

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 29 octobre 2024

Par Madame KOUDOUSSIA Abdou Soimadou

Introgénie du lithium dans le traitement
des troubles bipolaires et son bon usage

Membres du jury :

Président : Monsieur Dine Thierry, professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de pharmacie de Lille UFR3S et praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Gressier Bernard, professeur de Pharmacologie à la Faculté de pharmacie de Lille UFR3S et praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur : Monsieur Boudaa, Biologiste, praticien hospitalier, au Centre Hospitalier d'Armentières

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie – Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87

Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Praticien Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques



Faculté de pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse -59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A mon jury de Thèse,

A Monsieur Gressier Bernard,

Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer mon sujet de thèse, pour votre implication, votre disponibilité, vos conseils précieux, votre bienveillance, votre rigueur scientifique, et votre soutien constant tout au long de ce travail.

A Monsieur Dine Thierry,

Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de soutenance de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur Boudaa Bouskrine,

Praticien Hospitalier
Biologiste au Centre Hospitalier d'Armentières

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à mon jury de thèse.

A tous mes Professeurs de la Faculté de Pharmacie,

Je vous remercie chaleureusement, pour vos engagements, vos dévouements et la qualité de votre enseignement tout au long de mon parcours académique.

A Madame Bourgois Christine,

Technicienne en Gestion Administrative et de Recherche,
Laboratoire de Pharmacologie et Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille

Je vous remercie de m'avoir aidée dans la mise en forme de cette thèse et pour votre gentillesse.

A mes Maîtres de stage,

J'adresse ma reconnaissance aux Maîtres de stage en pharmacie d'officine, en particulier Madame Véronique Bonte et Monsieur Xavier Cauet, qui m'ont accueillie avec bienveillance et ont su me transmettre leur passion pour le métier de pharmacien. Votre disponibilité, vos conseils pratiques et vos partages d'expérience ont été d'une grande richesse pour moi. Vous m'avez permis de concrétiser les connaissances théoriques acquises, et d'entrer pleinement dans le monde professionnel avec confiance et compétence.

A ma famille,

Ma maman Mariama, mon papa Abdou Soimadou, mon mari Andhum, mon fils Assil, mes frères Abdoul bassur et Abdoul bachir, ma sœur Zenabou, et tous mes oncles et tantes, qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenue inconditionnellement dans les moments de doute. Vos encouragements m'ont donné la force d'aller jusqu'au bout de mes études.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de cette thèse.

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES :

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BDDPDM : Base de données publiques de médicaments

B HCG : **beta** hormone chorionique gonadotrope

CAMH : Centre de toxicomanie et de la santé mentale

CIM : classification internationale des maladies

CYP 3A4 : cytochromes P 3A4

CYP 2D6 : cytochrome 2D6

CYP 1 A2 : cytochrome 1A2

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

CNPM : Collège national de pharmacologie médicale

DFG : débit de filtration glomérulaire

DSM : diagnostic and statistical manual of mental disorders

ECA : epidemiologic catchment area study

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EIM : Effet indésirable médicamenteuse

EUDRAVIGILANCE : base européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation des médicaments

HAS : haute autorité de santé

HRS : Hôpitaux Robert Schuman

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

ICD : international classification of diseases

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NFS : numération formule sanguine

NICE : national institute for health and care Excellence

OMS : organisation mondiale de la santé

RCP : résumé des caractéristiques du produit

TCC : Thérapies comportementales et cognitives des troubles bipolaires

TIPARS : thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

LISTE DES FIGURES

Figure 1: histoire du trouble bipolaire.....	25
Figure 2 : évolution du concept de maladie maniaco-dépressive dans les éditions successives du traité de Kraepelin.....	26
Figure 3 : le spectre des troubles bipolaires.....	27
Figure 4 : trouble bipolaire de type 1.....	30
Figure 5 : trouble bipolaire de type II.....	35
Figure 6 : troubles bipolaires de type III et III ½.....	36
Figure 7 : trouble bipolaire de type IV.....	36
Figure 8 : trouble bipolaire de type V.....	37
Figure 9 : trouble cyclothymique.....	37
Figure 10 : dépression majeure (unipolaire, épisodique).....	38
Figure 11 : différents facteurs interagissant dans la maladie bipolaire.....	41
Figure 12 : arbre décisionnel de prise en charge des troubles bipolaires (Vidal Recos).....	51
Figure 13 : les voies dopaminergiques chez l'homme.....	56
Figure 14 : mécanisme d'action des neuroleptiques.....	57
Figure 15 : mécanisme d'action de l'aripiprazole.....	66
Figure 16 : mécanisme d'action de l'olanzapine.....	66
Figure 17 : mécanisme d'action de la quétiapine.....	66
Figure 18 : mécanisme d'action de la rispéridone.....	67
Figure 19 : mécanisme d'action des dérivés de l'acide valproïque (sur la voie gabaergique).....	72
Figure 20 : voie de signalisation de l'inositol phosphate (InsP), cibles du valproate de sodium (VPA), de la carbamazépine (CBZ), du Lithium (Li+).....	72
Figure 21 : mécanisme d'action de la lamotrigine.....	79
Figure 22 : initiation de traitement par sels de lithium.....	83
Figure 23 : différents niveaux d'action du lithium.....	84
Figure 24 : modulation de la neurotransmission par le lithium.....	85
Figure 25-1: inhibition de la transmission dopaminergique par le lithium.....	85
Figure 26-2 : inhibition de la transmission dopaminergique par le lithium.....	86
Figure 27: régulation de la voie Akt/GSK3 par la dopamine.....	87
Figure 28 : inhibition du récepteur NMDA par le lithium.....	88
Figure 29 : inhibition du récepteur NMDA par le lithium.....	88
Figure 30 : augmentation de la neurotransmission gabaergique par le lithium.....	89
Figure 31 : augmentation de la neurotransmission gabaergique par le lithium.....	89
Figure 32 : certaines cibles neuroprotectrices du lithium.....	90
Figure 33 : inhibition de GSK-3 par le lithium.....	90
Figure 34 : stimulation de la production de facteurs neuroprotecteurs par le lithium.....	91
Figure 35 : mécanisme d'action de la toxicité cérébrale du lithium.....	105
Figure 36 : exemple d'un ECG avec des anomalies lors d'une intoxication chronique aux sels de lithium.....	107
Figure 37: effets du Lithium sur les canaux Ioniques et la réabsorption de l'eau.....	110
Figure 38: estimation de la répartition par âge des patients traités par lithium.....	122

Figure 39 : répartition par âge des patients traités par lithium parmi les déclarations d'effets indésirables	123
Figure 40 : répartition géographique des patients sous lithium	130
Figure 41 : suivi de la lithiémie après instauration du traitement	148
Figure 42 : récapitulatif du suivi thérapeutique sous lithium	151
Figure 43 : Lithium : médicament à marge thérapeutique étroite	153

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : critères diagnostiques trouble bipolaire de type 1.....	30
Tableau 2 : critères diagnostiques trouble bipolaire type II	35
Tableau 3 : pathologies organiques et causes iatrogènes pouvant conduire à un épisode maniaque ou dépressif.....	40
Tableau 4 : consensus sur la stratégie pharmacologique pour les épisodes maniaques	43
Tableau 5 : recommandations internationales pour le traitement des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire	44
Tableau 6 : recommandations internationales pour le traitement des épisodes dépressifs dans le trouble bipolaire	46
Tableau 7 : consensus sur la stratégie pharmacologique pour les épisodes dépressifs.....	48
Tableau 8 : molécules ayant obtenues l'AMM en France dans les épisodes aigus et/ou la prévention des récurrences bipolaires.....	53
Tableau 9 : différents groupes d'antipsychotiques classiques.....	53
Tableau 10 : principales caractéristiques pharmacocinétiques des chefs de files de différents groupes ...	57
Tableau 11 : résumé des principales surveillances cliniques et biologiques sous antipsychotiques classiques	61
Tableau 12 : résumé des principales indications des antipsychotiques atypiques utilisés dans les troubles bipolaires.....	65
Tableau 13 : les principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques atypiques.....	68
Tableau 14 : horaire du dosage et niveau de la lithiémie de contrôle pour le suivi thérapeutique	83
Tableau 15 : Listes exhaustives des effets indésirables des sels de lithium d'après la base de données publique des médicaments	114
Tableau 16 : sévérité des symptômes	115
Tableau 17 : effets cliniques en cas d'intoxication aiguë aux sels de lithium en fonction des principaux organes cibles.....	116
Tableau 18 : effets cliniques en cas d'intoxication chronique aux sels de lithium en fonction des principaux organes cibles	118
Tableau 19 : directives du groupe de travail sur les traitements extracorporels dans le cas d'empoisonnement pour l'hémodialyse dans le cas de toxicité au lithium	121
Tableau 20 : nombre de patients traités par lithium dans Eudravigilance.....	128
Tableau 21 : patients traités par le lithium en fonction de l'origine géographique	129
Tableau 22 : nombre de cas individuels traités par lithium par groupe de rapporteurs	129
Tableau 23: concentrations plasmatiques cibles en lithium recommandées en fonction de la forme pharmaceutique et de l'horaire de prélèvement du dosage	148
Tableau 24 : questionnaires MARS.....	153
Tableau 25 : nombre d'effets secondaires du lithium en fonction de l'âge	161
Tableau 26 : nombre d'effets secondaires du lithium en fonction du sexe	162
Tableau 27 : nombre d'effets secondaires du lithium en fonction de la gravité.....	163
Tableau 28 : nombre d'effets secondaires du lithium en fonction du groupe de rapporteur.....	164
Tableau 29 : nombre d'effets secondaires du lithium en fonction de l'origine géographique.....	165

LISTE DES MATIERES

Introduction.....	22
Partie 1 : Physiopathologie et prise en charge des troubles bipolaires	24
1.1 Les troubles bipolaires.....	25
1.1.1 Historique	25
1.1.2 Définition.....	26
1.1.3 Epidémiologie.....	27
1.1.4 Classification et critères diagnostiques cliniques.....	29
1.2 Physiopathologie	39
1.3 La prise en charge.....	41
1.3.1 Les traitements pharmacologiques des troubles bipolaires.....	53
1.4 Traitement non pharmacologique des troubles bipolaires.....	95
Partie 2 : Iatrogénie du lithium dans les troubles bipolaires	99
2.1 Les effets indésirables du lithium	101
2.1.1 Les principaux effets indésirables du lithium.....	102
2.2 Toxicité du lithium : Surdosage.....	114
2.2.1 L'intoxication aigue.....	116
2.2.2 L'intoxication chronique	117
2.3 Pharmacovigilance.....	121
2.4 Cas cliniques	132
2.4.1 Cas 1 : Toxicité clinique chez une femme de 54 ans	132
2.4.2 Cas 2 : Diabète insipide néphrogénique au cours d'une intoxication aigue au lithium.....	137
2.4.3 Cas 3 : « Encéphalopathie induite par le lithium mimant un tableau de maladie de Creutzfeldt-Jakob ».....	141
2.4.4 Cas 4 « Hyperparathyroïdie chez un patient traité par lithium.....	143
Partie 3 : Prévention de l'iatrogénie du lithium dans le traitement des troubles bipolaires et son bon usage.....	146
3.1 Suivi thérapeutique	147
3.1.1 Bilan sanguin.....	147
3.1.2 Suivi neurologique	148
3.1.3 Suivi de la fonction rénale	148
3.1.4 Suivi cardiaque.....	149
3.1.5 Suivi pondéral	149

3.1.6	Bilan lipidique	149
3.1.7	Suivi de la fonction thyroïdienne	149
3.1.8	Suivi glycémique	150
3.1.9	Suivi particulier : femme en âge de procréer	150
3.2	Le bon usage du lithium dans les troubles bipolaires	151
3.3	Les différents éléments pour le patient traité par sels de lithium	154
3.3.1	Les points clés pour les patients traités par lithium.....	154
3.3.1.a	Ce que doit connaître le patient.....	154
3.3.1.b	Fiche de bon usage pour le patient	157
3.3.1.c	En pratique	159
	Conclusion	160
	Annexes.....	161
	Bibliographie.....	183

Introduction

Les sels de lithium demeurent la référence dans la prise en charge des troubles bipolaires (1).

En effet, les méta-analyses récentes ont démontré une efficacité supérieure aux autres thymorégulateurs notamment sur la réduction du risque suicidaire et de la mortalité globale (2).

Mais les premiers travaux sur le lithium ont révélé son potentiel toxique en même temps qu'on découvrait son efficacité (3).

La toxicité des sels de lithium peut être aiguë corrélée le plus souvent à un surdosage (accidentel ou tentative de suicide) ou chronique survenant au long cours (parfois même à dose thérapeutique) (4). On estime que plus d'un patient sur deux présente des effets indésirables imputables au lithium (5).

Le risque iatrogénique est d'autant plus élevé que les sels de lithium sont des médicaments à marge thérapeutique étroite (6).

D'après l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), entre 2014 et 2022, il a été déclaré 1892 cas d'effets indésirables suspectés d'être liés au carbonate de lithium (7).

Eudravigilance (base européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation des médicaments) rapporte en 2023, 3 284 056 cas d'effets indésirables « sérieux » sur un total de 4 984 133 cas d'effets indésirables suspectés d'être lié aux sels de lithium (8).

En 2022, le rapport définitif sur l'étude IATROSTAT, publié par le réseau français des 31 CRPV (centre régional de pharmacovigilance) estimait à 8,5% le nombre d'hospitalisations à cause d'EIM (effet indésirable médicamenteux). Cette étude prospective montre que dans 16% des cas, ces EIM auraient pu être évitées parce que l'utilisation des médicaments n'était pas conforme au RCP (résumé des caractéristiques du produit) ou aux recommandations des sociétés savantes (9).

C'est dans ce contexte qu'il nous semble intéressant après plus d'un demi-siècle d'utilisation en clinique, de faire d'une part le point sur les effets indésirables du lithium, sa toxicité en clinique

et d'autre part voir comment peut-on prévenir ce risque iatrogène en respectant son bon usage.

Dans une première partie nous allons aborder la physiopathologie des troubles bipolaires et leurs prises en charge. Après un bref rappel historique, nous allons essayer de définir la pathologie bipolaire, rappeler les données épidémiologiques et énoncer la classification et les critères de diagnostic des troubles bipolaires. Ensuite nous verrons les stratégies de prise charge de la maladie, les différents traitements pharmacologiques (sels de lithium et autres thymorégulateurs) qui font consensus actuellement, puis nous évoquerons des traitements non pharmacologiques tels que la psychoéducation, les thérapies comportementales et cognitives, la thérapie des rythmes sociaux, qui ont aussi une place dans la prise en charge de cette pathologie.

Dans une seconde partie nous allons traiter l'iatrogénie des sels de lithium, avec les effets indésirables ainsi que leurs toxicités (aiguë ou chronique). Nous traiterons aussi la pharmacovigilance en s'appuyant sur les données de l'ANSM et d'Eudravigilance. Nous développerons, par rapport à cette iatrogénie, plusieurs cas cliniques.

La troisième partie comprendra la prévention du risque iatrogène à travers le suivi thérapeutique (clinique et biologique), le bon usage du lithium, l'éducation thérapeutique et nous terminerons par une fiche pratique de bon usage pour les patients sous lithium.

Partie 1 : Physiopathologie et prise en charge des troubles bipolaires

1.1 Les troubles bipolaires

1.1.1 Historique

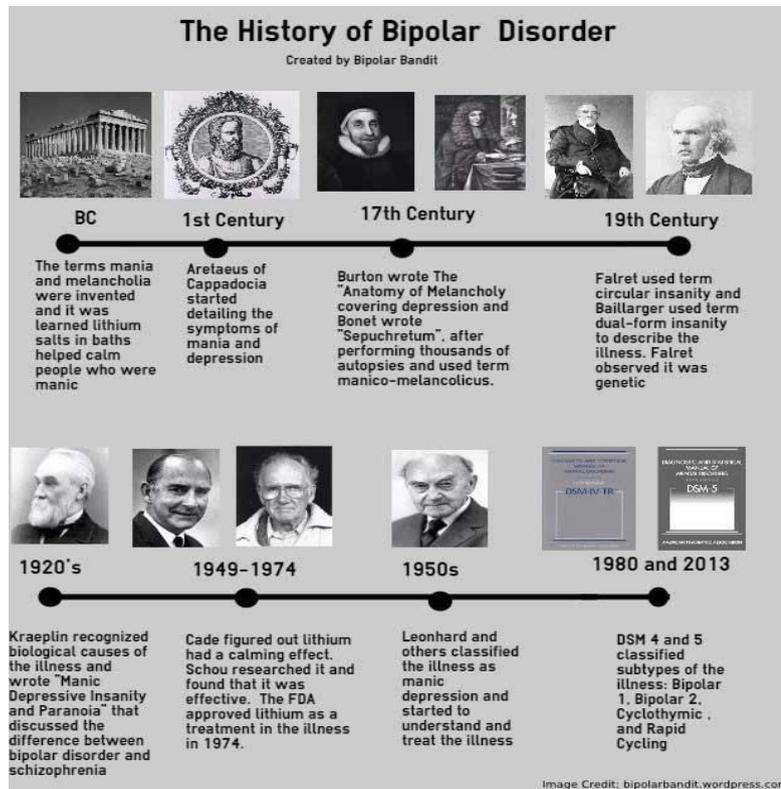
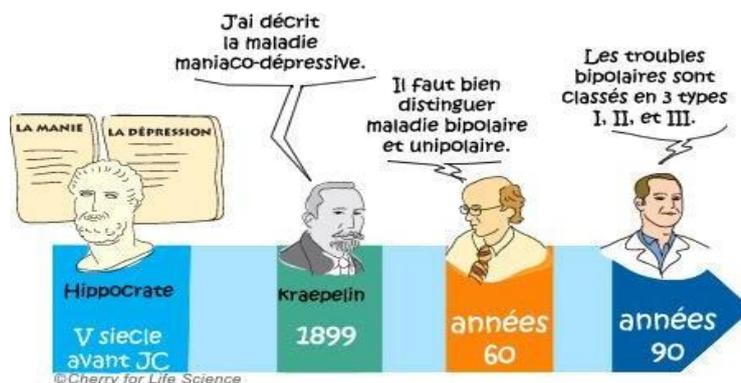


FIGURE 1 : HISTOIRE DU TROUBLE BIPOLAIRE (1)

Considérées comme des catégories nosologiques à part entière, la mélancolie et la manie sont mentionnées dans le corpus hippocratique (10). La psychiatrie va cependant connaître d'importants progrès au XIXe siècle (3). La figure 1 montre l'évolution du concept de la maladie maniacodépressive.

En 1854, Jules Baillarger expose le concept de « folie à double forme » à l'académie de médecine de Paris (10). Jean-Pierre Falret parle de « folie circulaire » dans son ouvrage sorti la même année (3). C'est en 1899 qu'Emile Kraepelin va rassembler la dépression, la manie, et les états mixtes dans une diagnostic unique de la folie maniacodépressive (10).



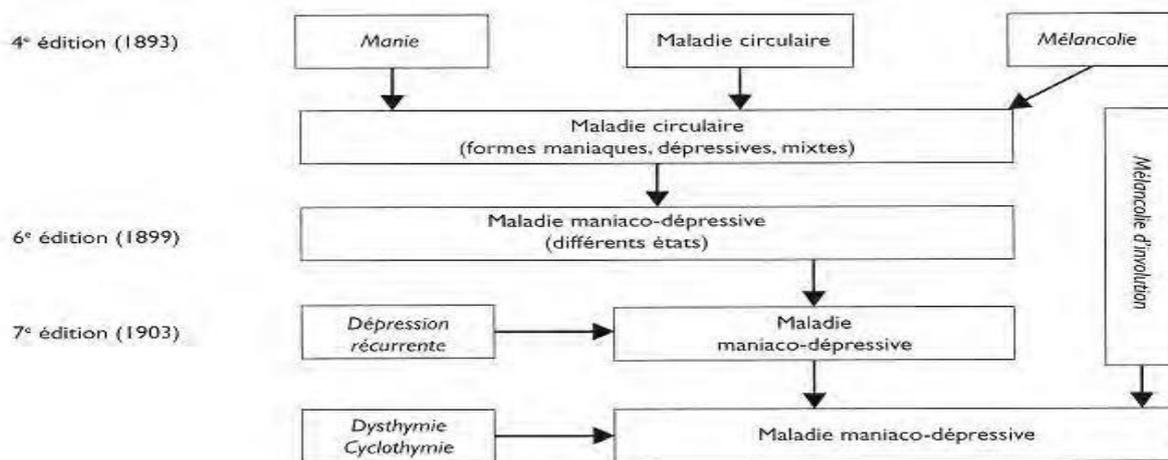


FIGURE 2 : EVOLUTION DU CONCEPT DE MALADIE MANIACO-DEPRESSIVE DANS LES EDITIONS SUCCESSIVES DU TRAITE DE KRAEPELIN (10)

La notion de bipolarité vient de Karl Kleist et sera reprise dans le DSM-III ainsi que dans les éditions suivantes (10).

Les travaux indépendants et simultanés de J. Angst, C. Perris, G. Winokur et P. Clayton vont distinguer les troubles unipolaires des troubles bipolaires en se fondant sur des différences cliniques (10).

En effet, l'entité traditionnelle de la psychose maniaco-dépressive ne correspond pas au « trouble bipolaire » tel que défini actuellement. Cette première comportait également l'entité des dépressions récurrentes qui font désormais partie des troubles unipolaires (11).

Les travaux d'Akistal, en 1983, vont permettre de constituer une nouvelle nosographie, celle du « spectre bipolaire » regroupant des formes cliniques atténuées en intensité et en durée(11).

1.1.2 Définition

On peut définir, d'une manière assez simple, les troubles bipolaires comme étant une succession d'accès maniaques ou dépressifs séparés par des intervalles libres comme l'illustre la figure suivante (12), (13) :

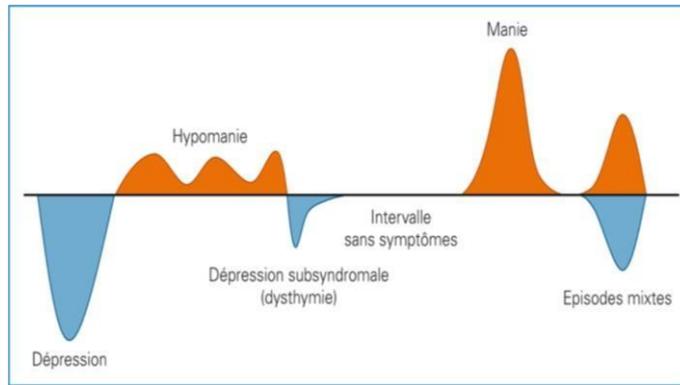


FIGURE 3 : LE SPECTRE DES TROUBLES BIPOLAIRES (13)

Cependant les troubles bipolaires forment un groupe plus complexe de troubles graves et chroniques, classés en fonction de la gravité et de la fréquence des épisodes (14).

Il s'agit d'une pathologie invalidante affectant la santé mentale et associée à une morbi-mortalité importante (15).

En effet, en plus des changements extrêmes d'humeur, on constate un taux de suicides élevés chez les personnes atteintes de troubles bipolaires ainsi que de troubles de sommeil et un dysfonctionnement des traits psychologiques comme l'estime de soi (augmentant pendant l'accès maniaque et diminuant pendant l'accès dépressif) (16).

1.1.3 Epidémiologie

On estime que 1 à 2% de la population générale est touchée par le trouble bipolaire avec une sex-ratio de 1 quel que soit l'origine ethnoculturelle ou le niveau économique et social des sujets atteints (11).

Si l'on prend en compte le « spectre bipolaire » autrement dit les formes atténuées non reconnues par le DSM (diagnostic and statistical manual of mental disorders), ce taux atteint les 3,4% (11).

Selon l'étude américaine ECA (Epidemiologic Catchment Area study), la prévalence du trouble bipolaire de type I est de 0,8%, celui du trouble bipolaire de type II est de 0,5% alors que les formes atténuées représentent 5,1% (11).

La HAS (Haute Autorité de Santé) estime que la prévalence des troubles bipolaires comprises entre 1% et 2,5% en population générale (soit 650 000 à 1 600 000) est largement sous-évaluée

(17)(18).

Cette prévalence tend à augmenter si la maladie bipolaire est présente dans une famille et peut atteindre 10% dans le cas où l'un des parents de premier degré est atteint (11).

C'est un trouble qui touche les sujets jeunes, la maladie débute en moyenne autour de vingt ans (19). Dans 50% des cas, le premier épisode survient avant 18 ans et peut être associé à des troubles psychotiques ou/et des conduites addictives. A noter que le premier épisode survient plus tardivement chez les femmes que chez les hommes (11).

L'incidence est de 0,3 à 3 pour 10 000 par an (20). On estime entre 9,2 et 15,2 pour 100 000, l'incidence du trouble bipolaire chez les hommes tandis que ce taux est entre 7,4 et 32,5 pour 100 000 chez la femme (11).

La prévalence des troubles bipolaires diminuerait avec l'âge (13).

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les troubles bipolaires font partie des 10 maladies les plus handicapantes (21).

Ils sont en effet associés à une diminution du fonctionnement psychosocial et à une perte d'environ 10 à 20 années de vie (14).

L'écart de mortalité entre la population générale et celle atteinte de troubles bipolaires s'explique par un excès de décès causés par les maladies cardiovasculaires, métaboliques et le suicide. Le taux de suicide est estimé entre 15 et 20% (22). On estime qu'entre 25 à 60% des bipolaires tentent au moins une fois de se suicider et que 4 à 19% y parviennent (13).

L'impact économique est par ailleurs, directement ou indirectement considérable (5). En effet, deux études françaises estiment à 2,75 et 5,59 milliards d'euros, le coût lié aux hospitalisations dues aux troubles bipolaires (13). Les coûts directs (consultations, traitements, hospitalisation, hôpital de jour...) ont été estimés à 7 565 € par an et par patient (23).

1.1.4 Classification et critères diagnostiques cliniques

Au cours du XXe siècle, du fait de la multiplication des recherches, de nouvelles classifications internationales (CIM ou ICD, DSM) vont émerger (13). C'est en 1980 que l'appellation « trouble bipolaire » apparaît pour la première fois avec la publication de la troisième édition du Manuel diagnostique statistique de troubles mentaux (DSM-III) (10). Elle réapparaîtra bien plus tard en 1992 dans la dixième révision de la classification internationale des maladies (CIM-10) (10).

De nombreux remaniements vont conduire aux CIM-11 et DSM-5 qui sont les classifications qui prévalent actuellement (10).

La classification internationale des maladies (CIM) est élaborée par l'organisation mondiale de la santé (5). Elle « définit le trouble affectif bipolaire par l'existence de plusieurs épisodes (au moins deux) au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont nettement perturbés tantôt dans le sens maniaque ou hypomaniaque tantôt dans le sens dépressif ou mélancolique avec habituellement une guérison complète entre les épisodes » (24). Les troubles rares et exclusivement maniaques sont aussi classés dans les troubles bipolaires (24).

Quant au « diagnostic statistical manual », il est élaboré par l'association américaine de psychiatrie (5). « Le diagnostic de trouble bipolaire écarte toute pathologie de type schizophrénie ou autres troubles psychotiques » (24).

Un processus diagnostique nécessitant une évaluation clinique détaillée (antécédents familiaux, anamnèses, symptômes masqués ou associés...) permet d'isoler plusieurs formes de la maladie bipolaire (11).

➤ **Le trouble bipolaire de type I**

Il est caractérisé par « l'alternance d'épisodes de manie et d'épisodes dépressifs majeurs ou plus modérés ». Cependant, un seul épisode maniaque avec ou sans antécédent d'épisode dépressif majeur est suffisant pour poser le diagnostic de trouble bipolaire de type 1 (11) (24).

De plus la présence d'un épisode mixte avec un antécédent d'épisode hypomaniaque ou dépressif majeur permet de caractériser le trouble bipolaire de type 1(24).

La figure suivante représente le trouble bipolaire de type I :(13)

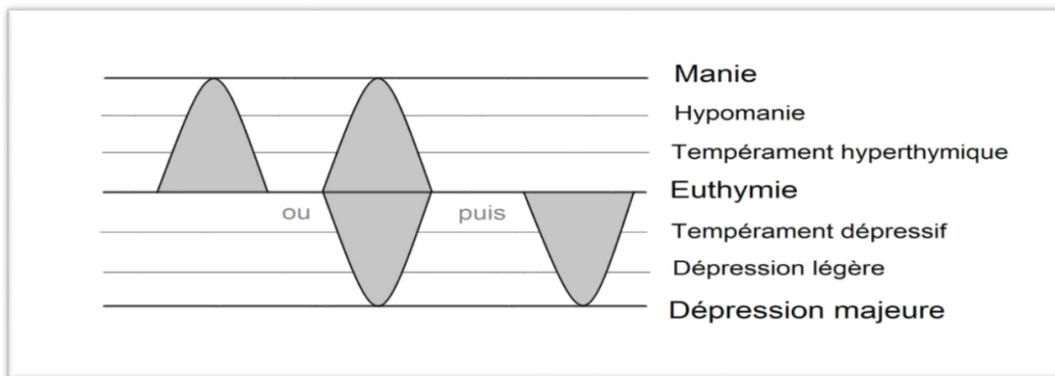


FIGURE 4 : TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE 1 (13)

Selon le DSM-5, les critères diagnostiques de trouble bipolaire de type I sont : (16)

TABLEAU 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE 1 (16)

DSM 5. Critères diagnostiques Trouble bipolaire de type I
A. Les critères (critères A à D de l'épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.
B. L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.
L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.

➤ **Pour l'épisode maniaque**

Les critères diagnostiques d'un épisode maniaque suivant le DSM-V sont : (16)

A : un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but. Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout au long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.

B. Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.

- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

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

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

Les critères A à D constituent un épisode maniaque. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I.

La classification CIM 10 rajoute deux critères : une énergie sexuelle marquée et une perte des inhibitions sociales normales. (5)

➤ **Pour l'épisode hypomaniaque :**

Les critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque suivant le DSM-V sont :(16)

A. Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B. Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité, au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif.

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

C. La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques, l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

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

Les critères A à D constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

La classification CIM 10 rajoute deux critères : une énergie sexuelle marquée et une perte des inhibitions sociales normales comme dans l'épisode maniaque ; mais elle exclut l'augmentation de l'estime de soi et la fuite des idées. (5)

➤ **Pour l'épisode dépressif :**

Les critères diagnostiques de l'épisode dépressif suivant le DSM-V sont : (16)

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) : une humeur dépressive, soit 2) : une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalés par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou épisode dépressif caractérisé). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévère) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

En comparaison, la classification CIM 10 différencie les degrés de l'épisode avec les mêmes critères, l'estime de soi étant distincte de la culpabilité soit 10 au total (le premier critère étant la durée de l'épisode) ». Ainsi on distingue l'épisode léger (4 symptômes sur 10), moyen (6 symptômes sur 10) et sévère (8 symptômes sur 10) (5).

➤ **Le trouble bipolaire de type II**

Il est quant à lui caractérisé par la présence d'au moins un épisode dépressif majeur et d'un ou plusieurs épisodes hypomaniaques (11). Par contre, les épisodes maniaques ou mixtes sont exclus du trouble bipolaire de type II (24).

La figure suivante représente le trouble bipolaire de type II : (13)

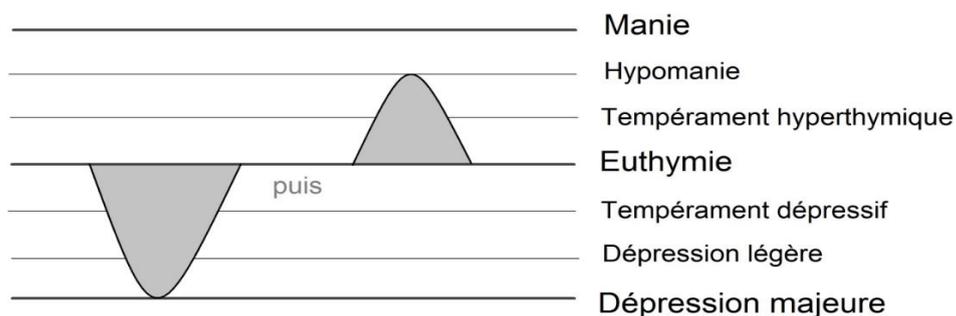


FIGURE 5 : TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE II (13)

Selon le DSM-5 les critères diagnostiques des troubles bipolaires de type II sont : (25)

TABLEAU 2 : CRITERES DIAGNOSTIQUES TROUBLE BIPOLAIRE TYPE II (25)

DSM 5. Critères diagnostiques Trouble bipolaire type II
A. Les critères (A à C, ci-dessous) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque associé à au moins un épisode dépressif.
B. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.
C. L'occurrence d'un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.
Les symptômes de dépression ou le caractère imprévisible provoqué par l'alternance fréquente des périodes de dépression et des périodes d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une détérioration des activités sociales, du fonctionnement professionnel, ou dans d'autres domaines importants de fonctionnement.

➤ **Le trouble bipolaire de type III**

Il ne fait pas l'objet de consensus et n'est pas répertorié dans les classifications internationales (11). Il est caractérisé par la récurrence d'épisodes dépressifs majeurs avec des antécédents familiaux de manie ou d'états maniaque ou hypomaniaque induits par des antidépresseurs (11).

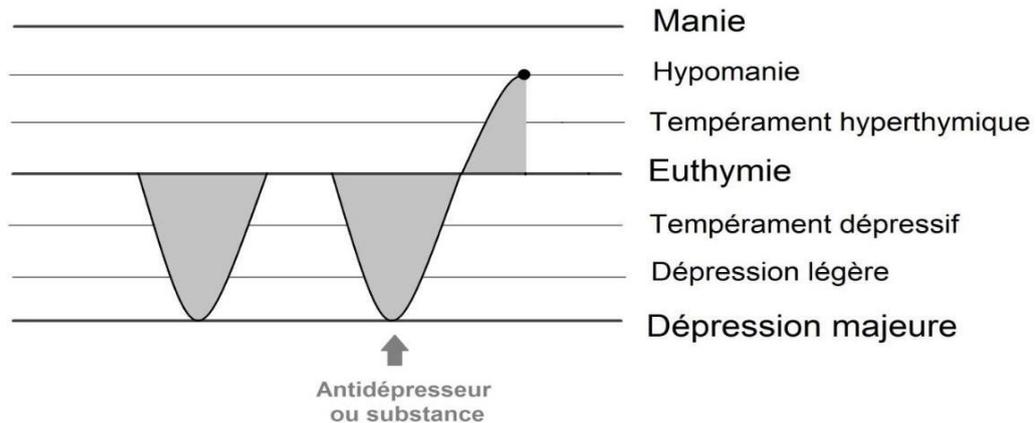


FIGURE 6 : TROUBLES BIPOLAIRES DE TYPE III ET III ½ (5)

➤ **Le trouble bipolaire de type IV**

Les patients présentent un tempérament hyperthymique auquel s'ajoutent des épisodes dépressifs majeurs. (5)

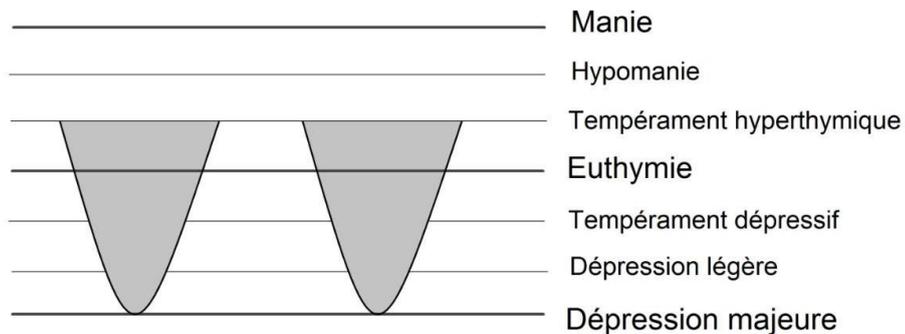


FIGURE 7 : TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE IV (5).

➤ **Le trouble bipolaire de type V**

Il s'agit d'un état mixte oscillant entre une hypomanie et une dépression majeure. (5)

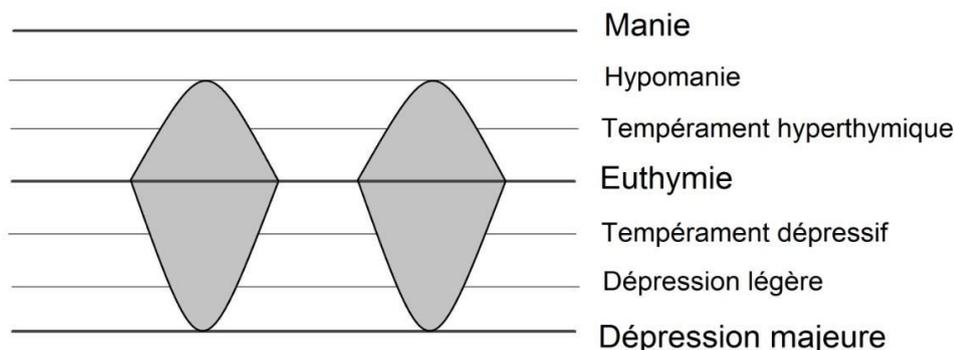


FIGURE 8 : TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE V (5)

➤ **Les autres**

Le spectre bipolaire regroupe par ailleurs, le trouble cyclothymique, les tempéraments cyclothymiques, les hyperthymiques, les irritables et autres (11). Le trouble unipolaire est aussi classé dans le spectre bipolaire ainsi que le trouble schizoaffectif (11).

- Le trouble cyclothymique :

Il est caractérisé par l'existence pendant au moins deux ans de nombreuses périodes pendant lesquelles des symptômes hypomaniaques sont présents ainsi que d'autres périodes pendant lesquelles des symptômes dépressifs sont présents sans pour autant que le diagnostic d'épisode dépressif majeur ne soit posé (24).

On peut représenter le trouble cyclothymique suivant le schéma suivant : (5)

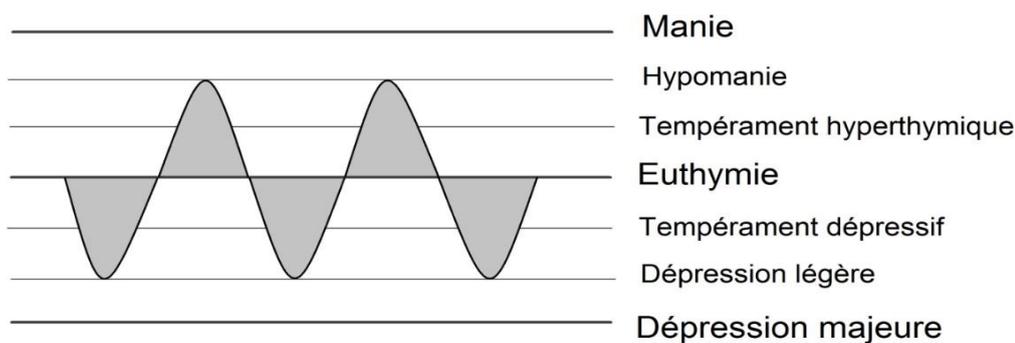


FIGURE 9 : TROUBLE CYCLOTHYMIQUE (5).

En outre, pour poser le diagnostic de trouble cyclothymique, le sujet ne doit pas connaître de période de plus de deux mois consécutifs sans les symptômes.

De plus il ne doit survenir aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte au cours de ses deux premières années (24).

- **Le trouble bipolaire non spécifié :**

Il s'agit de :

- trouble à cycle rapide alternant sur quelques jours de symptômes maniaques et dépressifs(24).
- épisode hypomaniaque récurrent sans symptômes dépressifs (24).
- épisode maniaque ou mixte surajouté à un trouble délirant, à une schizophrénie résiduelle ou à un trouble psychotique non spécifié (24).

Parmi les facteurs de risque on peut citer entre autres le sexe féminin, un niveau social élevé, la prise d'antidépresseur(13).

- **Trouble unipolaire :**

On peut aussi l'appeler « dépression récurrente ». En effet, il est caractérisé par au moins deux épisodes dépressifs majeurs successifs.

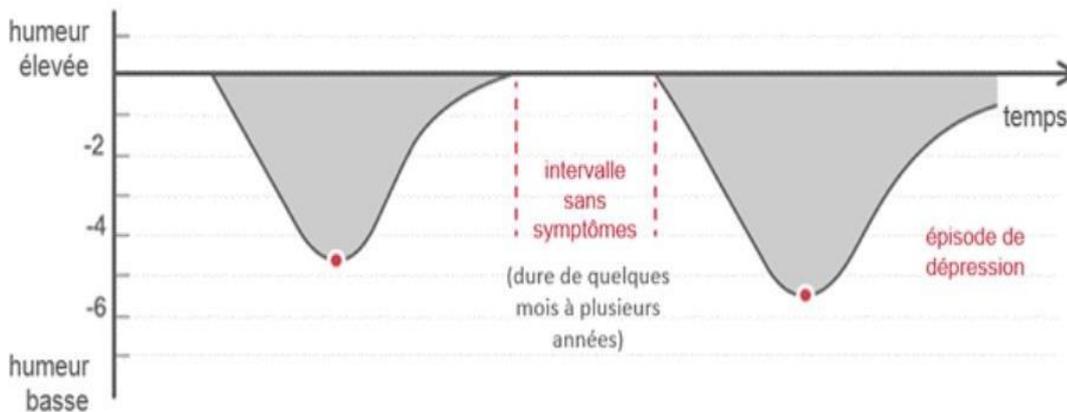


FIGURE 10 : DEPRESSION MAJEUR (UNIPOLAIRE, EPISODIQUE) (26).

1.2 Physiopathologie

L'étiologie de la maladie bipolaire est mal connue. Le trouble bipolaire résulte d'interactions entre facteurs constitutionnels (génétique, neurochimique, endocrinologique) et environnementaux (11).

Pour ce qui est du cadre familial, l'agrégation familiale de la maladie bipolaire est établie (11).

Les données disponibles, suggèrent que les troubles affectifs, sont polygéniques (11).

En effet, certaines régions chromosomiques du chromosome 13, le gène G72 en particulier, ont été identifiées susceptibles d'être impliquées dans le trouble bipolaire (11).

On peut dire que les recherches en génétique ont mis en évidence une vulnérabilité génétique plutôt que des gènes impliqués (27).

Les recherches neurochimiques, tendent vers **l'hypothèse monoaminergique** pour expliquer la maladie bipolaire. Des recherches d'anomalies ont été effectuées au niveau de la biosynthèse des catécholamines, leur libération, la recapture, le catabolisme et leur élimination, ainsi que les récepteurs présynaptiques et les récepteurs post-synaptiques des neuromédiateurs monoaminergiques (11).

Il y aurait donc une dysrégulation de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. **Ainsi une baisse de ces catécholamines serait responsable entre autres des symptômes négatifs de la dépression bipolaire** (tristesse, anxiété, trouble du sommeil, manque de motivation, de plaisir et de concentration). Et inversement lors de **la phase maniaque il y aurait une augmentation de ces catécholamines qui serait responsable des symptômes positifs des troubles bipolaires** (sentiment d'euphorie, énergie débordante, plaisir accru) (13).

D'autres hypothèses neurobiologiques impliqueraient l'acétylcholine, le GABA, certains ions et récepteurs membranaires (11).

Cependant malgré les données et hypothèses sur les voies monoaminergiques, aucune anomalie biologique ne constitue en elle-même une base étiopathologique de la maladie bipolaire (11).

Au niveau neuroendocrinologique, les systèmes hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et hypothalamo-hypophysaire- thyroïdien semblent être impliqués (11).

En ce qui concerne le cadre environnemental, des facteurs prédisposants et précipitants ont été identifiés (11).

Par ailleurs, certains facteurs somatiques, toxiques et iatrogènes peuvent déclencher des épisodes maniaques ou dépressifs et peuvent contribuer à entretenir la maladie (11).

Le tableau suivant présente les pathologies organiques pouvant conduire à un épisode maniaque ou dépressif :

TABEAU 3 : : PATHOLOGIES ORGANIQUES ET CAUSES IATROGENES POUVANT CONDUIRE A UN EPISODE MANIAQUE OU DEPRESSIF (11).

Neurologiques	Tumeurs cérébrales, lésions vasculaires, traumatismes crâniens (notamment hémisphère droit), sclérose en plaques (lien possible avec les troubles bipolaires)
Endocriniens	Hyper/hypothyroïdie, hyper/hypoparathyroïdie, trouble de l'axe hypothalamo-surrénalien (syndrome de Cushing, rarement maladie d'Addison)
Infectieuses	Encéphalopathie virale ou parasitaire, notamment secondaire à une immunodépression de type VIH
Métabolique	Hémodialyse, complication post-opératoire
Générale	Cancer, collagénose, lupus érythémateux disséminé (LED)
Iatrogènes	Antidépresseurs (particulièrement tricycliques), corticoïdes, anticholinergiques chez le sujet âgé, agents sympathomimétiques, composés d'amphétamines, certains antipaludéens, L-DOPA, bromocriptine, éphédrine, théophylline, cimétidine, réserpine
toxique	Cocaïne, LSD, amphétamine, alcool (controversé)

prévenir les complications notamment les récives et les récurrences à moyen et long termes (29). D'après Gaillard A et al, cette prise en charge implique :

- La mise en place et le maintien d'une compliance thérapeutique solide afin que le patient accepte sa maladie et comprenne la nécessité d'un traitement au long cours assurant ainsi l'observance et l'adhésion au traitement.
- D'informer le patient du diagnostic, expliquer sa maladie, exposer les bases du traitement et leurs effets indésirables. La prise en charge des effets indésirables est d'ailleurs une des priorités. La surveillance biologique est en outre primordiale dû au fait que le lithium est un médicament à index thérapeutique étroit.
- L'éducation thérapeutique du patient et de la famille en insistant sur le fait que l'arrêt du traitement entraîne une rechute souvent plus grave.
- Expliquer la nécessité d'une bonne hygiène de vie, notamment la régularité dans le cycle veille-sommeil, éviter l'hyperactivité, la sur stimulation en période d'hypomanie.
- Informer sur les facteurs déclenchants : jet-lag, nuit blanche, prise de stupéfiants, abus d'alcool, stress majeur, prise de corticoïdes, interruption du traitement.
- Impliquer la famille si cela est possible
- Évaluer et préserver le bon fonctionnement social et professionnel.
- Évaluer la consommation d'alcool et de substances stupéfiantes. La comorbidité addictive étant fréquente, cela aggrave le trouble bipolaire et augmente le risque de suicide.
- Évaluer et traiter les comorbidités psychiatriques (troubles anxieux, TDAH)
- Prévenir la sur morbidité cardio-vasculaire, dépister le syndrome métabolique (surveillance du poids)
- Accompagner les femmes en âge de procréer (informer que le post-partum présente un risque élevé de rechute). La grossesse doit être envisagée en période de stabilité thymique.
- Proposer des mesures d'accompagnement psychosocial (si l'impact fonctionnel est majeur, une reconnaissance de handicap est possible auprès de la maison départementale des personnes handicapées).
- La protection des biens peut être envisagée (29).

Un traitement thymorégulateur va permettre de réduire la fréquence, la durée, l'intensité de l'épisode thymique et d'améliorer la qualité des intervalles libres (29).

- **Concernant la prise en charge médicamenteuse des états maniaques :**

L'état maniaque étant une urgence thérapeutique, une hospitalisation peut s'avérer nécessaire parfois sous contrainte surtout si le patient n'est pas conciliant. (30), (10), (12). Le consensus actuel propose d'instaurer un traitement thymorégulateur dès le premier épisode étant donné que dans une majorité des cas, cela évolue vers un trouble bipolaire (29). On note aussi la nécessité d'arrêter les antidépresseurs pendant la phase maniaque à cause du risque de virage maniaque (10),(12). La haute autorité de santé (HAS) recommande en première intention les sels lithium et le valproate de sodium sous conditions pour ce dernier médicament. En seconde intention, on retrouve différents antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine) (10),(12).

Le tableau suivant résume le consensus pour le traitement des épisodes maniaques : (31)

TABLEAU 4 : CONSENSUS SUR LA STRATEGIE PHARMACOLOGIQUE POUR LES EPISODES MANIAQUES (31).

	Épisode maniaque dans le trouble bipolaire de type I	Épisode hypomaniaque dans le trouble bipolaire II	Épisode maniaque chez les personnes âgées
Li + AAP	1 ^{er}	1 ^{er}	2 ^{ème}
Li seulement	1 ^{er}	1 ^{er}	2 ^{ème}
VAP + AAP	1 ^{er}	2 ^{ème}	2 ^{ème}
Li + VAP	2 ^{ème}	2 ^{ème}	Pas de consensus
Li + LTG	2 ^{ème}	Pas de consensus	2 ^{ème}
VAP uniquement	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}
VAP + LTG	3 ^{ème}	3 ^{ème}	3 ^{ème}

LGT + AAP	2 ^{ème}	Pas de consensus	Pas de consensus
LGT uniquement	3 ^{ème}	3 ^{ème}	3 ^{ème}
CBZ uniquement	Pas de consensus	Pas de consensus	Pas de consensus
OLZ uniquement	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}
ARP uniquement	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}
QTP uniquement	Pas de consensus	2 ^{ème}	2 ^{ème}
RIS uniquement	Pas de consensus	Pas de consensus	2 ^{ème}

Abréviations : AAP, antipsychotique atypique ; ARP, aripiprazole ; CBZ, carbamazépine ; Li, lithium ; LTG, lamotrigine ; OLZ, olanzapine ; QTP, quétiapine ; RIS, rispéridone ; VAP, acide valproïque.

1^{er} : 1^{er} intention, 2^{ème} : 2^{ème} intention, 3^{ème} : 3^{ème} : 3^{ème} intention.

Bien qu'une monothérapie soit possible (consensus relatif), les récentes données sont en faveur de l'association de plusieurs molécules synergiques. (10), (29).

En pratique clinique l'utilisation des associations thérapeutiques est une pratique courante et qui prime largement sur la monothérapie (10).

Une bithérapie est envisageable après 4 à 6 semaines de traitement sans résultat probant, en particulier dans les manies sévères. (10), (12).

Il est donc possible d'associer en cas d'échec soit les sels de lithium et le valproate de sodium, soit les sels de lithium ou le valproate de sodium et un antipsychotique atypique.

Le tableau suivant compare les recommandations internationales RANZCP et CANMAT-ISBD pour le traitement des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire : (32)

TABLEAU 5 : RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES POUR LE TRAITEMENT DES EPISODES MANIAQUES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE (32).

RANZCP		CANMAT-ISBD
option 1	aripiprazole ou rispéridone ou quétiapine ou lithium ou valproate de sodium	par ordre de préférence : lithium, quétiapine, aripiprazole, rispéridone
option 2	Combinaison des traitements de l'option 1	Quétiapine, lithium ou Aripiprazole + divalproex* ou rispéridone
option 3	Carbamazépine ou halopéridol ou olanzapine	Olanzapine ou carbamazépine ou olanzapine + lithium ou halopéridol
option 4	lithium + olanzapine ou olanzapine + valproate de sodium ou lithium + valproate de sodium	

NB : divalproex, ce terme « divalproex » comprend valproate de sodium, valpromide, acide valproïque pour les recommandations de la CANMAT-ISBD

Le tableau suivant compare les recommandations internationales RANZCP et CANMAT-ISBD pour le traitement des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire : (32)

TABLEAU 6 : RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES POUR LE TRAITEMENT DES EPISODES DEPRESSIFS DANS LETROUBLE BIPOLAIRE (32).

RANZCP		CANMAT-ISBD
option 1	par ordre de préférence : lithium ou lamotrigine ou valproate* ou quétiapine	par ordre de préférence : quétiapine ou lithium ou divalproex* ou lithium ou lamotrigine (la lamotrigine peut être utilisée en adjuvant)
option 2	bithérapie : SH + SH ou AP2G + SH ou SH + ATD ou AP2G + ATD	Divalproex* ou Cariprazine ou Olanzapine + fluoxétine (Les IRSS et le bupropion peuvent être utilisés en adjuvant)
option 3	trithérapie : SH + SH + ATD ou SH + AP2G + ATD	
option 4	carbamazépine ou olanzapine	

Abréviations : SH : Stabilisateur de l'humeur ; AP2G : antipsychotique de 2e génération ; ATD : antidépresseur

Les combinaisons de sels de lithium ou valproate de sodium avec un antipsychotique atypique semble avoir une efficacité supérieure aux autres combinaisons testées dans la littérature internationale (10).

Le profil de tolérance et les effets secondaires des molécules déterminent les combinaisons thérapeutiques et les prescriptions (10). Pour les états mixtes, une recommandation moins consensuelle considère les sels de lithium moins efficaces et préconise l'acide valproïque, la carbamazépine et certains antipsychotiques atypiques (10).

- **Concernant la prise en charge des états mixtes :**

La prise en charge des états mixtes fait moins consensus, elle repose sur deux recommandations. La première recommandation considère l'utilisation du valproate de sodium, la carbamazépine et certains antipsychotiques atypiques comme plus efficace que les sels de lithium.

La seconde recommandation, recommandation professionnelle du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) préconise d'éviter l'utilisation d'un antidépresseur (comme indiqué dans d'autres recommandations) sans proposer une molécule de choix ni distinguer le traitement de l'état mixte de celui de l'état maniaque (10).

- **Concernant la prise en charge de la dépression bipolaire :**

Les dépressions bipolaires répondent moins aux traitements et sont donc difficiles à traiter (10). En première intention on associe les sels de lithium ou le valproate de sodium à un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (12).

En France seule la quétiapine a obtenu l'AMM dans prise en charge de la dépression bipolaire. En cas d'échec, après 4 à 6 semaines de traitement, soit on remplace l'antidépresseur par un autre soit on utilise la lamotrigine en monothérapie soit on combine un sel de lithium et le valproate de sodium (12). En cas de nouvel échec, on peut recourir à la carbamazépine pour les formes modérées ou à l'électroconvulsivothérapie(12).

Le tableau suivant regroupe les différentes stratégies pharmacologiques pour les épisodes dépressifs : (31)

TABLEAU 7 : CONSENSUS SUR LA STRATEGIE PHARMACOLOGIQUE POUR LES EPISODES DEPRESSIFS (31)

	Épisode dépressif dans le trouble bipolaire I	Épisode dépressif dans le trouble bipolaire II	Épisode dépressif chez la personne âgée	Épisode dépressif à caractéristiques mixtes dans le trouble bipolaire I	Épisode dépressif à caractéristiques mixtes dans le trouble bipolaire II
Li + AAP	1 ^{er}	2 ^{ème}	2 ^{ème}	1 ^{er}	2 ^{ème}
Li seulement	1 ^{er}	1 ^{er}	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}
VAP + AAP	Pas de consensus	2 ^{ème}	Pas de consensus	2 ^{ème}	2 ^{ème}
VAP uniquement	2 ^{ème}	Pas de consensus	2 ^{ème}	2 ^{ème}	Pas De consensus
LTG + AAP	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}
LTG uniquement	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}	Pas de consensus	Pas De consensus

CBZ uniquement	3 ^{ème}	3 ^{ème}	3 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}
OLZ uniquement	2 ^{ème}				
ARP uniquement	Pas de consensus	2 ^{ème}	Pas de consensus	2 ^{ème}	Pas de consensus
QTP uniquement	2 ^{ème}				
RIS uniquement	Pas de consensus	3 ^{ème}	3 ^{ème}	2 ^{ème}	3 ^{ème}
Li + VAP	2 ^{ème}	Pas de consensus	2 ^{ème}	2 ^{ème}	2 ^{ème}
Li + LTG	2 ^{ème}	2 ^{ème}	Pas de consensus	2 ^{ème}	2 ^{ème}
VAP + LTG	Pas de consensus	Pas de consensus	3 ^{ème}	Pas de Consensus	Pas de consensus

Abréviations : AAP, antipsychotique atypique ; ARP, aripiprazole ; CBZ, carbamazépine ; Li, lithium ; LTG, lamotrigine ; OLZ, olanzapine ; QTP, quétiapine ; RIS, rispéridone ; VAP, acide valproïque.

1^{er} : 1^{er} intention, 2^{ème} : 2^{ème} intention, 3^{ème} : 3^{ème} : 3^{ème} intention.

Dans tous les cas, une prise en charge précoce ainsi que la notion de staging (classification par stade d'une maladie évolutive) sont les deux aspects fondamentaux autour desquels s'articulent les stratégies thérapeutiques (29).

La prise en charge initiale a pour but d'orienter et d'assurer la sécurité du patient et de son entourage. (23)

Lorsqu'on arrive à obtenir un traitement efficace et que le patient est stabilisé, on le maintient à vie. (29)

La figure suivante illustre les stratégies thérapeutiques dans les troubles bipolaires : (25)

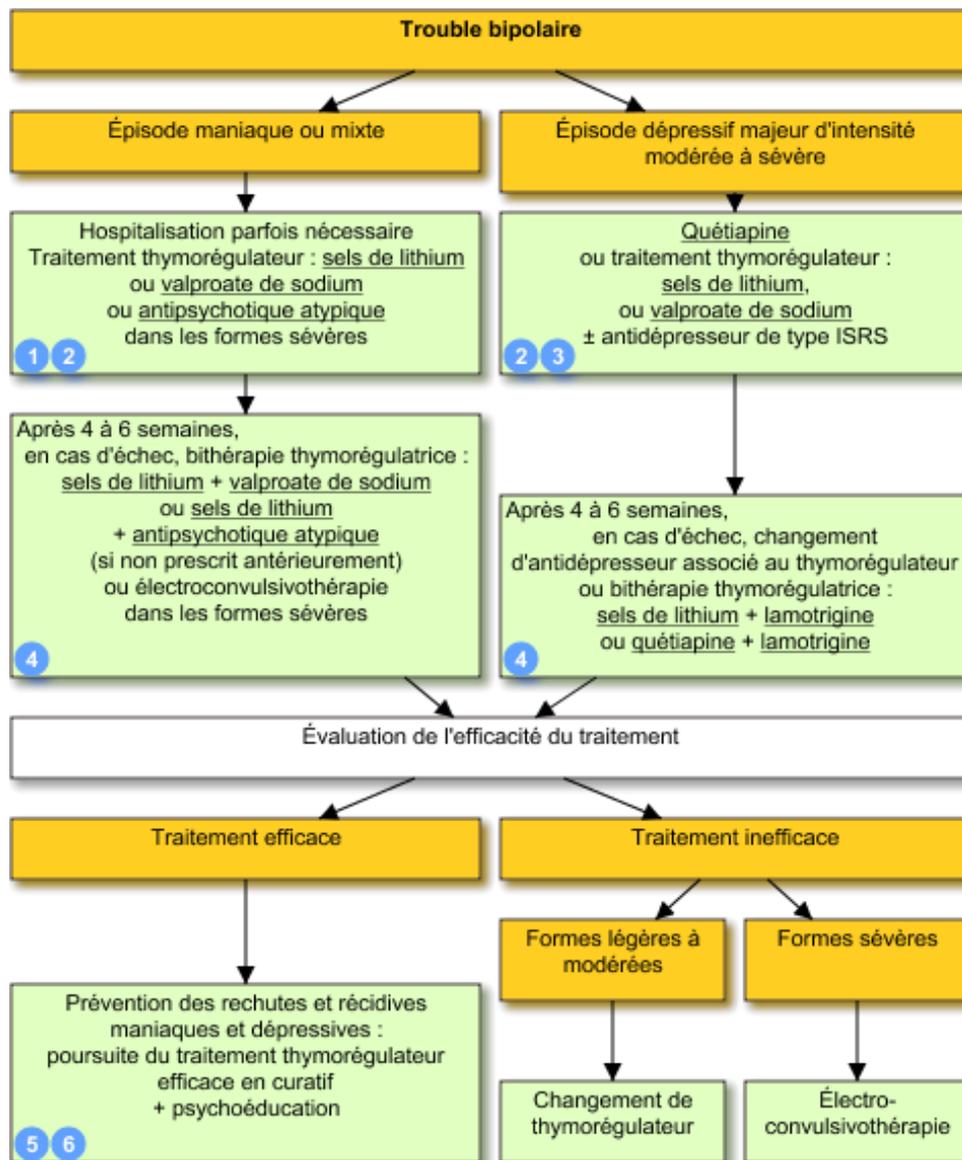


FIGURE 12 : ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRE (VIDAL RECOS) (30).

Remarques : (30)

1) Hospitalisation :

L'accès maniaque est une urgence thérapeutique qui peut nécessiter une hospitalisation, en particulier en cas de non-compliance au traitement, parfois sous contrainte. Une protection des biens peut être envisagée : sauvegarde de justice en cas d'épisode maniaque aigu et, dans certaines situations, demande de curatelle.

2) Traitement thymorégulateur (ou régulateur de l'humeur)

Il traite l'épisode aigu (maniaque et/ou dépressif) et prévient les récurrences.

Thymorégulateurs de 1^{re} intention : sels de lithium, valproate de sodium, et certains antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, quéliapine, rispéridone).

Traitements de 2^e intention : lamotrigine dans les formes à polarité dépressive ou associations lithium ou valproate de sodium + antipsychotiques atypiques. Formes sévères : électroconvulsivothérapie à discuter.

3) Traitement de l'épisode dépressif

Le seul médicament ayant une AMM dans le cadre de la dépression bipolaire est la quéliapine.

La prescription d'un antidépresseur en monothérapie est contre-indiquée du fait du risque de virage maniaque et du risque d'augmentation du risque suicidaire lors des états mixtes. Elle se discute en 2^e intention dans les dépressions bipolaires (à l'exclusion des épisodes mixtes), en association systématique avec un thymorégulateur en proscrivant les tricycliques (risque augmenté de virage maniaque par rapport aux sérotoninergiques). Le rapport bénéfice/risque des antidépresseurs dans la dépression bipolaire est aujourd'hui remis en cause.

4) Bithérapies thymorégulatrices

Le plus souvent lithium + anticonvulsivant (valproate de sodium dans les formes à polarité maniaque, lamotrigine dans les formes à polarité dépressive), ou lithium (ou anticonvulsivant) + antipsychotique atypique (quétiapine lors d'une dépression bipolaire ou d'une manie, olanzapine, rispéridone ou aripiprazole lors d'un épisode maniaque ou mixte).

5) Durée du traitement

Le traitement est en principe prescrit à vie.

6) Psychoéducation

Elle repose sur des groupes d'apprentissages dédiés au patient et à sa famille (reconnaissance des symptômes annonciateurs des épisodes, règles hygiéno-diététiques, optimisation de l'observance).

1.3.1 Les traitements pharmacologiques des troubles bipolaires

En France, cinq molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans les épisodes aigus et/ou la prévention des récurrences bipolaires

TABLEAU 8 : MOLECULES AYANT OBTENUES L'AMM EN FRANCE DANS LES EPISODES AIGUS ET/OU LA PREVENTION DES RECIDIVES BIPOLAIRES (11).

Produits	Episodes aigus
Lithium	Oui
Divalproate de sodium	Oui
Valpromide	Oui
Carbamazépine	Oui
Olanzapine	Oui
Rispéridone	Oui
Aripiprazole	Oui

*Poursuite au décours de l'épisode maniaque chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode. (11)

L'avènement du lithium a transformé la prise en charge médicamenteuse des troubles bipolaires ainsi que le pronostic des patients. Bien qu'il conserve une place de choix dans l'arsenal thérapeutique, d'autres molécules thymorégulatrices sont venues enrichir celui-ci ces dernières années (29).

A) Les médicaments autres que les sels de lithium

a) Les antipsychotiques classiques

➤ Dénomination, forme pharmaceutique et posologie :

Suivant la structure chimique, on distingue plusieurs groupes d'antipsychotiques : (33)

TABLEAU 9 : DIFFERENTS GROUPES D'ANTIPSYCHOTIQUES CLASSIQUES (33).

Groupe chimique	Molécules
Phénothiazines	Chlorpromazine
Butyrophénones	Halopéridol
Benzamide	Sulpiride
Thioxanthènes	Flupentixol
Dibenzodiazépines	Clozapine
Dibenzo-oxazépines	Loxapine
Diphenylpipéridines	Pimozide

Les phénothiazines sont des antipsychotiques de première génération avec des propriétés sédatives, des effets antiproductifs et antiémétisants (34).

La cheffe de file est la chlorpromazine Largactil®. Elle existe sous forme de comprimés dosés à 25 mg, 100 mg et sous forme de gouttes buvables dosées à 4% soit 40mg/ml (34).

La posologie chez l'adulte est de 25 à 300mg/jour (pouvant aller jusqu'à 600 mg/jour) réparti en 2 à 3 prises. Chez l'enfant la posologie est de 1 à 5mg /kg/jour à répartir en 2 à 3 prises (34).

Les butyrophénones ont des effets antiproductifs, sédatifs, antiémétisant (34).

L'halopéridol Haldol® est le chef de fil. Il existe sous forme de comprimés dosés à 1 mg et 5 mg ainsi que sous forme de gouttes buvables dosées à 2mg/ml. La posologie chez l'adulte est de 1à 20 mg /jour (34).

La dose maximale est de 20 mg/jour. Chez la personne âgée, la posologie est de 5 mg/jour (34).

Chez l'enfant la posologie est de 3 à 5 mg/jour (34).

Les benzamides ont des effets désinhibiteurs, antiproductifs, sédatifs à fortes doses et antiémétisants à faible dose. Le chef de file est sulpiride Dogmatil[®], commercialisé sous forme de gélules dosées à 50 mg, de comprimés sécables dosés à 200 mg et sous forme de solution buvable. La posologie adulte varie en fonction de l'indication entre 50 à 1600mg/jour en 2 à 3 prises. Chez l'enfant, elle est de 5 à 10 mg/kg/jour (34).

Les thioxanthenes ont des propriétés sédatives des effets antiproductifs, anticholinergiques. Le flupentixol Fluanxol[®], est le chef de file, commercialisé sous forme de gouttes dosées à 4%. La posologie adulte est de 20 à 80 mg/jour en 1 ou 2 prises et jusqu' à 400 mg/jour à dose progressive (34).

Les dibenzodiazépines ont des propriétés antiproductives avec une activité anticholinergique (34). La cheffe de file est la clozapine Leponex[®]. Elle est commercialisée sous forme de comprimés sécables dosés à 25 mg et 100 mg. La posologie est de 100 à 450 mg/jour et jusqu'à 600mg/jour en 1 à 3 prises (34).

Les dibenzo-oxazépines ont des effets antiproductifs. La cheffe de file loxapine Loxapac[®] est commercialisée sous forme de comprimés dosés à 25, 50, 100 mg et sous forme de gouttes buvables dosées à 25 mg/ml. La posologie adulte est de 50 à 200 mg/jour et jusqu'à 600 mg/jour en une prise le soir ou fractionnée dans la journée (34).

Les diphenylpipéridines ont des propriétés anxiolytiques antiproductives, désinhibiteurs. La cheffe de file pimozide Orap[®], commercialisée sous forme de comprimés sécables dosés à 1 ou 4 mg. La posologie adulte est de 2 à 4 mg/jour et jusqu'à 16 mg/jour en une prise unique le soir. Pour les enfants, elle est de 0,02 à 0,2 mg/kg/jour en une prise unique le soir (34).

➤ **Indications thérapeutiques :**

Les neuroleptiques classiques n'ont pas l'AMM (autorisation de mise sur le marché) et sont pourtant couramment utilisés en France bien qu'ils aient un rapport bénéfice/risque insatisfaisant dans les troubles bipolaires. Ils sont indiqués dans les accès maniaques avec trouble du

comportement mais ils n'ont pas démontré leur efficacité dans la prévention des rechutes (12),(29). Ils peuvent être aussi utilisés comme traitements adjuvant comme la cyamémazine (Tercian). La clozapine à faible dose (75mg/jour) peut être utilisée dans les formes réfractaires (29).

Actuellement, les conférences de consensus recommandent de ne pas utiliser les antipsychotiques de première génération en première intention, y compris dans les états maniaques sévères. Ils ne se justifient qu'en deuxième ou troisième ligne, en cas d'échec des antipsychotiques atypiques ou des autres thymorégulateurs (29).

➤ Pharmacodynamie et mécanisme d'action

Nous avons vu précédemment qu'une dysrégulation des catécholamines et notamment de la dopamine était l'une des hypothèses avancées pour tenter d'expliquer la physiopathologie de la maladie bipolaire (11).

Pour rappel, les voies dopaminergiques innervent le striatum, le cortex frontal et les aires limbiques. La voie méso-cortico-limbique est constituée par les neurones qui vont de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal et le système limbique. Elle contribue à la régulation du comportement, l'apprentissage, la mémoire à court terme, etc. (35).

Les symptômes positifs seraient en lien avec un hyperfonctionnement de la voie mésolimbique. Les symptômes négatifs quant à eux seraient liés à un hyperfonctionnement de la voie mésocorticale (33).

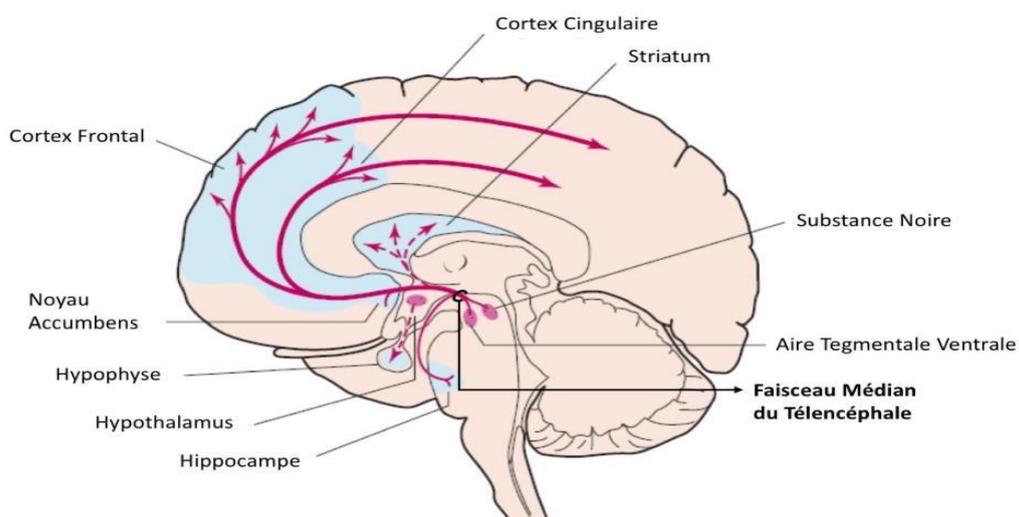


FIGURE 13 : LES VOIES DOPAMINERGIQUES CHEZ L'HOMME (35).

NB : Les flèches roses représentent les voies dopaminergiques nigrostriée, méso-cortico- limbique et tubéro-infundibulaire (35).

Les neuroleptiques classiques agissent sur le système dopaminergique en bloquant les récepteurs dopaminergiques de type D2 mise à part l'aripiprazole qui est un agoniste partiel D2. (33), (36)

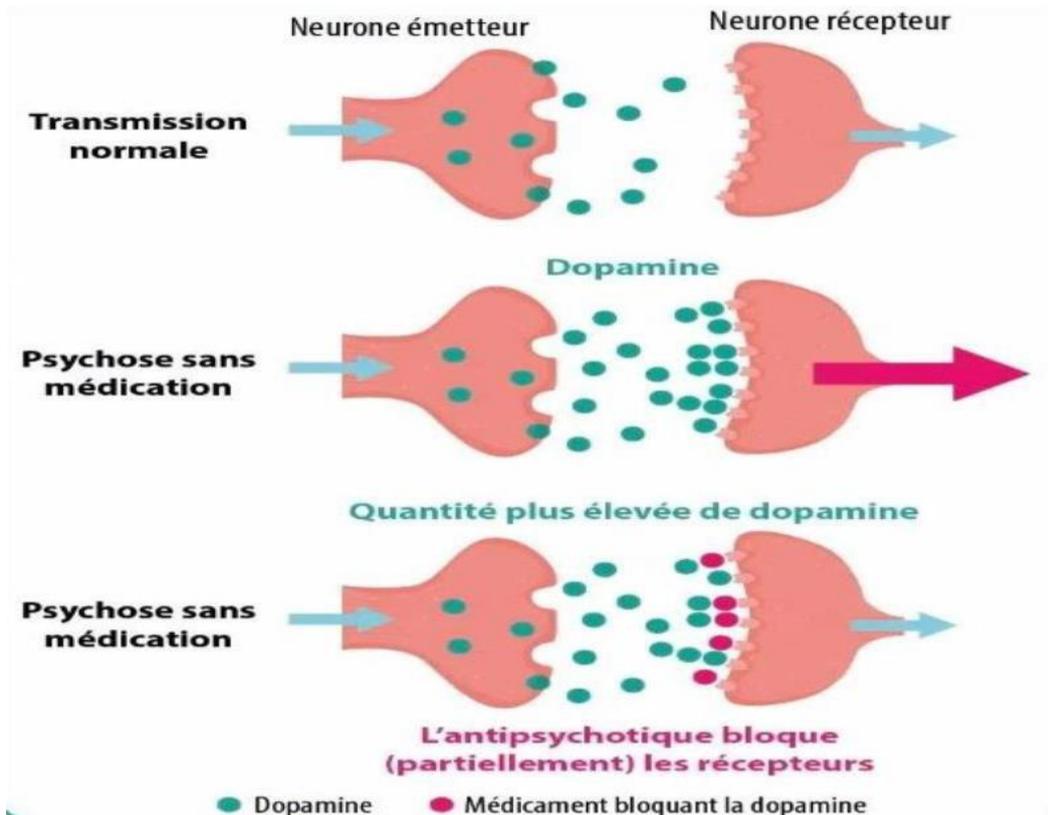


FIGURE 14 : MECANISME D'ACTION DES NEUROLEPTIQUES (37).

➤ Pharmacocinétique

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du chef de file des différents groupes sont indiquées dans le tableau suivant :

TABLEAU 10 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES CHEFS DE FILES DE DIFFERENTS GROUPES

Molécule	Disponi- bilité(%)	Temps de demi-vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabo- -lisation	Elimination
Chlor- promazine	10-69	30(métabo- lites 4 semaines)	95-98	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Halopéridol	60	24	90	Hépatique +++	Urinaire et biliaire
Sulpiride	25-35	7	40	Faible	Urinaire, filtration Glomérulaire
Flupentixol	49	24			Biliaire, fécale et urinaire
Clozapine	55	16	94	CYP 1A2	Urinaire (50%) et fécale
Loxapine		8		Hépatique	Urinaire
Pimozide	60	50-100		CYP 3A4	Urinaire et fécale

➤ **Effets indésirables**

Les effets indésirables des neuroleptiques sont végétatifs, endocriniens, métaboliques, psychiatriques et dépendent de la dose (38), (12).

❖ **Les indésirables neurologiques centraux : (33)**

La fréquence des effets indésirables varie en fonction de la molécule.

Parmi, les effets indésirables, on trouve :

- Un syndrome malin des neuroleptiques (effet indésirable rare mais très grave), avec un taux de mortalité supérieur à 10% se manifestant cliniquement et biologiquement par une rigidité musculaire, une dystonie, une fièvre, une confusion, une élévation des taux sériques de CPK.
- Des dyskinésies et dystonies tardives. Elles sont très invalidantes (effets indésirables graves), peu réversibles pouvant apparaître en quelques années et se manifestant par des mouvements involontaires lents, des mâchonnements, un claquement de la langue, des

mouvements reptiformes du tronc et des postures anormales.

- Des crises convulsives par abaissement du seuil épileptogène. Ce sont des effets indésirables graves, qui concernent moins de 0,10% de la population générale et touchent le plus souvent des patients sous clozapine et chlorpromazine. Une dystonie aiguë, il s'agit d'un effet indésirable assez grave pouvant apparaître après quelques jours. Elle se traduit en clinique par des mouvements spasmodiques involontaires des yeux, une protrusion de la langue ainsi que des mouvements involontaires du tronc et des membres.
- Un syndrome pseudo parkinsonien, c'est aussi un effet indésirable apparaissant au bout de quelques jours à plusieurs semaines.
- Une akathisie apparaissant en quelques jours. Il s'agit d'un effet indésirable modéré qui se manifeste par un sentiment d'agitation permanente, un inconfort, un balancement du corps, un piétinement.
- Une hyperprolactémie, c'est un effet indésirable modéré qui se manifeste par une gynécomastie, galactorrhée par action sur la voie tubéro-infundibulaire.
- Une sédation liée au blocage des récepteurs α_1 adrénergiques et H1 histaminiques.

❖ Les effets indésirables périphériques :(33)

Au niveau périphérique, les effets indésirables sont plutôt fréquents mais moins graves. On peut citer :

- des effets atropiniques liés au blocage des récepteurs cholinergiques : la bouche sèche, des troubles mictionnels, une constipation, une mydriase, une vision floue.
- des effets liés au blocage des récepteurs muscariniques M2 comme une tachycardie.
- des effets liés aux blocages des récepteurs α_1 adrénergiques, comme une hypotension et une hypotension orthostatique.

❖ Les effets indésirables métaboliques : (33)

Sur le plan métabolique, il peut y avoir une prise de poids, une hyperlipidémie, une hyperglycémie et pouvant aller jusqu'au diabète. Il est important d'informer les patients sur les règles hygiéno-diététiques, sur les surveillances cliniques et biologiques (poids, bilan lipidique, bilan glucidique..).

❖ Effets indésirables cardiologiques :(33)

Au niveau cardiaque, on note un allongement de l'espace QTc avec un risque de torsades de pointe et un risque de mort subite. La réalisation d'un ECG (électrocardiogramme) est importante avant l'instauration du traitement. Il peut y avoir aussi une hypertension artérielle.

❖ Effets indésirables hématologiques :(33)

Sur le plan hématologique, on peut citer une neutropénie voire une agranulocytose (un effet indésirable très grave dont la fréquence est estimée à 1%). Ce risque ne concerne que les patients sous clozapine. Une NFS (numération formule sanguine) est nécessaire tout au long du traitement.

❖ Effets indésirables dermatologiques :(33)

Au niveau dermatologique, on note une photosensibilisation (les patients qui prennent la cyamémazine sont les plus concernés), une pigmentation anormale.

❖ Effets indésirables ophtalmiques :(26)

Au niveau ophtalmique, il a été rapporté des dépôts cristallins, cornéens et rétiens. Les effets secondaires peuvent mettre à mal l'observance. Les antipsychotiques classiques peuvent être contre-indiqués chez les jeunes patients avec des formes débutantes d'autant plus que ces molécules peuvent être à l'origine de dépressions maniaques(29).

➤ Surveillance :

Concernant la surveillance de l'efficacité et de la tolérance, l'instauration se fait par paliers successifs jusqu'à obtention d'une posologie minimale efficace. La surveillance se fait de manière régulière et rapprochée. Une surveillance des paramètres métaboliques (cliniques et biologiques) est indispensable du fait du risque élevé de syndrome métabolique.

TABLEAU 11 : RESUME DES PRINCIPALES SURVEILLANCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SOUS ANTIPSYCHOTIQUES CLASSIQUES (33).

Surveillance	T0	1 mois	3 mois	Tous les 3 mois	Tous les ans	Tous les 5 ans
Recueil des antécédents personnels et familiaux	x					
Tour de taille	x					
Poids, IMC	x	x	x	x		
Tension artérielle	x		x		x	
Glycémie à jeun	x		x		x	
Transaminases	x					
Créatinine	x					
Bilan lipidique (cholestérol total, Cholestérol HDL, LDL et triglycérides)	x		x			x
ECG	x					

Un bilan initial clinique et biologique est réalisé. Il comprend un bilan de l'état général, une pesée, une mesure de la taille, un calcul de l'indice de masse corporelle, une prise de la pression artérielle. Pour le bilan sanguin on dose les transaminases, la créatinine, le DFG et la glycémie. On fait également un électrocardiogramme et un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer. Il y a un suivi cardio-métabolique étant donné le risque de troubles métaboliques (12).

On surveille aussi d'éventuels troubles cutanés, l'apparition d'une hypersensibilité (fièvre, œdème, laryngite, œdème de Quinck). De même que des signes extra pyramidaux (akinésie, tremblements, rigidité de posture), l'apparition d'un éventuel syndrome malin des neuroleptiques (fièvre, hyperthermie) ainsi que des signes évoquant un ictère cholestatique

(fièvre, douleurs abdominales, diarrhées, éruptions cutanées) (12) (29). On surveille aussi d'éventuels troubles atropiniques, rétention urinaire, constipation, troubles de l'accommodation ainsi qu'une irrégularité du cycle menstruel chez les patientes (29).

➤ **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

En cas de fièvre, il est indispensable d'éliminer le syndrome malin des neuroleptiques qui risque d'engager le pronostic vital du sujet. (33)

En cas d'utilisation de la clozapine, à cause du risque d'agranulocytose, une NFS devra être réalisée à l'initiation du traitement puis toutes les semaines pendant 18 semaines et mensuellement pendant toute la durée du traitement (33)

Les médicaments dépresseurs du système nerveux central sont à éviter (35).

Il faut aussi de manière générale interdire l'association des antipsychotiques classiques avec l'alcool. Enfin, on recommande d'éviter l'exposition au soleil (34).

➤ **Contre-indications :**

Les phénothiazines sont contre-indiquées en cas d'antécédents d'agranulocytose, de glaucome par fermeture de l'angle, porphyries, obstacle utéro-prostatique associé à un risque de rétention urinaire chez l'homme, grossesse (sauf chlorpromazine) chez la femme (34).

Les butyrophénones sont contre-indiquées en cas d'état comateux, dépression du système nerveux central, lésions des noyaux gris, allongement de l'espace QTc, hypokaliémie, grossesse et allaitement (34).

Les benzamides sont contre-indiquées en cas de phéochromocytome, tumeurs à prolactine, porphyries, bradycardie inférieure à 65 battements par minute, hypokaliémie et allaitement (34).

Les thioxanthènes sont contre-indiquées en cas de glaucome par fermeture de l'angle, obstacle utéro-prostatique associé à un risque de rétention urinaire, insuffisance hépatique et/ou rénale, trouble de la conscience (alcool, barbituriques, opiacés) (35).

Les dérivés de la diphénylbutylpipéridine sont contre-indiqués en de QT allongé, arythmie ventriculaire, syndrome dépressif, état comateux (34).

Les dibenzo-oxazépines sont contre-indiqués en cas de coma barbiturique ou éthylique et avec « les agonistes dopaminergiques sauf lévodopa (34).

Les dibenzodiazépines sont contre-indiquées en cas d'antécédents d'agranulocytose ou d'hémopathie, psychoses alcooliques et toxiques, intoxications médicamenteuses, coma affections cardiaques, hépatiques ou rénales sévères, épilepsie non contrôlée, risque de glaucome par fermeture de l'angle et risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique (34).

Tous les antipsychotiques classiques sont contre indiqués chez les sujets parkinsoniens.

b) Les antipsychotiques atypiques APA

L'aripirazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone ont l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour le traitement curatif des épisodes maniaques (29).

➤ Dénomination du médicament, forme pharmaceutique, posologie et mode d'administration

▪ Aripiprazole :

L'aripiprazole (ABILIFY®) est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 5 mg, 10 mg, 15 mg ainsi que sous forme de comprimés oro dispersibles dosés à 10 mg, 15 mg. Il existe aussi une forme buvable dosée à 1mg/ml (12).

La posologie adulte est de 15 mg/J (la posologie maximale est de 30 mg/j) (12).

▪ Olanzapine :

L'olanzapine (ZYPREXA®, ZALASTA®, ZYPREXAVELOTAB®) existe sous forme de comprimés dosés à 5mg, 7,5 mg, 10mg. Il existe aussi sous forme de comprimés orodispersibles dosés à 5mg, 10mg, 15 mg, 20 mg (12). La posologie usuelle est de 15mg/j chez l'adulte (12).

▪ Quétiapine :

La quétiapine (Xéroquel LP®) est commercialisée sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 50 mg, 300mg et 400 mg (12). L'instauration du traitement se fait progressivement de

50mg le 1^e jour, 100mg le 2^e jour, 200mg le 3^e jour. La dose recommandée est 300mg à partir du 4^e jour (12).

▪ **Rispéridone :**

La rispéridone (RISPERIDAL) est commercialisée sous forme de comprimés sécables dosés à 1mg, 2mg, 3mg. Il existe aussi sous forme de comprimés orodispersibles dosés à 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg ainsi que sous forme de solution buvable (12).

L'adaptation de posologie se fait par palier de 1mg en respectant un délai de 24h entre chaque palier. La dose usuelle chez l'adulte est de 2 mg en une prise (12).

Indications thérapeutiques :

L'utilisation des antipsychotiques atypiques, la Quétiapine en particulier, est relativement récente dans la prise en charge des troubles bipolaires. Ils représentent une véritable avancée à la fois en phase aiguë et dans la prévention des rechutes. Ils sont efficaces autant sur les épisodes maniaques que dépressifs. Ils ont une meilleure tolérance et un délai d'action plus rapide comparés aux autres thymorégulateurs. Ils sont de ce fait de plus en plus utilisés en phase aiguë voir au long cours (12), (29).

Les molécules citées précédemment peuvent être utilisées en prophylaxie dans la prévention des récurrences maniaques lorsque le patient a déjà répondu à l'une de ces molécules prescrites lors d'un épisode maniaque. (29)

Ils peuvent être co-prescrits avec le lithium et le valproate de sodium. La clozapine à faible dose (75mg/jour) peut être utilisée pour les formes réfractaires (29).

Les antipsychotiques atypiques sont aussi utilisés en première intention dans les cycles rapides (29).

En France, seule la quétiapine 300mg a obtenu l'AMM dans le traitement de la dépression bipolaire. Elle est aussi utilisée dans la prévention des épisodes dépressifs (29).

En revanche, aux États-Unis l'aripiprazole et l'olanzapine associés à la fluoxétine ont obtenu l'AMM dans cette indication (29).

Les antipsychotiques atypiques sont utilisés en prophylaxie dans les récurrences maniaques.

L'olanzapine, la quétiapine, l'aripiprazole sont ainsi indiqués dans la prévention des récurrences chez les patients ayant déjà répondu au traitement par ces molécules lors d'un épisode maniaque (29).

On a les indications suivantes pour ces différentes molécules :

- L'aripiprazole est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention des récurrences d'épisodes maniaques chez des patients répondeurs (12).
- L'olanzapine est indiqué dans la prévention des récurrences chez des patients présentant un trouble bipolaire ayant déjà répondu au traitement lors d'épisodes maniaques (12).
- La quétiapine est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques dépressifs des troubles bipolaires, la prévention des récurrences des épisodes maniaques et dépressifs chez les patients ayant déjà répondu au traitement (12).
- La rispéridone est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires (12)

Le tableau suivant résume les principales indications des antipsychotiques atypiques utilisés dans les troubles bipolaires : (33)

TABLEAU 12 : RESUME DES PRINCIPALES INDICATIONS DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES UTILISES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES (33).

	Traitement de la phase maniaque	Traitement de la phase dépressive	Prophylaxie de la rechute
Aripiprazole	X		Prévention de la rechute maniaque uniquement
Olanzapine	X		X
Quétiapine	X	X	X
Risperidone	X		

➤ **Pharmacodynamie et mécanisme d'action**

- **L'aripiprazole** est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT1A et un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A (39).

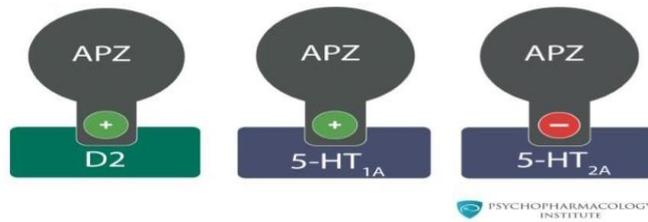


FIGURE 15 : MECANISME D'ACTION DE L'ARIPIPRAZOLE (13)

- **L'olanzapine** est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 essentiellement, ainsi que D1, D3 et D4, sérotoninergiques 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, cholinergiques muscariniques, histaminergiques H1 et adrénergiques α 1 (39).

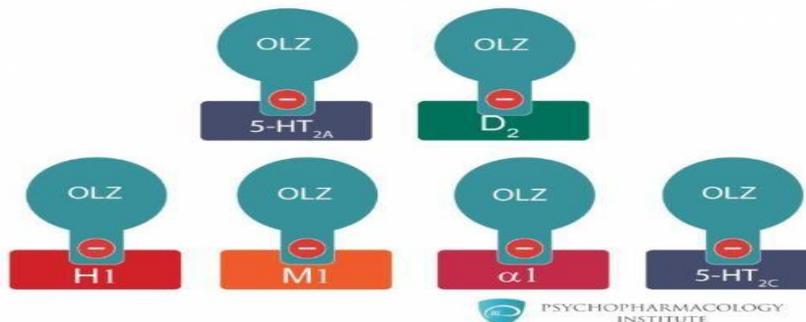


FIGURE 16 : MECANISME D'ACTION DE L'OLANZAPINE (13).

- **La quétiapine** est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT_{2A}, cholinergiques muscariniques, histaminergique H1 et adrénergiques α 1. Son métabolite actif a aussi une activité 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, ainsi que sur le transporteur présynaptique de noradrénaline (39).

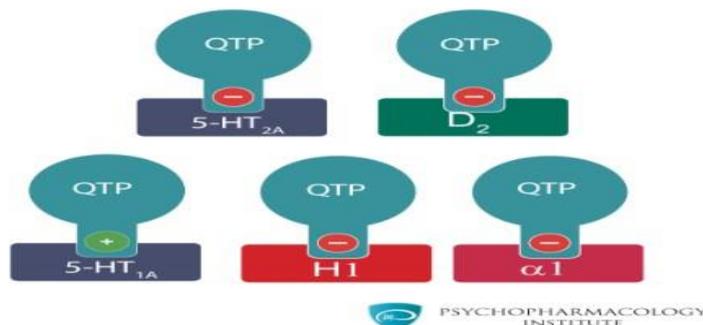


FIGURE 17 : MECANISME D'ACTION DE LA QUETIAPINE (13).

- **La rispéridone** est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂, sérotoninergiques 5-HT_{2A}, histaminergiques H1 (faible) et adrénergiques α 1 (39).



FIGURE 18 : MECANISME D'ACTION DE LA RISPERIDONE (13)

A l'inverse des antipsychotiques classiques, les atypiques agissent sur différents récepteurs dopaminergiques mais aussi sérotoninergiques et d'autres récepteurs. Leur mode d'action est plus complexe que celui des autres antipsychotiques classiques.

➤ **Pharmacocinétique**

- L'aripiprazole est absorbé au niveau digestif avec une biodisponibilité à 87 %. Le pic plasmatique est obtenu au bout de 3 à 5 heures. Il a une bonne distribution extravasculaire et se lie à plus de 99% aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé au niveau hépatique principalement par le CYP 3A4 et 2D6. Il a une demi-vie moyenne de 75 heures chez les métaboliseurs rapides et de 146 heures chez les métaboliseurs lents. Il est éliminé à 75% au niveau fécal et 25% au niveau urinaire (34), (40).
- L'olanzapine est absorbée avec une biodisponibilité de 60%. Le pic plasmatique est atteint au bout de 5 à 8 heures. Elle est fortement liée aux protéines plasmatique (93%). Elle est métabolisée par le CYP 1 A2. Elle a une demi-vie de 35 heures. Elle est éliminée par voie urinaire (60%) mais aussi biliaire et fécale (34), (41).
- La quétiapine est bien absorbée avec un repas riche en graisses. Le pic plasmatique est obtenu 6 heures après l'administration. Elle se lie à 83% aux protéines plasmatiques. Elle est métabolisée par le CYP 3A4. Elle a une demi-vie de 7 à 12 heures. Elle est éliminée par voie urinaire (70%) (34), (42).
- La rispéridone est absorbée totalement au niveau digestif. Le pic plasmatique est obtenu au bout de 1 à 2 heures. Elle a une biodisponibilité de 70%. Elle se lie à 88% aux protéines plasmatiques. Elle est métabolisée par le CYP 2D6. Elle a une demi-vie qui varie en fonction du polymorphisme, environ 25 heures. Elle est éliminée par voie urinaire (70%) (34, 43).

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des neuroleptiques atypiques sont dans le tableau suivant : (34), (40), (41), (42), (43).

TABLEAU 13 : LES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES : (34), (40), (41), (42), (43)

Molécule	Biodisponibilité (%)	Temps de demi-vie (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolisation	Élimination
Aripiprazole	87	75-146	99	CYP 3A4 et CYP 2D6	Fécale 75% Urinaire 25%
Olanzapine	60	30	93	CYP 1A2	Urinaire (60%)
Quétiapine	/	7	83	CYP 3A4	Urinaire 70%
Rispéridone	70	24,9	88	CYP 2D6	Urinaire 70%

➤ **Effets indésirables**

Les effets secondaires des neuroleptiques atypiques seraient en théorie beaucoup moins marqués que ceux des neuroleptiques classiques. Mais en pratique, on retrouve sensiblement les mêmes effets indésirables. En effet, « la différence par rapport aux effets extrapyramidaux est régulièrement mise en cause dans plusieurs études récentes de pharmaco-épidémiologie. Il semble que l'atypicité soit plus prononcée pour la clozapine mais pas forcément pour les autres antipsychotiques de deuxième génération ». (33)

On retrouve principalement : (29), (34), (39)

- Des effets métaboliques avec une prise de poids due à une augmentation de l'appétit, une augmentation du taux des triglycérides et du cholestérol. Il y a aussi une insulino-résistance.
- Au niveau cardio-vasculaire, il peut y avoir une hypotension orthostatique, une tachycardie, un allongement de l'espace QT, des troubles du rythme cardiaque ou de la conduction. Une

augmentation de la tension artérielle a été aussi rapportée pour l'olanzapine et la quétiapine. Il a été aussi rapporté des événements thrombo-emboliques veineux.

- Au niveau endocrinien, on retrouve une hyperprolactinémie (en particulier avec la Risperidone) dû à l'antagonisme aux récepteurs dopaminergiques D2, une gynécomastie, une aménorrhée-galactorrhée, une impuissance.
- Au niveau neurologique, il peut y avoir un syndrome extrapyramidal avec une akinésie en début de traitement. Il peut y avoir aussi des dystonies cédant rapidement sous médicaments anticholinergiques. Par contre des dyskinésies tardives peuvent se développer au long cours. Il a été rapporté en outre, une insomnie en début de traitement (plus avec la rispéridone et l'aripiprazole), une somnolence avec la quétiapine justifiant une prise plutôt le soir, une fatigue, des étourdissements, des difficultés de concentration et des troubles convulsifs.
- Au niveau digestif, il a été rapporté une dyspepsie, des nausées, des douleurs abdominales, vomissements, constipation.
- Quant aux effets secondaires sexuels, ils seraient responsables en partie de la mauvaise observance au traitement en plus des effets secondaires métaboliques.

➤ **Surveillance**

Il est indispensable de surveiller le poids, le périmètre abdominal et la tension artérielle afin de limiter un éventuel syndrome métabolique et l'impact cardiovasculaire (29). On surveille aussi la glycémie (34). Avant le début du traitement, un ECG est nécessaire ainsi qu'une glycémie à jeun et un bilan lipidique (29). A noter que la metformine pourrait être utilisée pour limiter la prise de poids chez les patients diabétiques ou en cas d'insulinorésistance (29).

➤ **Interactions médicamenteuses**

- Les concentrations d'aripiprazole peuvent augmenter avec les inhibiteurs du CYP2D6 ou 3A4 et diminuer avec les inducteurs du CYP 3A4(39).

- Le tabac (inducteur du CYP 1A2), l'halopéridol, la fluoxétine (inhibiteurs CYP 2D6) peuvent interagir avec l'olanzapine (métabolisée par CYP1A2 et 2D6) mais grâce à la glucuronidation, la répercussion clinique de ces interactions est limitée (39).
- Le jus de pamplemousse, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP 3A4 peuvent interagir avec la quétiapine. (39)
- Les inhibiteurs du CYP2D6 ou du CYP3A4 peuvent (ou non) être associés à une augmentation de la concentration plasmatique de la rispéridone. (39)

➤ **Contre-indication**

L'olanzapine est contre-indiquée en cas de glaucome par fermeture de l'angle.

La rispéridone est contre-indiquée en cas de phénylcétonurie, pour les enfants de moins de 5 ans et pour les femmes allaitantes.

c) Les dérivés de l'acide valproïque

➤ **Dénomination des médicaments, formes pharmaceutiques et posologies :**

Le valpromide, Depamide® (biotransformé en acide valproïque dans la circulation sanguine), est commercialisé sous forme comprimés pelliculés gastro-résistants dosés à 300 mg (29), (44). Il n'est pas recommandé chez l'enfant. Chez l'adulte, la dose initiale est de 20 mg/kg de valproate. La posologie initiale est de 750mg/J de valproate (correspondant à 900 mg de valpromide). L'augmentation de la posologie est progressive jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. La posologie moyenne est comprise entre 1000 et 2000 mg/J de valproate (soit 1200 et 2400 mg/J de valpromide) (44).

Le divalproate de sodium, Depakote® (transformé en acide valproïque et valproate de sodium) est la seule molécule à avoir obtenu l'AMM dans la prise en charge des troubles bipolaires. (29) Il est commercialisé sous forme de comprimés gastro-résistants dosés à 250 mg et 500mg. Chez l'adulte, la dose initiale est de 20 mg/kg de divalproate de sodium. La posologie initiale est de 750 mg/J. La posologie moyenne est comprise entre 1000 et 2000 mg de divalproate de sodium (45), (46).

➤ Indication thérapeutique

Le valpromide et le divalproate de sodium sont indiqués dans le traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de troubles bipolaires en cas de contre-indication ou intolérance au lithium (29).

Deux essais randomisés ont mis en évidence l'efficacité du divalproate de sodium dans la prise en charge de l'état maniaque chez des patients bipolaires résistants, intolérants, ou non, au lithium (46).

La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu à ces deux molécules d'après la base de données publiques des médicaments. (46)

On peut noter que le divalproate agit plus vite que le lithium. Si plusieurs études démontrent l'efficacité du divalproate dans les manies bipolaires, peu d'études démontrent en revanche son efficacité dans la dépression bipolaire. D'ailleurs la national institute of clinical excellence (NICE) recommande de l'utiliser en association avec un antidépresseur. (29)

La poursuite du traitement après un épisode maniaque est possible bien que plusieurs études montrent que l'acide valproïque n'est pas particulièrement efficace dans la prévention des récurrences bipolaires. (29)

➤ Pharmacodynamie et mécanisme d'action

Son mécanisme d'action reste peu connu encore à ce jour. Il semblerait que son activité thymo-régulatrice est en lien avec un renforcement de la voie gabaergique et une action sur des canaux voltages dépendants

En effet, les dérivés de l'action valproïque potentialisent l'activité inhibitrice de GABA d'une part en augmentant sa synthèse via la stimulation de l'acide glutamique décarboxylase et d'autre part en inhibant les enzymes responsables de sa dégradation (inhibition directe de la GABAtransaminase et de la semi-aldéhyde succinique déshydrogénase). De ce fait, il y a une augmentation des concentrations neuronales du neurotransmetteur inhibiteur (GABA) (47).

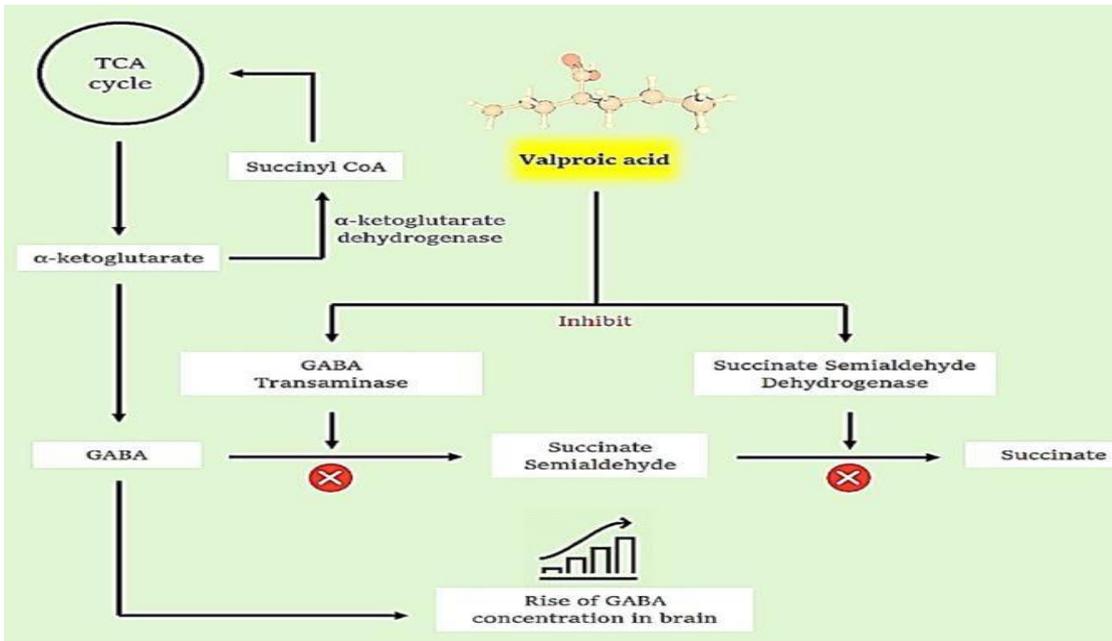


FIGURE 19 : MECANISME D'ACTION DES DERIVES DE L'ACIDE VALPROÏQUE (SUR LA VOIE GABAERGIQUE) (48).

En parallèle, les dérivés de l'acide valproïque diminuent l'excitabilité neuronale par blocage des canaux sodiques voltage dépendant et indirectement par inhibition de la transmission glutamatergique (47). L'acide valproïque inhiberait de manière indirecte et non compétitive l'inositol mono phosphatase, un enzyme participant à la synthèse du myo-inositol. Il s'agit d'une hypothèse de mécanisme commun entre les dérivés de l'acide valproïque, la carbamazépine et les sels de lithium (47).

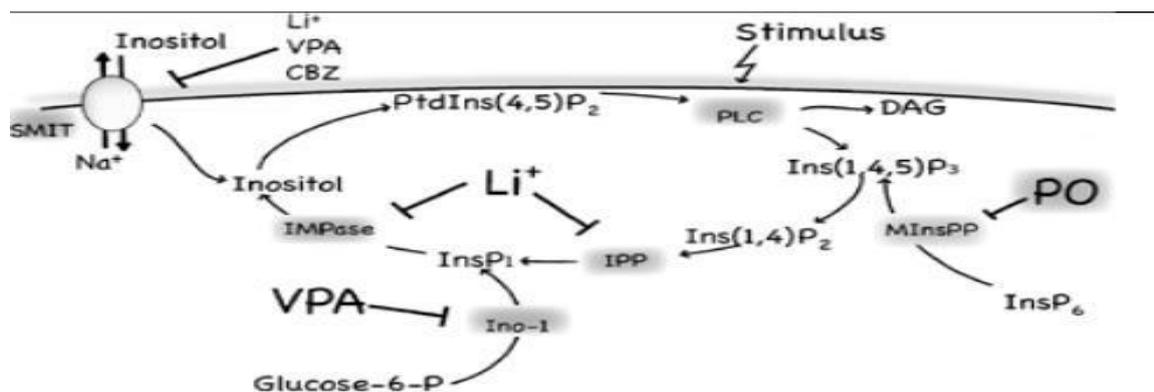


FIGURE 20 : VOIE DE SIGNALISATION DE L'INOSITOL PHOSPHATE (INSP), CIBLES DU VALPROATE DE SODIUM (VPA), DE LA CARBAMAZEPINE (CBZ), DU LITHIUM (Li+) (47).

Les dérivés de l'acide valproïque auraient aussi un effet neuroprotecteur via l'inhibition de la voie PKA (protéine kinase A), ce qui diminuerait l'activation des voies MAPK kinases (Protéines kinases activées par le mitogène) (47).

➤ **Pharmacocinétique**

Le valproate de sodium est bien absorbé par voie orale avec une biodisponibilité de 90%. (39)

Le métabolisme est hépatique, essentiellement avec une glucuro-conjugaison (environ 40%), principalement via l'UGT1A6, l'UGT1A9 et l'UGT2B. (45)

La demi-vie du principal métabolite actif (acide valproïque) est comprise entre 8 et 15 heures. (44)

L'élimination est rénale, sous forme inchangée.(44)

➤ **Effets indésirables :** (39)

Au niveau hématologique, on note une thrombocytopénie (probablement d'origine auto-immune).

Au niveau gastro-intestinal, il a été rapporté des nausées, des vomissements, une prise de poids parfois importante, une toxicité hépatique qui demande une surveillance des transaminases et une pancréatite aiguë.

Au niveau neurologique, on note une sédation et des tremblements fins des extrémités.

D'autres effets indésirables ont été rapportés comme une augmentation forte de l'ammonémie, une alopécie (dose- dépendante) et un syndrome des ovaires polykystiques chez la femme.

➤ **Mise en garde spéciale et précautions d'emploi par rapport aux effets tératogènes**

Pour les femmes en âge de procréer, l'instauration du traitement par les dérivés de l'acide valproïque, le valproate de sodium ne peuvent être fait que par un médecin psychiatre spécialiste et expérimenté dans la prise en charge des troubles bipolaires avec une contraception efficace et un accord de soins (test de grossesse négatif à l'instauration du traitement).

Sans cet accord de soins et de contraception, les dérivés de l'acide valproïque sont contre indiqués chez la femme en âge de procréer. En raison des risques de troubles du développement chez l'enfant à naître avec retard du langage et de la marche, réduction des capacités intellectuelles et troublesautistiques.

Le valproate de sodium n'est utilisé chez la femme enceinte que s'il y a une inefficacité ou une intolérance aux autres traitements. Dans ce cas, la prescription et la dispensation se fait conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate de sodium en vigueur (45), (46).

➤ **Interactions médicamenteuses**

On note de nombreuses interactions médicamenteuses avec la lamotrigine, et la carbamazépine ou encore la fluoxétine. En effet, le valproate de sodium est un inhibiteur du CYP2C9 et de la glucuroconjugaison, ce qui explique qu'il interagisse avec leurs substrats.

➤ **Contre-indication**

L'ANSM contre-indique le valproate chez les femmes en âge de procréer de par le risque tératogène qui est de l'ordre de 4,7 à 10%. De plus, on a une diminution du quotient intellectuel. (29)

L'acide valproïque est contre-indiqué en association avec le millepertuis, en cas d'hépatite aigu, chronique. (46)

d) La carbamazépine

➤ **Dénomination du médicament et forme pharmaceutique**

La carbamazépine Tegretol® existe sous forme de suspension buvable dosée à 20mg/ml, de comprimé sécable dosé à 200 mg, de comprimé à libération prolongée dosé à 200mg et 400 mg. (49), (50), 51)

➤ **Indication thérapeutique**

La carbamazépine est indiquée dans le traitement des états maniaques ou hypomaniaques. Elle est moins efficace dans la dépression bipolaire mais peut être utilisée en seconde intention dans les récurrences bipolaires lorsque le lithium est inefficace ou contre-indiqué. Cependant, elle est moins utilisée d'une part parce que son efficacité en tant que régulateur d'humeur est moins établie et d'autre part à cause de sa toxicité. (29)

➤ **Posologie et mode d'administration**

Le traitement est mis en place en augmentant progressivement la posologie jusqu'à 1200 mg dans les épisodes maniaques. (29)

La posologie préconisée dans la prévention des rechutes en cas de troubles bipolaires est de 400 à 800 mg/jour en 2 ou 3 prises pour les formes à libération immédiate (Tégretol® 20mg/ml suspension buvable et Tégretol® 200mg). Pour les formes à libération prolongée (Tégretol® LP 200mg et Tégretol® LP 400mg), elle est de 400 à 800 mg/jour en 2 prises.

Pour le traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques, la posologie est de 600 à 1200 mg/jour en 2 ou 3 prises pour les formes à libération immédiate et de 600 à 1200 mg/jour, en 2 prises pour les formes à libération prolongée.

➤ **Pharmacodynamie et mécanisme d'action**

Les propriétés anti-maniaques de la carbamazépine semblent être dues à l'effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline. La carbamazépine semble agir sur différents neurotransmetteurs responsables de son effet thymorégulateur : Glutamate (diminution), GABA (augmentation), Dopamine (diminution du nombre de récepteurs D2) et sérotonine (augmentation par inhibition de sa recapture). (52)

De plus, son action thymorégulatrice pourrait être liée à des effets évitant un emballement du système limbique et également par un effet stabilisant de membrane. En effet, elle inhibe les canaux sodiques et calciques voltages dépendants, en augmentant l'activité GABAérgique et en diminuant l'action excitatrice du glutamate. Par ailleurs, elle diminue l'expression des récepteurs dopaminergiques de type D2. (52)

➤ **Pharmacocinétique**

La carbamazépine est complètement absorbée par voie orale. En fonction de la forme utilisée, les concentrations plasmatiques sont atteintes entre 2 et 24h. La liaison aux protéines est de l'ordre de 70 à 80%. Elle est métabolisée par le CYP3A4 principalement. L'élimination se fait en moyenne entre 16 et 24h. (50), (51)

➤ **Effets indésirables**

Ils sont fréquents. En effet, on estime que la moitié des patients sous carbamazépine présente des effets secondaires (neurologiques, hépatiques, cardiovasculaires). Ils sont dus le plus souvent aux métabolites de la carbamazépine (29).

Des effets secondaires telle qu'une agranulocytose, une anémie, une insuffisance hépatique, une pancréatite, un syndrome de Stevens Johnson peuvent apparaître les premiers mois du traitement (29).

Au niveau hématologique, on note plus fréquemment une leucopénie, thrombocytopénie, hyperleucocytose et plus rarement une agranulocytose, une anémie hémolytique, une aplasie médullaire. (49), (50), (51), (52).

Au niveau cutané, il a été rapporté des troubles cutanés jusqu'à des urticaires parfois sévères, une dermatite exfoliatrice et plus rarement un syndrome de Stevens Johnson (49), (50), (51).

Au niveau gastro-intestinal, on retrouve plus fréquemment des nausées, des douleurs abdominales, une sécheresse buccale, une diarrhée ou une constipation. Et plus rarement une pancréatite (49), (50), (51), (52).

Au niveau cardiovasculaire, on note des troubles de la conduction, des arythmies, des troubles de la tension artérielle (hypotension ou hypertension) et plus rarement des accidents thromboemboliques. (49), (50),(51), (52).

Au niveau neurologique, on note une agitation, une confusion, une ataxie, des sensations de vertiges, une somnolence, des céphalées, une dystonie, des dyskinésies (49),(50),(51), (52).

Au niveau rénal, il a été rapporté une néphrite tubulo-interstitielle, ou une insuffisance rénale (49), (50), (51) (52).

➤ **Surdosage**

En cas de surdosage des troubles de la conscience peuvent aller jusqu'au coma. Il peut y avoir en plus des troubles hépatiques, gastriques, et urinaires (29).

➤ **Surveillance**

Avant la mise en route du traitement, un examen cardiaque est réalisé (poids, tension artérielle, échographie, ECG). Un bilan biologique est aussi réalisé (NFS, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bêta HCG chez la femme en âge de procréer). En outre, il y a une surveillance hématologique. (29)

Pour le suivi thérapeutique des dosages plasmatiques sont réalisés de manière régulière en début de traitement jusqu'à atteindre la zone thérapeutique recommandée. Ensuite des dosages sont réalisés à 3 mois ou 6 mois. (29)

➤ **Mise en garde spéciale et précaution d'emploi :**

Du fait de sa tératogénicité, il est fortement déconseillé chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent être sous contraception efficace (49), (50), (51).

➤ **Interactions médicamenteuses**

La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique métabolisé par le cytochrome P3A4. Il est à fort risque d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments pouvant réduire leur concentration ainsi que leur efficacité. En revanche les inhibiteurs du CYP 3A4 augmentent la concentration de la carbamazépine, la rendant ainsi toxique. (29)

En cas d'association avec certains anti-épileptiques (acide valproïque, phénobarbital), les antivitamines K, les antidépresseurs imipraminiques, contraceptifs oraux..., la carbamazépine diminue leurs concentrations plasmatiques ou leurs activités (52).

En revanche, certains médicaments comme les macrolides, les inhibiteurs calciques et l'isoniazide, augmentent les taux plasmatiques de la carbamazépine (52).

➤ **Contre-indications**

La carbamazépine est contre-indiquée en cas : de bloc auriculo-ventriculaire, d'antécédents d'hypoplasie médullaire, d'antécédents de porphyrie hépatique ou encore de traitement par le dasabuvir, le délamanid, l'association grazoprevir + elbasvir, l'isavuconazole, le lédipasvir, la lurasidone, la midostaurine, l'association ombitasvir + paritaprevir, la rilpivirine, le sofosbuvir, le velpatasvir, le voriconazole. (51)

e) La lamotrigine

➤ Dénomination du médicament et forme pharmaceutique

La lamotrigine Lamictal[®] existe sous forme de comprimés dispersibles ou à croquer dosés, à 2 mg, 5mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200mg. (53)

➤ Indications thérapeutiques :

La lamotrigine (Lamictal[®]) est indiquée dans la prévention des épisodes dépressifs dans la dépression bipolaire. Elle peut être utilisée aussi dans la prévention de la récurrence dépressive dans les troubles bipolaires. Les recommandations internationales vont dans ce sens. (29)

Néanmoins, elle est utilisée hors AMM en France, dans le traitement curatif de la dépression bipolaire. D'autant plus qu'elle est relativement bien tolérée que ce soit en association ou en monothérapie. Elle est cependant déconseillée en monothérapie dans les troubles bipolaires de type I à cause du risque de virage maniaque.

La lamotrigine est par contre inefficace dans la prévention de la récurrence maniaque. (29)

Par ailleurs, la lamotrigine peut être intéressante pour traiter les épisodes à cycles rapides. (29)

➤ Posologie et mode d'administration

Du fait du risque élevé d'effets indésirables cutanés, l'instauration du traitement se fait de façon progressive « par paliers de 25 mg tous les 15 jours pour des posologies comprises entre 150 mg/j et 250 mg/j (en fonction de la tolérance, de l'efficacité et des dosages plasmatiques) »(29).

➤ Pharmacodynamie et mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la lamotrigine dans les troubles bipolaires n'est pas clairement établi. Elle agit avec les canaux sodiques voltages dépendants. En effet dans l'épilepsie, la lamotrigine

bloque les canaux sodiques voltage dépendants pré et post synaptiques avec une stabilisation des membranes neuronales. Elle inhibe aussi la libération de glutamate lors des potentiels d'action répétitifs.(53), (38)

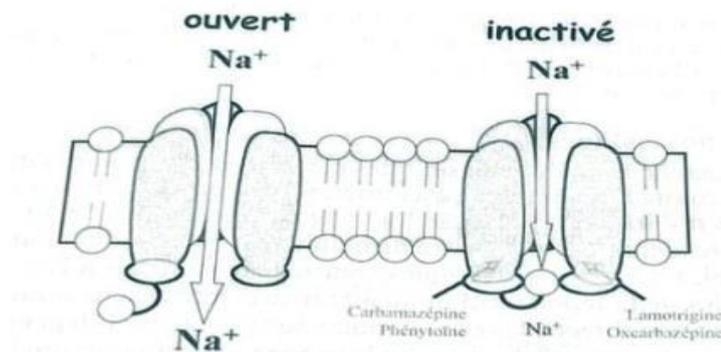


FIGURE 21 : MECANISME D'ACTION DE LA LAMOTRIGINE (54).

➤ Pharmacocinétique

L'absorption de la lamotrigine est rapide et complète même si le bol alimentaire retarde le pic plasmatique d'environ 1h 30. Elle est largement diffusée avec une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 55%. Le métabolisme est hépatique (oxydation et glucuroconjugaison). L'élimination des métabolites est urinaire avec une demi-vie autour de 24 à 29 heures. (55)

➤ Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de la lamotrigine sont d'ordre cutanés qui peuvent être graves et qui vont du rash cutané impliquant un mécanisme immuno-allergique (hypersensibilité de type 4) au syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell (29).

D'après Gaillard A et al, les patients doivent être informés du risque d'éruption cutanée, et avertis de la nécessité d'interrompre le traitement et de consulter un dermatologue en urgence en cas d'éruption. Il s'agit alors de déterminer si la lamotrigine est en cause, et si le traitement peut être éventuellement repris ou bien s'il doit être définitivement écarté (29).

Des effets indésirables neurologiques sont fréquemment rapportés comme des céphalées, une somnolence, des sensations de vertiges, des tremblements, une insomnie, une agitation et plus

rarement des mouvements anormaux, un syndrome extrapyramidal. A noter qu'une méningite aseptique peut survenir lors des deux premiers mois du traitement (29), (53).

Sur le plan psychiatrique, il est fréquemment rapporté une agressivité, une irritabilité, une confusion, des hallucinations, des tics et des cauchemars (53).

Une fatigue ainsi que des douleurs, notamment des douleurs au dos, sont fréquemment rapportées (53).

Selon le CRAT, la lamotrigine ne serait pas tératogène. En pratique c'est le moins tératogène des antiépileptiques utilisés. d'après le CRAT (56)

➤ **Interactions médicamenteuses**

Concernant les interactions médicamenteuses, la lamotrigine (métabolisé par glucuronisation) interagit avec les œstrogènes (risque d'inefficacité de la contraception ou de modification de la concentration de la lamotrigine), le valproate, ainsi que les médicaments activant ou inhibant la glucuronisation. (29)

➤ **Contre-indication**

La lamotrigine est contre-indiquée en cas d'insuffisance ou de troubles hépatiques (34) .

B) Les sels de lithium

➤ **Historique**

John Cade découvre les propriétés anti-maniaques des sels de lithium en partie en 1949, après la Seconde Guerre mondiale (3).

Cependant leurs effets secondaires vont limiter en partie leurs utilisations (29).

Déjà, en 1968, les travaux de Schou sur les propriétés préventives des récurrences thymiques confirment les effets thérapeutiques du lithium. Ils vont permettre leurs utilisations à nouveau, ce qui va bouleverser totalement la prise en charge des patients maniaco-dépressifs (57), (29).

En effet, par le biais d'études contrôlées versus placebo avec surveillance de la lithiémie, de l'électrocardiogramme (ECG), l'électroencéphalogramme (EEG), Schou et coll. vont montrer que le suivi du taux sérique de lithium est indispensable pour prévenir le risque d'intoxication. Il faut maintenir la lithiémie dans la fenêtre thérapeutique qui est très proche de la dose toxique, car le lithium est en fait un médicament à index thérapeutique étroit (3).

Les sels de lithium obtiendront finalement l'AMM en France 1972 puis aux Etats unis en 1974 (3).

➤ Dénomination du médicament et forme pharmaceutique

Les spécialités disponibles en France sont le Téralithe 250mg® (6,8 mEq) et Téralithe 400mg® (10,8 mEq) (58). Il s'agit du carbonate de lithium présenté sous forme de comprimés sécables. (59), (60).

➤ Indications thérapeutiques

Les sels de lithium sont indiqués dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents. (59), (60).

En effet, ils permettent de traiter certaines manifestations impulsives, auto- ou hétéroagressives dans certaines formes de schizophrénie ou de troubles de la personnalité, notamment psychopathiques. (29)

Ils sont aussi indiqués dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. (59), (60).

Gaillard et Coll.,2018, rapportent en effet l'indication dans le traitement de l'épisode maniaque modéré à sévère et des épisodes hypomaniaques. De nombreuses études montrent d'ailleurs l'efficacité du lithium par rapport à un placebo ou un neuroleptique classique dans le traitement de la manie. Le lithium peut en outre être utilisé dans la dépression bipolaire même s'il est moins efficace que dans la manie. (29)

A noter qu'il faut au moins deux ans de prise régulière du lithium pour évaluer son efficacité. En effet le lithium module au long cours l'expression de certains facteurs intraneuronaux directement impliqués dans la neuroplasticité et la survie neuronale. (29)

D'autre part, le lithium diminue le délai d'action des antidépresseurs auquel il est associé ou encore potentialise leur efficacité dans les dépressions résistantes. (29)

Quant à la prévention du suicide, l'efficacité du lithium est largement démontrée par les méta-analyses les plus récentes. (29)

Le lithium aurait par ailleurs un effet neuroprotecteur comparé à d'autres thymorégulateurs comme le valproate de sodium. (29)

➤ Posologie et mode d'administration

La posologie est établie en fonction de la concentration et de la réponse clinique. Elle doit être la plus minimale efficace possible sachant que la lithiémie minimale efficace recommandée est de 0,5 à 0,8 meq/l ou de 0,8 à 1,2 meq/l en fonction de la forme galénique (libération immédiate ou libération prolongée). Egalement en fonction du délai entre le prélèvement et l'heure de la dernière prise du médicament (12 ou 24 heures) (61), (62)

Pour le Teralithe LP 400, la posologie initiale est de 1 à 2 comprimés, soit 10 à 20 meq/l, le soir en une prise aux alentours de 20h. Il y a une adaptation de la posologie en fonction des lithiémies à J7, J14, J21. (63), (64).

Le graphique suivant présente la démarche à suivre lors d'une initiation de traitement par les sels de lithium :

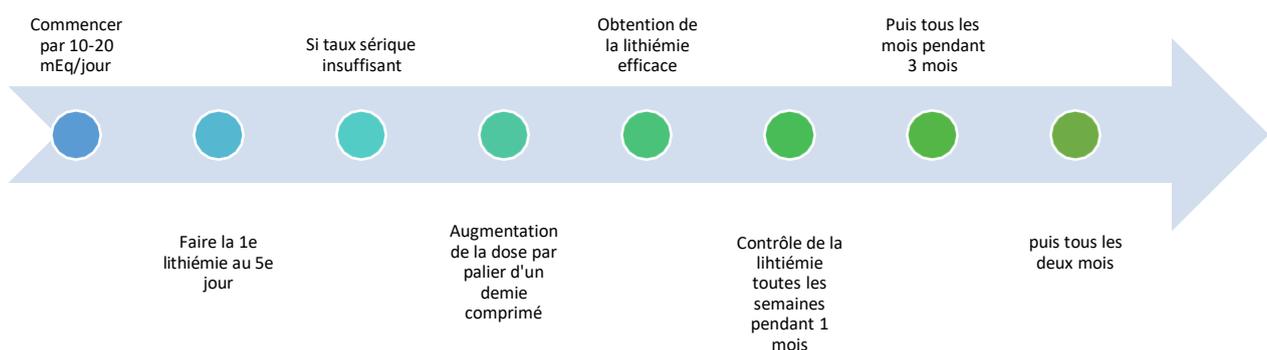


FIGURE 22 : INITIATION DE TRAITEMENT PAR SELS DE LITHIUM (34), (63),(64).

NB : Un comprimé de 400 mg de carbonate de lithium équivaut à 10,8 mEq. Un comprimé de 250 mg équivaut à 6,8 mEq (34).

La forme pharmaceutique (libération immédiate ou prolongée) détermine la concentration minimale efficace ainsi que l'horaire du dosage. Le niveau de la lithiémie de contrôle est résumé sur le tableau suivant.

**TABLEAU 14 : HORAIRE DU DOSAGE ET NIVEAU DE LA LITHIEMIE DE CONTROLE
POUR LE SUIVI THERAPEUTIQUE (63),(64).**

FORMES PHARMACEUTIQUES	HORAIRE DE DOSAGES	
	le matin (12 heures après la prise)	le soir (24 heures après la prise)
TERALITHE 250 mg comprimé sécable	0,5 à 0,8 mEq/l conc. minimale efficace	
TERALITHE LP 400 mg comprimé sécable	0,8 à 1,2 mEq/l conc. à la 12 ^{ème} heure (intermédiaire)	0,5 à 0,8 mEq/l conc. minimale efficace

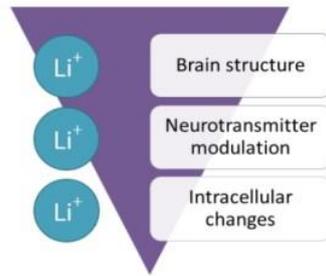
➤ Pharmacodynamie et mécanisme d'action

Le lithium est un normothymique ou régulateur d'humeur. On notera l'absence de consensus dans la définition des thymorégulateurs (63), (64).

Son mécanisme d'action est complexe et n'est pas encore complètement élucidé même après plus 50 ans d'utilisation. Celui-ci est en partie lié à la méconnaissance de la physiopathologie des troubles bipolaires.

On sait qu'il existe plusieurs cibles et qu'il est impliqué dans différentes voies de neurotransmission et de signalisation se traduisant par de nombreux effets cliniques sur l'humeur et la cognition (65), (66).

Lithium: multiple levels of action



PSYCHOPHARMACOLOGY
INSTITUTE

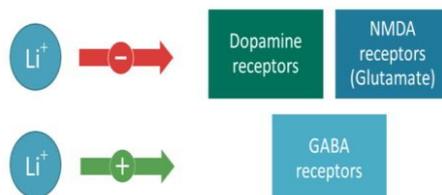
FIGURE 23 : DIFFERENTS NIVEAUX D'ACTION DU LITHIUM (65).

De ce fait plusieurs cibles pouvant être complémentaires peuvent permettre d'expliquer son effet thymorégulateur :

Action du lithium sur la neurotransmission

Le lithium module et régule, au niveau pré- et post-synaptique, la neurotransmission des monoamines (la dopamine en particulier), du glutamate et du GABA. Il inhibe les neuromédiateurs excitateurs et stimule des neuromédiateurs inhibiteurs (65), (66).

Lithium modulates neurotransmission



PSYCHOPHARMACOLOGY
INSTITUTE

FIGURE 24 : MODULATION DE LA NEUROTRANSMISSION PAR LE LITHIUM (65).

➤ **Lithium et neurotransmission dopaminergique :**

La dopamine, neuromédiateur excitateur impliqué dans la physiopathologie des troubles bipolaires, constitue une des cibles pour le lithium (65), (66).

Ce dernier inhibe la transmission dopaminergique sur plusieurs niveaux avec des mécanismes complexes : (66)

- La dérégulation cyclique fait partie des hypothèses émises. En effet pendant la phase maniaque, il y aurait une augmentation de la neurotransmission dopaminergique entraînant une régulation négative (down regulation). En conséquence, il y aurait une diminution de cette neurotransmission dopaminergique associée à la phase dépressive en clinique (66).

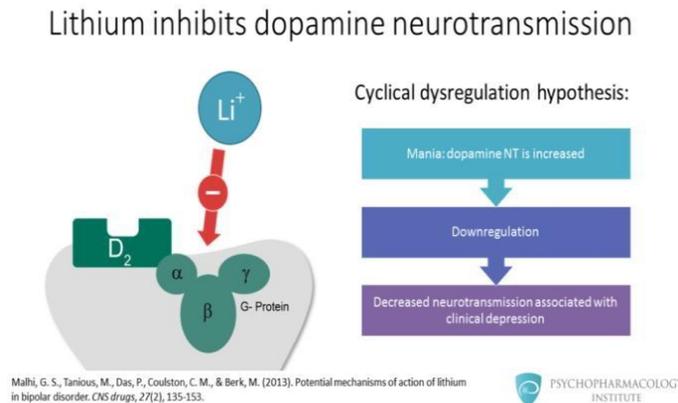


FIGURE 25-1 : INHIBITION DE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE PAR LE LITHIUM (65).

- La dopamine agit au niveau post synaptique via ces récepteurs couplés aux protéines G. Ces récepteurs protéiques stimulent des seconds messagers tels que l'adénylate cyclase (AC) et d'autres systèmes cycliques comme l'AMP cyclique. Ceci expliquerait en partie un effet neuroprotecteur du lithium (66).

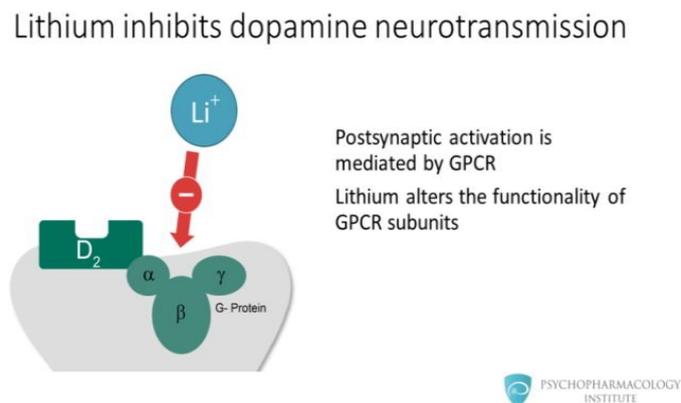


FIGURE 26-2 : INHIBITION DE LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE PAR LE LITHIUM (65)

La dopamine en activant des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G (RCPG) régule une voie de signalisation Akt/GSK3 à travers les récepteurs dopaminergiques D2. La stimulation de ces récepteurs entraîne une inhibition d'Akt et une activation de GSK3(65),(67),(66).

En effet, une concentration élevée en dopamine (par l'administration d'amphétamines) provoque une stimulation prolongée de ces récepteurs induisant l'inhibition d'Akt et entraînant une augmentation de l'activité de GSK3 chez des souris de type sauvage mais pas chez des souris n'exprimant pas le récepteur dopaminergique D2. L'augmentation de l'activité de GSK3 en réponse à la dopamine se traduit par le développement de comportements stéréotypiques. De ce fait, une inhibition de GSK3 antagonise les comportements hyperactifs et stéréotypiques. Les sels de lithium moduleraient négativement cette voie Akt/GSK3 par une inhibition de la neurotransmission dopaminergique (67).

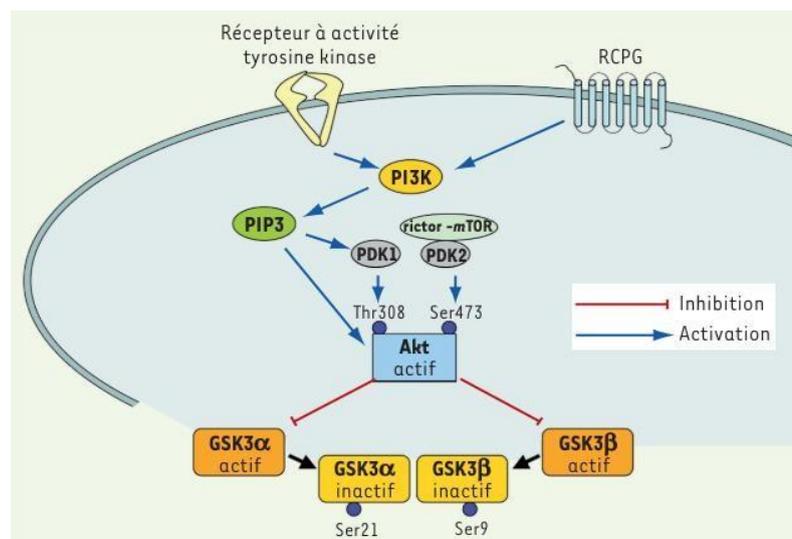


FIGURE 27 : REGULATION DE LA VOIE AKT/GSK3 PAR LA DOPAMINE (67).

➤ **Lithium et neurotransmission glutamatergique :**

La dopamine stimule le récepteur NMDA via les récepteurs dopaminergiques D1. Le lithium diminue l'action de la dopamine sur le récepteur NMDA (66).

En effet, le récepteur, du glutamate, NMDA (N-méthyl-D-aspartate) a un rôle crucial dans la neuroplasticité et l'excitotoxicité du système nerveux central (68).

Il est impliqué dans plusieurs pathologies psychiatriques et notamment les troubles bipolaires (66).

Ce récepteur est stimulé pendant la phase maniaque ce qui augmente la neurotransmission du glutamate (neuromédiateur exciteur) (66).

Physiologiquement, le magnésium se fixe sur le récepteur NMDA empêchant son activation. Le glutamate et la glycine se lient simultanément au récepteur et l'activent ainsi en déplaçant le magnésium (66).

Le lithium entre en compétition avec le magnésium et bloque la stimulation du récepteur NMDA et la neurotransmission du glutamate, ayant un effet inhibiteur sur les neuromédiateurs exciteurs (66).

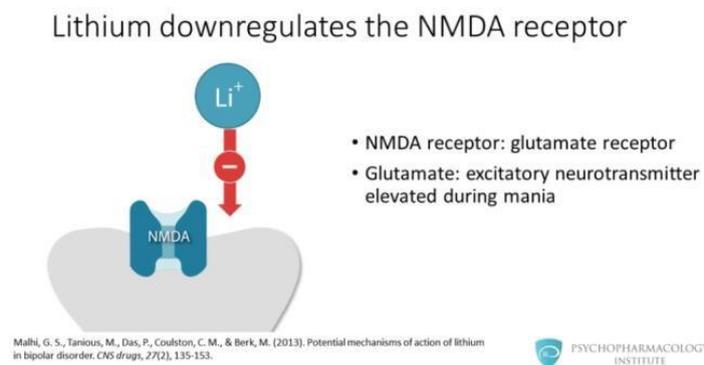


FIGURE 28 : INHIBITION DU RECEPTEUR NMDA PAR LE LITHIUM (65).

En cas de bonne observance du traitement par les sels de lithium à long terme, il y a une diminution significative de la stimulation de ces récepteurs voire une régulation négative ainsi qu'une modulation du glutamate (65), (66).

Lithium downregulates the NMDA receptor

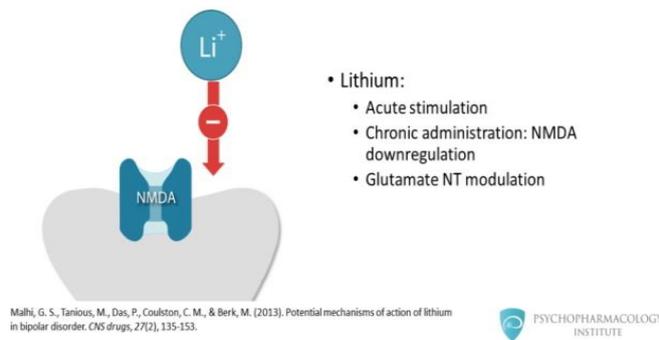


FIGURE 29 : INHIBITION DU RECEPTEUR NMDA PAR LE LITHIUM (65).

Ces mécanismes pourraient expliquer les effets stabilisateurs de l'humeur, les propriétés anti maniaques du lithium ainsi que les effets neuroprotecteurs au long cours (68), (66).

⇒ Lithium et neurotransmission gabaergique :

Le neuromédiateur GABA module la neurotransmission de la dopamine et du glutamate. En cela il a un rôle important dans la stabilisation de l'humeur et constitue de ce fait une cible préférentielle pour le lithium (65), (66).

Il facilite la libération du GABA au niveau présynaptique et régule positivement sa neurotransmission postsynaptique ce qui réduit secondairement le niveau de glutamate et inhibe le récepteur NMDA (65), (66).

Lithium promotes GABAergic neurotransmission

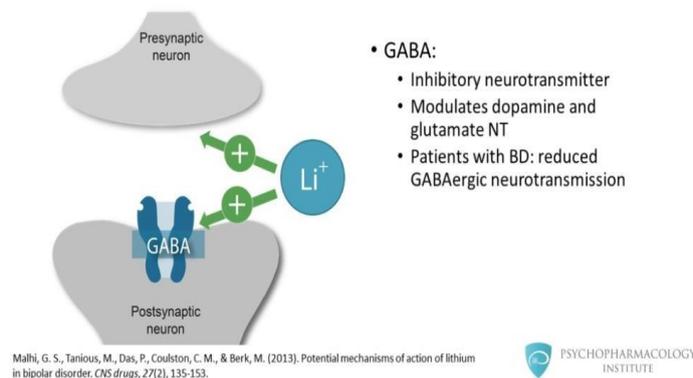


FIGURE 30 : AUGMENTATION DE LA NEUROTRANSMISSION GABAERGIQUE PAR LE LITHIUM (65).

En effet, il a été mis en évidence que le lithium augmente les niveaux de GABA dans le liquide

céphalo- rachidien ce qui montre son effet stimulant dans la neurotransmission gabaergique.

Lithium promotes GABAergic neurotransmission

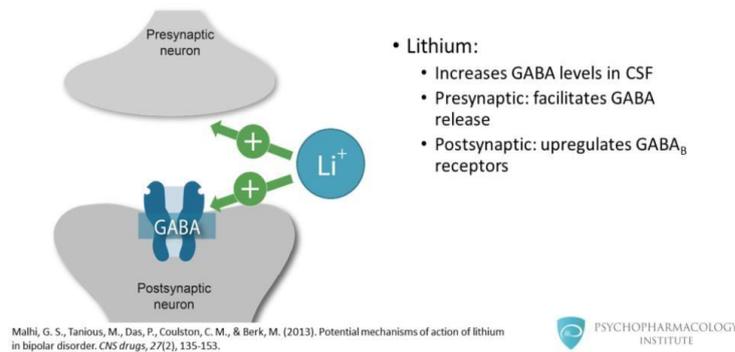


FIGURE 31 : AUGMENTATION DE LA NEUROTRANSMISSION GABAERGIQUE PAR LE LITHIUM (65).

⇒ Action du lithium sur plusieurs mécanismes cellulaires impliquant des seconds messagers :

Le lithium cible plusieurs enzymes (jouant un rôle essentiel dans les voies de transduction du signal cellulaire) et différents ions appartenant aux systèmes de seconds messagers (66).

Il inhibe l'inositol monophosphatase (IMPase), la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3) et la phosphoglucomutase (FGM). Il entre en compétition avec les ions magnésium (Mg²⁺) et impacte l'adénylate cyclase (AC), les phosphomonoestérases (l'inositol polyphosphate-1-phosphatase et la fructose 1,6-bisphosphatase) (66).

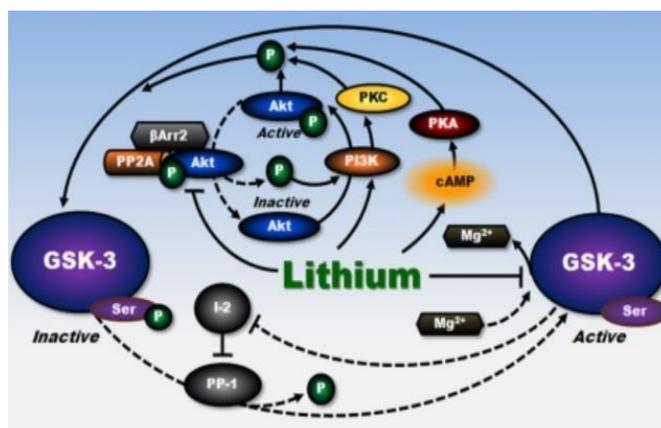


FIGURE 32 : CERTAINES CIBLES NEUROPROTECTEURS DU LITHIUM (69).

Le lithium permet de réguler la voie GSK3/Akt qui est dérégulée dans les troubles bipolaires et les comportements hyperactifs.

Lithium inhibits PKC, MARCKS and GSK-3

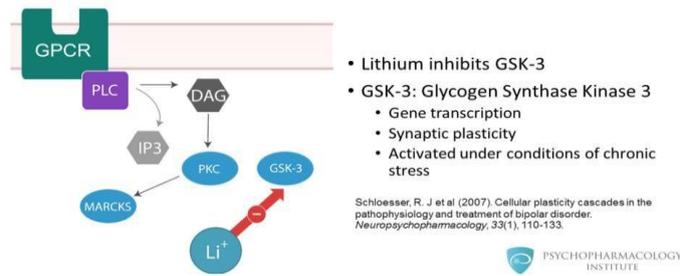


FIGURE 33 : INHIBITION DE GSK-3 PAR LE LITHIUM (65).

En outre, le lithium facilite la production de facteurs neuroprotecteurs BDNF et bcl-2 par action sur l'adénylate cyclase, la production d'AMP cyclique et l'activation de la protéine kinase A (PKA) (66).

Lithium facilitates the production of neuroprotective factors

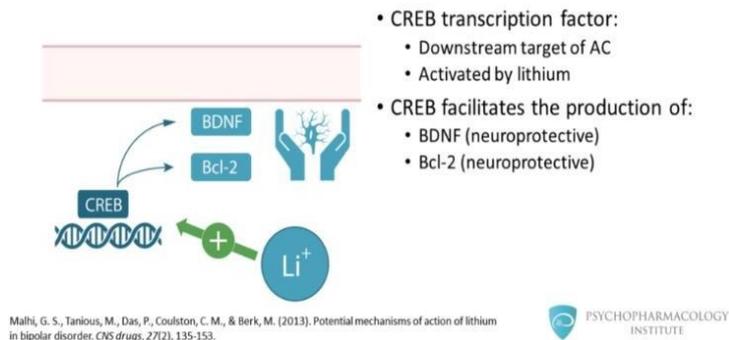


FIGURE 34 : STIMULATION DE LA PRODUCTION DE FACTEURS NEUROPROTECTEURS PAR LE LITHIUM (65).

La PKA régule et phosphoryle des canaux ioniques et certains facteurs de transcription CREB ayant des effets sur les gènes du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, ayant un rôle dans la plasticité cérébrale. Le BDNF est une protéine neuroprotectrice clé dont le taux plasmatique diminue pendant la phase maniaque et dépressive.

Le lithium augmente l'expression de cette protéine et offre une protection contre l'excitotoxicité induite par le glutamate (66).

L'action du lithium sur les différentes voies de signalisation est donc multiple et implique de nombreux seconds messagers (AMP cyclique, adénylate cyclase, GSK 3 ...)

⇒ **Action du lithium sur le calcium intracellulaire :**

Une dérégulation du calcium intracellulaire est mise en évidence dans la maladie bipolaire. Le lithium bloque l'absorption du calcium chez les patients bipolaires. De plus, il atténue l'afflux du calcium après l'activation du récepteur NMDA (mécanisme en commun avec la lamotrigine et le valproate de sodium). En outre, le lithium inhibe les processus excitotoxiques liés au calcium (66). Par ailleurs, pendant la phase maniaque et dépressive, il y aurait certains changements dans l'expression de gènes qui modifient de manière permanente l'activité neuronale rendant dysfonctionnel des réseaux neuronaux clés.

De plus, il a été établi que plusieurs médiateurs de l'inflammation, des neurotrophines ainsi que des mécanismes de dysfonctionnements mitochondriaux, de stress oxydatif et d'apoptose sont impliqués dans la pathologie bipolaire.

Le lithium s'est montré efficace dans la modulation de ces voies de signalisations apoptotiques et dans l'augmentation de la disponibilité des facteurs neuroprotecteurs (66).

➤ **Pharmacocinétique**

• **L'absorption :**

Pour les deux formes (libération immédiate ou prolongée), l'absorption est rapide et se fait au niveau gastro-intestinal. La biodisponibilité est équivalente pour les deux formes en cas de répétition de prise. Elle est par contre diminuée de 20 à 30% en cas de prise unique pour la forme à libération prolongée. En ce qui concerne la concentration plasmatique, elle est atteinte entre 2 et 4 heures pour la forme à libération immédiate et entre 2,5 et 6 heures pour la forme à libération prolongée. (63), (64)

• **La distribution :**

Le volume de distribution du lithium n'est pas très élevé. Il est de l'ordre de 0,8l/kg en moyenne. De plus, le lithium passe à travers la barrière foeto-placentaire et dans le lait maternel. (63), (64).

• **La demi-vie plasmatique :**

La demi-vie plasmatique est d'environ 24 heures. L'état d'équilibre (steady state) est obtenu au

bout de 5 à 8 jours (63), (64).

- **Le métabolisme et l'élimination :**

Le lithium est éliminé préférentiellement par voie rénale. Lors de la réabsorption tubulaire, le lithium et le sodium entrent en compétition, à l'origine de grandes variations dans l'élimination du sodium » pouvant modifier ainsi la lithiémie. Quant à la clairance rénale, elle est constante pour un individu donné et représente 20% du DFG (débit de filtration glomérulaire).(63),(64)

- **Effets indésirables, surdosage et surveillance :**

Les effets indésirables seront traités dans partie 2 et 3.

- **Interactions médicamenteuses (source de la variabilité de la réponse) (63) (64)**

- Les sartans, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), les inhibiteurs d'enzymes de conversion (IEC) et les corticostéroïdes sont déconseillés avec les sels lithium en raison du risque d'augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques par diminution de l'excrétion rénale du lithium. En cas d'usage indispensable de l'un de ces médicaments, il faudrait une surveillance stricte de la lithiémie avec une adaptation de la posologie.
- La carbamazépine est déconseillée avec les sels de lithium en raison du risque de neurotoxicité se manifestant par des troubles cérébelleux, confusion, somnolence et ataxie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement par le lithium.
- Les diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et apparentés sont déconseillés avec les sels lithium en raison du risque de l'augmentation de la lithiémie avec des signes de surdosage en lithium. Si l'association ne peut être évitée, on devra alors réaliser une surveillance stricte de la lithiémie et une adaptation de la posologie du lithium. On peut retrouver une augmentation de la lithiémie par diminution de son excrétion urinaire en cas de régime alimentaire désodé.

- **Précautions d'emploi avec les sels de lithium :**

- Une évaluation du rapport bénéfice risque est nécessaire avant l'instauration d'un traitement par lithium chez un patient ayant une insuffisance rénale préexistante (63), (64).

Si l'insuffisance rénale apparaît pendant le traitement par lithium, la lithiémie et la fonction rénale doivent être fréquemment contrôlées. Si la fonction rénale se dégrade rapidement ou en cas de clairance rénale inférieure à 40ml/min, l'arrêt du traitement est recommandé après avis du psychiatre et du néphrologue (63), (64).

- Il y a un risque de baisse de l'efficacité thérapeutique du lithium (diminution de la lithiémie) lorsqu'ils sont associés avec le mannitol, le glycérol et l'acétazolamide. Une surveillance stricte de la lithiémie et une adaptation éventuelle de la posologie du lithium doit être mise en place.
- La théophylline associée aux sels de lithium peut entraîner une diminution de la lithiémie, pouvant réduire l'efficacité thérapeutique du lithium. Il est essentiel de surveiller strictement la lithiémie et d'adapter éventuellement la posologie du lithium pour maintenir son efficacité.
- Le topiramate associé aux sels de lithium peut augmenter la lithiémie. Une surveillance clinique et biologique est recommandée, ainsi qu'une adaptation de la posologie du lithium.
- L'utilisation de bicarbonate de sodium ou de chlorure de sodium associés aux sels de lithium peut réduire l'efficacité du lithium en augmentant son élimination rénale. Pour limiter ce risque, il est important d'éviter les surcharges sodées et de prendre en compte la présence de sodium dans certains médicaments, comme les antiacides.
- L'utilisation de neuroleptiques associés aux sels de lithium présente un risque d'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques, pouvant être fatal, ou d'une intoxication au lithium. Une surveillance clinique et biologique régulière est nécessaire, notamment au début de l'association, pour détecter rapidement et gérer ces complications potentielles.
- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline, associés aux sels de lithium, peuvent entraîner un risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Il est important de mettre en place une surveillance clinique et biologique régulière, surtout au début de l'association de ces médicaments avec le lithium, pour détecterrapidement tout signe de ce syndrome.
- Les diurétiques épargneurs de potassium associés aux sels de lithium peuvent provoquer une augmentation de la lithiémie accompagnée de signes de surdosage en lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Une surveillance stricte de

la lithiémie est indispensable, ainsi qu'une adaptation éventuelle de la posologie du lithium pour prévenir toute toxicité.

- Le métronidazole associé aux sels de lithium peut augmenter la lithiémie à des niveaux toxiques. Il est essentiel de surveiller strictement la lithémie et d'adapter la posologie du lithium en conséquence.
- Il est important de prendre en compte les effets de la caféine sur la lithémie. En cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine, il peut y avoir des modifications de la concentration de lithium dans le sang.

- **Contre-indications :**

Parmi les contre-indications, on trouve l'insuffisance rénale (clairance inférieure à 85 ml/min) si une surveillance très stricte et régulière de la lithiémie et de la créatinine plasmatique est impossible (13) (14).

Le lithium est également contre-indiqué en cas de maladie d'Addison (une insuffisance surrénalienne chronique) et de maladie de Brugada (une maladie génétique rare qui affecte le système électrique du cœur, caractérisée par des anomalies spécifiques sur l'électrocardiogramme et un risque accru de mort subite due à des arythmies cardiaques), ainsi qu'en cas d'antécédents familiaux de cette maladie (13) (14).

Les sels de lithium sont contre-indiqués au cours du premier trimestre de grossesse. L'allaitement est déconseillé en raison du passage du lithium dans le lait maternel et des effets rapportés chez les nouveau-nés allaités (hypotonie, hypothermie et cyanose) (13) (14)

1.4 Traitements non pharmacologiques des troubles bipolaires : (29)

La psychoéducation est l'un des garants d'une bonne compliance au traitement et du repérage des récurrences. En effet les interventions psychosociales en particulier au début de la pathologie améliorent les soins et réduisent les symptômes subsyndromiques et le risque de rechute.

- **Interventions psychothérapeutiques et psychosociales :**

L'objectif est d'aider le patient à mieux repérer des réactions affectives trop intenses ainsi que les comportements qu'elles entraînent.

- Mieux gérer « des conflits interpersonnels, en particulier des conjugopathies fréquentes et des problématiques »
- Mieux orienter les choix de vie importants en prenant en compte les conflits psychiques inconscients
- Mieux repérer les événements traumatiques et stressants

Dans le cadre de la prise en charge des troubles bipolaires, les interventions basées sur les aidants, la psychoéducation, les thérapies familiales, les thérapies comportementales et cognitives associées ou non à la mindfulness based cognitive therapy (MBCT), technique faisant appel à la méditation en pleine conscience et les thérapies interpersonnelles basées sur les rythmes sociaux ont été étudiés notamment à travers une méta-analyse publiée en 2017.

Les interventions axées sur les aidants sont les seules à réduire significativement le risque de rechute maniaque ou dépressive.

Quant à la psychoéducation en combinaison à la thérapie cognitivo comportementale (TCC), elles ont permis de diminuer significativement la non-observance aux traitements, de réduire les symptômes maniaques et d'améliorer le fonctionnement global.

- **La psychoéducation :**

Elle est un élément-clé dans la prise en charge des troubles bipolaires. Elle permet de repérer précocement les récurrences, d'améliorer l'observance, de mieux gérer la vie sociale, professionnelle et affective, contrôler les facteurs déclenchants et précipitants, mieux respecter les règles d'hygiène de vie, de déstigmatiser la maladie et mieux l'accepter.

La psychoéducation peut être initiée en fin d'hospitalisation mais elle est davantage destinée aux patients normothymiques. Les séances peuvent dans certains cas aller jusqu'à une vingtaine et se faire individuellement ou en groupe. Elles peuvent concerner l'entourage proche

Les règles hygiéno-diététiques présentées dans le tableau suivant sont indispensables afin de prévenir la récurrence du trouble bipolaire.

- **Thérapies comportementales et cognitives (TCC) des troubles bipolaires :**

L'objectif est d'améliorer l'observance, diminuer le taux de récurrence, mieux gérer les stress environnementaux et personnels mais aussi identifier les prodromes des fluctuations de l'humeur. Les TCC comprennent donc :

- L'identification précoce des prodromes dépressifs ou maniaques, ainsi que des facteurs de stress favorisant les rechutes
- La régulation des rythmes personnels (sommeil, repas, activités nécessaires, activités plaisantes) et sociaux (relations interpersonnelles)
- L'apprentissage de techniques cognitives d'identification des pensées automatiques liées à la dépression ou à la manie
- Ensuite l'apprentissage des techniques de restructuration cognitive grâce notamment à l'identification des mécanismes de distorsion cognitive (abstraction sélective, inférence arbitraire, surgénéralisation, personnalisation, attributions négatives internes, etc.).
- Des techniques de type MBCT qui reposent sur l'utilisation dans un cadre thérapeutique très précis de techniques de méditations spécifiques, notamment la méditation en pleine

conscience qui permet d'apprendre à concentrer son attention sur ses émotions, ses sensations physiques et ses pensées sans en être prisonnier et, de ce fait, à mieux les réguler.

- **Thérapie des rythmes sociaux :**

La thérapie interpersonnelle et aménagement des rythmes sociaux (TIPARS), comprend trois phases. Dans un premier temps, on établit l'anamnèse et on met en place la psychoéducation. Ensuite on travaille sur l'aménagement des rythmes et les stratégies de résolution des problèmes interpersonnels. Enfin on évalue l'efficacité de la thérapie et développe les stratégies de prévention.

La TIPARS combine de nombreux outils, qui vont de la psychoéducation aux approches comportementales en centrant les interventions sur l'amélioration de la régularité des routines quotidiennes, la gestion des relations interpersonnelles et la résolution des problèmes psychosociaux.

D'après une étude réalisée sur deux ans et portant sur 175 patients, il y a une amélioration des rythmes sociaux et une réduction du taux de récurrence des épisodes bipolaires chez des patients de type I grâce à la TIPARS.

- **Thymorégulateurs et électroconvulsivothérapie (ECT) : (70)**

L'électroconvulsivothérapie serait efficace dans la réduction des symptômes maniaques. L'efficacité serait supérieure lorsque l'ECT est associée au lithium par rapport au lithium seul.

Dans les épisodes mixtes, il y aurait une réduction significative des symptômes entre 65% et 85%.

Une étude montre que les ECT d'entretien peuvent réduire significativement le nombre d'hospitalisations chez les patients bipolaires avec des séances programmées toutes les 1 à 3 semaines.

Néanmoins, on notera l'absence de consensus sur cette association.

- **Interventions centrées sur les aidants**

Les membres de la famille sont affectés par le trouble bipolaire ce qui affecte en retour la qualité du support affectif et social, le fonctionnement global, ainsi que l'accès et l'adhésion aux soins du

patient. Les études montrent d'une part que plus les symptômes sont graves plus une majorité des membres de la famille signalent des sentiments de détresse émotionnelle. D'autre part les aidants dépriment lorsque les patients présentent des idées ou des comportements suicidaires. De plus, il y a un risque de récurrence de la dépression bipolaire pour les aidants en cas d'antécédent de trouble de l'humeur.

Tous ceci peut compromettre la capacité de l'aidant à intervenir et gérer efficacement le patient bipolaire et a un impact sur l'adhésion thérapeutique.

Partie 2 : l'atrogénie du lithium dans les troubles bipolaires

2.1 Les effets indésirables du lithium

Toute réaction nocive survenant de façon fortuite et qui n'est pas recherchée chez des patients traités par le lithium est considérée comme une iatrogénie médicamenteuse suivant la définition de l'OMS (71).

On distingue d'après les définitions suivantes :

- L'effet indésirable : « une réaction nocive et non voulue à un médicament en cas d'utilisation conforme aux termes de son autorisation de mise sur le marché ou lors de toute autre utilisation (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreur médicamenteuse) » (72) (73).
- L'effet indésirable grave : « un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. »(73)
- L'effet indésirable inattendu : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolutionne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. (73)

Les effets indésirables concernent plus de la moitié, voire trois-quarts des patients traités par lithium, soit 50 à 75% (5).

Ils dépendent de la dose, de la concentration plasmatique du lithium et sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. (29), (63), (64). En outre, les effets indésirables du lithium peuvent survenir au long cours, même à des doses thérapeutiques (74).

C'est l'une des principales causes de non adhésion au traitement, c'est pourquoi une information préalable au patient est donc nécessaire (75).

On peut avoir des atteintes neurologiques, cardiaques, rénales, métaboliques, hématologiques, cutanées, gastro-intestinales et autres.

Certains effets indésirables sont immédiats (digestifs, neurologiques, cardiovasculaires, rénaux, hématologiques).

D'autres sont plus tardifs (endocriniens, cutanés, psychiques, prise de poids).

Cependant, l'apparition des nausées, tremblements, soif, troubles de l'équilibre évoquent le plus souvent un surdosage potentiel nécessitant une surveillance le plus rapidement possible de la lithiémie et une adaptation de la posologie (63), (64).

On notera que la fréquence des troubles digestifs diminue avec la forme à libération prolongée. De plus, elle favorise l'observance (5).

2.1.1 Les principaux effets indésirables du lithium

A) Trouble Métabolique : prise de poids

On estime qu'après dix ans, deux tiers des patients prennent en moyenne 10 kg mais cette augmentation peut aller jusqu'à 20 kg (5),(76).

Le lithium agit, en effet, sur la prise de poids d'autant plus qu'il existe des antécédents de surpoids ou d'obésité. Il aurait une action sur le taux de la leptine et peut perturber le fonctionnement de la thyroïde. De plus, il a un effet « insuline-like » augmentant la pénétration du glucose dans les adipocytes et stimulant l'appétit. D'ailleurs, la sensation de soif et l'appétence pour les boissons sucrées chez les patients traités par les sels de lithium sont également décrites, ainsi que le risque de rétention hydrosodée (76).

Les effets du lithium sur les récepteurs de certains neurotransmetteurs pourraient aussi contribuer au gain pondéral, bien que ces effets soient inférieurs à ceux des antipsychotiques atypiques comme l'olanzapine qui inhibent les récepteurs à la sérotonine et les récepteurs à l'histamine dans le cerveau (77).

B) Affections hématologiques

Il est rapporté qu'une hyperleucocytose induite au lithium est en général précoce et toujours supérieure à 10 000/mm³ et ne nécessite pas l'arrêt du traitement. Elle serait liée à l'effet stimulant direct du lithium sur la granulopoïèse ou à un effet indirect sur les lymphocytes T supprimeurs (4). En effet le lithium augmente la prolifération des lymphocytes T régulateurs (cellules impliquées dans le maintien de la tolérance immunitaire et la prévention des maladies auto-immunes). De plus, le lithium module la réponse immunitaire en réduisant potentiellement l'inflammation. Nous avons vu précédemment que le lithium inhibe l'enzyme glycogène synthase kinase-3 (GSK-3), ce qui conduit à l'activation d'une voie de signalisation Wnt/ β -caténine impliquée dans la survie et la fonction des lymphocytes T régulateurs (Tregs). Le lithium, via ses effets sur les Tregs, peut avoir des effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires, ce qui est particulièrement pertinent dans le contexte des maladies neuropsychiatriques où une inflammation peut jouer un rôle. (78), (79),(80), (81).

On a parfois aussi une hyperneutrophilie et une lymphocytopenie dans les troubles hématologiques dus au lithium (63) (64).

C) Affections endocriniennes

On estime que les dysthyroïdies et/ou dysparathyroïdies touchent environ 25% des patients sous lithium avec souvent une hypothyroïdie, un goitre, voire une hyperthyroïdie (75), (82).

L'hypothyroïdie est le premier effet indésirable à être décrit sous lithium avec une fréquence six fois plus élevée par rapport à la population générale. Elle est d'autant plus fréquente (entre 8 et 20%) en cas d'auto-immunité préexistante (83).

Elle est consécutive à l'inhibition de la libération des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. En effet, il y a une inhibition de la recapture de l'iode, du couplage de l'iodotyrosine, une altération de la structure de la thyroglobuline et enfin une inhibition de la sécrétion de thyroxine. Par conséquent les taux sériques de TSH augmentent, afin de compenser cette

inhibition de la thyroxine (77).

De plus l'hypothyroïdie induite au lithium ne semble pas être toujours réversible à l'arrêt du traitement. Toutefois, certaines études rapportent une normalisation de la thyroxine et une diminution du TSH à l'arrêt du lithium. On notera qu'il n'y a pas actuellement de consensus pour la prise en charge systématique de l'hypothyroïdie induite par le lithium (77).

Cette dernière concerne plus les femmes que les hommes et s'accompagne le plus souvent d'une augmentation de la concentration sérique en calcium (risque d'hypercalcémie qui peut ne pas être réversible à l'arrêt du traitement) et magnésium (risque d'hypermagnésémie) (75) (74)(84). En effet dans 30% des cas on a une augmentation de la calcémie et de la PTH (parathormone) parce que le lithium stimule la prolifération des cellules parathyroïdiennes (82).

Le risque absolu d'un hyperparathyroïdisme primaire est estimé à 10% contre 0,1% dans la population générale. Elle est consécutive à l'inactivation des récepteurs calcium dépendant et à des modifications intracellulaires médiées par ces seconds messagers.

Par conséquent la parathormone et les taux sériques de calcium augmentent. De ce fait, une surveillance annuelle du taux de calcium est recommandée, étant donné le risque absolu d'hyperparathyroïdie, mais aussi par le fait qu'une hypercalcémie au long cours augmente le risque d'altération rénale (77).

En ce qui concerne l'hyperparathyroïdie par hyperplasie, elle est 5 fois plus élevée par rapport à la population générale avec une hypocalciurie fréquente (82).

D) Affections du système nerveux :

- Tremblements : l'incidence des tremblements sous lithium est estimée à 60% d'après une récente revue de la littérature (85). Cet effet indésirable est plus fréquent en début de traitement (la première semaine). C'est l'un des premiers signes de toxicité bien qu'il puisse y avoir des tremblements même à dose thérapeutique. Le tremblement est habituellement bilatéral et symétrique, limité aux mains et membres supérieurs au repos, et s'aggrave lors d'activités comme verser des liquides, porter un verre ou une tasse à la bouche et écrire (86).

Le stress oxydatif sur les noyaux gris centraux serait l'une des hypothèses avancées pour tenter d'expliquer les tremblements sous lithium. Par ailleurs, de nombreux autres facteurs comme le stress, la fatigue, le tabac peuvent favoriser ou aggraver les tremblements induits par le lithium. (87)

- **Encéphalopathie:** des cas d'encéphalopathies (avec séquelles neurologiques) imputables au lithium avec ou sans hyperlithiémie ont été rapportés.

Le risque de mortalité est estimé à 15%. La toxicité du lithium s'explique en partie par son entrée en compétition avec le sodium au niveau axonal et par la diminution d'excitabilité neuronale induite. Par son impact sur l'homéostasie vasculaire cérébrale, particulièrement au niveau des cellules endothéliales, de la glie et des leucocytes, le lithium pourrait favoriser la survenue d'une encéphalopathie en étant responsable du syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) » (88).

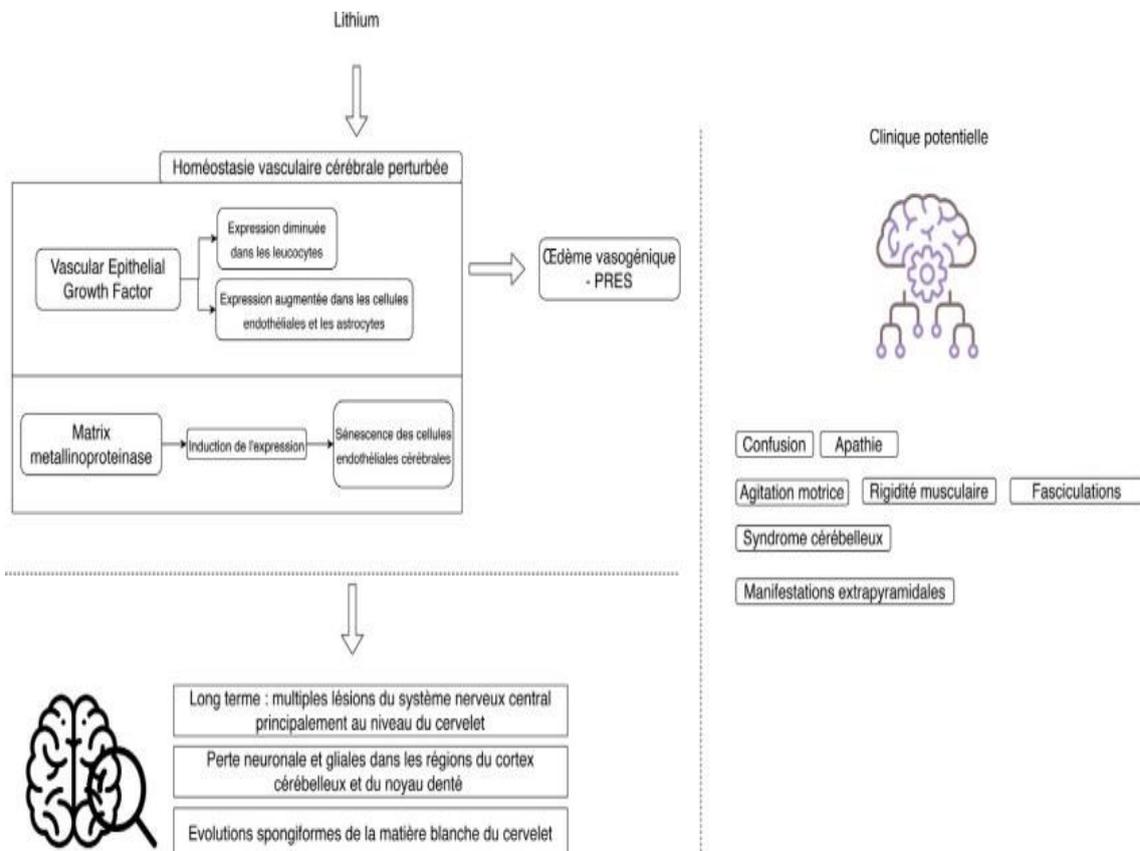


FIGURE 35 : MECANISME D'ACTION DE LA TOXICITE CEREBRALE DU LITHIUM (88).

- De rares cas d'un syndrome appelé SILENT (Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity) ont déjà été rapportés : il s'agit de dysfonctionnements cérébelleux persistants avec ataxie ou démarche instable, probablement irréversibles. (75)
- On peut citer en plus, la sédation, l'obnubilation, la confusion, le délire, le nystagmus, les vertiges, les états convulsifs, les troubles extrapyramidaux, le syndrome cérébelleux, les neuropathies périphériques (64).

E) Atteintes cardiaques :

Des anomalies cardiaques sont observées dans 20 à 30% des cas chez les patients traités par les sels de lithium. Cela concerne le plus souvent les patients âgés de plus de 65 ans et présentant antérieurement une atteinte coronaire ou une pathologie cardiovasculaire préexistante (70).

Il a été rapporté à dose thérapeutique des troubles du rythme cardiaque tel qu'un aplatissement réversible de l'onde T, une inversion de l'électrocardiogramme, un dysfonctionnement du nœud sinusal et des arythmies (89).

Ces arythmies cardiaques dont des troubles du rythme ventriculaire peuvent s'accompagner de collapsus stade terminal en cas d'intoxication. (90)

D'autres anomalies ont été notifiées comme une bradycardie, un bloc sino-auriculaire, des anomalies du segment ST avec onde T aplatie, voire négative (sans surdosage), un allongement de l'intervalle QT, un bloc auriculo-ventriculaire, une cardiomyopathie, une dégénérescence myofibrillaire cardiaque avec infiltrat interstitiel lymphocytaire (64).

Par exemple : l'ECG suivant montre un allongement de l'intervalle QTc de 533 ms et des inversions précordiales de l'onde T chez une femme de 54 ans présentant une intoxication chronique aux sels de lithium (91).

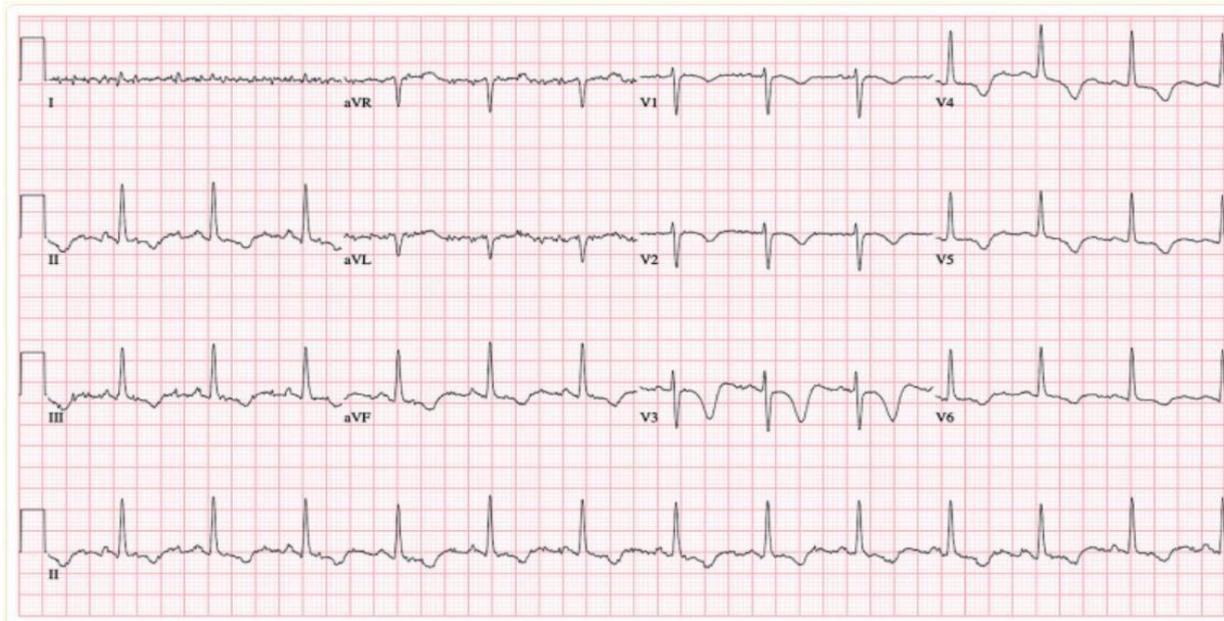


FIGURE 36 : EXEMPLE D'UN ECG AVEC DES ANOMALIES LORS D'UNE INTOXICATION CHRONIQUE AUX SELS DE LITHIUM (91).

Le lithium interfère avec des canaux potassiques et sodiques. Ces canaux ont un rôle crucial dans la repolarisation du potentiel d'action cardiaque. En inhibant ces canaux, le lithium entraîne un allongement de la phase de repolarisation et par conséquent, une prolongation de l'intervalle QTc. Il peut modifier le courant repolarisant rapide (I_{Kr}) et le courant repolarisant lent (I_{Ks}) essentiels à la repolarisation rapide des cellules cardiaques après chaque battement. Leurs inhibitions contribuent à l'allongement de l'intervalle QT. Enfin le lithium peut également affecter ces canaux calciques de type L, perturbant l'homéostasie calcique intracellulaire altérant la contractilité myocardique et pouvant contribuer aux troubles du rythme. (92).

F) Atteintes gastro-intestinales :

Les effets indésirables gastro-intestinaux surviennent généralement en début de traitement ou en cas d'augmentation de la posologie et sont transitoires le plus souvent. Cependant leur apparition de manière subsidiaire peut évoquer un surdosage ou une intoxication aux sels de lithium (70). Des nausées, vomissements, diarrhées, une dysgueusie, une gêne abdominale sont

parmi les effets indésirables décrits (64). A noter que ces effets indésirables seraient moins marqués avec les formes à libération prolongée (70).

G) Troubles cutanés :

Adida et coll (revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats sur le profil toxique du lithium) disent ne pas avoir trouvé suffisamment de preuves pour montrer qu'un traitement par le lithium augmentait le risque de survenue d'anomalies de la peau ou des cheveux. Toutefois, ils rapportent des exacerbations d'un psoriasis, des rashes maculopapulaires non spécifiques, des survenues d'acné et d'alopécie (77).

On retrouve en effet, de l'acné, des éruptions acnéiformes, des aggravations ou déclenchements de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes, une alopécie et une réaction lichénoïde médicamenteuse (64).

L'acné ou les éruptions acnéiformes sont présentes en début de traitement chez 3% des patients traités par les sels de lithium. Les zones concernées par les éruptions sont le tronc et les extrémités. Les traitements locaux à base d'acide salicylique ou de rétinoïdes peuvent être préconisés. Les tétracyclines sont à éviter en raison du risque d'augmentation de la lithiémie et du risque néphrotoxique (70).

Les sels de lithium peuvent déclencher ou exacerber un psoriasis (facteur de non observance au traitement) avec une incidence estimée à moins de 6%. Le traitement implique l'utilisation de corticostéroïdes locaux, d'analogues de la vitamine D ou de kératolytiques (76).

Également, une dermatite séborrhéique avec des plaques rouges, recouvertes de squames grasses et blanchâtres, plus ou moins prurigineuses, prédominant dans les zones riches en glandes sébacées, les zones médio-thoraciques, interscapulaires, au niveau des sourcils, du cuir chevelu, sourcilières, paupières, conduit auditif externe est décrite. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. On peut la traiter par des corticoïdes topiques (76).

Les sels de lithium peuvent provoquer des affections dermatologiques de novo ou exacerber des affections préexistantes (70).

Une augmentation de la production des cellules neutrophiles et la production ultérieure d'enzymes lysosomiales sont parmi les mécanismes cellulaires qui ont été avancés pour tenter d'expliquer les effets dermatologiques des sels de lithium. L'avis d'un dermatologue est de ce fait recommandé en cas de réaction dermatologique pouvant être imputable aux sels de lithium d'autant plus que ces effets indésirables dermatologiques constituent un facteur de risque (non négligeable) de non observance au traitement par les sels de lithium (70).

H) Affections oculaires

Sur le plan oculaire, on a une irritation oculaire, un œdème papillaire, des troubles de la vision, une exophtalmie (64).

I) Affections musculo-squelettiques

Il a été rapporté une hypotonie musculaire pouvant aller jusqu'à une rhabdomyolyse (64).

J) Affection rénale

Adida et coll (77), ont évalué l'effet du lithium sur la fonction rénale d'une part, par la mesure du débit de filtration glomérulaire (valeurs normales DFG > 90ml/min) et d'autre part, par la capacité maximale à concentrer les urines (U_{max} avec des valeurs normales entre 800 et 1200 mOsm/kg).

Il en ressort une altération de la fonction rénale. Il y aurait une réduction maximale de 5 mL/min du DFG qui représenterait seulement 5 % du minimum du DFG normal.

Ils rapportent aussi que les mécanismes physiopathologiques des effets du lithium sur la fonction glomérulaire ne sont pas élucidés mais que les atteintes progressives de la fonction glomérulaire peuvent entraîner une insuffisance rénale terminale.

Le risque absolu d'avoir une insuffisance rénale sous lithium est cependant assez faible (0,5%) par rapport à des cas témoins. L'incidence des maladies rénales chroniques augmentent avec l'âge et en cas de pathologies chroniques associées (hypertension, diabète) (77).

En effet, les sels de lithium diminuent la capacité des reins à répondre à l'hormone antidiurétique (ADH) et à concentrer l'urine. Cela conduit à un diabète insipide néphrogénique qui provoque une déshydratation et des déséquilibres électrolytiques. De plus, ils peuvent provoquer des lésions rénales directes pouvant entraîner à long terme une fibrose, une néphropathie tubulo-interstitielle et une insuffisance rénale chronique (93), (94).

En outre, il perturbe le transport de l'eau et des ions en inhibant la GSK-3 β , en réduisant les niveaux d'AQP2 (l'aquaporine-2 permet la réabsorption de l'eau depuis le tubule collecteur du rein vers le sang) et potentiellement en altérant la fonction de l'ENaC (le Canal Épithélial Sodique permettant l'entrée des ions sodium) conduisant à une diminution de la réabsorption de l'eau et à des déséquilibres potentiels dans les mouvements du sodium et du potassium (95).

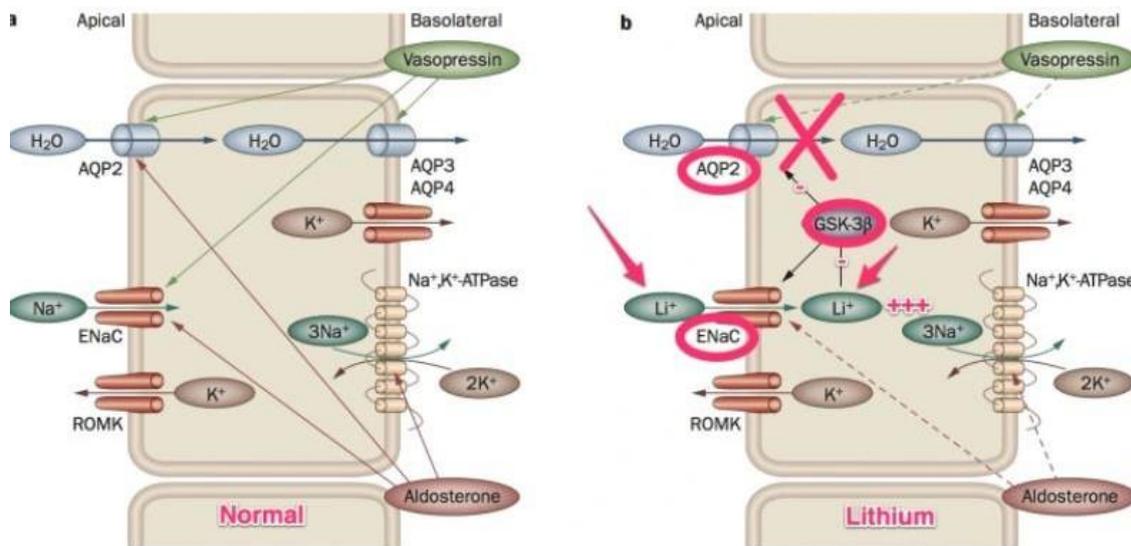


FIGURE 37 : EFFETS DU LITHIUM SUR LES CANAUX IONIQUES ET LA REABSORPTION DE L'EAU (95).

Ce schéma met en évidence les mécanismes cellulaires par lesquels le lithium affecte la fonction rénale, conduisant à ses effets secondaires tels que le diabète insipide néphrogénique.

Adida et coll concluent qu'il est difficile d'isoler l'effet potentiel causal du lithium sur la survenue d'une insuffisance rénale terminale et que des études épidémiologiques à larges échelles sont nécessaires (77).

L'insuffisance rénale chronique sous lithium pris au long cours, longtemps controversée, est à ce jour plus clairement prouvée à travers diverses études sur la toxicité du lithium. L'insuffisance rénale induite au lithium représente 0,3% de l'ensemble des IRC en France (96).

Une revue de la littérature sur les complications rénales chroniques induites au lithium (V. Le Roy et coll) rapporte 26 cas de syndrome néphrotique (asthénie et œdème) caractérisé par une augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire, associée à une protéinurie supérieure à 3g/j (régression en quelques semaines en cas d'arrêt du lithium mais réapparition en cas de réintroduction) et une protidémie inférieure à 60g/l ainsi qu'une albuminémie inférieure à 30 g/l. Il s'agit d'une complication rare pouvant apparaître en général lors de la première année sous lithium et évoluant très rarement vers une insuffisance rénale chronique. Le syndrome néphrotique apparaît soit suite à une néphrose lipoïdique (le lithium chargé positivement entraîne une perte de charge négative du capillaire glomérulaire ce qui facilite le passage des protéines chargées négativement) ou soit suite à une glomérulosclérose segmentaire et focale ou exceptionnellement à une glomérulopathie extramembraneuse (96).

Par ailleurs, on estime qu'un peu plus de 10% des patients développent un diabète insipide néphrogénique après 15 ans sous lithium. Il s'agit d'un syndrome polyuro-polydipsique caractérisé par une diminution (estimée à 15% d'après Adida et coll) des capacités à concentrer les urines due à une insensibilité des cellules du tube collecteur à l'hormone antidiurétique (ADH). En effet le lithium inhibe la voie qui augmente le nombre de canaux aquaporines dans le tube collecteur. Cette voie est activée par l'hormone antidiurétique et couplée à une protéine G.

Le diabète insipide néphrogénique peut survenir dès le dixième jour du traitement et persister plus de six mois après son arrêt, voire ne plus être réversible. En conséquence 10% des patients auront une néphrite tubulointerstitielle chronique après 19 ans.

Une diminution du débit de filtration glomérulaire pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique terminale et irréversible est donc possible mais cela reste rare et ne concerne que 0,5% des patients. L'arrêt du traitement n'est envisagé que lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60ml/min (5), (75), (77), (96).

Des microkystes ainsi que des carcinomes rénaux ont été décrits chez des patients ayant été traités pendant une dizaine d'années sous lithium (5).

K) Tératogénicité du lithium

La base des données publiques des médicaments, fait mention d'une augmentation du taux globale de malformations chez les enfants exposés in utéro au lithium. Ce risque est 3 à 4 fois plus élevé par rapport à celui observé dans la population générale (2à 3%) (64).

D'après le CRAT, il s'agit principalement de malformations cardiaques (environ 1% contre 0,005% dans la population générale soit 1/20 000) (64) (97). Plus globalement, l'incidence de ces cardiopathies est estimée à 2,5% contre 0,5 à 1% dans la population générale (97).

Une vaste étude parue dans the lancet psychiatry en 2018, montre que ce surrisque de malformation est possible surtout au premier trimestre de grossesse (98).

Adida et coll rapportent que les estimations du risque tératogène sous lithium ne sont pas significatives et que les preuves attestant que l'exposition au lithium est tératogène sont faibles. Toutefois selon eux, la limite supérieure de l'intervalle de confiance correspondrait à une augmentation significative du risque de survenue de malformations congénitales et que donc le risque de survenue de malformations reste donc incertain (77).

Bien que les recommandations actuelles préconisent l'arrêt du lithium pendant la grossesse, cette revue exhaustive de la littérature avec méta-analyses des résultats sur le profil toxique du lithium (Adida et al.) préconise, une mise en balance des risques d'atteinte de l'enfant par rapport au risque d'instabilité de l'humeur de la mère et ses conséquences sur l'enfant à venir (77).

Les effets indésirables des sels de lithium sont listés dans les graphiques suivants :(63, (64)

signes en cas de surdosage	Troubles généraux	AUTRES EI
<ul style="list-style-type: none">• nausées• tremblements• soif• troubles de l'équilibre	<ul style="list-style-type: none">• Œdème périphérique• Urticaire et angiooedème liés à la présence de certains excipients	<ul style="list-style-type: none">• Prise de poids,• Hypermagnésémie
affection hématologique et lymphatique	affections endocriniennes	affections du système nerveux
<ul style="list-style-type: none">• Hyperleucocytose• hyperneutrophilie• lymphocytopénie	<ul style="list-style-type: none">• goitre isolé• dysthyroidie (hypo ou hyperthyroidie)• hypercalcémie• hyperparathyroïdie	<ul style="list-style-type: none">• tremblement• sédation• obnubilation• confusion• délire• nystagmus• vertiges• états convulsifs• troubles extrapyramidaux• encéphalopathie• syndrome cérébelleux• neuropathie périphérique

<p style="text-align: center;">affection cardiaque</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arythmies cardiaques • bradycardie • bloc sino-auriculaire • anomalies du segment ST avec onde T aplatie, voire négative (sans surdosage) • allongement de l'intervalle QT • bloc auriculo-ventriculaire • cardiomyopathie • dégénérescence myofibrillaire cardiaque avec infiltrat interstitiel lymphocytaire 	<p style="text-align: center;">affection gastro-intestinale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausées • vomissements • diarrhée • dysgueusie 	<p style="text-align: center;">affection de la peau</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acnés • éruptions acnéiformes • aggravations ou déclenchements de psoriasis ou d'éruptions psoriasiformes • alopecie • réaction lichénoïde médicamenteuse
<p style="text-align: center;">Affections oculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irritation oculaire • œdème papillaire • troubles de la vision • exophtalmie 	<p style="text-align: center;">Affection musculo-squelettique et systémique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie musculaire • rhabdomyolyse 	<p style="text-align: center;">Affections urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soif • polyurie • diabète insipide néphrogénique • syndrome néphrotique • Insuffisance rénale par néphropathie tubulo-interstitielle chronique • évolution de l'IR même cas d'arrêt du traitement • Fréquence indéterminée : microkystes, oncocytome et carcinome rénal des tubes collecteurs en cas de traitement au long cours

TABLEAU 15 : LISTES EXHAUSTIVES DES EFFETS INDESIRABLES DES SELS DE LITHIUM D'APRES LA BASE DE DONNEES PUBLIQUE DES MEDICAMENTS (63),(64).

2.2 Toxicité du lithium : Surdosage

En cas de surdosage, le lithium est toxique principalement pour le système nerveux, les reins et le cœur (90), (99).

L'intoxication se fait essentiellement par ingestion. L'évolution du tableau clinique se fait en fonction des doses ingérées initialement (4).

Le surdosage en lithium est une situation d'urgence qui nécessite une prise en charge immédiate et l'arrêt du lithium. Les signes débutant de surdosages sont : nausées, soif, apparitions ou intensifications des tremblements, troubles de l'équilibre. Si le surdosage est avéré, on a une aggravation des signes précédents, mais en plus il y a une diarrhée, de la confusion, une désorientation, des spasmes, une rigidité musculaire, des troubles de la coordination et de l'équilibre, une baisse de la tension, des troubles de la conscience (100).

Pour évaluer la gravité de l'intoxication, on utilise la classification d'Hansen et Amdisen. Elle a été proposée en 1978 et elle distingue trois catégories d'intoxication en fonction de la concentration sérique de lithium : (101), (102)

- **Intoxication légère** : concentrations sériques de lithium entre 1,5 et 2,5 mmol/L (soit 1,5 et 2,5 meq/L). Les symptômes incluent nausées, vomissements, tremblements, hyperréflexivité, agitation et faiblesse musculaire.
- **Intoxication modérée** : concentrations sériques de lithium entre 2,5 et 3,5 mmol/L (soit 2,5 et 3,5 meq/L). Les symptômes incluent stupeur, rigidité, hypertonie et hypotension.
- **Intoxication sévère** : concentrations sériques de lithium supérieures à 3,5 mmol/L (soit 3,5 meq/L). Les symptômes incluent coma, convulsions, myoclonie et chute

Le tableau suivant présente la sévérité des symptômes (70).

Grade	Effets
0	Aucun
1	Tremblements fins
1	Tremblements grossiers
1	Hyperréflexie, dysarthrie
2	Ataxie, myoclonies, confusion
3	Delirium, coma, convulsions

TABLEAU 16 : SEVERITE DES SYMPTOMES (70).

Les principales complications immédiates telles que rapportées par le centre antipoison de Lyon sont : (4)

- Un collapsus cardiovasculaire
- Des troubles du rythme cardiaque surtout en cas d'hyperkaliémie
- Une insuffisance rénale
- Un coma convulsif

Le pronostic vital est engagé lorsque la lithiémie est supérieure à 5mEq/l (ou 5 mmol/l).

En cas d'absence de traitement, la mort survient par anoxie cérébrale consécutive à un coma convulsif, à une oligo-anurie ou à une éventuelle pneumopathie d'encombrement ou d'inhalation de liquide gastrique (4).

On distingue d'une part une intoxication aiguë et d'autre part une intoxication chronique. (4)

2.2.1 L'intoxication aiguë

Il s'agit d'une prise massive et unique pouvant être accidentelle (chez un jeune enfant le plus souvent) d'une part, ou dans le cadre d'une tentative de suicide (chez l'adulte le plus souvent) d'autre part (4).

Les signes d'intoxications aiguës sont relativement les mêmes d'un cas à l'autre. Il y a pratiquement toujours une phase prodromique en amont associée à des troubles mineurs susceptibles d'être confondus avec l'imprégnation plus ou moins transitoire en début de traitement (4).

Sur le plan digestif, on a des nausées permanentes, des selles molles, une anorexie.

Au niveau neuropsychique on a une somnolence, un ralentissement intellectuel, des vertiges, des tremblements distaux, une dysarthrie et une démarche plus ou moins ébrieuse.

Dans le tableau suivant on retrouvera les effets cliniques en fonction des principaux organes cibles lorsque la lithémie est comprise entre 2 et 4 mmol/l (c'est-à-dire en cas d'intoxication confirmée) :
(4)

TABLEAU 17 : EFFETS CLINIQUES EN CAS D'INTOXICATION AIGUE AUX SELS DE LITHIUM EN FONCTION DES PRINCIPAUX ORGANES CIBLES (4).

Organes cibles	Effets cliniques
Au niveau digestif	Syndrome digestif avec vomissements et diarrhées
Au niveau neuropsychique	Myoclonies localisées ou généralisées, crises convulsives, coma vigile ou carus, hypertonie diffuse avec roue dentée, réflexes ostéotendineux vifs.
Au niveau rénal	Déshydratation intense, insuffisance rénale fonctionnelle ou aggravation d'une IRC préexistante, acidose métabolique, hypokaliémie.
Au niveau cardiovasculaire	Syndrome cardiovasculaire avec des troubles du rythme (dû à l'hyperkaliémie des formes graves avec insuffisance rénale) et collapsus dans 10% des cas.
Au niveau pulmonaire	Dépression des centres respiratoires, pneumopathies d'encombrement ou par inhalation de liquide gastrique.

Il convient de noter que l'intoxication aiguë est souvent concomitante avec l'ingestion d'autres molécules affectant le système nerveux central, telles que l'alcool et les benzodiazépines (70).

2.2.2 L'intoxication chronique

La symptomatologie est à peu près identique à l'intoxication aiguë mais avec des valeurs de lithiémie plus basses (4).

Les causes peuvent être : (4)

- Un changement de spécialité, de dosage
- Une automédication
- Une déplétion hydrosodée
- Un régime sans sel
- Des pertes hydroélectriques (sudation excessive, gastroentérite...)
- Une prise concomitante de diurétiques surtout thiazidiques ou de l'anse de Henlé
- Une atteinte rénale préexistante méconnue

Le tableau suivant présente les effets cliniques en fonction des organes cibles en cas d'intoxication chronique : (4)

TABLEAU 18 : EFFETS CLINIQUES EN CAS D'INTOXICATION CHRONIQUE AUX SELS DE LITHIUM EN FONCTION DES PRINCIPAUX ORGANES CIBLES (4).

Organes cibles	Effets cliniques
Au niveau cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Modification de l'ECG sans conséquence clinique, altération de l'onde T à dose thérapeutique (aplatissement, disparition ou inversion avec apparition de l'onde U) - Troubles du rythme et de la conduction (bradycardie sinusale, hémibloc de branche paroxystique, arythmie ventriculaire avec extrasystole ventriculaire, allongement de l'espace QT et torsade de pointe, - arythmies atriales (rare) - Variations tensionnelles - Myocardite
Au niveau neuropsychique	<ul style="list-style-type: none"> - Tremblements de repos et d'attitude, distale et bilatérale, surtout en cas d'antécédent familial (insensible aux antiparkinsoniens) - Modification de l'EEG à dose thérapeutique dans plus de 50% des cas avec de rares manifestations cliniques et qui sont doses dépendantes. - Encéphalopathie se traduisant par une désorientation, troubles de la mémoire, mouvement choréique. Elle est favorisée par l'anorexie, les diurétiques, les infections intercurrentes. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. - Crises convulsives focalisées ou généralisées, dysarthrie, ataxie

	<ul style="list-style-type: none"> - Œdème de la papille (aspect de pseudo tumeur cérébrale et hypertension intracrânienne) - Syndrome cérébelleux surtout en cas d'association avec des neuroleptiques. - Modification de la libido, hallucinations visuelles ou tactiles
Au niveau du système nerveux périphérique	<ul style="list-style-type: none"> - dysgueusie, paresthésies, aréflexie tendineuse, neuropathie axonale, sensation d'anesthésie cutanée.
Au niveau musculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Faiblesse musculaire avec asthénie en début de traitement (rémission spontanée si diminution de la posologie) - myalgies et fasciculations
Au niveau digestif	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome gastro-intestinal bénin irritatif (nausées, anorexie, douleurs digestives variées) - selles molles en fonction de la posologie de lithium
Au niveau rénal	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome polyuro-polydipsique - Syndrome néphrotique - Néphropathie tubulo-interstitielle
Au niveau endocrinien	<ul style="list-style-type: none"> - Goitre hyperthyroïdien - Hypothyroïdie - Hyperthyroïdie - Thyrotoxicose - Hyperparathyroïdisme primaire
Au niveau dermatologique	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction acnéiforme avec hyperkératose - Eruptions maculopapuleuses et prurit - Folliculite hyperkératosique (apparition tardive) - Exacerbation ou apparition d'un psoriasis - Purpura, alopecie, prurit isolé, œdème, lichen simplex
Au niveau ORL et Ophtalmologique	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la concentration en sel dans les larmes,

	<ul style="list-style-type: none"> - Irritation oculaire, nystagmus, crise oculogyre, exophtalmie, sensation de vision floue - Sécheresse buccale et sensation de soif
Au niveau Hématologique	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperleucocytose précoce - Anémie aplasique, purpura, anémie mégaloblastique
Au niveau Immunologique	<ul style="list-style-type: none"> - Effets immuno-stimulants
Au niveau métabolique	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de poids - Hypercalcémie avec hypermagnésémie - Hypersudation en début de traitement

D'après le centre antipoison de Lyon en cas de surdosage aigu ou chronique : (70),(4)

- L'hospitalisation en milieu spécialisé s'avère nécessaire.
- L'arrêt du traitement est envisagé même en cas de surdosage chronique.
- La lithiémie est dosée en urgence et répétée toutes les 4 à 6 heures si le premier taux est supérieur à 2 mmol/l. En effet l'absorption et la distribution du lithium est rapide mais l'élimination est lente, de ce fait la lithiémie est susceptible d'augmenter après le premier dosage.
- Maintien des fonctions vitales par des traitements symptomatiques de réanimation comprenant entre autres (un monitoring cardiovasculaire, une mesure de la pression veineuse centrale, une intubation ou une ventilation assistée en cas de coma et/ou encombrement bronchique important, une réhydratation et la prise d'anticonvulsivant de type benzodiazépine si nécessaire).
- Lavage gastrique en cas d'ingestion en grande quantité.

- Épuration rénale par apport d'eau et de sel (NaCl) ou extrarénale par hémodialyse.
- La surveillance est indispensable pendant 24 à 48h car une détérioration de l'état clinique est possible.

TABLEAU 19 : DIRECTIVES DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LES TRAITEMENTS EXTRACORPORELS DANS LE CAS D'EMPOISONNEMENT POUR L'HEMODIALYSE DANS LE CAS DE TOXICITE AU LITHIUM (91)

Directives	Force des recommandations	Taux de lithium sérique	Caractéristiques cliniques
Amorce de l'hémodialyse	Recommandée	> 4,0 mmol/L avec TFG anormale	État de conscience diminué, convulsions ou dysrythmies potentiellement mortelles
	Suggérée	> 5,0 mmol/L	État confus ou taux de lithium dont on ne s'attend pas qu'il chute sous 1,0 mmol/L au cours des 36 prochaines heures avec une prise en charge optimale
Arrêt de l'hémodialyse	Recommandée	< 1,0 mmol/L	Amélioration apparente de l'état clinique (un minimum de 6 h d'hémodialyse si le taux de lithium sérique n'est pas disponible)

Remarque : TFG = taux de filtration glomérulaire.

2.3 Pharmacovigilance

Selon l'article R 5121-150 du code de la santé publique, La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain (71).

La détection des effets indésirables est essentielle étant donné qu'ils sont en parties évitables mais aussi au regard de leurs fréquences, leurs gravités ainsi que les coûts qu'ils engendrent (71).

Les effets indésirables sont recueillis grâce aux signalements des professionnels de santé, industriels et autres (patients, associations agréés) (72).

L'ANSM, estime que 80 000 patients par an reçoivent en moyenne au moins un remboursement de médicaments (à base de sels de lithium) par conditionnement. (103)

Il y a 60% de femmes traitées par les sels de lithium contre 40% d'homme. La répartition en fonction de l'âge des patients traités est estimée suivant la figure ci-dessous : (103)

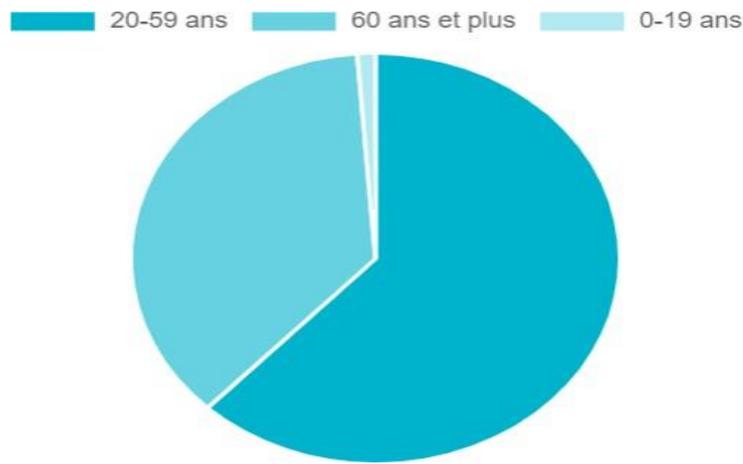


FIGURE 38 : ESTIMATION DE LA REPARTITION PAR AGE DES PATIENTS TRAITES PAR LITHIUM (103).

La tranche d'âge 0-19 ans (la moins représentée) représente 1,2% soit 7 724 patients.

Celle de 20-59 ans (la plus représentée) correspond à 62% soit 411 855 patients. Enfin les plus de 60 ans représentent 36,7% soit 243 808 patients.

L'ANSM estime que seulement 32% des pharmaciens ont déclaré un effet indésirable concernant les sels de lithium contre 60% des médecins et 2% pour les autres professionnels de santé. Il y a en outre 6% d'effets indésirables du lithium déclarés par les patients ou autres personnes non professionnels de santé (103).

Entre 2014 et 2022, il y a eu 1892 déclarations d'effets indésirables suspectés d'être dus au carbonate de lithium. Les femmes sont les plus touchées avec 63% d'effets indésirables déclarés contre 37% pour les hommes. Suivant la répartition par tranche d'âge des patients traités, il y a 1022 cas soit 54% de déclarations d'effets indésirables chez les patients entre 20 et 59 ans. Les patients à 60 ans et plus représentent 812 cas soit 42,9% du nombre de déclarations d'effets indésirables. Enfin la tranche d'âge de 0 à 19 ans recense 49 cas soit 2,6% de déclarations d'effets indésirables (103).

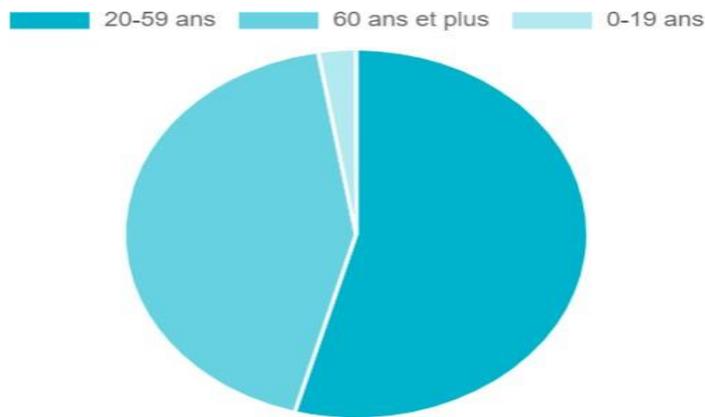


FIGURE 39: REPARTITION PAR AGE DES PATIENTS TRAITES PAR LITHIUM PARMIS LES DECLARATIONS D'EFFETS INDESIRABLES (103).

D'après la base de données de l'ANSM (103), le cumul des effets indésirables suspectés d'être dus au carbonate de lithium sur la période de 2014 à 2022 est présenté comme suite :

❖ **Affections du système nerveux : 785 cas d'effets indésirables soit 21%.**

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Tremblement (exclu congénital)	195	17,2%
Perturbation de la conscience	165	14,6%
Dyskinésies et mouvement anormaux	116	10,2%
Etat comateux	81	7,2%
Encéphalopathie	75	6,6%
Perturbation de la coordination et de l'équilibre	69	6,1%
Anomalie de la parole et du langage	69	6,1%
Tonicité musculaire anormale	55	4,9%
Signe et symptôme neurologique	51	4,5%
Déficience mentale (exclue démence et perte de Mémoire	37	3,3%
Crises et troubles convulsifs	32	2,8%
Affection du système nerveux	32	2,8%
Encéphalopathies toxiques et métaboliques	27	2,4%
Céphalées	21	1,9%

Paresthésies et dysesthésies	15	1,3%
Dysfonction corticale	12	1,2%
Pertes de mémoire (exclu démence)	11	1%
Maladie de parkinson et parkinsonisme	11	1%

❖ **Affections psychiatriques : 384 cas d'effets indésirables soit 10%**

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Confusion et désorientation	267	55,3%
Symptômes de l'anxiété	48	9,9%
Hallucinations (exclu liées au sommeil)	24	5%
Anomalies du comportement	20	4,1%

❖ **Affections du rein et des voies rénales : 318 cas d'effets indésirables soit 8%**

Effets indésirables	Nombres	Pourcentage
Atteinte et insuffisance rénale	234	64,8%
Néphropathies et troubles tubulaires	74	20,5%
Symptômes vésicaux et urétraux	23	6,4%

❖ **Lésions, intoxications et complications d'interventions : 264 cas d'effets indésirables soit 7%**

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Intoxications et toxicité	96	33,4%
Surdosages	89	31%
Erreurs et problèmes d'administration du produit	41	14,33%
Lésions sans localisation spécifique	29	10,1%
Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation du produit	14	4,9%

❖ **Affections gastro-intestinales : 246 cas d'effets indésirables soit 7%**

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Symptômes de nausées et vomissements	113	36,5%
Diarrhées (exclu infectieuses)	73	23,5%
Douleurs gastro-intestinales et abdominales (exclu bouche et gorge)	24	7,7%
Sècheresses buccales et anormales salivaires	14	4,5%
Troubles atoniques et d'hypomobilités gastro-intestinaux	12	3,9%

❖ **Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 215 cas d'effets indésirables soit 6%**

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Etats asthéniques	75	31,9%
Signes et symptômes généraux	36	15,3%
Trouble de la marche	24	10,2%
Troubles fébriles	18	7,7%
Interactions	15	6,4%
Altération de la température corporelle	15	6,4%
Œdèmes	13	5,5%

❖ **Troubles du métabolisme et de la nutrition : 175 cas d'effets indésirables soit 5%**

Effets indésirable	Nombre	Pourcentage
Troubles du métabolisme du calcium	46	22,3%
Déséquilibre sodique	46	22,3%
Volume liquidien total diminué	27	13,1%
Déséquilibre du potassium	18	8,7%
Troubles de l'appétit	12	5,8%
Acidoses métaboliques (exclu acidose diabétique)	12	5,8%

❖ **Affections cardiaques : 150 cas d'effets indésirables soit 4%**

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque	79	46,7%
Troubles de la conduction cardiaque	36	21,3%
Arythmies supraventriculaires	19	11,2%
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	13	7,7%

❖ **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :133 cas d'effets indésirables soit 4%**

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage
Rash, éruptions et exanthème	32	20,4%
Prurit	23	14,6%
Dermites dues à des agents spécifiques	17	10,8%
Erythèmes	13	8,3%
Maladies psoriasiques	11	7%

❖ **Affections endocriniennes : 111 cas d'effets indésirables soit 3 %**

Effets indésirables	Nombres	Cas
Troubles post hypophysaires	40	33,3%
Hypothyroïdies	34	28,3%
Troubles hyper parathyroïdiens	18	15%

❖ **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : 86 cas d'effets indésirables soit 2%**

Effets indésirables	Nombres	Cas
Myopathies	20	22,3%
Anomalies du tonus musculaire	12	13,3%
Affections musculosquelettiques et du tissu Conjonctif	12	13,3%

❖ **Affections cardiovasculaires : 67 cas d'effets indésirables soit 2 %**

Effets indésirables	Nombre	Cas
Troubles hypotensifs vasculaires	36	52,9%

❖ **Affections hématologiques et du système lymphatique : 61 cas d'effets indésirables soit 2 %**

Effets indésirables	Nombres	Cas
Leucocytoses	16	21,9%
Thrombocytopénies	13	17,8%
Neutropénies	11	15,1%
Anomalies des éosinophiles	11	15,1%

❖ **Affections respiratoires thoraciques et médiastinales : 56 cas d'effets indésirables soit 2 %**

Effets indésirables	Nombres	Cas
Anomalies respiratoires	12	20,3%

❖ **Affections hépatobiliaires : 52 cas d'effets indésirables soit 1 %**

Effets indésirables	Nombres	Cas
Lésions hépatocellulaires et hépatites	43	70,5%
Cholestases et ictères	14	23%

❖ **Affections oculaires : 48 cas d'effets indésirables soit 1 %**

Effets indésirables	Nombres	Cas
Troubles pupillaires	16	31,4%
Troubles visuels	12	23,5%

❖ **Affections de l'oreille et du labyrinthe : 26 cas d'effets indésirables soit 1 %**

Effets indésirables	Nombres	Cas
Signes et symptômes de l'oreille interne	25	96,2%

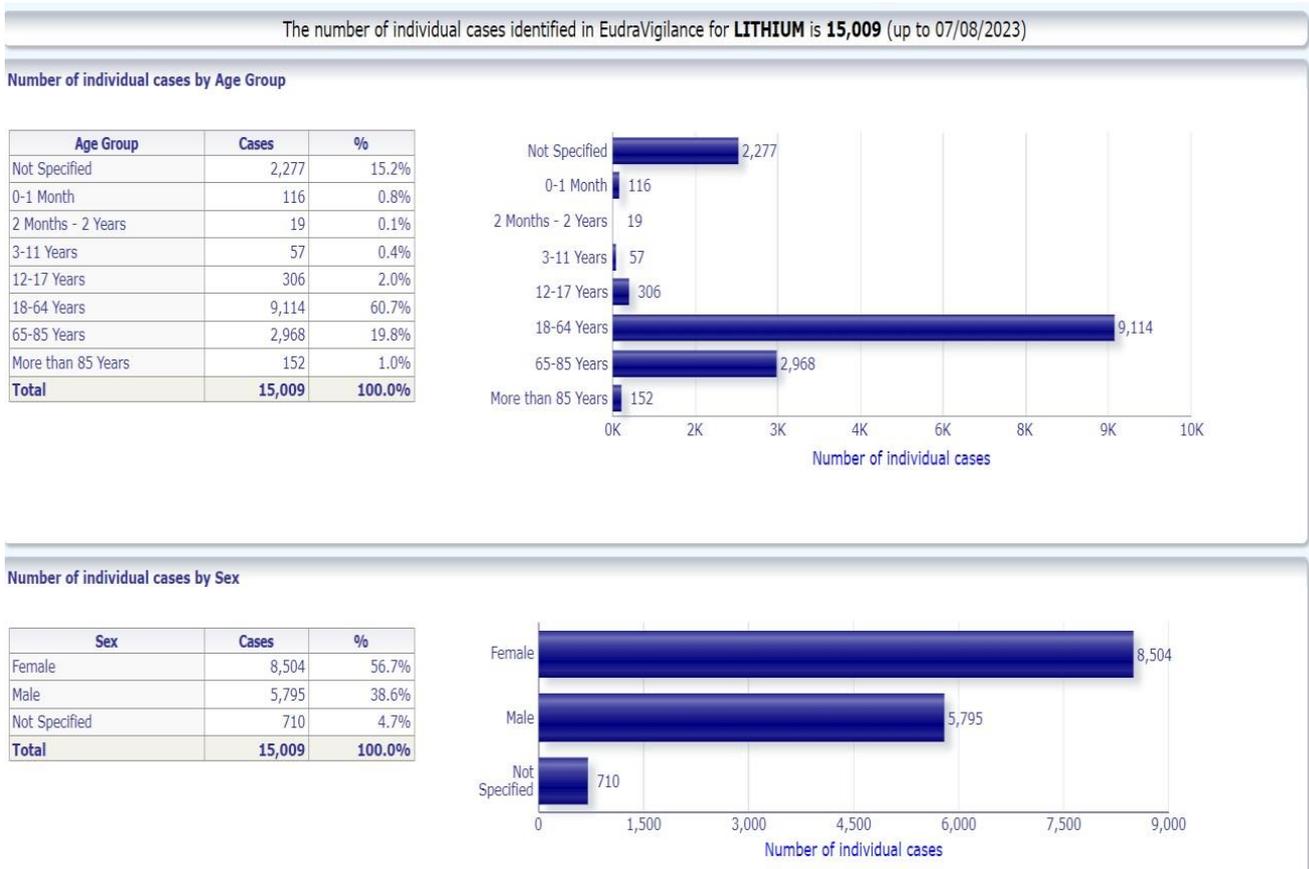
❖ **Affections des organes de la reproduction et du sein : 20 cas d'effets indésirables soit 1 %**

❖ **Infections** : 18 cas d'effets indésirables soit 1 %

❖ **Affections du système immunitaire** : 12 cas d'effets indésirables soit moins de 1%

La base de données européennes des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation des médicaments (EudraVigilance) a identifié 15 009 patients sous lithium en août 2023 dont la répartition selon l'âge et le sexe est présentée dans les tableaux et graphiques suivants : (8)

TABLEAU 20 : NOMBRE DE PATIENTS TRAITES PAR LITHIUM DANS EUDRAVIGILANCE (8).



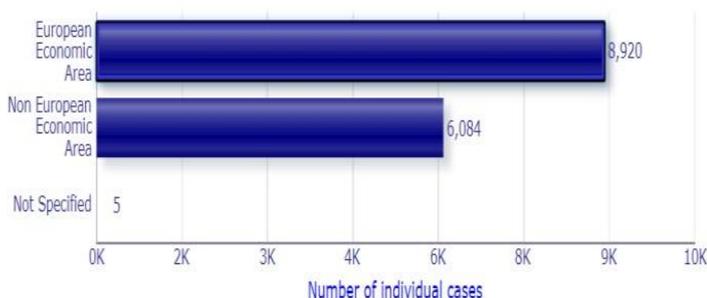
On constate une concordance avec la base de pharmacovigilance de l'ANSM. En effet, il y a plus de femmes (8504 patientes soit 56,7%) que d'hommes (5795 patients soit 38,6%) sous lithium. La tranche d'âge des 18-64 ans est la plus représentée avec 9114 patients soit 60,7% suivie de la tranche d'âge des 65-85 ans (2968 patients soit 19,8%). La tranche d'âge des 12-17 ans représente environ 306 patients soit 2% tandis que celle de plus de 85 ans représente 152 patients soit 1%. Quant à la tranche d'âge des moins de 11 ans, elle représente moins de 1,5% (64).

On notera que suivant l'origine géographique des patients, il y a plus de patients européens (8920 patients soit 59,4%) que non européens (6084 patients soit 40,5%)(64).

TABLEAU 21 : PATIENTS TRAITES PAR LE LITHIUM EN FONCTION DE L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE (64).

Number of individual cases by Geographic Origin (EEA/Non-EEA)

Occurrence Country EEA/Non EEA	Cases	%
European Economic Area	8,920	59.4%
Non European Economic Area	6,084	40.5%
Not Specified	5	0.0%
Total	15,009	100.0%

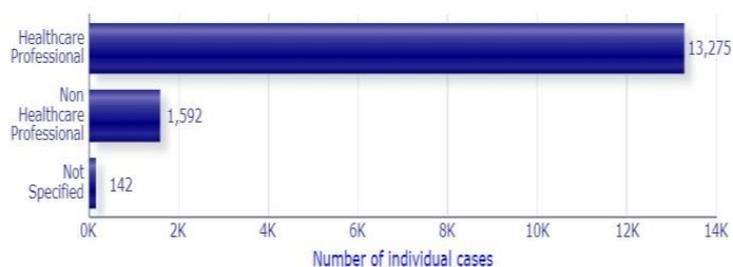


Par ailleurs, la déclaration des effets indésirables est faite à 88,4% par des professionnels de santé contre 10,6% de non professionnels de santé (64).

TABLEAU 22 : NOMBRE DE CAS INDIVIDUELS TRAITES PAR LITHIUM PAR GROUPE DE RAPORTEURS (65).

Number of individual cases by Reporter Group

Reporter Group	Cases	%
Healthcare Professional	13,275	88.4%
Non Healthcare Professional	1,592	10.6%
Not Specified	142	0.9%
Total	15,009	100.0%



La France est le pays européen comptant le plus de patients sous lithium suivie de l'Allemagne et de l'Italie (65).



FIGURE 40 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES PATIENTS SOUS LITHIUM (65).

Concernant les effets indésirables :

- Le tableau 23 (annexe 1) représente le nombre d'effets indésirables du lithium en fonction de l'âge (105).

On observe une augmentation du nombre de réactions avec l'âge (105).

L'incidence et le nombre de réactions (382 effets indésirables au total) sont relativement faibles chez les jeunes de moins de 18 ans. Cela pourrait s'expliquer par une utilisation moins fréquente de lithium chez les enfants et les adolescents (105).

La tranche d'âges la plus touchée est celle des 18-64 ans avec 9 114 effets indésirables au total.

La tranche d'âge 65-85 ans totalise 2 968 effets indésirables. Quant au plus de 75 ans, on dénombre 152 effets indésirables au total (105).

Ces données suggèrent une sensibilité accrue aux effets indésirables du lithium chez les patients plus âgés. Des changements physiologiques liés à l'âge, une diminution de la fonction rénale affectant l'élimination du lithium pourraient l'expliquer. Les comorbidités et la polymédication augmentent aussi le risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. L'exposition aux sels de lithium au long cours, augmente aussi les effets indésirables (105).

- Le tableau 24 (annexe 2) représente le nombre de réactions (effets secondaires du lithium) en fonction du sexe. On dénombre un nombre plus élevé de réactions (814) chez les femmes comparé aux hommes (625). Une différence d'environ 30% de réactions en plus chez les femmes, ce qui est significatif (105).
- Le tableau 25 (annexe 3) représente le nombre de réactions (effets secondaires du lithium) en fonction de la gravité. On dénombre 3 284 056 effets indésirables graves sous lithium sur un total de 4 984 133 effets indésirables d'après EudraVigilance (105).
- Le tableau 26 (annexe 4) présente le nombre de réactions (effets secondaires du lithium) en fonction du groupe de rapporteur. Les professionnels de santé rapportent plus du double de réactions (991) comparé aux non-professionnels (484) soit environ 67,2% du total des réactions rapportées (105).
- Le tableau 27 (annexe 5) représente le nombre d'effets secondaires du lithium en fonction de l'origine géographique. Le nombre de réactions rapportées dans l'Espace Économique Européen (EEE) est de 2 799 020 tandis qu'en dehors de l'EEE, il est de 2 185 079 (105).

L'ensemble de ces données montrent :

- La nécessité d'une surveillance plus étroite en particulier chez les patients âgés.
- L'importance de la sensibilisation aux effets indésirables graves potentiels des sels de lithium.
- Le rôle crucial des professionnels de santé dans la détection et le signalement des effets indésirables.
- La pertinence d'une approche globale dans la gestion des effets indésirables du lithium.

En outre, une pharmacovigilance active est nécessaire pour prévenir l'iatrogénie du lithium. Elle passe par le signalement systématique des effets indésirables. Selon une étude publiée en 2019 dans le "Journal of Psychopharmacology", seulement 10 à 15% des effets indésirables liés au lithium sont effectivement signalés aux autorités de santé. Cette sous-déclaration peut retarder la mise en place de mesures préventives (106).

En France, l'ANSM encourage l'utilisation de l'application mobile "VigiBIP" pour faciliter le signalement rapide des effets indésirables (107).

2.4 Cas cliniques

2.4.1 Cas 1 : Toxicité clinique chez une femme de 54 ans : (91)

Présentation de la patiente, de ses antécédents et ses traitements :

Il s'agit d'une patiente de 54 ans qui s'est présentée au service des urgences après avoir passé deux jours avec un état mental altéré, une faiblesse générale et des mouvements involontaires. Elle a des antécédents médicaux de trouble bipolaire de type 1, diagnostiqué il y a 32 ans.

La patiente prend plusieurs traitements médicamenteux dont 900mg/jour de carbonate de lithium à libération prolongée (c'est le traitement de référence des troubles bipolaires, notamment pour stabiliser l'humeur et prévenir les épisodes maniaques et dépressifs).

NB : la spécialité utilisée dans ce cas clinique est le LITHMAX®, comprimés à libération prolongée dosés à 300 mg et administrables en 2 prises avec un intervalle de 12h suivant la monographie. Il s'agit d'une spécialité commercialisée au Canada. A noter que la spécialité commercialisée en France est le Téralithe LP 400 mg.

Elle prend aussi 3 mg/jour de rispéridone. C'est un antipsychotique atypique indiqué dans les troubles bipolaires en association avec le carbonate de lithium.

Dans ses traitements on retrouve aussi 1 mg/jour de benzatropine, un anticholinergique utilisé principalement pour traiter les symptômes extrapyramidaux induits par les antipsychotiques, tels que les tremblements, la rigidité et les mouvements involontaires.

En cas de besoin, elle peut prendre aussi 0,5 mg /jour de lorazépam, utilisé pour traiter l'anxiété aiguë et l'agitation pouvant survenir lors des épisodes maniaques ou mixtes dans les troubles bipolaires.

On notera que la dose de carbonate de lithium du patient est stable et qu'il n'y a aucun antécédent de surdosage ou d'erreur de dosage. De plus, la patiente ne pratique aucune automédication et ne consomme pas d'autres substances susceptibles de modifier sa lithiémie.

Examen clinique de la patiente :

On note l'absence de fièvre ce qui est courant en cas d'intoxication aux sels de lithium. Il ne s'agit pas d'un symptôme caractéristique de cette intoxication (108).

La tension artérielle mesurée à 101/54 mm Hg. La patiente est en hypotension. Cette hypotension peut être causée par une déshydratation due aux effets néphrotoxiques du lithium, qui perturbent la capacité des reins à concentrer l'urine, entraînant une perte de liquide et de sodium (108), (109).

Sa fréquence cardiaque est de 110 battements par minute. La patiente fait une tachycardie qui est une réponse compensatoire courante à l'hypotension et à la déshydratation causées par l'intoxication aux sels de lithium. Les déséquilibres électrolytiques peuvent aussi influencer sa fréquence cardiaque (109).

Son état mental est altéré, avec un score de Glasgow de 10 (E4 V2 M4), indiquant une intoxication modérée à sévère. Il s'agit d'un signe clé de l'intoxication chronique aux sels de lithium pouvant inclure des symptômes tels que la confusion, la désorientation et la somnolence (108), (109).

On observe des tremblements brusques et une hyperréflexie, accompagnés d'un clonus inductible bilatéral des chevilles. Ce sont des symptômes neurotoxiques classiques de l'intoxication chronique aux sels de lithium résultant de l'effet du lithium sur le système nerveux central (108), (109).

On note que les mouvements extra-oculaires sont normaux, sans nystagmus (trouble oculaire caractérisé par des mouvements involontaires et rapides des yeux, souvent répétitifs et oscillatoires) ni anomalie neurologique focale. Cela indique que l'intoxication n'a pas provoqué de lésions cérébrales focales graves (108).

La patiente présente une hypovolémie intravasculaire, caractérisée par une basse pression veineuse jugulaire. L'hypovolémie est fréquente en cas d'intoxication chronique aux sels de lithium à cause de ses effets diurétiques et de sa néphrotoxicité, entraînant une perte excessive

de liquide et de sodium. Cela réduit le volume intravasculaire et abaisse la pression veineuse jugulaire(109).

Le tableau clinique de cette patiente montre des signes classiques d'une intoxication aux sels de lithium.

Bilans biologiques :

- Glycémie 7,6 mmol/l (norme : 3,8 à 7,7 mmol/l) : La glycémie de 7,6 mmol/L est à la limite supérieure de la normale prouvant un état pré-diabétique ou un risque accru de développer un diabète si elle est constamment à ce niveau (110), (111).
- Sodium 146 mmol/l (norme : 135 à 145 mmol/l) : La natrémie est légèrement au-dessus de la norme. Cela pourrait être le signe d'un début d'une déshydratation ou d'un désordre de l'équilibre hydroélectrolytique (112).
- Potassium 4,0 mmol/l (norme : 3,2 à 5 mmol/l) : La kaliémie est normale (112).
- Créatinine 115 µmol/l (norme : 50 à 98 µmol/l) ; valeur de la créatinine 2 ans auparavant (créatinine de 89 µmol/l) : Une Créatinine à 115 µmol/l est supérieure à la normale. Elle peut indiquer une détérioration de la fonction rénale. Son augmentation en 2 ans suggère un début d'insuffisance rénale chronique (113).
- DFG 46 mL/min/1,73 m² (la fonction rénale était normale 2 ans auparavant avec un DFG à 64 mL/min/1,73 m²) : Une diminution du taux de filtration glomérulaire estimée (DFG) de 64 à 46 mL/min/1,73 m² indique une détérioration significative de la fonction rénale et confirme l'insuffisance rénale chronique (113).
- Taux de lithium sérique 1,50 mmol/L (intervalle thérapeutique normal 0,50 à 1,20 mmol/L) : On notera que l'intervalle thérapeutique dépend la dernière prise soit 12 h ou 24 h après. Pour le cas suivant avec une prise biquotidienne la lithiémie de 1,50 mmol/L est au-dessus de l'intervalle thérapeutique recommandé exposant le patient à un risque accru de toxicité du lithium (114).

Le bilan biologique indique une intoxication chronique au lithium caractérisée par une augmentation de la lithiémie, une détérioration de la fonction rénale, et des anomalies hydroélectrolytiques. Il semble impératif de réévaluer l'utilisation du lithium.

Examens complémentaires :

- Électrocardiogramme à 12 dérivations, rythme sinusal normal, des inversions précordiales de l'onde T, allongement de l'intervalle QTc de 533 ms

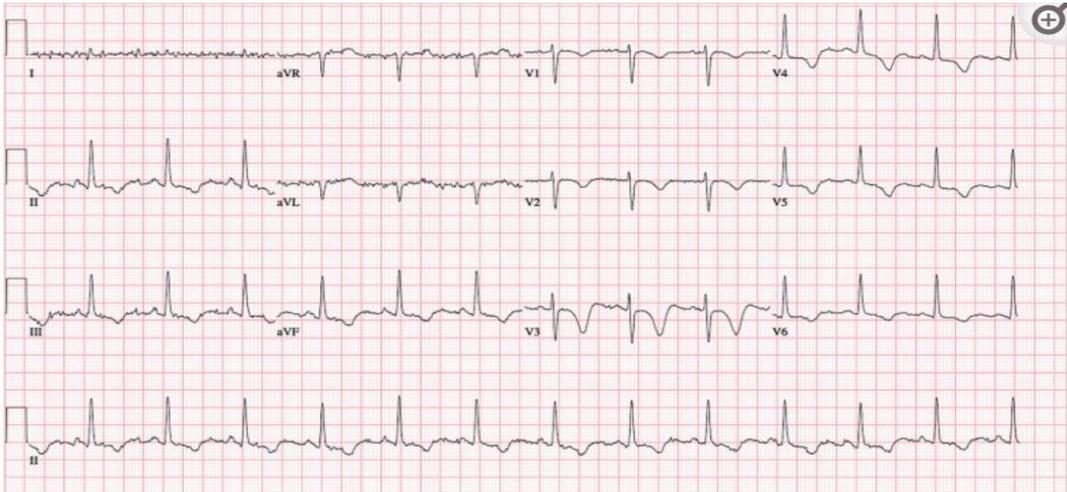


Figure 33 : exemple d'un ECG avec des anomalies lors d'une intoxication chronique aux sels de lithium (91).

Dans le cadre d'une intoxication chronique aux sels de lithium, un rythme sinusal normal indique que l'activité électrique du cœur commence dans le nœud sinusal, c'est typique et attendu. En revanche, les inversions des ondes T dans les dérivations précordiales (V1 à V6) suggèrent une repolarisation anormale des ventricules qui, dans ce contexte, peuvent être attribuées aux effets toxiques directs du lithium sur le myocarde (115).

De plus, un QTc de 533 ms est significativement allongé (la norme étant généralement inférieure à 460 ms pour les femmes). L'allongement de l'intervalle QTc est particulièrement préoccupant car il prédispose aux arythmies ventriculaires potentiellement mortelles, comme les torsades de pointes.

L'examen tomodensitométrique de la tête de la patiente, sans agent de contraste, ne montre pas d'anomalie intracrânienne aiguë ce qui est rassurant quant à l'absence de complications graves immédiates.

Prise en charge :

Le traitement au lithium a été interrompu. On a administré à la patiente une perfusion intraveineuse isotonique. Il y a, de ce fait, une diminution du taux sérique de lithium à 0,40 mmol/l au bout de 48 heures puis rebond à 1,30mmol/l le troisième jour malgré l'administration en continue de la perfusion intraveineuse. Devant l'absence d'amélioration de l'état mental de la patiente, une hémodialyse a été effectuée. Au bout de 8 heures d'hémodialyse en continue, on a constaté une amélioration de l'état mental et le taux sérique de lithium est devenu indétectable après 48h.

Ensuite un traitement par l'acide valproïque a été initié pour prendre en charge le trouble bipolaire de type I (91).

Ce cas clinique montre une intoxication chronique au carbonate de lithium, chez une patiente souffrant de troubles bipolaires de longue date, en raison des symptômes neurologiques observés, des anomalies relevées à l'ECG, de l'atteinte rénale et des perturbations du bilan biologique et objectivé par l'augmentation de la lithiémie (91).

Conclusion :

La toxicité au lithium peut se manifester de manière aiguë, chronique ou aiguë sur fond chronique (surdosage chez un patient prenant du lithium au long cours).

Ce qui montre l'importance d'une surveillance étroite de la lithiémie d'autant plus que le taux sérique de lithium n'est pas toujours corrélé avec la gravité de la toxicité clinique, surtout dans les cas de toxicité chronique. La surveillance des fonctions rénales et cardiaques est aussi nécessaire (91).

2.4.2 Cas 2 : Diabète insipide néphrogénique au cours d'une intoxication aiguë au lithium (116), (117), (118), (119), (120), (121)

Présentation de la patiente, de ses antécédents et de ses traitements :

Une dame de 69 ans est admise aux urgences pour une gastroentérite évoluant depuis 48 heures. Elle souffre en plus, d'un trouble unipolaire traité depuis 10 ans par du carbonate de lithium 250 mg en 3 prises journalières.

Un mois avant son hospitalisation, à l'occasion d'un examen clinique, on n'avait pas signalé une polyurie ni une polydipsie. Son bilan sanguin montrait une lithiémie normale à 0,9 mmol/l (L'intervalle thérapeutique normal est de 0,50 à 1,20 mmol/L). L'ionogramme sanguin était aussi normal.

Suite à son admission aux urgences, l'examen clinique montre une confusion et une déshydratation de la patiente. Ces symptômes peuvent évoquer une éventuelle intoxication au carbonate de lithium. Une surveillance neurologique stricte est nécessaire car la confusion peut évoluer vers un état plus grave, comme le coma.

Elle a vomi abondamment. Les vomissements sont parmi les symptômes classiques de l'intoxication au carbonate de lithium et contribuent en plus à la déshydratation de la patiente.

Elle présente en outre un pli cutané. La présence d'un pli cutané ainsi que sa langue rôtie indiquent une déshydratation importante.

Elle fait une diarrhée profuse avec une perte de poids de 5 Kg. Sa pression artérielle mesurée est de 90/70mm de Hg. La patiente fait une hypotension pouvant être due à la déshydratation sévère et à la perte de volume intravasculaire.

Son pouls est de 100/min. Elle fait une tachycardie qu'on peut interpréter comme une réponse compensatoire à l'hypotension et à la déshydratation.

Sa température corporelle est normale soit 37°C.

Sur le plan neurologique, on note un syndrome extrapyramidal qui peut être dû à la toxicité cérébrale du carbonate de lithium ainsi qu'un score de Glasgow à 10 évoquant une intoxication modérée à sévère au carbonate de lithium.

Son bilan sanguin à l'admission est le suivant :

- La natrémie à 153 mmol/l (norme : 135 à 145 mmol/l) est élevée. La patiente est en hypernatrémie. Dans le contexte d'une intoxication au carbonate de lithium, cela peut être due à la perte excessive d'eau à cause de la diarrhée.
- La protidémie à 70g/l (norme : 60 à 80 g/l) est normale.
- L'hématocrite à 45% (norme : 37 à 47% pour les femmes et 40 à 54% pour les hommes) est normal.
- L'urémie à 51 mmol/l (norme : 2,5 à 6,4 mmol/l) est très élevée et indique une insuffisance rénale aiguë, souvent exacerbée par la déshydratation et l'effet néphrotoxique du lithium.
- La créatinémie à 403 μ mol/ ((norme : 45 à 84 μ mol) est aussi très élevée. C'est un argument de plus en faveur d'une insuffisance rénale aiguë sévère due à l'intoxication au carbonate de lithium.
- La lithiémie à 3,9 mmol/l (L'intervalle thérapeutique normal est de 0,50 à 1,20 mmol/L) est très élevée et elle confirme l'intoxication aiguë au carbonate de lithium.

Le bilan toxicologique ne montre pas la présence d'alcool dans le sang ni de traces de barbituriques, de benzodiazépines ou de tricycliques.

Le bilan urinaire est le suivant :

- La natriurèse à 45 mmol/24 h, (norme : 100–300 mmol/24 h) est faible, indiquant une rétention sodée probablement en réponse à la déshydratation. Dans le contexte d'une intoxication aiguë au carbonate de lithium, cette rétention peut aggraver la toxicité du lithium en diminuant son excrétion.
- La kaliurèse à 10 mmol/24 h (norme : 40–100 mmol/24 h) est faible, probablement en réponse à la déshydratation. Dans le cas d'une intoxication aiguë au carbonate de lithium, il est crucial de surveiller les niveaux de potassium pour éviter d'éventuelles complications cardiaques.
- La créatininurie à 0,6 mmol/24 h est basse et caractéristique d'une insuffisance rénale aiguë due à l'intoxication au carbonate de lithium.

- L'osmolarité urinaire à 124 mOsmol/l est basse indiquant que l'urine est diluée et suggérant l'incapacité des reins à la concentrer, ce qui est souvent observé en cas d'intoxication aiguë au lithium.

Prise en charge de la patiente :

Le carbonate de lithium est arrêté. La patiente a été réhydratée. Une diurèse osmotique alcaline (4 l/j) avec surveillance monitorée a été mise en place. C'est une technique utilisée pour augmenter l'élimination des substances toxiques, comme le lithium, par les reins. Elle consiste à administrer de grandes quantités de liquide avec des agents osmotiques et alcalinisants pour augmenter le volume urinaire et modifier le pH de l'urine.

Après 48 heures, l'examen clinique montre la correction des troubles hydroélectriques et la reprise d'une diurèse normale. Le bilan urinaire est alors normal avec une diurèse de 1,5l/24h.

La patiente a reçu une perfusion de glucose isotonique à 1l/jour afin de la réhydrater.

Après 10 jours, l'examen clinique révèle une aggravation brutale de l'état neurologique et l'apparition d'un coma profond Glasgow à 8.

Le bilan sanguin montre que la patiente fait encore une hypernatrémie (la natrémie est à 156 mmol/l) ainsi qu'une hyperosmolarité sanguine (320 mOsmol/l, normes 280 – 295 mosmol/l), suggérant que la patiente est toujours déshydratée. Quant à sa lithiémie retrouvée à 1mmol/l, elle s'est normalisée.

Sur le bilan urinaire on retrouve une diurèse de 6l/24 heures. Elle est anormalement élevée et suggère une polyurie. Elle peut évoquer un diabète insipide néphrogénique induit par le lithium. De plus, une faible osmolarité urinaire à 140 mOsmol/l (norme : 500-800 mOsmol/l) reflète l'incapacité des reins à concentrer l'urine et semble cohérent avec l'hypothèse d'un diabète insipide néphrogénique. Le niveau d'ADH (hormone antidiurétique) est normal (4,7 pg/ml). La présence d'une polyurie et d'une osmolarité urinaire basse malgré des niveaux normaux d'ADH indique une résistance rénale à l'ADH, typique du diabète insipide néphrogénique induit par le lithium.

Un diagnostic différentiel a été réalisé. Le test à la desmopressine s'est avéré négatif.

L'administration de desmopressine n'a pas permis de corriger la polyurie ni de concentrer l'urine. La recherche d'une autre cause de DIN (diabète insipide néphrogénique) s'est aussi avérée négative. On pose donc le diagnostic d'un diabète insipide dont la prise en charge se fait par de

l'indométacine à 75mg/j (pour la correction du syndrome polyuro-polydipsique et de la natrémie) et de l'hydrochlorothiazide à 75 mg/jour. On a dû arrêter l'hydrochlorothiazide suite à l'apparition d'une hypercalcémie à 3 mmol/l et l'augmentation de la PTH à 286 pg/ml.

Le bilan urinaire après introduction de l'indométacine et de l'hydrochlorothiazide est le suivant :

- La calciurie à 1,31 mmol/24 h (norme : 1,25–7,5 mmol/24 h) est normale
- La natriurèse à 85,5 mmol/24 h (norme :100–300 mmol/24 h) est encore inférieure aux valeurs normales mais il y a une nette amélioration de cette dernière. Pour rappel la natriurèse était à 45 mmol/24 h lors de l'admission aux urgences.
- La kaliurèse à 51,3 mmol/24 h (norme :40–100 mmol/24 h) s'est normalisée. Pour rappel, la kaliurèse était à 10 mmol/24 h lors de l'admission aux urgences.
- La créatininurie à 3,78 mmol/24 h est inférieure aux valeurs normales 7 à 16 mmol/24 h chez les femmes. Cela montre que la fonction rénale reste toujours altérée.
- L'osmolarité à 124 mOsmol/l montre que la patiente fait encore le diabète insipide néphrogénique.

Après un mois d'hospitalisation, lors de l'examen clinique, on note la disparition du diabète insipide néphrogénique. On arrête de ce fait les deux traitements cités précédemment.

On introduit la sertraline à 50mg/jour qui remplace le carbonate de lithium dans la prise en charge du trouble unipolaire.

Après deux mois d'hospitalisation, le bilan rénal et l'ionogramme sont normaux, la patiente est autorisée à sortir.

Conclusion :

Ce cas illustre les complications graves d'une intoxication aiguë au carbonate de lithium comme l'insuffisance rénale aiguë et le diabète insipide néphrogénique.

On notera que dans la littérature, on trouve rarement des cas de DIN lors d'une intoxication aiguë.

Le DIN est plutôt rencontré pendant une intoxication chronique.

La prise en charge a nécessité une réhydratation intensive, une surveillance étroite clinique et biologique ainsi qu'un ajustement thérapeutique.

2.4.3 Cas 3 : Encéphalopathie induite par le lithium mimant un tableau de maladie de Creutzfeldt-Jakob (99)

Présentation du patient, de ses antécédents et de ses traitements :

Monsieur M, médecin retraité est hospitalisé, pour des troubles cognitifs, des myoclonies et des troubles de la marche qui se sont mis en place progressivement sur une durée d'un mois (99)

Ses antécédents et traitements sont :

- Une maladie bipolaire traitée depuis 9 ans par du carbonate de lithium (pas de précision sur dosage ni sur la posologie du carbonate de lithium)
- Une hypothyroïdie traitée par L-thyroxine (pas de précision sur le dosage ni sur la posologie de la L-thyroxine).
- Hypertension artérielle traitée par bédazépril (pas de précision sur le dosage ni sur la posologie du bédazépril).
- Diabète non insulino-dépendant traité par metformine (pas de précision sur le dosage ni sur la posologie de la métformine).
- Un syndrome d'apnée du sommeil appareillé.

Les examens cliniques montrent :

- Des myoclonies positives et négatives diffuses spontanées et permanents (les myoclonies sont des contractions musculaires brusques et involontaires, faisant partie des symptômes prédominants en cas d'encéphalopathies toxiques).
- Une dysarthrie associée à une hypotonie.
- Un syndrome frontal avec ralentissement idéomoteur. Le syndrome frontal, caractérisé par un ralentissement des processus idéomoteurs avec des difficultés à exécuter des mouvements à la suite de commandes mentales reflète une atteinte des lobes frontaux.

Le lithium, à des niveaux toxiques, peut causer une dysfonction frontale, se manifestant par un ralentissement cognitif et moteur.

- Une préservation et résurgence des réflexes archaïques (ces réflexes peuvent réapparaître en cas de dysfonctionnement sévère du système nerveux central indiquant une atteinte diffuse des voies neurologiques supérieures).

- Des hypertonies oppositionnelles (elles sont caractérisées par une résistance accrue aux mouvements passifs, signe de dysfonctionnement extrapyramidal et souvent observées dans les intoxications médicamenteuses comme celles dues au carbonate de lithium).
- Des troubles majeurs de l'équilibre, la station debout est difficile. Les troubles de l'équilibre sont courants dans les encéphalopathies toxiques. L'incapacité à maintenir la station debout est un signe de dysfonctionnement cérébelleux ou vestibulaire, fréquemment observé dans les cas de surdosage chronique au lithium.
- Une impossibilité d'évaluation des fonctions cognitives. On notera que la toxicité du lithium peut entraîner une détérioration cognitive.
- Une aggravation du tableau clinique avec confusion et troubles de la déglutition. Ces symptômes sont souvent associés à une atteinte diffuse du cerveau.

Bilans biologiques effectués et autres examens :

Le bilan biologique sanguin montrait un surdosage important en lithium et une insuffisance rénale fonctionnelle (99).

Afin d'exclure plusieurs diagnostics différentiels comme les infections bactériennes, les maladies démyélinisantes et certaines maladies neurodégénératives, on a effectué un bilan biologique complémentaire qui a montré que le liquide céphalo-rachidien (LCR) était normal (analyse cytologique, biochimique avec iso électrofocalisation et bactériologique) avec absence de « protéine 14-3-3 » (recherche par Western Blot), protéine détectable dans le LCR en cas de dégénérescence rapide des cellules neuronales. Il n'y a pas de mutation détectée par PCR-DGGE qui est une technique d'électrophorèse en gel de gradient dénaturant, technique d'analyse génétique pour rechercher des mutations ponctuelles et des polymorphismes de l'ADN génomique cloné ou amplifié par PCR. En plus il a été effectué une analyse génotypique à la recherche de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

D'autres examens complémentaires sont effectués :

- Un EEG (électroencéphalogramme) qui montre un tracé de souffrance diffuse avec de nombreux éléments paroxystiques activés par la stimulation lumineuse intermittente à 1Hz . Cela indique un dysfonctionnement généralisé de l'activité électrique cérébrale

- IRM cérébrale : avec atrophie corticale modérée sans lésions corticales ou des noyaux gris centraux. Cela indique une réduction du volume du cortex cérébral, une dégénérescence neuronale, sans signes de lésions comme en cas d'AVC, de tumeurs ...

Le traitement par le carbonate de lithium a été arrêté. L'état clinique du patient s'est amélioré progressivement bien que la marche soit gênée par un syndrome cérébelleux statique. On note aussi un ralentissement idéomoteur avec une légère désorientation temporo-spatiale et un score MMSE à 21/30.

Les paramètres biologiques se sont normalisés et l'EEG est redevenu normal. Le patient est sorti d'hospitalisation autour de 18 jours.

Après un mois, la marche était légèrement perturbée. Le bilan neurologique s'est amélioré avec un score MMSE à 28/30, une échelle de Mathis à 142/144 pour l'orientation temporo-spatiale et une diminution des capacités de mémoire et attentionnelles.

Un traitement par le divalproate de sodium a été mis en place pour remplacer le lithium.

Conclusion :

Devant un tableau clinique évoquant la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les examens biologiques et complémentaires ont permis d'établir plutôt « une encéphalopathie induite par le lithium mimant un tableau de maladie de Creutzfeldt-Jakob ». A noter qu'on retrouve par ailleurs dans la littérature des cas cliniques assez similaires à celui-ci chez des patients traités par lithium en cas de surdosage pouvant survenir en quelques jours à plus de 30 ans (99).

2.4.4. Cas 4 : hyperparathyroïdie chez un patient traité par lithium (72)

Présentation de la patiente, de ses antécédents et de ses traitements :

Monsieur P 46 ans, est hospitalisé en mars 2021 pour une décompensation maniaque.

L'entretien pharmaceutique ainsi que la conciliation médicamenteuse à l'entrée ont mis en évidence une rupture thérapeutique récente d'une part, et une mauvaise observance de ses traitements confirmée par son médecin traitant d'autre part. Ses traitements habituels ont été, de ce fait, réintroduits. Une hyperparathyroïdie est apparue unesemaine après.

Ses antécédents sont :

- Un trouble bipolaire traité depuis 11 ans par du lithium à 1200 mg/j
- Une obésité grade 1 avec un IMC de 31 kg/m²
- On ne note pas d'antécédent d'hyperparathyroïdie

Ses traitements sont les suivants :

- Carbonate de lithium à 1200 mg/j (soit 3 comprimés/jour de Téralithe 400 mg), c'est le traitement de référence des troubles bipolaires.
- Olanzapine à 20 mg/j, antipsychotique atypique indiqué dans les troubles bipolaires en association avec le carbonate de lithium.
- Loxapine 100 mg/j, un autre antipsychotique atypique utilisé pour traiter les états psychotiques
- Zopiclone 7,5 mg/j, c'est un apparenté aux benzodiazépines utilisé comme hypnotique pour traiter les troubles de sommeil associés aux troubles bipolaires.

Le bilan biologique avant la réintroduction du lithium était le suivant :

- La lithiémie à 0,8mmol/l (normal 0,50 à 1,20 mmol/L) était dans l'intervalle thérapeutique.
- La fonction rénale évaluée par MDRD, le dosage de la créatinine, la calcémie, la protidémie, le bilan thyroïdien (TSH, T4L), la numération formule sanguine, la glycémie à jeun, étaient normaux.

Après la réintroduction du carbonate de lithium, on a retrouvé :

- Une calcémie à 2,61mmol/l (norme : 2,2 à 2,6 mmol/l). Le patient faisait une hypercalcémie vraie associée à une normophosphatémie (1,18 mmol/L, norme : 0,8–1,45 mmol/L)
- Un dosage de la parathormone à 8,4 pmol/L (norme : 1,6–6,9 pmol/l). Le patient faisait une hyperparathyroïdie
- La lithiémie à 1mmol/l était dans l'intervalle thérapeutique.
- Un bilan phosphocalcique a permis de différencier une PTH primaire d'une éventuelle cause iatrogène en mettant en évidence une hypercalcémie associée à une normocalciurie.

L'EEG n'a pas été réalisé car inadapté à l'état du patient. D'autres examens tel qu'une échographie des parathyroïdes ainsi qu'une scintigraphie au MIBI pouvant éliminer un adénome parathyroïdien n'ont pas été réalisés car le patient était sorti d'hospitalisation avant leurs réalisations.

A l'analyse de l'ordonnance, on suspecte un cas d'iatrogénie médicamenteuse induit par le carbonate de lithium. En effet seul le carbonate lithium est susceptible d'entraîner une augmentation de la parathormone en raison d'un rétrocontrôle négatif inefficace à l'origine d'une hypersécrétion inappropriée de parathormone (PTH) par les parathyroïdes malgré une hypercalcémie.

Conclusion :

On pourrait recommander de doser la parathormone avant d'instaurer un traitement par lithium à cause du risque d'hyperparathyroïdie qui peut décompenser les troubles bipolaires à cause d'une diminution de l'efficacité du lithium.

Il peut y avoir en plus des pertes osseuses et des calculs rénaux en raison de cette hyperparathyroïdie induite par le lithium.

Cet effet secondaire n'est pas aussi fréquent que les troubles thyroïdiens, effets indésirables beaucoup plus fréquents et qui imposent un bilan thyroïdien à effectuer avant tout traitement par sels de lithium.

Partie 3 : Prévention de l'iatrogénie du lithium
dans le traitement des troubles bipolaires
et son bon usage

3.1 Suivi thérapeutique

Le lithium est un médicament à marge thérapeutique étroite. Une modification des paramètres biologiques augmente le risque iatrogénique. La surveillance biologique est donc indispensable pour prévenir ce risque iatrogénique (6).

De plus, l'absence d'ajustement posologique en fonction des résultats biologiques ou de l'évolution clinique peut conduire à des surdosages ou des sous-dosages selon Malhi et al., 2017 (122).

Un bilan complet, clinique et biologique : sanguin, urinaire, pondéral, cardiaque, rénal, neurologique et thyroïdien est impératif avant l'instauration et tout au long du traitement par lithium. Pour les femmes en âge de procréer, un dosage de β HCG doit être effectué (5), (29) (123).

3.1.1 Bilan sanguin

➤ **Avant l'instauration du traitement, il est nécessaire de réaliser : (64), (123)**

- Un dosage de la lithiémie.
- Une numération et formule sanguine (NFS)
- Un ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie, calcémie)

➤ **Après la mise en route du traitement**

Un premier dosage de la lithiémie est réalisé après 7 jours. D'autres dosages seront réalisés chaque semaine jusqu'à l'obtention de deux concentrations successives dans la zone cible. Celle-ci est comprise entre 0,8 à 1,2 mEq/l en cas de prise de la forme à libération prolongée, 12 heures après la dernière prise. Autre valeur cible, comprise entre 0,5 à 0,8 mEq/l, 12 heures pour la prise de la forme libération à immédiate ou 24 heures après prise de la forme à libération prolongée (LP).

Ensuite un dosage sera réalisé une fois tous les mois jusqu'à 3 mois. Puis une fois tous les 3 mois (123).

Les concentrations plasmatiques cibles recommandées peuvent être synthétisées ainsi dans le tableau suivant :

Forme pharmaceutique \ Horaire du dosage	Matin (12h après la dernière prise)	Soir (24h après la dernière prise)
Téralithe® LI 250mg	Concentration minimale : 0,5 à 0,8 mEq/L (mmol/L)	/
Téralithe® LP 400mg	Concentration intermédiaire : 0,8 à 1,2 mEq/L (mmol/L)	Concentration minimale : 0,5 à 0,8 mEq/L (mmol/L)

Tableau 23 : concentrations plasmatiques cibles en lithium recommandées en fonction de la forme pharmaceutique et de l'horaire de prélèvement du dosage

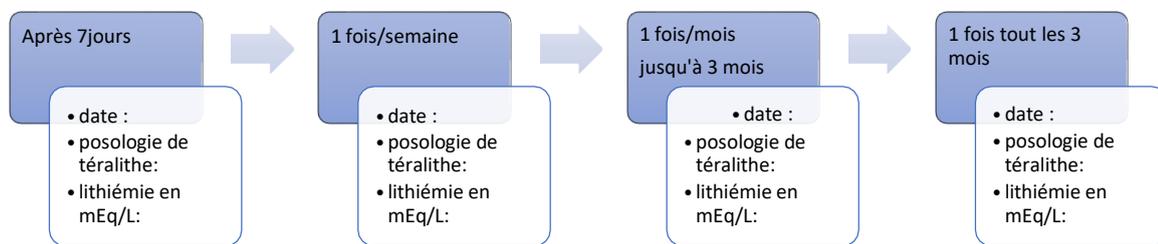


FIGURE 41 : SUIVI DE LA LITHIEMIE APRES INSTAURATION DU TRAITEMENT (123).

En cas de modification au niveau du traitement, une lithiémie est nécessaire au bout de 7 jours. En outre, un dosage du lithium peut être réalisé à tout moment 12h après la dernière prise.

- Ionogramme sanguin :

Un dosage du sodium doit être fait tous les 6 mois tout au long du traitement par lithium. Quant au calcium, il doit être dosé une fois par an (123). En cas d'apparition d'un syndrome polyuro-polydipsique, un ionogramme doit être à nouveau réalisé (64).

3.1.2 Suivi neurologique

Un électroencéphalogramme est à réaliser avant la mise en route du traitement s'il y a un risque de perturbation en cas d'atteinte du seuil épileptique ou d'antécédents comitiaux (64).

3.1.3 Suivi de la fonction rénale

Les dosages à réaliser, permettant d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement sont : (64)

- La créatininémie
- La clairance de la créatinine ou le débit de filtration glomérulaire (DFG), tous les 6 mois (123)
- La calcémie
- La recherche d'une éventuelle protéinurie

3.1.4 Suivi cardiaque

Le lithium allonge l'espace QT. Il modifie la repolarisation surtout à forte dose. L'avis d'un cardiologue est donc nécessaire avant l'instauration du traitement surtout chez les patients ayant des antécédents de troubles du rythme (64). Dans tous les cas, un ECG est réalisé avant l'instauration du traitement ainsi que tout au long de celui-ci (123) (64).

3.1.5 Suivi pondéral

Le poids initial doit être mesuré, étant donné le risque de gain pondéral au cours du traitement par lithium. Par la suite, une mesure doit être effectuée tous les 6 mois durant toute la durée du traitement (123). En outre, la mesure du périmètre abdominal doit être faite avant le traitement et une fois tous les 12 mois (124).

3.1.6 Bilan lipidique

Un dosage du cholestérol total, cholestérol HDL et LDL et des triglycérides est à réaliser avant l'initiation du traitement, à 3 mois et tous les 5 ans en cas de traitement par lithium (124).

3.1.7 Suivi de la fonction thyroïdienne

Les hormones thyroïdiennes et la TSH plasmatique sont dosées avant l'initiation du traitement. S'il y a une hypothyroïdie, elle doit être traitée avant la mise en route du traitement par lithium (64). Ensuite un dosage semestriel de la TSH est à réaliser tout au long du traitement (123).

3.1.8 Suivi glycémique

La glycémie doit être mesurée à jeun avant l'instauration du traitement. S'il y a eu une prise de poids en cours du traitement, un autre contrôle est nécessaire (64).

3.1.9 Suivi particulier : femme en âge de procréer

Un dosage de ~~Béta~~ HCG est à réaliser avant l'instauration du traitement chez la femme pour s'assurer qu'elle n'est pas enceinte. Il faut mettre en place également une contraception efficace (64), (123).

En cas de découverte de grossesse, il faut contacter très rapidement le clinicien pour qu'il réévalue le traitement et organise le suivi. Dans certains cas, le traitement par lithium peut être continué au cours de la grossesse. A l'inverse, l'allaitement sous lithium est contre indiqué.

On doit aussi doser la TSH tous les mois jusqu'à 6 mois chez les femmes de moins de 40 ans sous lithium (123)

Le récapitulatif du suivi thérapeutique sous lithium est le suivant : (3)

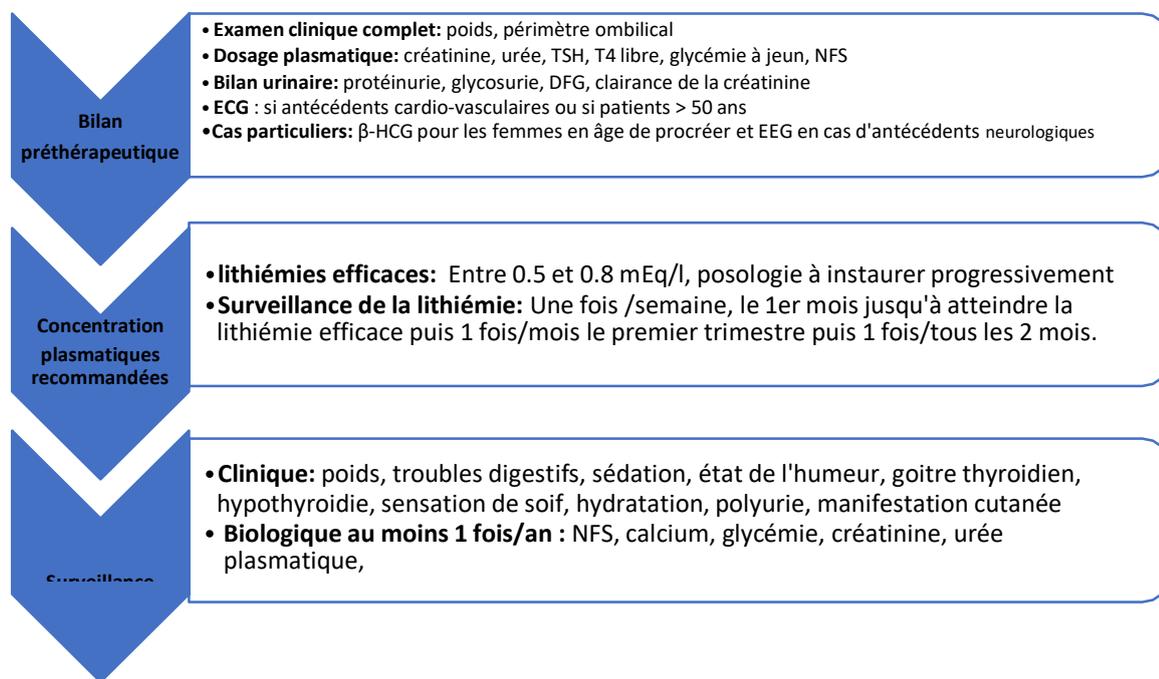


FIGURE 42 : RECAPITULATIF DU SUIVI THERAPEUTIQUE SOUS LITHIUM (3)

3.2 Le bon usage du lithium dans les troubles bipolaires

La prévention de l'iatrogénie du lithium passe par le bon usage de celui-ci. Selon l'ANSM, le bon usage d'un médicament est l'utilisation par un patient donné, du bon médicament, de la bonne indication, à la bonne dose, suivant la bonne voie, à la bonne fréquence de prise, pour une durée déterminée, avec un suivi adapté si nécessaire. (125)

Une mauvaise utilisation des médicaments expose à des effets indésirables susceptibles d'être graves d'une part et à une prise en charge inadaptée (perte de chance) d'autre part (125).

Etant donné que les effets indésirables touchent plus de la moitié des patients sous lithium, de ce fait, le bon usage de médicament devient un enjeu majeur de santé publique d'autant plus qu'on estime qu'entre 45 à 70% des accidents médicamenteux peuvent être évités de manière générale. (5), (6).

Le bon usage des médicaments implique une coordination entre les différents professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste) centrés autour du patient.

Pour le patient, il est important de : (123), (126)

- Respecter la posologie (nombre, horaire, durée)
 - Téralithe 250 mg peut être pris en 2 ou trois prises au moment du repas
 - Téralithe LP 400 mg doit être pris en 1 prise le soir au moment du repas
- En cas d'oubli, ne jamais doubler la prise.
 - Si l'oubli est de moins de 2 heures après la prise, prendre immédiatement le médicament oublié.
 - Si l'oubli est supérieur à 2 heures, il faut attendre la prise suivante.
 - Ne jamais doubler les doses pour compenser l'oubli d'une prise.

- Ne pas sucer ou croquer les comprimés
- Avaler les comprimés avec un grand verre d'eau en position debout ou assis
- Ne pas interrompre son traitement sans avis médical
- Pas d'automédication, demander conseil à son médecin ou pharmacien.
- Signaler à ses professionnels de santé tout évènement important susceptible d'impacter la tolérance à son traitement (fièvre, grippe, infection, ...)
- Signaler tout évènement indésirable
- Informer son médecin si on est enceinte ou si on a le désir de l'être
- Respecter ses rendez- vous médicaux (suivi médical, biologique)
- Conserver ses médicaments dans le conditionnement d'origine pour éviter toute confusion
- Faire ouvrir un dossier pharmaceutique (DP) et s'assurer que tous ses médicaments sont inscrits dans son DP.
- Avoir une bonne hygiène de vie (sommeil, activité physique...)

A l'officine, au comptoir, la prévention de l'iatrogénie peut être faite à travers un questionnaire simple et rapide permettant de mettre en évidence, d'éventuels effets indésirables, des signes d'intoxication, une automédication, une mauvaise observance, ... (127)

- Avez-vous des difficultés à prendre vos traitements ?
- Prenez-vous d'autres médicaments en dehors des prescriptions de votre médecin ?
- Avez-vous des nouveaux symptômes telles que fatigue, nausées, céphalées, depuis le dernier changement de votre traitement ?
- Avez des problèmes d'équilibre ou de somnolence ?
- Avez-vous des problèmes de déglutition ou de digestion ?
- Ressentez-vous une envie fréquente de boire ou d'uriner ? (L'apparition d'une polyurie et/ ou polydipsie doit pousser à consulter)

Toute une série de symptômes cliniques peuvent apparaître en fonction de l'évolution du surdosage (premiers signes ou surdosage majeur).

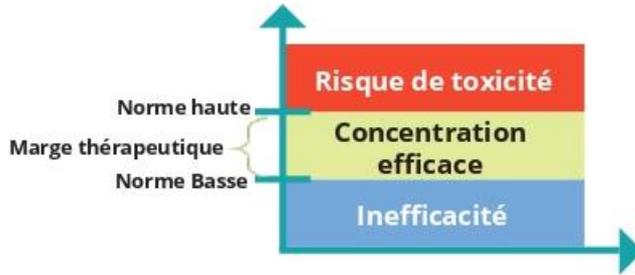


FIGURE 43 : LITHIUM : MEDICAMENT A MARGETHERAPEUTIQUE ETROIT

L'inobservance thérapeutique serait l'une des principales causes de la résistance au traitement des troubles bipolaires. Elle concerne près de la moitié des patients souffrant de troubles bipolaires. Elle augmente le risque de rechute et peut aggraver la maladie (39).

Pour rappel, « l'observance thérapeutique est définie par la concordance entre le comportement du patient et les prescriptions médicamenteuses, hygiéniques et diététiques qui lui ont été faites par le médecin et relayées par le pharmacien » (128).

L'auto-questionnaire MARS semble être intéressant pour évaluer le niveau d'observance des patients (129).

TABLEAU 24 : QUESTIONNAIRES MARS (129).

	Toujours (score = 1)	Souvent (score = 2)	Parfois (score = 3)	Rarement (score = 4)	Jamais (score = 5)
J'oublie de prendre mon médicament	<input type="checkbox"/>				
Je modifie le dosage de mon Médicament	<input type="checkbox"/>				
J'interromps un moment la prise de mon Médicament	<input type="checkbox"/>				
Je décide de passer une prise	<input type="checkbox"/>				
Je prends moins que ce qui est prescrit	<input type="checkbox"/>				

Medication Adherence Report Scale (MARS) : instrument de mesure validé pour l'observance thérapeutique à poser au patient. Un score élevé est signe d'une bonne observance (si le score total est de 21, le patient est considéré comme compliant) (130).

3.3 Les différents éléments pour le patient traité par sels de lithium : (123), (131), (132), (133)

3.3.1 Les points clés pour les patients traités par lithium :

3.3.1 a Ce que doit connaître le patient :

- Le patient doit connaître l'importance et l'utilité de son traitement à savoir que :

Son traitement lui permet d'avoir une humeur stable, de diminuer l'intensité et la durée des épisodes maniaques et dépressifs et de prévenir le risque de rechutes et de suicides.

- Il doit connaître les spécialités à base des sels de lithium commercialisées en France et savoir comment prendre son traitement.

En France il existe deux spécialités :

- TERALITHE 250 mg, comprimé sécable à libération immédiate à prendre en 2 ou 3 prises (avec la possibilité d'écraser)
- TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongé (à ne pas croquer ou écraser)

En cas d'oubli, s'il est inférieur à 2 heures, il faudra prendre immédiatement son traitement.

Si l'oubli est supérieur à 2 heures, il doit sauter une prise. Il ne doit jamais doubler les doses.

- Il doit comprendre l'importance de l'observance à son traitement, prendre son traitement tous les jours à heure fixe et ne jamais l'arrêter sans avis médical.
- Il doit savoir que les concentrations thérapeutiques sont proches des concentrations toxiques d'où l'importance de la surveillance de la lithiémie.

Il doit effectuer régulièrement ses prises de sang, en particulier sa lithiémie 12h après la dernière prise de Téralithe ou éventuellement 24 heures après la prise de Téralithe à libération prolongée.

➤ Il doit être attentif aux signes de surdosages et alerter immédiatement un professionnel de santé (médecin, pharmacien) en cas d'apparition de soif intense, de nausées, de diarrhées, de tremblements, de vertiges, de confusion, de spasme, rigidité musculaire, vision floue...

➤ Il doit aussi connaître les situations à risque tel que :

- Une déshydratation en cas de vomissements, diarrhées, fièvre, fortes chaleurs, consommation excessive d'alcool...
- Un changement des habitudes alimentaires avec une diminution de la consommation en sel (l'apport en sel doit être constant pour les patients traités par les sels de lithium).
- Une consommation excessive de boissons à base de caféine, ou de boissons énergisantes (il y a un risque d'augmentation de la lithiémie).
- La possibilité d'interactions médicamenteuses pouvant modifier la lithiémie. En particulier, la consommation d'anti inflammatoires (kétoprofène, ibuprofène) peut altérer la fonction rénale et diminuer l'élimination rénale du lithium. Il faut donc privilégier le paracétamol en cas de fièvre. A l'inverse, la prise de certains diurétiques (furosémide...) ou certains antihypertenseurs (ramipril...) peut augmenter la lithiémie.

➤ Il doit connaître les principaux effets indésirables et la conduite à tenir en cas d'apparition de ceux-ci :

- En cas de tremblements fins des extrémités (aggravés par le stress, boisson à base de caféine, tabac), ou de vertiges → il faudra éviter les facteurs aggravants et en parler à un professionnel de santé (psychiatre, médecin, pharmacien) si cela devient gênant.

- En cas de diarrhées (surtout s'il y a un changement dans le traitement), de soif et d'augmentation de la fréquence des urines → il faudra bien s'hydrater.
- En cas de prise de poids → il faudra adopter une alimentation équilibrée, pratiquer une activité physique adaptée.
- En cas de somnolence (surtout en début de traitement), confusion, palpitations → il faudra être vigilant lors de la conduite d'automobile.
- En cas de grande fatigue, tristesse, chute de cheveux (des symptômes pouvant évoquer une hypothyroïdie) et aussi en cas de diminution du rythme cardiaque (bradycardie) → il faut s'assurer d'effectuer la surveillance nécessaire (bilan de sanguin, clinique, ECG).

Lors de la survenue de ces effets indésirables sous lithium, dans tous les cas, il sera nécessaire d'informer tout professionnel de santé (médecin, pharmacien).

- Il doit savoir que les bénéfices et l'efficacité de son traitement sont visibles au long cours. De ce fait son traitement lui est donc indiqué pour plusieurs années et qu'il ne doit jamais l'interrompre ou le modifier sans l'avis de son psychiatre.
- Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace est souhaitable avec la surveillance nécessaire (β HCG). En cas de grossesse, il faudra réévaluer le traitement par sels de lithium.

3.3.1 b Fiche de bon usage pour le patient :

Les différents médicaments à base de lithium :



Comment prendre votre traitement

- ✓ Prendre tous les jours à la même heure et respecter la dose prescrite
- ✓ Prendre Téralithe 250 mg en 2 ou 3 prises au cours du repas/ Téralithe LP 400mg 1 prise vers 20h au cours du dîner avec un grand verre d'eau en position debout ou assis
- ✓ Ne pas sucer ni croquer les comprimés. On peut couper les comprimés si besoin
- ✓ Conserver le médicament dans son étui (à l'abri de la lumière, chaleur)

Les bénéfices attendus :

- ✓ Réguler l'humeur
- ✓ Réduire les symptômes dépressifs et/ou d'excitation
- ✓ Prévenir les rechutes

Que faire en cas d'oubli d'une prise ?

Téralithe® 250 mg	Téralithe® LP 400 mg
Prise matin et soir ou matin, midi et soir Si vous constatez l'oubli moins de 2h après la prise : prendre le comprimé oublié. Au-delà : attendez la prise suivante.	Prise le soir si l'oubli est constaté avant le coucher : prendre le comprimé oublié. Au-delà : attendez la prise suivante.



Ne doublez jamais les doses pour compenser l'oubli d'une prise.

Si vous ne savez plus si vous avez pris votre traitement : attendez la prise suivante.

Que faut-il surveiller pendant mon traitement ?

- ✓ Le taux sanguin de lithium (lithiémie)
- ✓ Autres bilans sanguins (ionogramme, glycémie, bilan lipidique, bilan rénal, bilan thyroïdien)
- ✓ Le poids et ECG si nécessaire.

Effets indésirables et conduite à tenir :

Effets indésirables	Conduites à tenir
<ul style="list-style-type: none">• Tremblements fins, vertiges, faiblesse musculaire.• Diarrhée, vomissement, soif, crampes digestives.• somnolence, confusion, palpitation, trouble de la vision.• Fatigue, prise de poids, œdèmes, troubles cutanés.	<ul style="list-style-type: none">• Eviter les facteurs aggravants (café, tabac) et en parlez-en à un professionnel de santé si cela devient gênant.• S'hydrater et signalez-le à un professionnel de santé si cela persiste.• Vigilance si conduite automobile et parlez-en à un professionnel de santé.• Adopter un mode vie de saine et demandez conseils à un professionnel de santé.

En cas de surdosage, des symptômes cliniques peuvent apparaître :

Premiers signes de surdosage	Signes d'un surdosage majeur
Diarrhées, vomissements, grande fatigue, somnolence, faiblesse musculaire, vertiges, troubles de l'équilibre, troubles de la coordination, tremblements accentués.	Confusion et désorientation, spasmes, rigidité musculaire, vision floue, bourdonnements d'oreille, baisse de la tension.



Contactez rapidement le clinicien en cas d'apparition de ces symptômes. Il vous indiquera la conduite à tenir.

Situations à risque de surdosage :

- ✓ En cas de diminution de la quantité de sel consommée : garder un apport en sel constant en lien avec son habitude alimentaire
- ✓ En cas de jeûnes (ils sont déconseillés)
- ✓ En cas de déshydratation (sueurs abondantes, sport intensif, fortes chaleurs, vomissements, diarrhées, état infectieux avec fièvre, consommation importante d'alcool) : boire suffisamment de façon adaptée et éviter la consommation d'alcool.
- ✓ En cas d'arrêt d'une consommation importante de café (> 5 tasses ou 5 canettes de 25 cl de boisson énergisante) : risque d'augmentation de la lithiémie. Une adaptation posologique du lithium peut être nécessaire.
- ✓ En cas d'association à certains médicaments : ibuprofène, furosémide...

3.3.1.c En pratique :

En pratique, le patient doit retenir les éléments suivants :

- Son traitement est efficace mais demande un suivi régulier impératif (bilan clinique et biologique).
- Il doit reconnaître d'éventuels effets indésirables et la conduite à tenir.
- Il doit repérer les signes de surdosage (premiers signes et signes d'un surdosage majeur).
- Il doit bien s'hydrater (boire de l'eau régulièrement et apport en sel stable).
- Il doit éviter l'automédication et demander systématiquement conseil à son pharmacien à ce sujet. Attention toute prise d'AINS ou de certains antihypertenseurs qui peuvent modifier les concentrations en lithium.
- Il doit éviter la consommation de tabac, d'alcool, de boissons excitantes (café, cola...).
- Il doit avoir une bonne hygiène de vie (temps de sommeil, activité physique...)
- Il doit prendre son médicament tous les jours à la même heure, ne pas modifier la dose prescrite sans consultation médicale.
- Il doit savoir également que l'arrêt du traitement doit toujours être décidé par le médecin traitant avec un arrêt progressif sur plusieurs mois. Une interruption brutale de ce traitement expose à un risque de rechute.

Conclusion

La maladie bipolaire forme un groupe complexe de troubles graves et chroniques à l'étiologie mal connue mêlant des facteurs constitutionnels et environnementaux nécessitant une prise en charge globale et individualisée.

Les sels de lithium sont des médicaments très efficaces dans la stabilisation de l'humeur et la prévention des récurrences des troubles bipolaires.

Le mécanisme d'action du lithium implique de multiples voies de signalisations intracellulaires, plusieurs neurotransmetteurs avec une modulation de la plasticité synaptique et des effets neuroprotecteurs. Ceci permet d'expliquer à la fois son efficacité thérapeutique et ses effets secondaires.

Ce médicament possède une iatrogénie significative avec des effets indésirables, allant des troubles gastro-intestinaux légers aux atteintes rénales, thyroïdiennes et cardiaques potentiellement graves. Ceci impose la nécessité d'une gestion méticuleuse du traitement et d'une vigilance constante.

L'individualisation du traitement, prenant en compte les facteurs de risque spécifiques à chaque patient, apparaît comme un élément clé dans l'optimisation de la prise en charge.

Les sels de lithium sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. De ce fait, un suivi thérapeutique ainsi que le respect des règles de bon usage du lithium s'avèrent indispensables pour maintenir l'équilibre entre efficacité thérapeutique et sécurité rendant possible l'utilisation du lithium en clinique et permettant de prévenir le risque iatrogénique.

Notre travail de pharmacien d'officine va être de responsabiliser le patient, de le former à reconnaître les signes précoces de toxicité et de l'impliquer activement dans la gestion de son traitement. Cette approche collaborative entre le patient et l'équipe soignante s'avère essentielle pour améliorer l'observance et permettre de réduire les risques d'effets indésirables graves.

Enfin la coordination entre les différents professionnels de santé apparaît comme un élément important qui permet d'avoir une approche globale de la prise en charge du patient sous lithium.

Annexes

Annexe 1:

TABLEAU 25 : NOMBRE D'EFFETS SECONDAIRES DU LITHIUM EN FONCTION DE L'ÂGE (105).

Groupes de réaction\Groupe d'âge	Nombre de cas individuels							
	Non spécifié	0-1 mois	2 mois - 2 ans	3-11 ans	12-17 ans	18-64 ans	65-85 ans	Plus de 85 ans
Troubles du système sanguin et lymphatique	97	5	1	6	14	428	65	3
Troubles cardiaques	153	26	1	5	30	971	342	21
Affections congénitales, familiales et génétiques	98	51	5	1	0	60	14	0
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	29	0	0	1	4	104	16	1
Troubles endocriniens	159	9	1	8	26	673	254	8
Troubles oculaires	91	1	1	3	17	399	77	0
Problèmes gastro-intestinaux	244	8	2	4	60	1 502	369	12
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	628	23	5	28	107	2 794	853	37
Affections hépatobiliaires	34	6	1	1	12	158	28	0
Troubles du système immunitaire	14	1	0	0	1	54	14	0
Infections et infestations	75	5	1	5	8	423	110	2
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	756	38	dix	21	86	2 734	983	41
Enquêtes	468	17	3	12	104	2 365	752	38
Troubles du métabolisme et de la nutrition	212	16	2	12	26	1 042	489	17
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	142	19	1	5	32	730	202	7
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	78	0	0	0	1	139	62	1
Troubles du système nerveux	765	34	9	27	133	4 090	1 600	86
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	105	35	0	0	1	76	0	0
Problèmes liés au produit	16	0	0	1	5	24	7	0
Troubles psychiatriques	625	21	3	33	128	3 156	915	38
Troubles rénaux et urinaires	333	3	0	13	24	1 608	750	32
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	29	2	0	dix	16	164	11	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	129	47	0	5	20	563	124	3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	173	0	0	4	36	784	122	1
Circonstances sociales	41	1	1	1	8	103	16	1
Procédures chirurgicales et médicales	34	1	0	2	4	104	35	1
Affections vasculaires	93	5	0	3	20	519	142	7
Total	2 277	116	19	57	306	9 114	2 968	152

Annexe 2 :**TABLEAU 26 : NOMBRE D'EFFETS SECONDAIRES DU LITHIUM EN FONCTION DU SEXE (105).**

Groupes de réaction\Sexe	Nombre de cas individuels			Total
	Femme	Homme	Non spécifié	
Troubles du système sanguin et lymphatique	195 570	111 802	14 343	321 715
Troubles cardiaques	183 521	151 028	11 944	346 493
Affections congénitales, familiales et génétiques	7 147	5 947	2 286	15 380
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	55 874	27 945	1 874	85 693
Troubles endocriniens	21 720	14 350	1 227	37 297
Troubles oculaires	119 594	66 034	7 130	192 758
Problèmes gastro-intestinaux	543 897	293 263	30 813	867 973
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1 271 531	712 787	71 603	2 055 921
Affections hépatobiliaires	48 528	42 758	4 416	95 702
Troubles du système immunitaire	75 221	37 554	5 928	118 703
Infections et infestations	408 612	289 117	25 008	722 737
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	317 570	202 164	26 732	546 466
Enquêtes	314 684	236 481	25 409	576 574
Troubles du métabolisme et de la nutrition	126 907	101 856	8 779	237 542
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	561 636	240 679	18 380	820 695
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	116 081	113 875	23 134	253 090
Troubles du système nerveux	795 528	399 018	36 232	1 230 778
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	24 046	1 883	1 851	27 780
Problèmes liés au produit	23 674	15 777	2 512	41 963
Troubles psychiatriques	180 937	114 813	12 189	307 939
Troubles rénaux et urinaires	84 328	98 520	9 997	192 845
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	180 262	19 352	1 524	201 138
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	287 919	193 930	18 296	500 145
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	354 175	187 811	19 155	561 141
Circonstances sociales	27 791	13 819	1 994	43 604
Procédures chirurgicales et médicales	88 517	52 130	7 373	148 020
Affections vasculaires	180 904	124 202	14 626	319 732
Total	2 883 644	1 864 917	235 572	4 984 133

Annexe 3 :

TABEAU 27 : NOMBRE D' EFFETS SECONDAIRES DU LITHIUM EN FONCTION DE LA GRAVITE (105).

Groupes de réaction \ Gravité	Nombre de cas individuels			Total
	Non sérieux	Non spécifié	Sérieux	
Troubles du système sanguin et lymphatique	97 583	233	223 899	321 715
Troubles cardiaques	54 668	114	291 711	346 493
Affections congénitales, familiales et génétiques	648	17	14 715	15 380
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	34 921	33	50 739	85 693
Troubles endocriniens	3 531	16	33 750	37 297
Troubles oculaires	45 769	145	146 844	192 758
Problèmes gastro-intestinaux	299 765	414	567 794	867 973
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	925 897	656	1 129 368	2 055 921
Affections hépatobiliaires	4 878	99	90 725	95 702
Troubles du système immunitaire	15 132	108	103 463	118 703
Infections et infestations	115 477	126	607 134	722 737
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	93 272	82	453 112	546 466
Enquêtes	120 630	491	455 453	576 574
Troubles du métabolisme et de la nutrition	36 302	175	201 065	237 542
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	423 597	227	396 871	820 695
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	3 411	60	249 619	253 090
Troubles du système nerveux	525 192	495	705 091	1 230 778
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2 017	44	25 719	27 780
Problèmes liés au produit	19 208	3	22 752	41 963
Troubles psychiatriques	72 573	239	235 127	307 939
Troubles rénaux et urinaires	15 635	216	176 994	192 845
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	140 699	72	60 367	201 138
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	107 154	159	392 832	500 145
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	226 430	458	334 253	561 141
Circonstances sociales	5 791	2	37 811	43 604
Procédures chirurgicales et médicales	20 021	6	127 993	148 020
Affections vasculaires	56 881	205	262 646	319 732
Total	1 697 189	2 888	3 284 056	4 984 133

Annexe 4 :

TABEAU 28 : NOMBRE D'EFFETS SECONDAIRES DU LITHIUM EN FONCTION DU GROUPE DE RAPPORTEUR (105).

Groupes de réaction \ Groupe de rapporteurs	Nombre de cas individuels			Total
	Professionnel de santé	Non professionnel de la santé	Non spécifié	
Troubles du système sanguin et lymphatique	222 476	98 507	732	321 715
Troubles cardiaques	220 987	124 896	610	346 493
Affections congénitales, familiales et génétiques	12 306	2 997	77	15 380
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	40 110	45 527	56	85 693
Troubles endocriniens	29 948	7 319	30	37 297
Troubles oculaires	111 976	80 526	256	192 758
Problèmes gastro-intestinaux	528 448	338 525	1 000	867 973
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1 124 202	929 909	1 810	2 055 921
Affections hépatobiliaires	82 582	12 792	328	95 702
Troubles du système immunitaire	90 268	28 214	221	118 703
Infections et infestations	520 621	200 564	1 552	722 737
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	350 780	195 314	372	546 466
Enquêtes	393 923	181 623	1 028	576 574
Troubles du métabolisme et de la nutrition	170 599	66 377	566	237 542
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	354 544	465 456	695	820 695
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	194 423	58 246	421	253 090
Troubles du système nerveux	628 237	601 416	1 125	1 230 778
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	20 522	7 134	124	27 780
Problèmes liés au produit	24 171	17 782	dix	41 963
Troubles psychiatriques	176 883	130 687	369	307 939
Troubles rénaux et urinaires	134 219	58 286	340	192 845
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	47 319	153 754	65	201 138
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	335 444	163 699	1 002	500 145
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	358 506	201 896	739	561 141
Circonstances sociales	18 106	25 482	16	43 604
Procédures chirurgicales et médicales	78 439	69 379	202	148 020
Affections vasculaires	222 621	96 585	526	319 732
Total	3 156 567	1 820 576	6 990	4 984 133

Annexe 5

TABEAU 29 : NOMBRE D'EFFETS SECONDAIRES DU LITHIUM EN FONCTION DE L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE (105).

Groupes de réaction \ Origine géographique	Nombre de cas individuels			Total
	Espace Economique Européen	Espace économique non européen	Non spécifié	
Troubles du système sanguin et lymphatique	180 353	141 358	4	321 715
Troubles cardiaques	157 038	189 448	7	346 493
Affections congénitales, familiales et génétiques	5 850	9 530	0	15 380
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	54 414	31 279	0	85 693
Troubles endocriniens	12 769	24 528	0	37 297
Troubles oculaires	93 026	99 732	0	192 758
Problèmes gastro-intestinaux	457 937	410 031	5	867 973
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1 336 065	719 846	dix	2 055 921
Affections hépatobiliaires	33 654	62 048	0	95 702
Troubles du système immunitaire	45 552	73 150	1	118 703
Infections et infestations	361 142	361 590	5	722 737
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	175 435	371 026	5	546 466
Enquêtes	222 600	353 968	6	576 574
Troubles du métabolisme et de la nutrition	86 103	151 439	0	237 542
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	543 769	276 926	0	820 695
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	55 816	197 274	0	253 090
Troubles du système nerveux	774 439	456 325	14	1 230 778
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	12 267	15 513	0	27 780
Problèmes liés au produit	23 846	18 117	0	41 963
Troubles psychiatriques	139 227	168 709	3	307 939
Troubles rénaux et urinaires	57 793	135 052	0	192 845
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	166 172	34 966	0	201 138
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	224 709	275 434	2	500 145
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	334 483	226 653	5	561 141
Circonstances sociales	12 892	30 712	0	43 604
Procédures chirurgicales et médicales	41 495	106 525	0	148 020
Affections vasculaires	144 911	174 818	3	319 732
Total	2 799 020	2 185 079	34	4 984 133

Annexe 6 : (source : SFPC, réseau PIC)

Trouver son équilibre avec le LITHIUM



SFPC
Société française
de pharmacie clinique

Groupe de



RÉSEAU PIC
psychiatrie-information-communication

Ce carnet est destiné aux patients traités par lithium et sera remis lors d'un entretien avec un professionnel de santé (pharmacien, psychiatre, infirmier) ou dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique.

Ce carnet appartient à

Nom : _____ Prénom : _____ Né(e) le : _____

Date de début de mon traitement par lithium (Teralithe®) : _____

 Contacts utiles			
	Nom	Adresse	Téléphone
Psychiatre référent			
Médecin traitant			
Centre médico-psychologique référent			
Laboratoire de ville			
Pharmacien d'officine			
Pharmacien hospitalier			
Infirmier			

SOMMAIRE

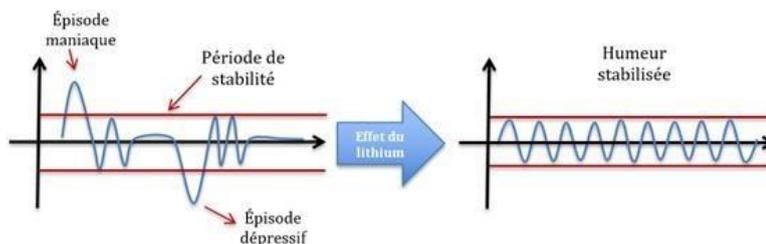
A quoi sert le lithium ?	p 5
Quels sont les différents médicaments à base de lithium ?	p 5
Que faire en cas d'oubli d'une prise ?	p 5
Lithium = médicament à marge thérapeutique étroite	p 6
Comment suivre ma concentration de lithium dans le sang (lithiémie) ?	p 6
Quels sont les signes de surdosage ?	p 7
Quelles sont les situations à risque de surdosage ?	p 7
Quels sont les effets indésirables ?	p 8
Quelle sera la durée de mon traitement ?	p 9
Récapitulatif de la surveillance	p 9
Lithium et grossesse ?	p 10
Quelles sont les interactions médicamenteuses avec le lithium	p 10
Que faut-il retenir ?	p 10
Tableau de suivi des lithiémies	p 11
Tableau de suivi du bilan rénal, de la thyroïde	p 18

Le lithium est un **régulateur de l'humeur** (thymorégulateur) utilisé dans la prise en charge des troubles bipolaires, des troubles schizo-affectifs et de certains troubles dépressifs.

Les troubles bipolaires entraînent des dérèglements de l'humeur pouvant se manifester par des périodes de baisse de l'humeur (dépression) et des périodes d'excitation (manie ou hypomanie), entrecoupées d'intervalles de stabilité.

Le lithium permet de stabiliser votre humeur sur le long terme avec un effet sur :

- **les épisodes maniaques et les épisodes dépressifs** : diminution de l'intensité et de la durée
- **la prévention des rechutes**
- **la prévention du risque suicidaire**



QUELS SONT LES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS À BASE DE LITHIUM ?

Deux présentations de lithium sont disponibles en pharmacie (*mise à jour Mars 2023*) :



- Comprimé dosé à 250 MG
- Blanc, rond et sécable
- Libération immédiate (LI)
- 2 ou 3 prises par jour
- Possibilité d'écraser en cas de nécessité



- Comprimé LP dosé à 400 MG
- Blanc, ovale et sécable
- LP = Libération Prolongée = actions sur 24 heures
- 1 prise par jour le soir
- Ne pas croquer ni écraser

Il est recommandé de prendre les comprimés à heure fixe et au cours du repas.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI D'UNE PRISE ?

Téralithe® 250 mg : prise matin et soir ou matin, midi et soir

Si vous constatez l'oubli moins de 2h après la prise : vous pouvez prendre le comprimé oublié.

Au-delà : attendez la prise suivante.



Téralithe® LP 400 mg : prise le soir

Si l'oubli est constaté avant le coucher : vous pouvez prendre le comprimé oublié.

Au-delà : attendez la prise suivante.

LITHIUM = MÉDICAMENT À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE

- La dose nécessaire pour avoir un effet thérapeutique est proche de la dose pouvant engendrer des effets indésirables.
- La posologie est propre à chaque patient et s'appuie sur les résultats de la concentration sanguine de lithium (ou lithiémie), en prenant en compte l'efficacité et la tolérance au traitement.
- La concentration plasmatique sanguine ciblée dépend du trouble, de la réponse au traitement et de la tolérance.



COMMENT SUIVRE MA CONCENTRATION DE LITHIUM DANS LE SANG (LITHIÉMIE) ?

Le suivi des lithiémies se fait de la manière suivante :



Certaines situations peuvent nécessiter un suivi plus rapproché des lithiémies :

- Après un changement de posologie
- Quand survient un état dépressif ou maniaque
- Dans les situations à risque de surdosage

Afin que le résultat de la lithiémie soit précis, le prélèvement sanguin doit impérativement se faire **12 heures après la dernière prise du médicament**.

Par exemple : si le traitement est pris le soir à 20 h, il faudra faire la prise de sang à 8 h le lendemain matin.

! Si vous prenez du TERALITHE® 250 mg, vous devez prendre votre traitement du matin **après** avoir fait la prise de sang.

En cas de résultat en dehors des normes de référence, contactez votre psychiatre pour adapter la posologie.

Remarque : il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour effectuer la lithiémie.

LITHIUM = MÉDICAMENT À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE

Des symptômes cliniques peuvent apparaître en fonction de l'évolution du surdosage :

<p>Diarrhées, vomissements Grande fatigue, somnolence Faiblesse musculaire Vertiges, Trouble de l'équilibre Troubles de la coordination Tremblement accentués</p>	<p>Confusion et désorientation Spasmes / rigidité musculaire Vision floue Bourdonnements d'oreille Baisse de la tension</p>
Premiers signes de surdosage	Signes d'un surdosage majeur

En cas d'apparition de ces symptômes :
 contacter rapidement un médecin qui vous indiquera la conduite à suivre.

QUELLES SONT LES SITUATIONS À RISQUE DE SURDOSAGE ?

- en cas de diminution de la quantité de sel consommée : garder un apport en sel constant, en lien avec son habitude alimentaire
- en cas de jeûnes (ils sont déconseillés)
- en cas de déshydratation (sueurs abondantes, sport intensif, fortes chaleurs, vomissements, diarrhées, état infectieux avec fièvre, consommation importante d'alcool) : boire suffisamment et de façon adaptée et éviter la consommation d'alcool
- en cas d'arrêt d'une consommation importante de café (> 5 tasses ou > 5 tasses maté, 5 canettes de 25 cL de boisson énergisante) : risque d'augmentation de la lithiémie, une adaptation posologique du lithium peut être nécessaire
- en cas d'association à certains médicaments (décrit page 9)

QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Le traitement est généralement bien toléré.

En cas d'apparition d'un effet indésirable gênant : parlez-en à votre psychiatre ou à votre pharmacien et évitez tout arrêt brutal du traitement. Une solution pour atténuer ou faire disparaître cet effet sera recherchée.

Cette fiche fait mention des effets indésirables les plus souvent rencontrés par les patients; d'autres effets plus rares peuvent parfois apparaître. Pour plus d'informations, vous pouvez consulter la fiche lithium du réseau PIC (<https://www.reseau-pic.info>).

Effets indésirables fréquents	→ Conseils en cas d'apparition
Tremblements fins des mains <i>Transitoires : le plus souvent disparaissent après quelques semaines. Aggravés par la fatigue, le stress, le café et le tabac</i>	Éviter les facteurs aggravants. Parlez-en à votre psychiatre ou à votre pharmacien si la gêne persiste.
Diarrhées (<i>observées quelques jours après une augmentation de la posologie</i>)	Hydratez-vous régulièrement. Parlez-en à votre psychiatre ou à votre pharmacien si cela persiste.
Sensation de soif et augmentation de la fréquence des urines	Il est important de boire à sa soif pour éviter la déshydratation.
Prise de poids	Alimentation équilibrée, pratiquer une activité physique adaptée & surveillance du poids.
Somnolence en début de traitement	Vigilance en cas de conduite automobile en début de traitement.
Effets indésirables à surveiller	→ Suivi réalisé avant et régulièrement au cours du traitement
Dysfonctionnement thyroïde et parathyroïde	Surveillance bilan sanguin. Une grande fatigue / tristesse / sensation de froid / chute de cheveux peuvent apparaître en cas d'hypothyroïdie.
Trouble du rythme cardiaque (bradycardie)	Réalisation d'un électrocardiogramme, voire un bilan thyroïdien.
Altération de la fonction rénale	Surveillance bilan sanguin.
En cas de céphalées persistantes et/ou de troubles visuels	Un bilan ophtalmologique avec fond d'œil peut être proposé.

QUELLE SERA LA DURÉE DE MON TRAITEMENT ?

- En général, le bénéfice du traitement apparaît au bout de 2 à 3 semaines et la stabilisation peut être observée après plusieurs mois de traitement.
- L'efficacité sur le long terme sera évaluée au bout de 2 ans de traitement.
- Le traitement est indiqué pendant plusieurs années et est fonction de la pathologie (trouble bipolaire, dépression), de l'efficacité du traitement et des antécédents. Ce traitement au long cours n'entraîne pas de dépendance ni d'accoutumance.
- Le traitement médicamenteux, à lui seul, n'est pas totalement suffisant pour assurer votre stabilité, il s'intègre dans une prise en charge globale : psychothérapie, éducation thérapeutique, poursuite d'activités (sport, loisirs, activités culturelles, travail, etc.).
- En cas d'hospitalisation ou d'opération chirurgicale, un arrêt provisoire du lithium peut être nécessaire, demander un avis à votre psychiatre.
- En cas d'arrêt du traitement au cours de la prise en charge, une reprise du lithium doit être réévaluée par un psychiatre.



L'arrêt du traitement doit toujours être décidé en accord avec votre psychiatre et doit être progressif sur plusieurs mois.

Une interruption brutale du traitement expose à un risque de rechute.

RÉCAPITULATIF DE LA SURVEILLANCE

	Avant le traitement	Vos paramètres	3 mois	6 mois	12 mois	Puis
Poids Périmètre abdominal Glycémie à jeun	✓	→ → →			✓	annuel
Bilan hématologique	✓				✓	annuel
Fonction rénale : - urée - créatinine - clairance - protéinurie	✓	→ → → →	✓	✓	✓	semestriel
Ionogramme	✓				✓	annuel
Fonction parathyroïdienne (calcium)	✓	→			✓	annuel
Fonction thyroïdienne (TSH)	✓	→		✓	✓	semestriel
Électrocardiogramme	✓				✓	annuel
Béta-HCG (si femme en âge de procréer)	✓					cas par cas
Lithiémie	Décrit page 5					

Un électroencéphalogramme peut être réalisé avant l'instauration du traitement s'il y a antécédent d'épilepsie ou de traumatisme crânien.

LITHIUM ET GROSSESSE ?

- Une contraception efficace est mise en place avant l'initiation de ce traitement chez la femme en âge de procréer. Un dosage biologique peut être réalisé en début et au cours du traitement (béta-HCG).
- En cas de projet ou de découverte de grossesse → contacter rapidement votre psychiatre pour qu'il réévalue le traitement et organise le suivi. Dans certains cas, le traitement par lithium peut être continué au cours de la grossesse. La grossesse n'est pas une contre-indication absolue.

L'allaitement sous lithium est contre-indiqué.

Chez l'homme, en cas de projet d'enfant, le traitement peut être poursuivi sans modification.

QUELLES SONT LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LE LITHIUM ?

- La consommation d'anti-inflammatoires (kétoprofène, ibuprofène...) peut altérer la fonction rénale et diminuer l'élimination rénale du lithium → privilégier le paracétamol en cas de douleur d'intensité légère et en cas de fièvre.
- La prise de diurétiques et de certains médicaments anti-hypertenseurs peut augmenter la lithiémie (médicaments sur prescription médicale, ex : furosémide, ramipril...).

Pensez à informer tout professionnel de santé de la prise de lithium (médecin, pharmacien, dentiste...).

Évitez l'automédication ou demander systématiquement conseil à votre pharmacien ou médecin.

QUE FAUT-IL RETENIR ?

- **Traitement efficace avec un suivi régulier indispensable**
 - **Savoir repérer les signes de surdosage**
 - **Vigilance en cas de risque de déshydratation**
- **Une modification des habitudes alimentaires et la prise de certains médicaments peuvent impacter les concentrations sanguines de lithium**
 - **Informer tout professionnel de santé de la prise de lithium**
 - **Discuter avec le psychiatre avant un arrêt du traitement, même de façon ponctuelle**

Sources

RCP Téralithe® (21/02/2023)
 Fiche lithium réseau PIC
 Carnet lithium OMEDIT Nouvelle-Aquitaine-Guadeloupe
 Carnet lithium Assistance Publique Hôpitaux de Paris (réalisé par la pharmacie de l'hôpital Albert Chenevier et le centre expert des troubles bipolaires de la fondation FondaMental de Créteil)
 Carnet lithium du CHU de Lille
 Carnet lithium du Centre Hospitalier de Bel Air
 Livret lithium réalisé par le Dr Philippe EISINGER
 CRAT lithium
 Hôpitaux universitaires de Genève – Comprimés : couper ou écraser ? (version 15.07.20)
 CRPV Toulouse – Interaction lithium et aspirine

Rédacteurs Pour le Groupe de Travail Psychiatrie SFPC – Réseau PIC

Dr. Élodie Cuvelier – Pharmacien, CHU de Lille
 Dr. Mathilde Le Maoût – Pharmacien, Groupe hospitalier Paul Guiraud (Villejuif)

Relecteurs

Pr. Ali Amad – Psychiatre, CHU de Lille
 Dr. Élodie Bambina – Pharmacien, CH Édouard Toulouse (Marseille)
 Dr. Régis Bouquié – Biologiste Médical, CH Léon-Jean Grégory (Thuir) et CREPP Occitanie
 Dr. Cécile Bourrier - Palma – Pharmacien d'officine (Avignon)
 Dr. Fiona Chautant – Pharmacien, CH des Pyrénées (Pau)
 Pr. David Cohen – Pédopsychiatre, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP Sorbonne Université
 Dr. Anne-Laure Debruynne – Pharmacien, CH Charles Perrens (Bordeaux)
 Mme Emmanuelle Douriez - Médiatrice Santé-Paire, CH Charles Perrens (Bordeaux) & Présidente de l'Association d'usagers Troubles bipolaires de l'humeur « Psy'hope »
 Pr. Philippe Fossati – Psychiatre, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP Sorbonne Université
 Dr. Sébastien Gard – Psychiatre, Centre Expert Bipolaire, Centre Hospitalier Charles Perrens
 Pr. Pierre Alexis Geoffroy – Psychiatre, Hôpitaux Bichat et Beaujon (APHP, Paris)
 Dr. Lakshmi Gervais – Pharmacien, CH La Candélie (Pont-du-Casse)
 Dr. Noémie Gauthier – Pharmacien, CHS de St Cyr au Mont d'Or
 Dr. Patrick Garriguet – Pharmacien, Groupe hospitalier Paul Guiraud (Villejuif)
 Dr. Hervé Javelot – Pharmacien, Établissement Public de Santé Alsace Nord (Brumath et Strasbourg) et CREPP Grand'Est
 Dr. Jocelyn Jezequel – Pharmacien, CHS de St Cyr au Mont d'Or
 Dr. Adeline Jullien – Pharmacien, Pôle Psychiatrie Gériatrie, CHU de Toulouse
 Pr. Marion Leboyer – Psychiatre, Hôpitaux Universitaire Henri Mondor (APHP, Créteil) & Directrice de la Fondation FondaMental
 Dr. Amélie Liou-Schischmanoff – Pharmacien, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP Sorbonne Université
 Dr. Nicolas Marie – Pharmacien, Centre Hospitalier Guillaume Ragnier (Rennes)
 Mme Emilie Musset – Neuropsychologue, CHU de Lille
 Dr. Claire Pollet – Pharmacien, EPSM Lille Métropole et EPSM des Flandres
 Dr. Christophe Roberge – Pharmacien, EPSM de Caen
 Dr. Guillaume Sujol – Pharmacien, CH Léon-Jean Grégory (Thuir)
 Pr. Marie Tournier – Psychiatre, Université de Bordeaux, Inserm U1219, Bordeaux Population Health Research, CH Charles Perrens (Bordeaux)
 Mme Laurence Trouiller (UNAFAM Nord)
 Dr. Sébastien Weibel – Psychiatre, CHU de Strasbourg et CREPP Grand Est
 Pr. Antoine Yroni – Psychiatre, CHU de Toulouse et CREPP Occitanie

Bibliographie

1. Chiang K, Tsai J, Liu D, Lin C, Chiu H, Chou K. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. Mazza M, éditeur. PLOS ONE [Internet]. 2017 [cité 14 nov 2021];12(5):e0176849. Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0176849>
2. Gourion D. Pourquoi et comment prescrire du lithium en 2014 ? Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr [Internet]. 2014 [cité 14 nov 2021];172(3):202-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003448714000560>
3. Lapuyade I. Troubles bipolaires chez l'adulte : état des lieux et perspectives diagnostiques et thérapeuthique. [Thèse exercice] [Internet] 2016. Université Toulouse III - Paul Sabatier; [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1408/>
4. INCHEM. Monographie du carbonate lithium. [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://inchem.org/documents/pims/pharm/pim309f.htm#SectionTitle:2.1%20%20Risques%20principaux%20et%20organes-cibles>
5. Valton A. Comprendre les troubles bipolaires. [Thèse d'exercice] [Internet] 2016. Université de Lille. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2016/2016LIL2E012.pdf
6. ABUM. Bon Usage Du Médicament [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Association pour le Bon Usage du Médicament. Disponible sur: <https://bonusagedumedicament.com/>
7. ANSM. Bon usage du médicament. [Internet]. [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <https://data.ansm.sante.fr/substance/4403>
8. EMA. Oracle BI Interactive Dashboards - DAP [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>

9. RFCRPF. Rapport IATROSTAT. [Internet] 2022. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur:
<https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/05/rapport-IATROSTAT-version-definitive-02-mai-2022.pdf>
10. Bourgeois M, Gay C, Henry C, Masson M. 2014. Les troubles bipolaires. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier]; 620 p. (Collection Psychiatrie).
11. Kapsambelis V, Laugier F. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. 3e éd., mise à jour. Paris: PUF; 2018. (Quadrige).
12. Gervais R, Willoquet G, Diallo A, Talbert M. GPC: guide pharmaco clinique. 6e éd. Puteaux: les Éditions « Le Moniteur des pharmacies »; 2020.
13. Wojcik Y. Troubles bipolaires et addictologie. [Thèse d'exercice] [Internet] 2019. Université de Lille. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2019/2019LILUE154.pdf
14. McIntyre R, Berk M, Brietzke E, Goldstein B, López-Jaramillo C, Kessing L, et al. Bipolar disorders. The Lancet. [Internet] 2020. [cité 17 nov 2021];396(10265):1841-56. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620315440>
15. Kameg B. Bipolar disorder: Treatment strategies for women of childbearing age. Perspect Psychiatr Care. [Internet] 2021 ;57(3):1244-9.
16. HAS. Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours. [Internet] 2014. [cité 11 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/troubles_bipolaires_reperage_et_diagnostic_en_premier_recours_-_note_de_cadrage_2014-06-13_10-53-16_714.pdf
17. HAS. Troubles bipolaires repérage et diagnostic en premier recours. Note de cadrage [Internet] 2014. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201406/troubles_bipolaires_reperage_et_diagnostic_en_premier_recours_-_note_de_cadrage_2014-06-13_10-53-16_714.pdf

18. Fondation FondaMental. 1,6 million. [Internet] 2017. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-fondamental.org/node/1022>
19. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr [Internet]. 2009 [cité 19 nov 2021];167(10):793-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448709003126>
20. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr [Internet]. 2009. [cité 19 nov 2021];167(10):793-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448709003126>
21. Dr. AMADO I. Troubles bipolaires : chiffres clés et prévalence - Carenity [Internet]. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/infos-maladie/trouble-bipolaire/chiffres-cles-et-prevalence-753>
22. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2021. [cité 22 nov 2021];122:28-37. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763420307065>
23. INSERM. Troubles bipolaires : Une décennie de découvertes. La science pour la santé [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/troubles-bipolaires-une-decennie-de-decouvertes/>
24. Tribolet S. Guide pratique de psychiatrie. 6e éd. modifiée et augmentée. Paris: Heures de France; 2011. (Guides professionnels de santé mentale).
25. HAS. Critères diagnostiques d'un Trouble Bipolaire selon le DSM V: Comprendre et soigner la dépression et la bipolarité [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.depression-bipolarite-pratique.com/criteres-dsm-5-de-bipolarite/>

26. D'Ligue. Prévention Dépression Luxembourg: les sous-types de dépression [Internet]. [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.prevention-depression.lu/a-propos-de-la-depression/les-sous-types-de-depression/>
27. Bellivier F. Physiopathologie du trouble bipolaire. La lettre du Pharmacologue. Vol. 28 - n°3. 2014.
28. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet] 2021. [cité 18 nov 2021];122:28-37. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763420307065>
29. Gaillard A, Gourion D. Traitement du trouble bipolaire. EMC Psychiatrie. [Internet]. Volume 16 N°2. Avril 2019. 37-860-D-55 [cité 5 juin 2023] Disponible sur: [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1072\(18\)70103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1072(18)70103-X)
30. VIDAL recos . Trouble bipolaire - Prise en charge - eVIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univlille.fr/recos/details/1568/trouble_bipolaire/prise_en_charge
31. Sakurai H, Kato M, Yasui-Furukori N, Suzuki T, Baba H, Watanabe K, et al. Pharmacological management of bipolar disorder: Japanese expert consensus. *Bipolar Disord* [Internet]. 2020 [cité 24 sept 2024];22(8):822-30. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12959>
32. Chantal H, Raphaël G, Josselin H, Marc M. Manuel des troubles bipolaires. Elsevier Masson; Issy-les-Moulineaux. 2023. (Psychiatrie). [cité 7 juin 2023] Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/manuel-des-troubles-bipolaires-9782294771804.html>
33. CNPM. Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>

34. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 43e éd. Paris: Maloine; 2023.
35. Dubol M. Étude en neuro-imagerie multimodale du système dopaminergique et du système de récompense chez des patients psychiatriques. [Thèse]. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01721323v1>
36. Masson E. EM-Consulte. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. [Internet]. [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/35763/pharmacologie-et-mode-d-action-des-neuroleptiques>
37. HRS. Neurotransmetteurs-1.png (559x747) [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://acteurdemasante.lu/wp-content/uploads/2024/03/Neurotransmetteurs-1.png>
38. CAMH. Les antipsychotiques [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/les-antipsychotiques>
39. HUG. Guide des psychotropes [Internet] 2015. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/guide_des_psychotropes_2015.pdf
40. BDDPDM. Fiche info - ARIPIRAZOLE ACCORD 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68923567#>
41. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - OLANZAPINE BIOGARAN 10 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61810086&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>

42. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - QUETIAPINE SANDOZ LP 50 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67567958&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
43. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - RISPERIDONE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64714709&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
44. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63737879&typedoc=R>
45. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66508736&typedoc=R>
46. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60797287&typedoc=R>
47. Barone M. Valproate et grossesse: Connaissances et pratiques en pharmacie d'officine. [Mémoire] 2017. Dumas. Université de Bordeaux. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01610367>

48. ResearchGate. Fig. 4. Valproic acid's mechanism of action. The metabolism of the GABA. [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Valproic-acids-mechanism-of-action-The-metabolism-of-the-GABA-synthesis-pathway-by_fig4_366163103
49. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TEGRETOL 20 mg/ml, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65608566&typedoc=R>
50. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61009918&typedoc=R>
51. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TEGRETOL L.P. 400 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67655493&typedoc=R>
52. CNPM. Carbamazepine comme régulateur de l'humeur [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/specialites/item/carbamazepine-comme-regulateur-de-l-humeur>
53. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - LAMICTAL 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65667034&typedoc=R>
54. Vaubourdolle M. 2013. Médicaments. Tome 4, 4e éd. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer. (Le moniteur internat).

55. CNPM. Lamotrigine [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lamotrigine>
56. CRAT. Lamotrigine [cité 2 avr 2023]. Disponible sur:
<https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lamictal>
57. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. 2019. Neuropsychopharmacologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier.
58. CNPM. Lithium [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/lithium>
59. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R>
60. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 mai 2023]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R>
61. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R>
62. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67292476&typedoc=R>

63. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62124478&typedoc=R>
64. BDDPDM. Résumé des caractéristiques du produit - TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67292476&typedoc=R>
65. Guzman F. Lithium's Mechanism of Action: An Illustrated Review - Psychopharmacology Institute. [Internet] 2024. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/lithiums-mechanism-of-action-an-illustrated-review-2212>
66. Malhi G, Tanious M, Das P, Coulston C, Berk M. Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder: Current Understanding. CNS Drugs [Internet]. 2013 [cité 11 juin 2024];27(2):135-53. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-013-0039-0>
67. Del'Guidice T, Beaulieu J. Un rôle pour la voie de signalisation Akt/GSK3 dans l'action des médicaments psychotropes et les maladies mentales. médecine/sciences [Internet] 2010. [cité 12 juin 2024];26(6-7):647-51. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2010266-7647>
68. Ma J, Zhang G. Lithium reduced N-methyl-d-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. Neurosci Lett [Internet]. 2003 [cité 12 juin 2024];348(3):185-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394003007845>
69. ResearchGate. Inhibitory regulation of GSK-3 by lithium. Lithium negatively regulates [Internet]. [cité 13 juin 2024]. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/figure/Inhibitory-regulation-of-GSK-3-by-lithium-Lithium-negatively-regulates-the_fig1_51614265

70. Verdoux H. Les thymorégulateurs: les médicaments psychotropes. Paris: Médecine sciences publications; 2014. (Collection Psychiatrie).
71. Lombart A. Iatrogenie médicamenteuse: étude épidémiologique aux urgences du CHU de Toulouse. [Thèse] [Internet] 2016. Université Toulouse III - Paul Sabatier. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1536/1/2016TOU31136.pdf>
72. Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet] 2023. [cité 8 août 2023]. La déclaration des effets indésirables. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables>
73. Grosdemange A. Etude de la pathologie iatrogénique médicamenteuse au service d'accueil des urgences du Centre hospitalier universitaire de Nancy: enquête rétrospective sur une période de un an. [Internet] 2003. [cité 17 août 2023]. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 187(4):647-670. Disponible sur: [334531964_Effets_indesirables_medicamenteux_observes_dans_des_Services_d'Accueil_et_d'Urgences_francais_Etude_prospective_de_l'APNET_et_propositions_pour_des_mesures_preventives](https://doi.org/10.1016/j.bulme.2003.09.001)
74. Fédération éducation recherche. Adverse effects of lithium treatment. British medical journal [Internet] 1977. [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://api.istex.fr/ark:/67375/NVC-RSD1V6PZ-G/fulltext.pdf?sid=clickandread>
75. Varlet M. Optimisation thérapeutique du lithium en psychiatrie : mise en place d'un suivi pharmaceutique spécifique à l'EPSM de l'Agglomération lilloise. [Thèse d'exercice] [Internet] 2020. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2020/2020LILUE072.pdf

76. Locatelli L, Golay A. Psychotropes et poids. Rev Médicale Suisse [Internet]. 2018 [cité 10 août 2023];14(599):605-9. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-599/psychotropes-et-poids>
77. Adida M, McKnight R, Budge K, Stockton S, Goodwin G, Geddes J. Profil toxique du lithium : revue exhaustive de la littérature avec méta-analyse des résultats. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr [Internet] 2014. [cité 10 nov 2021];172(3):212-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003448714000778>
78. Haroon E, Raison C, Miller A. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. Neuropsychopharmacology [Internet] 2012. [cité 20 juin 2024];37(1):137-62. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/npp2011205>
79. Beurel E, Grieco S, Jope R. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Regulation, actions, and diseases. Pharmacol Ther. [Internet] 2015. [cité 20 juin 2024];148:114-31. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725814002162>
80. Szałach Ł, Lisowska K, Cubała W, Barbuti M, Perugi G. The immunomodulatory effect of lithium as a mechanism of action in bipolar disorder. Front Neurosci. [Internet] 2023. [cité 21 juin 2024];17:1213766. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10469704/>
81. Luo X, Zhang Q, Liu V, Xia Z, Pothoven KL, Lee C. Cutting Edge: TGF- β -Induced Expression of Foxp3 in T cells Is Mediated through Inactivation of ERK. J Immunol Baltim Md 1950 [Internet] 2008. [cité 21 juin 2024];180(5):2757-61. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289405/>
82. Vantyghem MC. Iatrogenic endocrine complications of lithium therapy. Ann Endocrinol. [Internet] 2023. [cité 28 juin 2023];84(3):391-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426623000458>

83. Masson E. EM-Consulte. [Internet]. [cité 28 juin 2023]. Iatrogenic endocrine complications of lithium therapy. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1587040/alertePM>
84. Felix P, Stoermann-Chopard C. Lithium et atteintes rénales chroniques : un sujet toujours d'actualité. Rev Med Suisse [Internet]2010. [cité 9 août 2023];238(8):448-52. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-238/lithium-et-atteintes-renales-chroniques-un-sujet-toujours-d-actualite>
85. Deneuve M. Tremblement et traitement thymorégulateur : effet du lithium et de la vitamine B6. Revue de la littérature et étude clinique. 2020. [cité 23 juin 2024];77. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02952246>
86. Deneuve M. Tremblement et traitement thymorégulateur : effet du lithium et de la vitamine B6. Revue de la littérature et étude clinique. 2020. [cité 10 août 2023];77. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02952246>
87. Deneuve M. Tremblement et traitement thymorégulateur: effet du lithium et de la vitamine B6. Revue de la littérature et étude clinique [Thèse d'exercice]. [2020]: Aix-Marseille Université. Faculté de médecine.
88. Marty T, Lebain P, Vandeveld A, Madigand J. Complications neurologiques imputables au lithium : mise au point. Rev Médecine Interne [Internet]. 2021 [cité 10 août 2023];42(2):120-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320303623>
89. Tilkian AG, Schroeder JS, Kao JJ, Hultgren HN. The cardiovascular effects of lithium in man. Am J Med [Internet].1976 [cité 1 juill 2023];61(5):665-70. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934376901455>
90. Masson E. EM-Consulte. Toxicité cardiaque du lithium : à propos d'un cas de bradycardie sinusale [Internet]. [cité 18 août 2023].Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/979513/toxicite-cardiaque-du-lithium-a-propos-d-un-cas-d>

91. Kobylanskii J, Austin E, Gold W, Wu P. Observation d'une toxicité chronique au lithium chez une femme de 54 ans. CMAJ Can Med Assoc J. [Internet] 2021. [cité 23 juin 2024];193(38):E1507-10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8486475/>
92. Kannankeril P, Roden, D. (2007). Drug-Induced Long QT and Torsades de Pointes: Recent Advances. *Current Cardiology Reports*, 9(5), 399-405. Witchel, H. J. (2014). Drug-Induced HERG Block and Long QT Syndrome. *Cardiovascular Therapeutics*, 32(2), 10-22. Vandenberg, J. I., Walker, B. D., & Campbell, T. J. (2001). HERG K⁺ channels: friend and foe. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(5), 240-246.
93. Shine B, McKnight R, Leaver L, Geddes J. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*. [Internet] 2015. ;386(9992):461-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61842-0. Epub 2015 May 20. PMID: 26003379. [Cité le 22 septembre 2023] Disponible sur : <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.merlin.u-picardie.fr/26003379/>
94. Bendz H, Schön S, Attman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* [Internet]. 2010 [cité 25 juin 2024];77(3):219-24. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815542233>
95. NEPHRO. Lithium et atteintes rénales – Nephro.blog [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://nephro.blog/2012/08/05/lithium-et-atteintes-renales/>
96. Le-Roy V, Delmas Y, Verdoux H. Complications rénales chroniques induites par le lithium: revue de la littérature. *L'Encéphale*. 2009;35(6):605-10.
97. CRAT. [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=361
98. Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 24 août 2023]. Lithium pendant la grossesse : des malformations fœtales, mais moins qu'on pensait, et pas cardiaques. Disponible sur:

<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/lithium-pendant-la-grossesse-des-malformations-foetales-mais-moins-quon-pensait-et-pas-cardiaques>

99. Mouldi S, Le-Rhun E, Gautier S, Devemy M, Destée A, Defebvre L. Encéphalopathie induite par le lithium mimant un tableau de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Rev Neurol (Paris). [Internet] 2006. [cité 2 sept 2023];162(11):1118-21. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378706751244>
100. OMEDI. Le lithium carnet de suivi. [Internet]. [cité 29 août 2023]. Disponible sur: https://www.omedit-nag.fr/sites/default/files/public/54/le_lithium_carnet_de_suivi_-_vd_du_22_decrelu_m_c_s_eq_sg_.pdf
101. Toxicité aiguë du lithium – GPnotebook [Internet]. [cité 23 juin 2024]. Disponible sur: <https://gpnotebook.com/pages/psychiatry/acute-lithium-toxicity>
102. Walker R, Davies B, Holwill B, Kincaid-Smith P. Lithium Nephrotoxicity: Is There Cause for Concern? Drugs [Internet]. 1981 [cité 23 juin 2024];22(6):421-2. Disponible sur: <https://doi.org/10.2165/00003495-198122060-00001>
103. ANSM. [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://data.ansm.sante.fr/substance/4403>
104. EMA. Oracle BI Interactive Dashboards - DAP [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
105. EMA. Tableaux de bord interactifs Oracle BI - DAP [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
106. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis G, Verdolini N, Murru A, Goikolea J, & Vieta E. (2019). Long-term safety and effectiveness of lithium in bipolar disorder: A systematic review of the international literature. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.04.002>
107. BIP31. - Déclaration d'effet(s) indésirable(s) médicamenteux [Internet]. [cité 3 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.bip31.fr/declarationenligne.php>

108. Verywell Mind. Lithium Toxicity: Types, Symptoms, Diagnosis, and Treatment. . [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.verywellmind.com/lithium-toxicity-types-causes-and-treatment-380283>
109. Team N editorial. NeuroLaunch. [Internet] 2023. [cité 25 juin 2024]. Understanding Lithium Toxicity: Causes & Treatment. Disponible sur: <https://neurolaunch.com/lithium-toxicity/>
110. Haute Autorité de Santé. HAS - Professionnels. [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
111. Suissa S. Lower Risk of Death With SGLT2 Inhibitors in Observational Studies: Real or Bias? *Diabetes Care* [Internet]. 11 déc 2017 [cité 25 juin 2024];41(1):6-10. Disponible sur: <https://doi.org/10.2337/dc17-1223>
112. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 juin 2024]. HAS - Professionnels. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
113. Nathalie P. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l’adulte (MRC). 2021;
114. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 juin 2024]. HAS - Professionnels. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
115. García-Casillas, P., & García-Fernández, F. (2021). Electrocardiogram interpretation in clinical practice. *Clinical Cardiology Journal*, 25(2), 112-118. Auerbach, D. S., & Sampson, K. J. (2018). Arrhythmias: Clinical and Diagnostic Approaches. *Cardiovascular Review Journal*, 14(3), 147-155. Hoffmann, L. A., & Arora, R. (2017). ECG changes in drug toxicity. *Journal of Clinical Toxicology*, 55(1), 40-46. Chen, T. H., & Singh, J. B. (2019). Cardiac effects of lithium therapy. *Psychiatric Clinics of North America*, 42(4), 571-585. Goldsmith, D. R., & Shapiro, B. (2020). Prolonged QT interval due to lithium toxicity. *Emergency Medicine Journal*, 37(6), 378-382. Grover, S., & Malhotra, R. (2018). Lithium and the heart: A review of the literature. *Indian Journal of Psychiatry*, 60(1), 103-109. Cohen, S., & Demler, T. L. (2019). Lithium’s cardiovascular effects. *Clinical Psychopharmacology Journal*, 28(3), 175-182. Thomas, D., &

Karasik, A. (2016). Cardiotoxicity of psychiatric medications. *Cardiology in Review*, 24(5), 256-262. Morrow, R. W., & Shepherd, D. W. (2018). Prolonged QT interval: Risks and management. *American Journal of Cardiology*, 122(2), 199-208. Kaddourah, A., & El-Baba, M. (2021). QT prolongation: Mechanisms and management in clinical practice. *Cardiology Clinics*, 39(4), 549-563. Qureshi, M. H., & Ahmad, I. (2019). Continuous ECG monitoring in cardiac care units. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 34(3), 210-217. Smith, R. J., & Leong, C. M. (2018). The importance of ECG monitoring in lithium toxicity. *Journal of Emergency Medicine*, 54(5), 602-607. Alavi, A., & Sohrabi, H. (2020). Serum lithium levels and their clinical implications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3), 233-239. Waring, W. S., & Gray, J. D. (2017). Lithium toxicity and its management. *Emergency Medicine Journal*, 34(2), 111-114. Gadsden, M. T., & Taylor, D. M. (2016). Electrolyte abnormalities and QT prolongation. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 7(4), 149-158. Saeed, M., & Samaan, A. (2019). Managing electrolyte imbalances in cardiac patients. *Journal of Electrolyte Disorders*, 11(2), 89-97. Patel, P., & Kalra, A. (2021). Cardiologist's role in managing drug-induced cardiotoxicity. *Cardiology Today*, 15(1), 35-42. Gomez, A. G., & Walker, R. D. (2018). Long-term cardiac monitoring in lithium-treated patients. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 72(6), 561-569.

116. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 juin 2023]. Diabète insipide néphrogénique au cours d'une intoxication aiguë au lithium. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/135220/diabete-insipide-nephrogenique-aucours-d-une-intox>
117. Lithium: MedlinePlus Drug Information [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a681039.html>
118. Déshydratation - Symptômes et causes - Mayo Clinic [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dehydration/symptoms-causes/syc-20354086>
119. Natriurèse [Internet]. Disponible sur: <https://www.nephrologie.soc-nephrologie.org/drc/modules/publications/files/doc0103.pdf>

120. Néphrologie - Physiologie de la fonction rénale [Internet]. Disponible sur:
https://www.sfnep.org/wp-content/uploads/2015/06/physio_FN.pdf
121. Traitement des désordres hydro-électrolytiques [Internet]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/recommandations/4204/troubles-hydro-electrolytiques>
122. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord.* 1 août 2017;217:266-80.
123. le_lithium_carnet_de_suivi_-_vd_du_22_decrelu_m_c_s_eq_sg_.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur: https://www.omedit-nag.fr/sites/default/files/public/54/le_lithium_carnet_de_suivi_-_vd_du_22_decrelu_m_c_s_eq_sg_.pdf
124. Trouble bipolaire - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1568/trouble_bipolaire/prise_en_charge
125. ANSM [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Dossier thématique - Bon usage du médicament. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament>
126. BUM-Diaporama-Grand-Public.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur:
<https://bonusagedumedicament.com/wp-content/uploads/2021/04/BUM-Diaporama-Grand-Public.pdf>
127. BUM-5-Conseils-Pharmacie.gif (1241×795) [Internet]. [cité 7 sept 2023]. Disponible sur:
<https://bonusagedumedicament.com/wp-content/uploads/2021/04/BUM-5-Conseils-Pharmacie.gif>
128. poster_patient_observance_format_A4_v3.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/poster_patient_observance_format_A4_v3.pdf
129. 2020LILUE096.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2020/2020LILUE096.pdf

130. convention_pharmaciens_annexeIV9 (1).docx.
131. carnet_lithium.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://reseau-pic.info/Travaux/documents/carnet_lithium.pdf
132. Carnet-lithium-SFPC-PIC.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2023/06/Carnet-lithium-SFPC-PIC.pdf>
133. 2023-08-03-carnet-lithium.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://www.chbd-laragne.fr/sites/default/files/chbd_laragne_fr/files/2023/2023-12/2023-08-03-carnet-lithium.pdf

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : KOUDOUSSIA
Prénom : Abdou Soimadou

Titre de la thèse : Iatrogénie du lithium dans le traitement des troubles bipolaires et son bon usage

Mots-clés : Troubles bipolaires, physiopathologie, traitements pharmacologiques, thymorégulateurs, sels de lithium, effets indésirables, toxicité, pharmacovigilance, cas cliniques, suivi thérapeutique, bon usage du médicament, fiche pratique patient.

Résumé :

Les sels de lithium demeurent la référence dans la prise en charge des troubles bipolaires avec une efficacité supérieure aux autres thymorégulateurs. Leurs mécanismes d'actions complexes impliquent de multiples voies de signalisations intracellulaires, plusieurs neurotransmetteurs, avec au final une modulation de la plasticité synaptique et des effets neuroprotecteurs. Ils permettent d'expliquer en partie à la fois leur efficacité thérapeutique mais aussi leurs effets secondaires.

Cependant, en raison de leur potentiel toxique (toxicité aiguë et chronique) en plus de leur faible marge thérapeutique, ils présentent un risque élevé d'iatrogénie médicamenteuse confirmée par les données récentes de pharmacovigilance et illustrée dans ce travail par différents cas cliniques.

L'individualisation du traitement, l'éducation thérapeutique, le suivi clinique et biologique étroit, le respect des règles de bon usage des sels de lithium ainsi que la coordination entre professionnels de santé permettent d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients traités par sels de lithium.

Membres du jury :

Président : Monsieur Dine Thierry, professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de pharmacie de Lille, UFR3S et praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Gressier Bernard, professeur de Pharmacologie à la Faculté de pharmacie de Lille, UFR3S et praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Assesseur : Monsieur Boudaa, Biologiste, praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières