelles les raisons des intoxications qui sont survenues, jusqu'au décès parfois. Depuis, des études sérieuses menées, ont permis de définir l'index thérapeutique du lithium, zone efficace mais non toxique, très étroit pour le lithium, avec donc le risque de basculer vers la zone de toxicité, en cas de suivi non adéquat. Ce triste épisode historique peut concourir à l'idée persistante que le lithium est un médicament hautement dangereux, et devant des découvertes plus récentes de molécules thymorégulatrices, il peut véhiculer une image de traitement obsolète. Or l'Evidence Based Medicine dit le contraire.

Des patients questionnant le traitement

Le système de croyances d'un patient peut l'empêcher d'adhérer au traitement par peur des effets secondaires, par déni de son trouble ou encore par manque de confiance dans l'efficacité des traitements pharmacologiques à propos de leurs effets bénéfiques. Un cas rapporté montre l'importance de rejoindre le patient dans son système de croyances afin qu'il puisse recevoir l'information objective et bénéficier d'un traitement nécessaire (146). Ainsi ce patient de 21 ans, diagnostiqué bipolaire, était initialement opposant à un traitement du fait d'un déni de ses troubles, et focalisé sur les effets indésirables liés au valproate qui lui était proposé en première intention. L'identification active de certaines croyances du patient, importantes dans l'élaboration de son schéma thérapeutique, a pu lui permettre d'accéder à un traitement avec le produit naturel que représente le lithium, et de rentrer au domicile la semaine suivante, devant un état clinique stabilisé. Ce système de croyances est fondamental car s'il est considéré, cela a une véritable action thérapeutique en étant garant d'une meilleure alliance thérapeutique, elle-même fortement liée à une bonne observance et donc à un gain de chance pour le patient sur le pronostic de sa maladie. Des approches centrées sur le patient et son système de croyances se développent considérablement pour limiter cette problématique de mauvaise observance (147).

En lien avec le paradoxe d'une sous-prescription de lithium, Tondo et ses collaborateurs (109) proposent une autre explication dont la réticence peut se situer du côté des patients par le fait que certains d'entre eux, ainsi que leurs aidants, peuvent penser que le traitement au lithium a un effet «stigmatisant», nourrissant la croyance que c'est un médicament réservé aux patients gravement malades, davantage que d'autres médicaments psychotropes apparemment moins stigmatisants. Ce qui est dommage car cela empêche certains d'accéder à un traitement remplissant les fonctions attendues.

En effet, une étude a cherché à comprendre les attentes et les besoins non satisfaits des patients affectés par un trouble bipolaire ou une schizophrénie, à propos de leur traitement (148). Les facteurs de satisfaction identifiés étaient un traitement le meilleur possible pour la dépression, une prise de poids moindre, qui permettrait une amélioration de leur qualité de vie, une meilleure prévention de la dépression, un risque diminué de troubles du sommeil, d'idée suicidaire, de diabète, de sédation et de raideur musculaire. Bien qu'il ait ses propres limites, le lithium représente le traitement qui répond le mieux aux souhaits des patients (94).

Lors de l'évaluation de la tolérance, trois facteurs sont importants à considérer afin que des effets secondaires ne soient pas imputés trop rapidement au lithium, avec le risque d'un arrêt précoce (112). Tout d'abord, la mauvaise attribution des symptômes physiques aux effets secondaires, ensuite l'effet intrinsèque de la dépression sur la charge des effets secondaires subjectifs pour lesquels il est montré

que les patients bipolaires en phase dépressive soutiennent systématiquement une charge d'effets secondaires plus élevée que les patients, il faut alors envisager un traitement plus agressif de la dépression pour alléger en partie les effets secondaires subjectifs avant d'envisager des changements de dose ou d'ajouter des antidotes. Enfin, le dernier facteur à considérer est l'effet additif de plusieurs médicaments sur les taux d'effets secondaires, dont les ordonnances des patients souffrant de bipolarité contiennent la plupart du temps plusieurs lignes. À titre d'exemple, dans l'étude STEP-BD, la moyenne était de trois médicaments prescrits par ordonnance (149). Dans ces situations, le rôle d'un seul médicament, par exemple le lithium, attribuable à l'effet secondaire ne peut être connu.

Comme dans de nombreuses situations cliniques, l'éducation du patient et de son entourage (proches, équipe soignante) est fondamentale pour assurer un usage sûr du lithium (150).

Par ailleurs le réseau médical et la communication entre les différents intervenants le composant participent à un accompagnement de qualité. Ainsi une liaison efficace entre les services de psychiatrie et le médecin traitant favorise la prise en charge du patient (151), tout comme le dispositif de psychiatrie de liaison, notamment en milieu gériatrique, permet une collaboration entre psychiatres et gériatres dans l'intérêt des patients âgés (152).

Devant la complexité des rapports des utilisateurs, prescripteurs et patients, avec le lithium, parfois leur manque de formation et d'informations, nous terminons cet exercice de thèse en proposant une aide pour une prescription éclairée et adaptée du lithium, permettant une véritable plus-value lorsque celui-ci est indiqué.

10. Guide du bon usage du lithium pour tous

Ce guide du bon usage du lithium s'adresse aux prescripteurs, aux patients et à leurs aidants, il est inspiré de l'article de Tondo et ses collaborateurs préconisant des « Recommandations aux patients traités au lithium et à leurs prescripteurs » (109).

Contexte L'utilisation des sels de lithium repose sur de multiples études scientifiques menées depuis 70 ans, et a permis de diminuer considérablement la mortalité associée à des maladies caractérisées par des périodes de dépression et des périodes d'exaltation de l'humeur plus ou moins invalidante (trouble bipolaire), ou avec uniquement des épisodes de dépression (trouble dépressif caractérisé). Le lithium est le chef de file des traitements régulateurs de l'humeur (thymorégulateur) dont aucun ne guérit complètement les troubles de l'humeur, et bien que l'on puisse se sentir complètement rétabli, un traitement reste nécessaire pour éviter les rechutes. Les thymorégulateurs agissent en réduisant la fréquence, la gravité et la durée des rechutes, permettant d'accéder dignement à une meilleure qualité de vie.

Indications Le lithium est particulièrement efficace, il a l'indication officielle pour prévenir les récurrences d'humeur excitée (phase maniaque ou manie) et réduire le risque de récurrences dépressives. Il représente également un traitement parmi les plus efficaces qui diminuent le risque de suicide. Il peut ralentir le déclin cognitif chez les personnes âgées souffrant de TBP, et agir sur les manifestations comportementales d'agitation et d'agressivité.

Dosage Le lithium est très efficace mais la marge de manœuvre étroite, c'est pourquoi il est important de suivre au maximum la prescription telle qu'elle est rédigée. Cependant, si une dose est oubliée, il ne faut pas doubler la dose suivante. Une seule dose quotidienne est parfois utilisée et plus pratique que des doses fractionnées. Le changement de marque ou de type de sels de lithium utilisés peut nécessiter un réajustement de la posologie sous la supervision de votre médecin. Il existe des formes dites « à libération immédiate » ou LI, et « à libération prolongée » ou LP. Il est fondamental de ne pas écraser ni couper la forme LP, vous perdriez son efficacité, ce qui, en revanche, est possible pour la forme LI.

Concentrations sanguines de lithium La mesure du taux sanguin de lithium est très importante du fait de cette marge de manœuvre étroite. Elle doit être effectuée environ 1 semaine après la première dose, puis une fois par semaine le premier mois, au moins une fois par mois au cours des 3 à 6 mois suivants et tous les 3 à 6 mois par la suite. Les prélèvements sanguins doivent être effectués toujours de la même façon, sans nécessité d'être à jeun, environ 12 h après la dernière dose de la journée sous la forme LP ou avant la prise du matin sous la forme LI, et systématiquement une semaine après tout changement de dose. La posologie prescrite est guidée par les concentrations sanguines de lithium (lithiémie) décidées par votre médecin, généralement entre 0,40 et 0,60 mEq / L, correspondant à des cibles plus faibles que chez l'adulte plus jeune afin de préserver notamment les reins et pour limiter le risque de surdosage car le lithium s'élimine par les reins qui fonctionnent moins efficacement avec l'avancée en âge. Toutefois, si la lithiémie est inférieure à 0,40 mEq/L et que votre état clinique est jugé stable par votre médecin, il n'y a pas toujours nécessité d'augmenter les doses.

Facteurs pouvant modifier les taux sanguins En cas de fièvre supérieure à 38°C, de déshydratation ou de diarrhée, ou lorsqu'un régime pauvre en sel est nécessaire (déconseillé pendant la durée du traitement au lithium), discutez avec votre médecin de la réduction de votre dose quotidienne de lithium ou de son arrêt temporaire. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'est pas recommandée avec le lithium, il est fortement souhaitable de prendre du paracétamol en cas de douleur. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), certains antiarythmiques cardiaques et les diurétiques thiazidiques ou de l'anse, qui représentent des traitements classiques de l'hypertension artérielle (HTA) ne doivent pas être utilisés avec le lithium. Par ailleurs, le lithium doit

être arrêté 48 à 72 h avant une intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie générale. Pour tout éventuel nouveau médicament, il faut discuter avec votre médecin de sa compatibilité avec le lithium.

Surveillance Les taux sanguins de créatinine (pour la fonction rénale), de sodium, de potassium, de calcium, d'hormones thyroïdiennes et parathyroïdiennes doivent être mesurés avant de commencer le traitement et au moins, une ou deux fois par an par la suite.

Effets indésirables S'ils surviennent, c'est le plus souvent au début du traitement et ils s'améliorent généralement avec le temps. Les plus courants sont nausées, sensation de soif, tremblements, fatigue, augmentation de l'appétit, augmentation de la fréquence des mictions, mais également chez les personnes âgées confusion, aggravation de troubles cognitifs préexistants, un équilibre instable (ataxie), des mouvements agités (akathisie), diminution de la fonction rénale, hypothyroïdie, aggravation possible du diabète et gonflement des jambes (œdème) ; dépendant le plus souvent de la posologie, à adapter personnellement à chaque patient. Ils peuvent nécessiter des traitements supplémentaires s'ils perdurent de façon difficilement tolérable, notamment de faibles doses de bêta-bloquant type propranolol en cas de tremblements, ou encore des hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie.

Stratégies globales des effets indésirables D'abord s'armer de patience en restant vigilant, prescrire une dose plus faible quitte à l'augmenter prudemment par la suite, modifier le moment de l'administration des médicaments en le positionnant le soir si les effets secondaires sont gênants la journée ou inversement, passer à une formulation de lithium différente, prescrire un antidote pour des effets secondaires spécifiques, changer de médicament pour un autre stabilisateur de l'humeur.

Avertissement Le lithium ne doit pas être utilisé par les patients qui ont une insuffisance rénale aiguë ou certains troubles rares du rythme cardiaque. Il peut être utilisé avec prudence et sous surveillance médicale étroite en cas d'arythmie cardiaque, d'une fonction rénale réduite, d'un psoriasis, d'une leucémie myéloïde, d'une maladie d'Addison, d'une hypothyroïdie et de certains troubles neurologiques, y compris des anomalies de la posture et des mouvements, tremblements, myasthénie grave et épilepsie.

Intoxication au lithium Les symptômes faisant évoquer un surdosage en lithium incluent tremblements sévères, confusion, vomissements, douleurs abdominales, dysarthrie, arythmie cardiaque (rythme du cœur irrégulier), hypotension et convulsions. Certains symptômes d'intoxication peuvent se manifester de façon rare malgré des lithiémies normales. Si le taux résiduel de lithium est supérieur à 2 mEq/L, une dialyse pourra être nécessaire le temps d'éliminer l'excès de lithium. En cas de suspicion d'intoxication au lithium, il est impératif d'appeler votre médecin ou le

centre 15. Les risques de surdosage restent tout à fait évitables par une prise de sang habituelle et la vérification des interactions en cas d'introduction d'un nouveau médicament

Arrêt d'un traitement au lithium Il se décide nécessairement avec le médecin et doit se faire progressivement selon une décroissance de dose de 20 à 25% toutes les 2 semaines, avec un suivi médical rapproché en parallèle, afin de pouvoir être attentif au moindre symptôme de rechute maniaque ou dépressive, à moins bien sûr qu'un problème d'ordre médical requiert un arrêt rapide.

11. Conclusion

Malgré les nombreuses preuves apportées par la littérature concernant l'efficacité du Lithium dans le traitement de première intention des troubles bipolaires, sa prescription est en baisse constante depuis le début du 21^e siècle. Il est fondamental de rappeler aux psychiatres et d'éduquer les autres prescripteurs, gériatres et médecins généralistes sur les propriétés uniques du lithium et les particularités liées à la surveillance biologique et somatique, car une majorité écrasante des recommandations indiquent toujours le lithium comme le traitement de référence des troubles bipolaires, et de nouvelles indications, en particulier dans le cadre des TNCM en hausse constante, prometteuses sont à l'étude.

En se donnant les moyens d'une connaissance actualisée des recommandations, avec des outils simples mais efficaces au service de la surveillance du lithium, avec une information adaptée au patient et partagée dans une alliance thérapeutique de qualité, et en prenant en considération le réseau des intervenants auprès du patients, proches et référents médicaux, le lithium peut être d'une aide utile au patient dans un objectif de maintenir une qualité de vie la plus acceptable possible, lorsque sa prescription est indiquée.

« Traiter efficacement un patient par lithium en prophylaxie dont la réponse est excellente et soutenue dans le temps représente une expérience extrêmement gratifiante pour un psychiatre » ainsi qu'a pu l'exprimer John Cade en lien avec la description clinique du patient n°1 (cf Annexe).

12. Annexes

Article de John Cade de 1949, ci-après.

SEPTEMBER 3, 1949.

THE MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA.

349

THE MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA

VOL. II.—36TH YEAR.

SYDNEY, SATURDAY, SEPTEMBER 3, 1949.

No. 10.

LITHIUM SALTS IN THE TREATMENT OF PSYCHOTIC EXCITEMENT.

By JOHN F. J. CADE, M.D.,
Senior Medical Officer, Victorian Department
of Mental Hygiene.

LITHIUM SALTS enjoyed their hey-day in the latter half of last century when, commencing with their introduction by Garrod, they were vaunted as curative in gout, and so doubtless in a multitude of other so-called gouty manifestations. This followed the demonstration that lithium urate was the most soluble of the urates. It was shown that if pieces of cartilage with urate deposits were immersed in solutions of sodium, potassium and lithium carbonate, the urate was dissolved first from that piece immersed in the lithium carbonate solution.

As time went on and lithia tablets were consumed on an ever-increasing scale for an ever-increasing range of ailments, the toxic and depressant effects were more and more commonly seen.

Garrod (1859) wrote of lithium carbonate: "When given internally in doses of from one to four grains dissolved in water, two to three times a day, it produces no direct physiological symptom . . . their use does not appear to be attended with any injurious consequences." And certainly, in that dosage, there should never be any toxic symptoms.

But about fifty years later cases are reported "of cardiac depression and even dilatation, as a result of excessive and continued consumption of lithia tablets" (*The Practitioner*, 1907).

"Cardiac depression and even dilatation" was perhaps very vague physiology, but the note of warning was clear, also the statement in Squires's "Companion to the British Pharmacopoeia" that "lithia salts upset the stomach very easily" (*The Practitioner*, 1909).

What with the hypothetical cardiac depression and the actual mental depression, nausea and giddiness, the uselessness of lithium in most of the conditions for which it was prescribed, and the fact that there was other, more efficacious treatment in the only disease in which it had been shown to be of some value, it is not surprising that lithium salts have fallen into desuetude.

Culbreth (1927) says of lithium bromide that it is the most hypnotic of all bromides. The dosage stated there is the relatively enormous one of 10 to 30 grains. It is not stated how often this huge dose might be repeated each day, but one presumes the traditional two to three times. Squires, too, states that "in epilepsy it is the best of all bromides" and gives the dose more conservatively as five to 15 grains.

It is worth noting that the hypnotic action of lithium bromide was thought to be due to the fact that, the atomic weight of lithium being so small, weight for weight, lithium bromide must contain more bromide ion than any other bromide. There is no evidence that the lithium ion was recognized as having a marked sedative action superior in some respects to that of the bromide.

But 15 grains of lithium bromide repeated three times a day would soon lead, not to bromide, but to far more dangerous lithium, intoxication, and it is little wonder that it has never found favour in the treatment of epilepsy. It is a pity, because properly used, lithium salts might well be an important addition to the anti-convulsant armamentarium.

In the course of some investigations by the writer into the toxicity of urea when injected intraperitoneally into

guinea-pigs, it appeared desirable to ascertain whether uric acid enhanced this toxicity. The great difficulty was the insolubility of uric acid in water, so the most soluble urate was chosen—the lithium salt. When an aqueous solution of 8% urea, saturated with lithium urate, was injected, the toxicity was far less than was expected. It looked as if the lithium ion might have been exerting a protective effect. To determine this, more observations were made, lithium carbonate being used instead of lithium urate. An 8% aqueous solution of urea kills five out of ten guinea-pigs when injected intraperitoneally in doses of 1.25 millilitres per ounce of body weight. When 0.5% lithium carbonate in an 8% urea solution was injected in the same dosage, all ten animals survived; and this argued a strong protective function for the lithium ion against the convulsant mode of death caused by toxic doses of urea.

To determine whether lithium salts *per se* had any discernible effects on guinea-pigs, animals were injected intraperitoneally with large doses of 0.5% aqueous solution of lithium carbonate. A noteworthy result was that after a latent period of about two hours the animals, although fully conscious, became extremely lethargic and unresponsive to stimuli for one to two hours before once again becoming normally active and timid.

It may seem a long distance from lethargy in guinea-pigs to the excitement of psychotics, but as these investigations had commenced in an attempt to demonstrate some possibly excreted toxin in the urine of manic patients, the association of ideas is explicable.

It appeared worth while in view of these results to try lithium salts in the treatment of two distinct disorders—firstly mania, in view of their sedative effect; secondly epilepsy, in view of their anti-convulsant action. With the latter, this paper is not concerned.

Henderson and Gillespie (1944) remark, in their historical survey of psychiatry, that the waters of certain wells were considered to have special virtue in the treatment of mental illness, and mention some of the more famous in the British Isles. It is very likely that their supposed efficacy was a real efficacy and directly proportional to the lithium content of the waters.

In the treatment of such a self-limiting disorder as mania, the therapeutic innovator must be more than ordinarily on his guard. Whether this or that treatment is of any value must be carefully assessed from as many angles as possible. With an episodic disorder of this type, the efficacy of a particular treatment may be judged by one or more of the following criteria. The more criteria that are satisfied, the more sure are we that it is a treatment of real and not supposititious value.

1. Improvement must proceed *pari passu* with treatment.
2. Chronic cases are of special value in assessment because in them spontaneous remission is far less likely to occur in a specified short period than in the recent cases.
3. Supporting evidence may be forthcoming from the treatment of non-manic psychotic excitement.
4. The ideal is, of course, the method of controlled observation of a sufficient number of treated and untreated patients. The disadvantage of the ideal is that mania is not so common a psychotic disorder as might be thought and it would take any one observer even in a large mental hospital probably some years to accumulate a large enough series to be statistically significant. But although the first three criteria may be insufficient for formal proof, they are capable of giving strong circumstantial evidence for or against efficacy.

So far ten manic patients have been treated, of whom three suffered from chronic and the remainder from

recurrent mania. In addition, similar treatment was given to six patients with *dementia praecox* and three melancholics.

Case Histories.

CASE I.—W.B., a male, aged fifty-one years, who had been in a state of chronic manic excitement for five years, restless, dirty, destructive, mischievous and interfering, had long been regarded as the most troublesome patient in the ward. His response was highly gratifying. From the start of treatment on March 29, 1948, with lithium citrate he steadily settled down and in three weeks was enjoying the unaccustomed surroundings of the convalescent ward. As he had been ill so long and confined to a "chronic ward", he found normal surroundings and liberty of movement strange at first. Owing to this, as well as to housing difficulties and the necessity of determining a satisfactory maintenance dose, he was kept under observation for two months. He remained perfectly well and left hospital on July 9, 1948, on indefinite leave with instructions to take a maintenance dose of lithium carbonate, five grains twice a day. The carbonate had been substituted for the citrate as he had become intolerant of the latter, complaining of severe nausea. He was soon back working happily at his old job. However, he became more lackadaisical about his medicine and finally ceased taking it. His relatives reported that he had not had any for at least six weeks prior to re-admission on January 30, 1949, and was becoming steadily more irritable and erratic. He ceased work just before Christmas. On re-admission to hospital he was at once started on lithium carbonate, ten grains three times a day, and in a fortnight had again settled down to normal. The dose of carbonate was then reduced to five grains three times a day, and in a further two weeks to five grains twice a day. He is now (February 28, 1949) ready to return to home and work.

CASE II.—E.A., a male, aged forty-six years, had been in a chronic manic state for five years. He commenced taking lithium citrate, 20 grains three times a day, on May 5, 1948. In a fortnight he had settled down, was transferred to the convalescent ward in another week, and a month later, having continued well, was permitted to go on indefinite trial leave whilst taking lithium citrate 10 grains three times a day. This was reduced in one month to 10 grains twice a day, and two months later to 10 grains once a day. Seen on February 13, 1949, he remained well and had been in full employment for three months.

CASE III.—P.B., a male, aged forty years, was suffering from a second attack of mania which had already lasted five months and showed no signs of clearing up. He commenced lithium citrate, 20 grains three times a day, on April 5, 1948, and in a week was sufficiently settled down to go to the convalescent ward. He continued to improve over several weeks and remained well. On January 31, 1949, he reported for follow-up. He continued well and had been in full employment for over three months. He had been on a maintenance dose of five grains of lithium carbonate twice daily. He was advised to continue with five grains once a day.

CASE IV.—T.F., a male, aged sixty-three years, was suffering from chronic mania of two and a quarter years' duration. There was a strong history of alcoholism with some evidence of senile enfeeblement. He was continuously garrulous, restless, irritable and euphoric. He commenced taking lithium citrate, 20 grains three times a day, on June 15, 1948. He forthwith began to quieten down and although citrate had to be discontinued on June 28, 1948, because of nausea and malaise, by June 30, 1948, he was quiet and capable of rational conversation. His euphoria and excitement had quite disappeared only to leave a rather irritable and credulous old man. He recommenced taking lithium citrate, 10 grains three times a day, but in view of constant abdominal discomfort the carbonate, five grains three times a day, was substituted on July 8, 1948. As his discomfort persisted and even when no longer manic he was still a mildly enfeebled, irritable old man, it hardly seemed worth while to persist and treatment was discontinued on August 10, 1948. In a fortnight he had drifted back to his previous manic state.

CASE V.—B.D., a male, aged forty-four years, was suffering from a recurrent manic episode. The present attack had lasted two and a half months and showed no signs of abating. He was restless, noisy, elated, with marked distractibility and flight of ideas. He commenced taking lithium citrate, 20 grains three times a day, on July 30, 1948. By the end of the first week he had shown some improvement. This continued steadily for a further two weeks, by which time he was quite normal. On August 27, 1948, the dose of citrate was reduced to 10 grains three

times a day for one week, with instructions to the patient, an intelligent man, who was then leaving hospital, to take 10 grains twice a day for a further week and then to continue on 10 grains at night indefinitely. He has remained well.

CASE VI.—A.M., a man of sixty years, suffered from manic-depressive insanity associated with alcoholism. His previous attacks had been mainly depressive, but he had had a manic phase lasting five months two years previously. By November 17, 1948, he had been developing a manic phase for a fortnight, steadily worsening until now he was noisy, restless and aggressive. On this date he commenced taking lithium citrate 20 grains three times a day. In a week he was settling down, but at the end of a fortnight the administration of lithium citrate had to be temporarily discontinued as he was showing toxic symptoms—he was asthenic and tremulous, with slurring speech. The toxic symptoms disappeared in four days and citrate administration was resumed with a dose of 10 grains three times a day. By this time he had settled down completely. On February 14, 1949, after lithium citrate administration had been discontinued for seven weeks, he was again becoming unsettled and losing weight. Given lithium citrate 20 grains three times a day, he once again settled down promptly in four days, and at the end of a week when he had put on three pounds in weight the dose was reduced to a maintenance dose of 10 grains once daily.

CASE VII.—M.C., aged forty years, was suffering from recurrent mania. In this episode he had been excited, restless and violent for over two months and was so interfering that he often had to be confined to a single room during the day. On February 7, 1949, he commenced taking lithium citrate 20 grains three times a day. In four days he was distinctly quieter and by February 13, 1949, appeared practically normal. He continued well and on February 20, 1949, the dose of citrate was reduced to 10 grains three times a day. He left hospital on February 27, 1949, with instructions to take 10 grains three times a day for a further week, 10 grains twice a day for a further two weeks, and then 10 grains at night indefinitely.

CASE VIII.—W.M., a man of fifty years, was suffering from an attack of recurrent mania, the first of which he had had at the age of twenty. The present attack had lasted two months and showed no signs of abating. He was garrulous, euphoric, restless and unkempt when he started taking lithium citrate twenty grains three times a day on February 11, 1949. Two days later he was reported to be quieter. By the ninth day he was definitely settling down and the following day commenced work in the garden. By the end of two weeks he was practically normal—quiet, tidy, rational, with insight into his previous condition. This was in marked contrast to his condition a fortnight before when he had to be locked in a single room at night with a regular nocturnal hypnotic and was too restless to eat in the dining room owing to his unsettling effect on the other patients.

CASE IX.—W.S., a powerfully built man of forty-seven years, had suffered from recurrent manic phases since the age of twenty-five years. He last left hospital after a stay of seven months on August 31, 1948, whilst still in a hypomanic state and appears to have remained thus until his condition became worse and he was readmitted to hospital on February 11, 1949, in a state of typical manic excitement. Fortunately, in view of his physique, he is good humoured and never becomes violent. On February 11, 1949, he commenced taking lithium citrate three times a day. He was considerably quieter two days later, was working happily in the kitchen in a few days, and by the ninth day was practically normal. On February 27, 1949, as he was remaining well, the dose of citrate was reduced to 10 grains three times a day. On March 1, 1949, he was complaining of mild malaise and abdominal discomfort and administration of the drug was discontinued for a few days. He recommenced taking lithium citrate 10 grains twice a day on March 4, 1949. An acquaintance who has known the patient for years reports that he has never seen him as normal as at present.

CASE X.—R.T., a man of sixty-one years, presents several points of interest. He has had manic episodes for twenty-eight years, the attacks lasting from three to ten months. He was readmitted to hospital on January 5, 1949, in his usual noisy, elated, restless state with depraved habits. He is so excited in such phases that it is impossible to determine whether or not he is hallucinated or delusional. He commenced taking lithium citrate 20 grains three times a day on January 28, 1949. On February 3, 1949, he was quieter, but mildly toxic—dizzy, unsteady and nauseated. Lithium citrate administration was discontinued, and on February 7, 1949, when the toxic symptoms had disappeared and the patient was becoming grandiose and truculent again, he was

started on lithium carbonate 10 grains three times a day. By February 19, 1949, it was evident that his excitement was abating steadily, but it was also becoming obvious that he was also constantly hallucinated and delusional, muttering to himself as he communicated "by telepathy" with various people. This state continued, that is, an excited delusional state in which the excitement was well controlled by lithium, but the delusional state was quite unaffected. Whether such a case can be regarded as one of true mania is a matter upon which there may well be considerable difference of opinion.

In addition to these ten patients, six patients suffering from *dementia præcox* were treated with lithium citrate, 20 grains three times a day, for from three to four weeks. An important feature was that, although there was no fundamental improvement in any of them, three who were usually restless, noisy and shouting nonsensical abuse, paralleling the patient in Case X, lost their excitement and restlessness and became quiet and amenable for the first time for years. The taking of a nocturnal hypnotic had been a routine and could be discontinued during treatment. They reverted to their previous state upon cessation of lithium medication.

It would be natural to suppose that as lithium salts cause the symptoms of mania to subside, continued dosage might precipitate a depressive episode in predisposed persons. So far there is no evidence of this. Three patients suffering from chronic depressive psychoses were given, for several weeks, lithium citrate in the same dosage as that prescribed for mania patients. There was no improvement, but neither was there any aggravation of the depression.

Dosage, Over-Dosage, Maintenance Dose.

The British Pharmacopœia gives the dose of lithium carbonate as two to five grains and that of lithium citrate as five to ten grains, but such figures convey little information of value in therapeutics in the absence of any information as to how often such a dose may be given in each twenty-four hours, or of the rate of elimination.

Culbreth (1927) is more liberal and gives the dose of lithium carbonate as five to 15 grains and of the citrate as 10 to 30 grains.

In practice one finds that some patients can tolerate lithium citrate 20 grains three times a day for weeks without toxic symptoms, but that a high proportion show toxic symptoms in one to three weeks on such a dose.

It seems advisable to keep the patient on a maximum dose—that is, lithium citrate 20 grains three times a day or lithium carbonate 10 grains three times a day—whilst he continues to improve. Once normal emotional tone is attained the dose is progressively reduced: lithium citrate to 10 grains three times a day for one to two weeks, to 10 grains twice a day for a further one to two weeks, and then a maintenance dose of 10 grains after the evening meal indefinitely. The corresponding doses of lithium carbonate are half those for the citrate. In view of their liability to produce gastric upsets lithium salts are given after meals.

The reason for using two alternative preparations is that the citrate is very soluble and appears to be better absorbed than the carbonate, whereas the carbonate must be put up suspended in mucilage or given in capsules. However, the carbonate has the advantage that it is better tolerated by some patients and appears less liable to produce either gastric disturbances or other toxic symptoms.

The symptoms of over-dosage are referable mainly to the alimentary and nervous systems. Abdominal pain, anorexia, nausea and vomiting occur and occasionally mild diarrhoea. The nervous symptoms are giddiness, tremor, ataxia, slurring speech, myoclonic twitching, asthenia and depression. The patient looks ill—pinched, drawn, grey and cold.

Unless such symptoms are followed by immediate cessation of intake there is little doubt that they can progress to a fatal issue. It is therefore of the utmost importance that when a patient is on maximum doses he should be seen each day and that the nursing staff

should be instructed to look for early symptoms of saturation.

If toxic symptoms develop, they disappear quickly—that is, in two to four days—when the drug is completely withdrawn. Treatment may then be resumed with a smaller dose, or, if it is still desirable to use a maximum dose, by substituting the carbonate for the citrate.

Discussion.

There is no doubt that in mania patients' improvement has closely paralleled treatment and that this criterion has been fulfilled in the chronic and subacute cases just as closely as in the cases of more recent onset. The quietening effect on restless non-manic psychotics is additional strong evidence of the efficacy of lithium salts, especially as such restlessness returned on cessation of treatment.

Lithium salts have no apparent hypnotic effect; the result is purely sedative. The effect on patients with pure psychotic excitement—that is, true manic attacks—is so specific that it inevitably leads to speculation as to the possible etiological significance of a deficiency in the body of lithium ions in the genesis of this disorder.

Lithium may well be an essential trace element. It is widely distributed, has been detected in sea-water and in many spring and river waters, in the ash of many plants, and in animal ash.

Pre-frontal leucotomy has been performed lately on restless and psychopathic mental defectives (Mackay, 1948; Engler, 1948) in an attempt to control their restless impulses and ungovernable tempers. It is likely that lithium medication would be effective in such cases and would be much preferred to leucotomy.

References.

- Culbreth, D. M. R. (1927), "Materia Medica and Pharmacology", Seventh Edition, page 743.
 Engler, M. (1948), "Prefrontal Leucotomy in Mental Defectives", *The Journal of Mental Science*, Volume XCIV, page 844.
 Garrod, A. (1859), "Gout and Rheumatic Gout", page 438.
 Henderson, D. K., and Gillespie, R. D. (1944), "Textbook of Psychiatry", Sixth Edition, page 3.
 Mackay, G. W. (1948), "Leucotomy in the Treatment of Psychopathic Feeble-Minded Patients in a State Mental Institution", *The Journal of Mental Science*, Volume XCIV, page 834.
The Practitioner (1907), Volume I, page 166, quoted in Squires's "Companion to British Pharmacopœia".
The Practitioner (1909), Volume II, page 130, quoted by Squires, *loc. citato*.

ERRATUM

Les titres en lice :

- Lithium, le best-of 1949-2021
- Lithium, la pilule miracle qui passe difficilement
- Lithium, la théorie du complot
- Lithium, bio et adoucissant
- Lithium, source de jouvence éternelle
- La carrière du lithium relancée
- Lithium, pas cher, pas cher
- Lithium, et ça repart
- Lithium pour les nuls de l'estime de soi
- Lithium, un régime efficace pour les hypertrophiés du moi
- Lithium, le viagra de la démence
- Lithium, un p*** de médicament

De la même autrice :

- Chasse, pêche, lithium et traditions
- Revue de la littérature : Kurt Cobain ou une meilleure indication du lithium à ingérer plutôt qu'à chanter dans la prévention du suicide
- Lithium, pour le plein d'énergie, ne gobez pas des piles, parlez-en à votre médecin
- Le lithium condamne fermement les montagnes russes et maintient sa vigilance

Bibliographie

1. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 9 nov 2013;382(9904):1575-86.
2. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2011;68(3):241-51.
3. Keck PE, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord.* janv 2003;73(1-2):163-9.
4. Beaulieu J. Ces médicaments qui ont changé nos vies. Éditions MultiMondes; 2014. 196 p.
5. Johnson FN. The History of Lithium Therapy. Springer; 1984. 229 p.
6. Bech P. The Full Story of Lithium: A Tribute to Mogens Schou (1918–2005). *Psychother Psychosom.* 2006;75(5):265-9.
7. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* févr 1967;16(2):162-72.
8. Blackwell B, Shepherd M. Prophylactic lithium: another therapeutic myth? An examination of the evidence to date. *Lancet Lond Engl.* 4 mai 1968;1(7549):968-71.
9. Angst J, Grof P, Schou M. Lithium. *Lancet Lond Engl.* 31 mai 1969;1(7605):1097.
10. Netgen. Lithium et atteintes rénales chroniques : un sujet toujours d'actualité [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-238/Lithium-et-atteintes-renales-chroniques-un-sujet-toujours-d-actualite>
11. Jones GH, Rong C, Shariq AS, Mishra A, Machado-Vieira R. Intracellular Signaling Cascades in Bipolar Disorder. *Curr Top Behav Neurosci.* 29 août 2020;
12. Jang Y, Lee SH, Lee B, Jung S, Khalid A, Uchida K, et al. TRPM2, a Susceptibility Gene for Bipolar Disorder, Regulates Glycogen Synthase Kinase-3 Activity in the Brain. *J Neurosci.* 26 août 2015;35(34):11811-23.
13. Iwahashi K, Nishizawa D, Narita S, Numajiri M, Murayama O, Yoshihara E, et al. Haplotype Analysis of GSK-3 β Gene Polymorphisms in Bipolar Disorder Lithium Responders and Nonresponders. *Clin Neuropharmacol.* juill 2014;37(4):108-10.
14. Sarrazin S, Poupon C, Teillac A, Mangin J-F, Polosan M, Favre P, et al. Higher in vivo Cortical Intracellular Volume Fraction Associated with Lithium Therapy in Bipolar Disorder: A Multicenter NODDI Study. *Psychother Psychosom.* 2019;88(3):171-6.
15. Gong R, Wang P, Dworkin L. What we need to know about the effect of lithium on the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1 déc 2016;311(6):F1168-71.
16. Hugon J, Vallat JM, Dumas M. Rôle du glutamate et de l'excitotoxicité dans les maladies neurologiques. *Rev Neurol (Paris).* avr 1996;152(4):239-48.
17. Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, Walsh J, Benes FM, Heckers S. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* mars 2004;61(3):300-8.

18. Rizak J, Tan H, Zhu H, Wang J-F. Chronic treatment with the mood-stabilizing drug lithium up-regulates nuclear factor E2-related factor 2 in rat pheochromocytoma PC12 cells in vitro. *Neuroscience*. 3 janv 2014;256:223-9.
19. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 1 janv 2019;242:111-22.
20. Tondo L, Isacsson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs*. 2003;17(7):491-511.
21. Dols A, Kessing LV, Strejilevich SA, Rej S, Tsai S-Y, Gildengers AG, et al. Do current national and international guidelines have specific recommendations for older adults with bipolar disorder? A brief report. *Int J Geriatr Psychiatry*. déc 2016;31(12):1295-300.
22. Shulman KI, Almeida OP, Herrmann N, Schaffer A, Strejilevich SA, Paternoster C, et al. Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report. *Bipolar Disord*. mars 2019;21(2):117-23.
23. Jaulin P. Bipolarité tardive chez le sujet âgé. *Inf Psychiatr*. 2011;Volume 87(8):629-40.
24. Vasudev A, Chaudhari S, Sethi R, Fu R, Sandieson RM, Forester BP. A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Newer Atypical Antipsychotics as Treatments for Bipolar Disorder: Considerations for Use in Older Patients. *Drugs Aging*. oct 2018;35(10):887-95.
25. Vasudev A, Thomas A. « Bipolar disorder » in the elderly: what's in a name? *Maturitas*. juill 2010;66(3):231-5.
26. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv Wash DC*. févr 2009;60(2):147-56.
27. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. juin 2016;30(6):495-553.
28. Depp CA, Jin H, Mohamed S, Kaskow J, Moore DJ, Jeste DV. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? *J Nerv Ment Dis*. nov 2004;192(11):796-9.
29. Yassa R, Nair NP, Iskandar H. Late-onset bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. mars 1988;11(1):117-31.
30. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. juin 2000;58(3):215-21.
31. Bowden CL. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 6:13-9; discussion 20.
32. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 8 oct 2011;378(9799):1306-15.
33. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. févr 2004;161(2):217-22.

34. Volkman C, Bschor T, Köhler S. Lithium Treatment Over the Lifespan in Bipolar Disorders. *Front Psychiatry*. 2020;11:377.
35. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mars 2018;20(2):97-170.
36. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, Vieta E, Young A, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 févr 2017;20(2):121-79.
37. Malhi GS, Outhred T, Morris G, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: bipolar disorder summary. *Med J Aust*. 19 mars 2018;208(5):219-25.
38. Keck PE, Welge JA, Strakowski SM, Arnold LM, McElroy SL. Placebo effect in randomized, controlled maintenance studies of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2000;47(8):756-61.
39. Popovic D, Reinares M, Goikolea JM, Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. mai 2012;22(5):339-46.
40. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. oct 2014;1(5):351-9.
41. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley AE, McShea M, Stack JA, Miller MD, et al. A pilot study of standardized treatment in geriatric bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. avr 2005;13(4):319-23.
42. Young RC, Mulsant BH, Sajatovic M, Gildengers AG, Gyulai L, Al Jurdi RK, et al. Geri-BD: A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Lithium and Divalproex in the Treatment of Mania in Older Patients with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 1 nov 2017;174(11):1086-93.
43. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2008;65(11):1331-5.
44. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 27 juin 2013;346:f3646.
45. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med*. 15 janv 2009;360(3):225-35.
46. Köhler S, Gaus S, Bschor T. The challenge of treatment in bipolar depression: evidence from clinical guidelines, treatment recommendations and complex treatment situations. *Pharmacopsychiatry*. mars 2014;47(2):53-9.
47. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. févr 2010;71(2):150-62.

48. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, Karp JF, Newcomer JW, Anderson SJ, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 12 déc 2015;386(10011):2404-12.
49. Sajatovic M, Coconcea N, Ignacio RV, Blow FC, Hays RW, Cassidy KA, et al. Aripiprazole therapy in 20 older adults with bipolar disorder: a 12-week, open-label trial. *J Clin Psychiatry.* janv 2008;69(1):41-6.
50. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 14 sept 2013;382(9896):951-62.
51. Gaillard A, Gourion D. *Traitement du trouble bipolaire.* Elsevier Masson; 2018.
52. Hui TP, Kandola A, Shen L, Lewis G, Osborn DPJ, Geddes JR, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* août 2019;140(2):94-115.
53. Montlahuc C, Curis E, Grillault Laroche D, Bagoë G, Etain B, Bellivier F, et al. Response to Lithium in Patients with Bipolar Disorder: What are Psychiatrists' Experiences and Practices Compared to Literature Review? *Pharmacopsychiatry.* févr 2019;52(2):70-7.
54. Sani G, Fiorillo A. The use of lithium in mixed states. *CNS Spectr.* août 2020;25(4):449-51.
55. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry.* janv 1997;54(1):37-42.
56. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McIntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* juin 2014;75(6):e578-586.
57. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Suppes T, Altshuler LL, Keck PE, et al. Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry.* juill 2005;162(7):1273-80.
58. Kato M, Adachi N, Kubota Y, Azekawa T, Ueda H, Edagawa K, et al. Clinical features related to rapid cycling and one-year euthymia in bipolar disorder patients: A multicenter treatment survey for bipolar disorder in psychiatric clinics (MUSUBI). *J Psychiatr Res.* déc 2020;131:228-34.
59. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2003;108(1):4-14.
60. Walshaw PD, Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Calimlim B, Sugar CA, et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3). *Bipolar Disord.* nov 2018;20(7):594-603.
61. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath JJ. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 oct 2015;(10):CD003834.
62. Jones RM, Arlidge J, Gillham R, Reagu S, van den Bree M, Taylor PJ. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2011;198(2):93-8.
63. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs.* 2008;22(8):671-92.

64. Undurraga J, Sim K, Tondo L, Gorodischer A, Azua E, Tay KH, et al. Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. févr 2019;33(2):167-76.
65. Buspavanich P, Behr J, Stamm T, Schlattmann P, Bschor T, Richter C, et al. Treatment response of lithium augmentation in geriatric compared to non-geriatric patients with treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 15 mai 2019;251:136-40.
66. Pruckner N, Holthoff-Detto V. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression—a review and clinical approach. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 juin 2017;73(6):661-7.
67. Cooper C, Katona C, Lyketsos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P, et al. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry*. juill 2011;168(7):681-8.
68. Wilkinson D, Holmes C, Woolford J, Stammers S, North J. Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. juill 2002;17(7):619-22.
69. Geduldig ET, Kellner CH. Electroconvulsive Therapy in the Elderly: New Findings in Geriatric Depression. *Curr Psychiatry Rep*. avr 2016;18(4):40.
70. Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, McCall WV, Petrides G, Rudorfer MV, et al. A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry*. 1 nov 2016;173(11):1110-8.
71. McCall WV, Lisanby SH, Rosenquist PB, Dooley M, Husain MM, Knapp RG, et al. Effects of continuation electroconvulsive therapy on quality of life in elderly depressed patients: A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res*. févr 2018;97:65-9.
72. Baethge C, Tondo L, Bratti IM, Bschor T, Bauer M, Viguera AC, et al. Prophylaxis latency and outcome in bipolar disorders. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. août 2003;48(7):449-57.
73. Berghöfer A, Alda M, Adli M, Baethge C, Bauer M, Bschor T, et al. Long-term effectiveness of lithium in bipolar disorder: a multicenter investigation of patients with typical and atypical features. *J Clin Psychiatry*. déc 2008;69(12):1860-8.
74. Reinares M, Sánchez-Moreno J, Fountoulakis KN. Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *J Affect Disord*. mars 2014;156:46-55.
75. Mooney JJ. Letter to the editor: Dietary nitrates may reduce cardiorenal side-effects of lithium therapy in older subjects. *J Psychiatr Res*. juill 2019;114:147-8.
76. Scott J, Etain B, Bellivier F. Can an Integrated Science Approach to Precision Medicine Research Improve Lithium Treatment in Bipolar Disorders? *Front Psychiatry* [Internet]. 21 août 2018 [cité 13 mars 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110814/>
77. InVS. Rapport des hospitalisations pour tentative de suicide en France, pmsi - mco - oscour, INVS 2007-2011-2.pdf [Internet]. 2014 [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_hospitalisations_tentative_suicide_france_pmsi-mco_oscour_2007-2011-2.pdf
78. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Life expectancy in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. août 2015;17(5):543-8.

79. Álvarez Muñoz FJ, Rubio-Aparicio M, Gurillo Muñoz P, García Herrero AM, Sánchez-Meca J, Navarro-Mateu F. Suicide and dementia: Systematic review and meta-analysis. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* déc 2020;13(4):213-27.
80. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence-a narrative review. *Int J Bipolar Disord.* déc 2015;3(1):32.
81. Comai S, Tau M, Pavlovic Z, Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. *J Clin Psychopharmacol.* avr 2012;32(2):237-60.
82. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* 18 janv 2020;22(2):6.
83. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* nov 2013;29(4):737-52.
84. Kwok JBJ, Hallupp M, Loy CT, Chan DKY, Woo J, Mellick GD, et al. GSK3B polymorphisms alter transcription and splicing in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* déc 2005;58(6):829-39.
85. International AD, Wimo A, Ali G-C, Guerchet M, Prince M, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 21 sept 2015 [cité 7 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>
86. Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, Saso L. Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:797-810.
87. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 6 juin 2013;153(6):1194-217.
88. Yerbury JJ, Ooi L, Dillin A, Saunders DN, Hatters DM, Beart PM, et al. Walking the tightrope: proteostasis and neurodegenerative disease. *J Neurochem.* mai 2016;137(4):489-505.
89. Heard DS, Tuttle CSL, Lautenschlager NT, Maier AB. Repurposing Proteostasis-Modifying Drugs to Prevent or Treat Age-Related Dementia: A Systematic Review. *Front Physiol.* 2018;9:1520.
90. Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* janv 2013;10(1):104-7.
91. Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A, et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry.* juin 2009;70(6):922-31.
92. Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* mai 2011;198(5):351-6.
93. Macdonald A, Briggs K, Poppe M, Higgins A, Velayudhan L, Lovestone S. A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* juill 2008;23(7):704-11.
94. Zivanovic O. Lithium: A classic drug-Frequently discussed, but, sadly, seldom prescribed! *Aust N Z J Psychiatry.* sept 2017;51(9):886-96.

95. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* avr 2007;190:359-60.
96. Zung S, Souza-Duran FL, Soeiro-de-Souza MG, Uchida R, Bottino CM, Busatto GF, et al. The influence of lithium on hippocampal volume in elderly bipolar patients: a study using voxel-based morphometry. *Transl Psychiatry.* 28 juin 2016;6(6):e846.
97. Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, et al. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mai 2015;17(3):248-56.
98. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain.* 4 mars 2020;143(6):1632-50.
99. Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, Del Castillo-Castaneda C, Sano M, Marder K, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry.* mars 1997;54(3):257-63.
100. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry.* mai 2000;157(5):708-14.
101. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* oct 2005;62(10):1601-8.
102. Vandeweerd C, Paveza GJ, Walsh M, Corvin J. Physical mistreatment in persons with Alzheimer's disease. *J Aging Res.* 2013;2013:920324.
103. Grelet L. La lutte contre la maltraitance en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes : quelle politique du directeur des soins ? 2005;74.
104. Piña-Escudero SD, Chodos A, Weinstein CA, Allen IE, Ávila-Funes JA, Ritchie C. Subjective cognitive decline and elder mistreatment in Mexican community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* févr 2021;92:104242.
105. Ayalon L, Lev S, Green O, Nevo U. A systematic review and meta-analysis of interventions designed to prevent or stop elder maltreatment. *Age Ageing.* mars 2016;45(2):216-27.
106. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry.* sept 2012;169(9):946-53.
107. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* mai 2009;5(5):245-55.
108. Devanand DP, Strickler JG, Huey ED, Crocco E, Forester BP, Husain MM, et al. Lithium Treatment for Agitation in Alzheimer's disease (Lit-AD): Clinical rationale and study design. *Contemp Clin Trials.* août 2018;71:33-9.
109. Tondo L, Alda M, Bauer M, Bergink V, Grof P, Hajek T, et al. Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *Int J Bipolar Disord.* 22 juill 2019;7(1):16.

110. Gitlin MJ, Cochran SD, Jamison KR. Maintenance lithium treatment: side effects and compliance. *J Clin Psychiatry*. avr 1989;50(4):127-31.
111. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry*. juill 2006;163(7):1199-201.
112. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 17 déc 2016 [cité 14 mars 2021];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5164879/>
113. Laberge S, Crizzle AM. A Literature Review of Psychotropic Medications and Alcohol as Risk Factors for Falls in Community Dwelling Older Adults. *Clin Drug Investig*. févr 2019;39(2):117-39.
114. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q J Med*. avr 1978;47(186):123-44.
115. Ott M, Stegmayr B, Salander Renberg E, Werneke U. Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function - a population-based retrospective cohort study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. oct 2016;30(10):1008-19.
116. Malhi GS, Bell E, Outhred T, Berk M. Lithium therapy and its interactions. *Aust Prescr*. juin 2020;43(3):91-3.
117. Heath LJ, Billups SJ, Gaughan KM, Gardner KN, Dugan D, Botts SR. Risk Factors for Utilization of Acute Care Services for Lithium Toxicity. *Psychiatr Serv Wash DC*. 01 2018;69(6):671-6.
118. Rej S, Elie D, Mucsi I, Looper KJ, Segal M. Chronic kidney disease in lithium-treated older adults: a review of epidemiology, mechanisms, and implications for the treatment of late-life mood disorders. *Drugs Aging*. janv 2015;32(1):31-42.
119. Bocchetta A, Cabras F, Pinna M, Poddighe A, Sardu C, Ardaù R, et al. An observational study of 110 elderly lithium-treated patients followed up for 6 years with particular reference to renal function. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 4 juin 2017 [cité 8 mars 2021];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457744/>
120. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. déc 1999;21(6):449-56.
121. Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract*. févr 1999;12(1):43-7.
122. Schoot TS, Molmans THJ, Grootens KP, Kerckhoffs APM. Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. févr 2020;31:16-32.
123. Presne C, Fakhouri F, Noël L-H, Stengel B, Even C, Kreis H, et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*. août 2003;64(2):585-92.
124. Bendz H, Schön S, Attman P-O, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int*. févr 2010;77(3):219-24.
125. Bocchetta A, Ambrosiani L, Baggiani G, Pisanu C, Chillotti C, Ardaù R, et al. Circulating antithyroid antibodies contribute to the decrease of glomerular filtration rate in lithium-treated patients: a longitudinal study. *Int J Bipolar Disord*. 1 mars 2018;6(1):3.

126. Zaidan M, Stucker F, Stengel B, Vasiliu V, Hummel A, Landais P, et al. Increased risk of solid renal tumors in lithium-treated patients. *Kidney Int.* juill 2014;86(1):184-90.
127. Baldessarini RJ, Tondo L. Are renal tumors associated with lithium treatment? *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 16 avr 2014 [cité 25 mars 2021];2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406981/>
128. Mifsud S, Cilia K, Mifsud EL, Gruppetta M. Lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2 nov 2020;81(11):1-9.
129. Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med.* déc 1996;240(6):357-65.
130. Schou M, Amdisen A, Jensen SE, Olsen T. Occurrence of Goitre during Lithium Treatment. *Br Med J.* 21 sept 1968;3(5620):710-3.
131. Malhi GS, Tanious M, Gershon S. The lithiummeter: a measured approach. *Bipolar Disord.* mai 2011;13(3):219-26.
132. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2004;57(1):6-14.
133. Moore CM, Demopoulos CM, Henry ME, Steingard RJ, Zamvil L, Katic A, et al. Brain-to-Serum Lithium Ratio and Age: An In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Am J Psychiatry.* juill 2002;159(7):1240-2.
134. Shulman KI. Lithium for older adults with bipolar disorder: Should it still be considered a first-line agent? *Drugs Aging.* 1 août 2010;27(8):607-15.
135. HAS. TERALITHE 250 mg, comprimé sécable. 2016;17.
136. Post RM. The New News about Lithium: An Underutilized Treatment in the United States. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* avr 2018;43(5):1174-9.
137. Bschor T, Baethge C, Grunze H, Lewitzka U, Scherk H, Severus E, et al. [German S3 guidelines on bipolar disorders-first update 2019 : What is new in pharmacotherapy?]. *Nervenarzt.* mars 2020;91(3):216-21.
138. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mars 2016;18(2):174-82.
139. Samalin L, Guillaume S, Auclair C, Llorca P-M. Adherence to guidelines by French psychiatrists in their real world of clinical practice. *J Nerv Ment Dis.* avr 2011;199(4):239-43.
140. Jefferson JW. Old versus new medications: how much should be taught? *Acad Psychiatry J Am Assoc Dir Psychiatr Resid Train Assoc Acad Psychiatry.* juin 2005;29(2):162-6.
141. Malhi GS, Berk M. Is the safety of lithium no longer in the balance? *Lancet Lond Engl.* 25 févr 2012;379(9817):690-2.
142. Schou M. Lithium prophylaxis: myths and realities. *Am J Psychiatry.* mai 1989;146(5):573-6.
143. Gershon S, Chengappa KNR, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disord.* juin 2009;11 Suppl 2:34-44.

144. Coryell W. Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar Disord.* juin 2009;11 Suppl 2:77-83.
145. Moncrieff J. Lithium: evidence reconsidered. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* août 1997;171:113-9.
146. Makela EH, Griffith RK. Enhancing treatment of bipolar disorder using the patient's belief system. *Ann Pharmacother.* avr 2003;37(4):543-5.
147. Chakrabarti S. Treatment-adherence in bipolar disorder: A patient-centred approach. *World J Psychiatry.* 22 déc 2016;6(4):399-409.
148. McIntyre RS. Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individuals affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 3:5-11.
149. Goldberg JF, Brooks JO, Kurita K, Hoblyn JC, Ghaemi SN, Perlis RH, et al. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *J Clin Psychiatry.* févr 2009;70(2):155-62.
150. Zolezzi M, Eltorki YH, Almaamoon M, Fathy M, Omar NE. Outcomes of patient education practices to optimize the safe use of lithium: A literature review. *Ment Health Clin.* janv 2018;8(1):41-8.
151. Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, Coldefy M, Le Neindre C, Tournier M, et al. Geographical disparities in prescription practices of lithium and clozapine: a community-based study. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;133(6):470-80.
152. Massot P. Spécificités et rôles de la psychiatrie de liaison en unité de médecine aigüe gériatrique: étude observationnelle chez 172 patients au CHU de Nantes. 2020.

NOM : COHUET

PRENOM : Gaëlle

Titre de Thèse : LITHIUM, TOUJOURS ET DAVANTAGE DIGNE D'INTERET, OU COMMENT EN FAIRE UN ALLIE EN POPULATION AGEE

RESUME

Les troubles bipolaires (TBP) correspondent à un spectre de maladies évoluant de façon épisodique et très hétérogène. Leur diagnostic est celui d'une maladie grave, chronique et invalidante, nécessitant souvent des stratégies de traitement à vie. Les traitements régulateurs de l'humeur, ou thymorégulateurs, représentent le traitement essentiel des TBP, ils permettent de diminuer la fréquence, l'intensité et la durée des épisodes, ainsi que d'améliorer la qualité des intervalles libres et le lithium en reste le chef de file, dans la plupart des recommandations de bonnes pratiques. Cependant, malgré les preuves de son efficacité, étudiée depuis 70 ans, sa prescription diminue paradoxalement de façon inquiétante. Les dernières recherches ont également mis en évidence des effets neuroprotecteurs, et évaluent un effet tempérant l'impulsivité et l'agressivité, thématiques d'intérêt en particulier dans le cadre du déclin cognitif et aux manifestations comportementales associées aux démences dans la population âgée.

MOTS-CLES

LITHIUM, TROUBLE BIPOLAIRE, PERSONNE AGEE, DEMENCE, CROYANCE, PARADOXE, GUIDE