

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE KREMLIN BICETRE

ANNEE : 2002

N°

POUR LE DIPLOME D'ETAT
de
DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Psychiatrie

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2002 à la faculté de Médecine de
Kremlin Bicêtre

Par Gabrielle SQUARCIONI, née le 1 Mars 1973 à Paris

TITRE : LA LITHIOTHERAPIE AU LONG COURS DES TROUBLES BIPOLAIRES DE
TYPE I : ETUDE DES EFFETS SECONDAIRES SOMATIQUES CONDUISANT A L'ARRET
DU TRAITEMENT, DES CONSEQUENCES DE CETTE INTERRUPTION, ET DES
ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES.

PRESIDENT DE THESE :
Monsieur le Professeur HARDY

LE CONSERVATEUR DE
LA BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTEUR DE THESE :
Madame le Docteur MANTELET

Signature du Président de thèse

Cachet de la bibliothèque universitaire :

INTRODUCTION

La maladie maniaco-dépressive concerne 1% de la population générale et constitue l'indication principale des traitements thymorégulateurs ou normothymiques. Le chef de file de cette classe thérapeutique est représenté par le lithium, molécule découverte par John Cade en 1949 et utilisée dans un premier temps pour ses propriétés anti-maniaques. Cependant, par la suite, le lithium n'est pas employé en pratique car plusieurs cas d'intoxications mortelles sont recensés. Il faut attendre les années 60 pour que M Schou réhabilite ce traitement et découvre que ces intoxications sont liées à des accidents de surdosage. Une fois la zone thérapeutique délimitée, le lithium est largement utilisé.

Il faut néanmoins attendre 1967 pour que les propriétés prophylactiques des sels de lithium soient reconnues grâce aux observations de Baastrup et Schou. Ce traitement est alors prescrit dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires.

En France, les sels de lithium ont l'autorisation de mise sur le marché depuis 1972 dans cette indication, et malgré les progrès thérapeutiques de ces 30 dernières années, ils demeurent le traitement thymorégulateur de première intention dans les troubles bipolaires de type I.

Nous allons dans un premier temps faire le point sur 30 ans d'emploi du lithium comme normothymique à travers une revue de la littérature. Nous évoquerons ses indications, ses avantages, mais également ses limites. En effet, l'apparition d'effets secondaires somatiques impose parfois l'arrêt du traitement chez des patients jusque-là bien équilibrés.

Par la présentation de cinq observations cliniques, nous serons donc amenés à discuter de cas de patients souffrant de troubles bipolaires de type I, traités efficacement par les sels de lithium, présentant un effet secondaire somatique conduisant à l'arrêt du traitement (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypothyroïdie sévère, hyperparathyroïdie et troubles métaboliques).

Nous étudierons ensuite les différentes conséquences du sevrage. La discussion portera plus particulièrement sur les phénomènes de récurrence, voire de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement ainsi qu'au phénomène de résistance à la reprise ultérieure du lithium.

Nous essaierons d'envisager les moyens pour éviter au mieux ces problèmes, en nous attardant sur les modalités d'arrêt du traitement, les possibilités de réduire les risques de rechute ainsi que la façon d'éviter, dans la mesure du possible, l'apparition d'effets secondaires.

Dans chacune de ces situations, l'argumentation portera sur l'évaluation constante du rapport bénéfice-risque d'un traitement par sels de lithium chez des patients atteints d'une maladie au pronostic grave dans laquelle la décision d'arrêter le traitement est à étudier au cas par cas.

Enfin, la dernière partie sera consacrée aux différentes alternatives thérapeutiques que l'on peut proposer au patient après l'arrêt du lithium, qu'elles comprennent, soit les thymorégulateurs plus traditionnels comme la carbamazépine ou le valproate de sodium, soit les nouveaux anticonvulsivants, voie de recherche prometteuse.

TRAITEMENT AU LONG COURS PAR SELS DE LITHIUM : 30 ANS DE PRATIQUE. REVUE DE LA LITTÉRATURE. AVANTAGES ET LIMITES.

I. PLACE DES SELS DE LITHIUM DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE MANIACO-DEPRESSIVE

1. Historique.

La source du lithium est le spodumène, minéral trouvé dans la nature, utilisé de manière empirique dans le traitement de la goutte dans le courant du 19^{ème} siècle. Le lithium a trouvé ses principales indications en psychiatrie après la publication de J Cade en 1949(1). Ce psychiatre australien utilisait, dès 1943, le lithium dans le cadre de ses fonctions de médecin militaire. Incorporé dans l'armée américaine pour la reconquête des Philippines, il est fait prisonnier par les Japonais et le restera pendant 3 ans. Il constate au contact de ses compagnons qu'il soigne pendant sa détention : « qu'un certain nombre de malades psychiatrique souffrant de ce qu'on appelle psychose fonctionnelle étaient en fait des malades au sens médical ». Libéré, il poursuivra son idée que l'accès maniaque peut représenter un stade de l'intoxication liée à un excès de métabolites anormaux. Il bâtit ainsi un modèle fondé sur la toxicité de l'acide urique et c'est en ayant recours, par hasard, aux sels de lithium, qu'il découvre un effet anti-maniaque inattendu. Convaincu de l'action protectrice du lithium sur la toxicité de l'urée et de l'acide urique, il s'en administre pour en vérifier la tolérance avant de le donner à des patients mélancoliques, sans résultat. Par contre, quelques accès maniaques traités efficacement et intégrés dans une étude qualifiée aujourd'hui d'ouverte suffiront pour confirmer l'indication du lithium dans le traitement des accès maniaques(2). Les travaux de Cade sont connus en Europe dès 1951, et seront répliqués en particulier par des français et des britanniques(3).

En 1954, M Schou(4) démontre l'effet anti-maniaque du lithium lors d'un essai contrôlé versus placebo. Cependant, les sels de lithium sont proscrits en raison de leur toxicité. C'est dans les années 1960 que M Schou réhabilite les sels de lithium en expliquant l'origine des intoxications mortelles au lithium et délimite la zone thérapeutique de lithiémie (0.4 à 1.2 mmol /L)(5).

Il faut attendre 1967 pour que les propriétés prophylactiques des sels de lithium soient mises en évidence(3). Les observations de Baastrup et Schou(6) ont démontré une réduction de la fréquence, la durée et la sévérité des accès maniaques et dépressifs, observations ultérieurement confirmées par plusieurs études contrôlées versus placebo(7, 8) : 30 pour cent des patients sous lithiothérapie présentent des récurrences contre 80 sous placebo. C'est le début d'une utilisation large des sels de lithium comme thymorégulateur.

2. Indication de la lithiothérapie, indices cliniques de bonne réponse au traitement.

En France, les sels de lithium (Neurolithium®,Téralithe 250®,Téralithe LP 400®) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les indications suivantes : traitement curatif des accès maniaques, prévention des rechutes de psychoses maniaco-dépressives, respectivement en 1972, 1973 et 1994, avec extension d'indication pour la prévention des états schizo-affectifs intermittents en 1995. Aux Etats-Unis, le lithium est le seul produit à avoir été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en tant que traitement prophylactique des troubles bipolaires(2).

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'indication du lithium dans le traitement prophylactique des récurrences maniaques et dépressives.

Rappelons tout d'abord la classification des troubles bipolaires telle qu'elle existe (au sens du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)).

- **Les troubles bipolaires de type I**: accès maniaques caractérisés (ou états mixtes) et épisodes dépressifs majeurs ou subdépressifs
- **Les troubles bipolaires de type II**: épisodes hypomaniaques et épisodes dépressifs majeurs.
- **Les troubles bipolaires de type III**: épisodes dépressifs avec des antécédents familiaux de manie ou épisodes dépressifs et états maniaques pharmacologiquement induits.

Aux confins de la maladie bipolaire se situe la cyclothymie, définie par une alternance de phases d'hypomanie et d'humeur subdépressive.

Si la prévalence des troubles bipolaires de type I, c'est-à-dire la classique psychose maniaco-dépressive, est d'un peu moins de 1% dans la population générale, il est important de souligner que l'évolution du concept de trouble bipolaire vers la notion de « spectre » aboutit à considérer que près de 5% de la population pourrait souffrir de ces caractéristiques thymiques(9). Cependant, les variations de l'humeur, de la gaieté à la tristesse, sont normales et on peut envisager qu'il existe un continuum entre normalité et pathologie ; il est parfois difficile de définir le seuil à partir duquel un traitement doit être envisagé en sachant que les thymorégulateurs sont la thérapeutique essentielle, mais qu'ils doivent être prescrits pendant de nombreuses années.

Selon une enquête menée aux Etats Unis par « l'American Psychiatric Association » et la « National Depressive and Manic Depressive Association », la reconnaissance d'un trouble de l'humeur et la mise en route d'un traitement adapté seraient beaucoup trop tardives. Il faudrait, en moyenne, trois à quatre consultations spécialisées et un délai de plus de dix ans avant que le diagnostic soit évoqué, alors qu'un traitement précoce serait essentiel pour enrayer l'évolution de cette pathologie invalidante, dont le début se situe souvent avant l'âge de vingt ans(10).

Parmi les patients traités pour troubles bipolaires dans cette étude américaine, près de 75 pour cent l'étaient par les sels de lithium, qui demeurent le traitement thymorégulateur de référence depuis les travaux de M Schou et al. en 1954 (4).

Bien qu'il n'y ait pas de consensus clair, la plupart des psychiatres recommandent l'instauration d'un traitement thymorégulateur dès le premier épisode maniaque(11).

La décision d'un traitement précoce par les sels de lithium dépend en fait d'un certain nombre de facteurs liés à la maladie (antécédents familiaux de MMD (maladie maniaco-dépressive), de tentative de suicide, intensité et durée des épisodes, périodicité) et à la situation socioprofessionnelle du malade.

Le risque suicidaire chez les patients non traités (10 à 15%) et les données épidémiologiques concernant l'évolutivité du trouble maniaque (90% des épisodes maniaques évoluent vers un trouble bipolaire récurrent) constituent deux arguments en faveur de l'institution précoce du lithium.

Le lithium est utilisé en première intention dans la prévention des troubles bipolaires(3) et son usage est maintenant bien codifié. Cependant, il est important de constater que certains patients répondent mieux que d'autres au traitement, ce qui en limite parfois l'intérêt. On retrouverait une efficacité insuffisante chez 30 à 60% des patients traités par lithium(9).

Parmi les facteurs prédictifs d'une moins bonne réponse au lithium, figurent les états mixtes, la manie dysphorique, la cyclicité rapide, la comorbidité avec un abus d'alcool ou de substances toxiques, les formes où l'épisode inaugural est une dépression, l'absence d'antécédents familiaux de troubles bipolaires(12).

L'efficacité de la lithiothérapie est surtout nette chez les bipolaires de type I, les maniacodépressifs dont l'épisode inaugural est un accès maniaque ou hypomaniaque dans les formes indéterminées, c'est à dire sans périodicité fixe, et chez les patients ayant des antécédents familiaux maniacodépressifs bipolaires. L'existence d'une bonne réponse à la lithiothérapie chez les ascendants du premier degré pourrait constituer un indice de prédiction favorable(13).

3. Lithium et prévention du risque suicidaire.

Le taux de mortalité est très élevé dans les troubles affectifs majeurs en raison des suicides et probablement en raison de la comorbidité d'abus de substances, de maladies cardiovasculaires et d'autres troubles somatiques considérés comme liés au stress et associés aux troubles thymiques(14).

Le risque suicidaire semble être plus élevé dans la maladie maniaco-dépressive bipolaire que dans les dépressions majeures unipolaires(15). Les facteurs prédictifs de risque suicidaire sont un antécédent de tentative de suicide, une prépondérance des phases dépressives et le jeune âge(2).

L'impact spécifique des traitements actuels sur les conduites suicidaires n'est pas bien connu et il n'existe pas suffisamment de données disponibles issues de la recherche sur

la prévention du suicide par les différentes formes d'interventions thérapeutiques pour justifier des mesures particulières de santé publique(14).

Ainsi, bien que les tentatives de suicide soient fréquemment associées à la dépression, il n'existe pas de preuve que le traitement antidépresseur réduise l'incidence des actes suicidaires (tentatives ou suicides aboutis) chez les personnes atteintes de troubles de l'humeur.

Par contre, certains produits agissant sur l'humeur possèderaient des effets protecteurs limitant le risque suicidaire et les études sur les éventuels effets du lithium en la matière ont rapporté, pour certaines d'entre elles, des résultats positifs(16, 17) ou des résultats pouvant suggérer un effet positif(18, 19). Relativement peu de travaux signalent des résultats négatifs(20). Ainsi, Bourgeois et Verdoux(21) rapportent une étude sur une population de 9000 patients recevant un traitement par sels de lithium. Seuls quatre suicides ont été relevés.

Tondo et al.(16) effectuent une méta-analyse de 28 études portant sur 17000 patients et concluent à un risque suicidaire 8.6 fois plus élevé chez les patients non traités que chez les patients traités par lithium. Ces auteurs rapportent leur propre étude(14) portant sur 310 patients bipolaires de type I, sur une période moyenne de 8.3 ans avant la mise en route d'une lithiothérapie, et de façon prospective pendant un traitement prophylactique par le lithium sur une période moyenne de 6.4 ans ; 185 d'entre eux ont également été suivis pendant une moyenne de 3.7 ans après l'arrêt du lithium décidé pour des raisons cliniques d'ordre somatique ou psychique. Cette étude révèle un risque suicidaire près de six fois plus élevé chez les patients non traités par les sels de lithium, et 7.5 fois supérieur après l'arrêt du lithium par rapport à la période de traitement prophylactique. Ces différences sont hautement significatives. Un résultat supplémentaire est important à noter : au cours de la première année qui suit l'arrêt du lithium, le taux d'actes suicidaires est 3 fois plus élevé que pendant la période suivante ou celle précédant le traitement.

Le taux de mortalité relativement élevé après l'arrêt du lithium a été retrouvé dans d'autres études(22-24) et ces résultats ne correspondraient sans doute pas simplement à

l'histoire naturelle des troubles bipolaires non traités. L'interruption du traitement semble favoriser l'évolution de la maladie vers une issue suicidaire.

Un tel résultat peut être lié à des modifications pharmacodynamiques centrales induites par un traitement chronique par lithium, suivies par des réajustements variant selon le délai écoulé depuis l'arrêt du traitement(25). Ces effets peuvent être atténués ou prévenus par un arrêt progressif du lithium afin de laisser se développer une réadaptation neuropsychologique(22-24). Cela est suggéré par le fait que le risque d'acte suicidaire est 1.96 fois plus élevé après un arrêt brutal qu'après un arrêt progressif, mais cette différence n'est pas statistiquement significative(14).

Nous reviendrons plus largement sur cet « effet rebond » qui pourrait s'apparenter à un sevrage, lors de la discussion des cas cliniques et, plus particulièrement, sur les modalités pratiques de l'interruption d'un traitement par lithium, en tenant compte de cette notion d'augmentation du risque suicidaire .

Pour revenir sur l'effet protecteur contre le risque suicidaire du lithium, démontré dans les différentes études(14), il est important de préciser que le risque de suicide est systématiquement associé à un trouble affectif concomitant sévère, à savoir, soit un état dépressif, soit un état mixte dysphorique, soit un état maniaque. De façon non surprenante, aucun cas de suicide n'est survenu en période de normothymie. Cette écrasante association rend difficile la distinction entre la réduction du risque suicidaire et l'effet stabilisateur de l'humeur de la lithiothérapie .

Il a été suggéré que le lithium puisse exercer des effets limitant le risque suicidaire ou anti-agressifs de façon plus ou moins indépendante de ses effets anti-maniaque et stabilisateur de l'humeur, peut-être en améliorant la neurotransmission sérotoninergique centrale(26). Cependant, l'association à l'évidence très étroite entre stabilisation de l'humeur et diminution du risque suicidaire empêche de tester cette hypothèse. Néanmoins, certains résultats récents suggèrent que d'autres produits ayant un effet sur l'humeur pourraient avoir moins d'effets atténuateurs du risque suicidaire que le lithium, notamment la carbamazépine (Tégréto[®]) ou les traitements antidépresseurs (en cas de dépression majeure)(27). Ces résultats inattendus semblent suggérer soit un effet protecteur supérieur du lithium, soit un effet moindre de stabilisation de l'humeur des traitements alternatifs, et ces deux hypothèses nécessitent des études complémentaires.

Effectivement, les études à long terme des effets protecteurs contre le suicide des autres thymorégulateurs sont quasiment inexistantes, donc, on ignore si des alternatives à la lithiothérapie auraient les mêmes effets.

Mais il faut bien se rendre à l'évidence que la mise en œuvre d'études idéales sur le plan scientifique, c'est à dire randomisées, en double-aveugle et prospectives, menées sur un comportement menaçant le pronostic vital comme variable dépendante explicite, est quasiment impossible pour des raisons éthiques et cliniques(28). Les différentes études cliniques mentionnées sur le suicide restent donc pour la plupart d'une portée limitée sur le plan scientifique.

Globalement, la qualité et la quantité des données nécessaires pour définir les interventions thérapeutiques susceptibles de limiter le risque suicidaire dans l'ensemble des troubles majeurs de l'humeur restent insuffisantes pour servir de fondement à l'établissement de conduites à tenir. Néanmoins, les résultats présentés dans les différentes études ci-dessus indiquent que le lithium a un effet bénéfique substantiel et, peut-être, relativement spécifique sur le risque suicidaire dans les troubles bipolaires, à condition qu'il soit pris régulièrement.

4. Les sels de lithium demeurent-ils le traitement de choix des troubles bipolaires ?

L'efficacité du lithium, tant dans le traitement des épisodes maniaques que dans la prévention des récurrences des troubles de l'humeur bipolaires, n'est plus à démontrer. Cependant, elle a fait l'objet ces 10 dernières années de réserves s'appuyant sur des études de suivi sur le terrain (études naturalistes) ou, plus rarement, sur des critiques méthodologiques des essais thérapeutiques(3).

Une dizaine d'études contrôlées versus placebo ont été publiées sur l'efficacité préventive du lithium, ce qui en fait l'un des traitements psychopharmacologiques les mieux étudiés selon Janicak et al. (29). Ces auteurs ont réalisé une méta-analyse de ces

études en distinguant les troubles unipolaires des troubles bipolaires. On retrouve un taux de rechute près de trois fois moins élevé sous lithium chez les patients bipolaires, et près de deux fois moins chez les unipolaires.

Cependant, le contraste entre les résultats extrêmement positifs d'études maintenant anciennes et ceux, plus modestes, issus d'études plus récentes a suscité la recherche d'explications historiques, à savoir des différences dans les populations de malades et la méthode d'étude entre hier et aujourd'hui. Selon l'analyse de Guscott et Taylor(30), il semble que les premières études sur le sujet portaient sur des populations plus sévèrement atteintes, les patients avaient en effet eu de nombreux épisodes dysthymiques, et l'observance y était plus étroitement vérifiée à l'aide de lithiémies mensuelles. Les taux d'abandon du traitement sont semblables à ceux des études récentes, de l'ordre de 40%.

D'autres explications ont été avancées, comme un recrutement en centres universitaires de patients plus sévères qu'auparavant ou encore une définition plus large du trouble bipolaire, phénomène qui serait surtout sensible en Amérique du nord(2). Mais, si ces explications semblent crédibles, elles sont données à posteriori et ne peuvent donc pas être vérifiées. Seules les études contemporaines, comparant le lithium au placebo, permettent de savoir si l'efficacité du lithium persiste pour les patients aujourd'hui considérés comme susceptibles d'en bénéficier et si elle résiste aux exigences méthodologiques actuelles. Cependant, ces études sont confrontées au problème de faisabilité. En effet, exposer des patients souffrant de troubles bipolaires à des substances d'efficacité non prouvée pose un problème d'ordre éthique.

Grof (31) a analysé ce que devrait être l'organisation d'une étude permettant au mieux de mettre en évidence l'efficacité du lithium. Tout d'abord, durant l'essai, toute médication doit être limitée au strict minimum et tout traitement supplémentaire signalé. De plus, on ne peut tirer de conclusions générales que si la distinction est faite entre désordres bipolaires typiques et atypiques. Ensuite, les essais à but prophylactique doivent être conduits chez des patients présentant des symptômes modérés à sévères.

Les essais dans lesquels les patients passent de la substance A à la substance B parce que la substance A n'agit pas, ou parce qu'elle entraîne des effets secondaires gênants,

ne peuvent montrer si la substance B est plus efficace que la substance A. Dans le meilleur des cas, les études devraient être prospectives, randomisées et en double aveugle.

Avant de commencer un essai, on doit établir que les patients souffrent d'un trouble thymique récurrent et présentent un risque élevé de rechute, sinon il est impossible d'évaluer l'action prophylactique. Des essais portant sur des patients ne présentant pas un tel risque ne permettent pas d'évaluer l'action prophylactique, et ces patients ne devraient pas recevoir une médication à long terme car ils n'en ont peut-être pas besoin. Angst(32) a suggéré que chaque patient devrait avoir présenté au moins deux épisodes dans les cinq dernières années, et Grof(31) a mis l'accent sur le fait que le groupe tout entier devrait avoir présenté un certain pourcentage moyen d'épisodes antérieurs pour rendre les études sur le lithium valides.

Or, nous constatons que la plupart des études ne répondent pas à toutes ces exigences méthodologiques. Moncrieff(33), dans sa revue de la littérature en 1995, affirme que l'action prophylactique du lithium n'a jamais été démontrée de façon satisfaisante. On remarque qu'elle a sélectionné avec parti pris ses références et que les études ne répondent pas aux critères précédemment mentionnés. Le critère qui fait le plus défaut est sans doute celui du recrutement des patients. En effet, on retrouve une forte proportion de troubles bipolaires atypiques dans les différentes études qui portent sur l'efficacité du lithium.

Bien entendu, l'efficacité du lithium a le plus souvent été comparée à celle de la carbamazépine ou celle du valproate de sodium.

Post et al. (34) ont constitué une liste de nombreuses études qui montraient une action prophylactique de la carbamazépine. Beaucoup de ces essais ne faisaient cependant pas la distinction entre patients typiques et atypiques. Une étude prospective, randomisée, en double aveugle, par Greil et al.(35), montre que, chez les patients souffrant de troubles bipolaires typiques, l'effet prophylactique du lithium est supérieur à celui de la carbamazépine ($p=0,005$); chez les patients souffrant de troubles bipolaires atypiques, il existait une tendance non significative en faveur de la carbamazépine ($p=0,0075$).

Le valproate de sodium est largement utilisé de nos jours, également dans une perspective prophylactique, mais une seule étude menée par Lambert et Venaud(36), dans laquelle les effets du valpromide et du lithium sont comparés, a été publiée. On a conclu que l'effet prophylactique des deux substances était comparable, avec un avantage non significatif du valpromide. On n'y faisait pas de distinction entre trouble bipolaire typique et atypique.

Bowden(37) dans une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, sur des groupes parallèles comparant divalproex, lithium et placebo, conclut à une légère supériorité du divalproex sur la récurrence des épisodes thymiques. Cette différence n'est pas significative, de plus il ne fait pas la distinction entre les bipolaires typiques et atypiques.

Actuellement, et en dépit des progrès thérapeutiques de ces 30 dernières années, le lithium est toujours le traitement de choix dans les troubles bipolaires de type I. Certains patients sont sous lithium depuis plus de dix ans, et cette thérapeutique semble avoir radicalement changé leur vie. Malheureusement, il n'est pas rare de devoir arrêter ce traitement devant des troubles somatiques qui semblent directement liés à sa prescription au long cours, ou devant certaines situations comme la grossesse. Nous allons étudier les troubles somatiques les plus fréquemment rencontrés au cours d'une lithiothérapie, et envisager pour chacune des situations le moment où l'arrêt du lithium s'impose.

II. ETUDE DES CONSEQUENCES SOMATIQUES DE LA LITHIOTHERAPIE AU LONG COURS : APPARITION D'EFFETS SECONDAIRES POUVANT AMENER A DISCUTER LA POURSUITE DU TRAITEMENT

A. TROUBLES RENaux :

1. Généralités :

L'observation dans les années 1970 de modifications morphologiques rénales chez des patients traités par lithium a inquiété gravement les psychiatres. Beaucoup se demandèrent si la santé mentale de leurs patients devait éventuellement être préservée au prix de leur fonction rénale, et si les patients recevant du lithium pendant plusieurs années pouvaient présenter une insuffisance rénale et en mourir. Le nombre de patients traités par lithium chuta sévèrement, des traitements en cours furent interrompus, des rechutes furent observées, et le taux de suicide augmenta(38).

D'autres psychiatres étaient moins angoissés. Ceux qui avaient utilisé le lithium pendant longtemps pensaient que si le traitement par lithium avait dû entraîner une dégradation de la vitesse de filtration glomérulaire, ils auraient observé des signes d'insuffisance rénale parmi leurs nombreux patients. Pour eux, la préoccupation principale venait de ce que la crainte très largement répandue, mais injustifiée, d'un dommage rénal pouvait priver des patients sérieusement malades d'un traitement qui leur offrait une aide vitale(38).

Plusieurs centres décidèrent de soumettre ce problème à un examen systématique : peu d'actions de drogues psychotropes ont été aussi largement investiguées que les effets du lithium sur les reins.

Effectivement, le lithium induit certains troubles rénaux. La diminution de la capacité de concentration rénale est bien prouvée et on sait que des changements morphologiques des reins peuvent survenir(3).

Pour ceux qui prescrivent du lithium au long cours à leurs patients maniaco-dépressifs, la question cruciale est de savoir si un tel traitement comporte des risques, même à long terme, d'insuffisance rénale.

Quand un traitement est aussi efficace dans le combat contre une maladie dévastatrice et dangereuse, un risque limité peut être acceptable, mais il est important d'en connaître la grandeur.

2. Lithium et changements morphologiques des reins.

Des modifications morphologiques rénales, découvertes en 1977 par Hestbech et al.(39) ont fait craindre que le lithium puisse avoir une toxicité tissulaire : des séquelles sont effectivement observées lorsque le traitement a été émaillé d'intoxication aiguë lors de déshydratation ou d'association médicamenteuse ou en cas de surdosage volontaire. Il s'agit alors le plus souvent d'une néphropathie tubulaire proximale.

Des modifications morphologiques du rein ont également été observées après traitement prolongé, d'une durée supérieure à 10 ans. Ce sont principalement des lésions tubulo-interstitielles qui associent une fibrose interstitielle, des atrophies et des microkystes tubulaires, et à un moindre degré des lésions glomérulaires avec scléroses(38).

Les lésions glomérulaires sont, le plus souvent, minimales, disparaissent à l'arrêt du lithium, et réapparaissent à sa réintroduction. Cependant, la réversibilité de ces lésions semble d'autant plus lente que l'atteinte est importante. Elles sont parfois responsables d'un syndrome néphrotique, mais l'évolution vers une insuffisance rénale est rarissime. De plus, ces lésions glomérulaires ne sont pas spécifiques et peuvent être observées également chez des patients sur le point de commencer le traitement(40).

3. Lithium et vitesse de filtration glomérulaire :

De nombreuses études transversales et longitudinales étudiant les effets du lithium sur la vitesse de filtration glomérulaire (VFG) ont été réalisées. Dans les premières études, les valeurs de la VFG obtenues chez des patients traités par lithium étaient comparées aux valeurs considérées comme normales, de sujets sains, ou de patients non traités par lithium. Dans les études longitudinales, la fonction rénale fut examinée de façon répétée chez les mêmes patients pendant le traitement par lithium. Dans certaines études les

patients furent à la fois examinés avant et pendant le traitement, dans d'autres les patients furent examinés pendant puis, de nouveau, après son arrêt.

a. Etudes transversales

Les études transversales sans groupe témoin contrôle sont peu instructives en ce qui concerne les moyennes car il n'y a pas de point de comparaison. Dans ces études, aucun patient ne développa d'insuffisance rénale.

Des études transversales utilisant des groupes de sujets sains ou des patients ne recevant pas de lithium fournirent des informations plus probantes. Cinq études incluant un total de 343 patients contiennent des données concernant la vitesse de filtration glomérulaire(41-45). Aucune d'elles ne montra de différence significative entre la vitesse de filtration glomérulaire des patients traités par lithium et celles des sujets contrôles. Les données des études transversales ont été analysées en vue d'établir d'éventuelles corrélations entre la VFG et la durée du traitement par lithium. Aucune de ces études ne montra de corrélation statistiquement significative.

b. Etudes longitudinales

Des informations portant directement sur l'effet de la durée du traitement sur la VFG proviennent d'études longitudinales. Dans six études(46-51) incluant un total de 357 patients, la VFG a été déterminée avant et pendant le traitement par lithium, la durée moyenne de traitement est de 6 ans. Aucune n'a montré une chute significative de la VFG. Aucun patient ne développa d'insuffisance rénale.

Dans 4 études(44, 52-54) incluant un total de 357 patients, la VFG fut mesurée de façon répétée chez les mêmes patients pendant le traitement par lithium, avec une durée moyenne de traitement de 9 ans. Aucune d'elles ne montra de corrélation statistiquement significative entre la VFG et le nombre d'années sous lithium. Aucun des patients ne développa d'insuffisance rénale.

Dans les deux études avec mesures de la VFG pendant le traitement par lithium et de nouveau après arrêt, l'une(44) ne montra pas de changement significatif de la VFG.

L'autre(55) montra une élévation de la clairance de la créatinine. Il faut noter cependant, que les patients choisis pour l'arrêt du lithium comprenaient ceux qui, durant le traitement, avaient eu des valeurs de la clairance de la créatinine plus basses que la valeur moyenne moins 2 DS. La clairance de la créatinine ne changeait pas de façon significative.

Une revue a révélé que parmi 234 patients qui avaient reçu du lithium sur des périodes allant jusqu'à 8 ans et qui comptaient un temps cumulé d'exposition au lithium de 624 ans, seulement 2 avaient montré une chute de la clairance de la créatinine, et la relation de causalité avec le traitement par lithium était contestable(56).

Des études plus récentes, dont celle de Stancer et Forbath(57) portant sur 50 patients traités pendant 6 ans, ne montrent aucune anomalie de la fonction rénale. On retrouve les mêmes résultats dans l'étude de Christensen et Aggernas (58) portant sur 14 patients traités pendant 14 ans.

Par contre, Hetmar et al.(59) ont réexaminé 46 patients qu'ils avaient étudiés 10 ans plus tôt. La durée moyenne du traitement lithié est de 14 ans. Deux patients ont développé une insuffisance rénale, l'un 3 ans après l'arrêt du lithium suite à une intoxication aiguë, et l'autre après 25 ans de lithiothérapie, sans qu'une étiologie, autre que le lithium, ne soit décelée. Cependant, on retrouve dans ces deux études une concentration moyenne de lithium sérique de 0,92 mmol/l. Ce chiffre de lithiémie est plus élevé que celui des autres études mentionnées plus haut où l'on retrouve une lithiémie comprise entre 0,4 et 0,7 mmol/l.

Les investigations menées par les chercheurs européens, montrent que la vitesse de filtration glomérulaire de patients maintenus à des concentrations sériques entre 0,3 et 0,9 mmol/l diminue seulement avec l'âge (60). Bendz confirme dans une étude récente(61) que le débit de filtration glomérulaire ne diminue qu'en fonction de l'âge des patients

Les rares cas d'insuffisance rénale ne sont donc pas significatifs. Le lithium au long cours de semble pas occasionner d'insuffisance rénale. A l'inverse, les accidents de

surdosage et des lithiémies maintenues élevées semblent favoriser l'atteinte de la VFG(3).

L'examen des études systématiques doit, par conséquent, être complété par l'analyse de la littérature entière.

c. Cas rapportés dans la littérature d'insuffisance rénale terminale.

Après l'utilisation du lithium en psychiatrie depuis plus de 35 ans, et après traitement d'un grand nombre de patients, on comptabilise seulement une quinzaine de cas où l'apparition d'une insuffisance rénale serait imputable au lithium. Au vue des multiples publications sur le sujet, ce chiffre de 15 cas semble relativement peu significatif.

Le premier cas d'urémie supposée en rapport avec le lithium fut rapporté en 1979(62), mais le rôle causal du lithium était hautement hypothétique. Ce fut seulement 1 à 3 mois après l'arrêt du lithium que le patient développa une insuffisance rénale avec artériosclérose rénale, hypertension, protéinurie, anémie, et vitesse de sédimentation élevée.

En fait, le premier cas réellement bien documenté a été rapporté par l'équipe de Von Knorring et al.(63) où il est question d'un homme qui a développé une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse après 14 ans de lithiothérapie. La ponction-biopsie rénale montre des lésions compatibles avec une étiologie liée au lithium, à savoir une néphropathie tubulo-interstitielle chronique. Cependant, ces lésions ne sont pas pathognomoniques d'un traitement par lithium. Même si, dans ce cas clinique, on ne retrouve pas d'autre cause d'insuffisance rénale, on ne peut pas affirmer pour autant que l'étiologie soit la lithiothérapie.

Notons les trois observation cliniques décrites par Chug (64) où ces patients ayant reçu du lithium pendant plus de 10 ans ont développé une insuffisance rénale terminale. Pour aucun des trois, l'imputabilité du lithium n'est certaine. Le premier a une insuffisance rénale secondaire à une intoxication aiguë au lithium, et non pas à l'exposition au long cours.

Le deuxième a eu sur 20 ans des lithiémies élevées, entre 0,8 et 1,2, ce qui pourrait être la cause de la dégradation rénale.

Enfin, le troisième avait un cancer du côlon et la dégradation de la fonction rénale n'est peut-être pas due uniquement à l'exposition au lithium.

Dans l'étude de Gitlin(65) portant sur 82 patients, un sujet a développé une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse. D'après l'auteur, aucune autre cause n'a été trouvée que celle d'avoir été exposé plus de 10 ans au lithium.

Pour conclure, peu de cas issus de la littérature nous font part d'observations cliniques où le lithium au long cours semble être, à lui seul, la cause des troubles rénaux observés. Les rares cas mentionnés ne semblent pas significatifs vu le nombre de patients qui reçoivent ce traitement. Par contre, le lithium pourrait favoriser une insuffisance rénale lorsque d'autres étiologies favorisant l'atteinte de la VFG co-existent.

4. Lithium et concentration de la créatinine sanguine

Les valeurs de la créatinine sanguine ont été mesurées dans beaucoup d'études dans le but de déceler une détérioration de la VFG et le risque d'une insuffisance rénale. Cela aurait pu être probant si les VFG avaient diminué de moitié ou plus pendant le traitement par lithium. Mais ce ne fut pas le cas et les valeurs de la créatinine sanguine observées ne fournirent pas d'information contributive concernant la VFG(38).

Dans une étude incluant de nombreux patients traités en moyenne pendant 7 ans(49) la concentration moyenne de la créatinine sérique fut trouvée légèrement (3%), mais significativement, plus élevée après 6 mois de traitement qu'avant, et elle ne monta pas plus haut durant la suite du traitement. La VFG n'était pas augmentée.

Puisque la VFG n'a pas changé, l'observation montre que le traitement peut avoir entraîné une légère augmentation de la production de créatinine sans conséquences sur le rein. Ce phénomène est à peine important cliniquement. Une élévation de la créatinine sanguine n'est donc pas synonyme d'altération de la VFG. Les études portant sur la concentration de la créatinine ne permettent donc pas d'affirmer si il y a une atteinte rénale associée. Le calcul de la clairance de la créatinine est donc toujours nécessaire.

5. Lithium et excrétion rénale de protéines et d'enzymes :

a. Syndrome néphrotique

Il existerait une corrélation entre l'apparition d'un syndrome néphrotique avec protéinurie et formation d'œdème et le traitement par lithium seul ou en association avec d'autres psychotropes(53, 62, 66, 67). La fréquence en est si faible qu'on peut considérer qu'il s'agit d'une pure coïncidence : même si la protéinurie disparaît après arrêt du traitement, cela peut être une guérison spontanée.

Cependant, dans certains cas, la protéinurie réapparaît lorsque le traitement par lithium est repris, et de telles observations accusent clairement le lithium comme unique cause ou comme facteur précipitant (66, 68). On a vu, d'autre part, la protéinurie développée pendant l'administration de lithium disparaître malgré la poursuite du traitement (67).

Même si le traitement par lithium induit ou précipite un syndrome néphrotique chez ces patients, de telles conditions sont certainement rares et réversibles et ne représentent pas d'éléments de gravité. Récemment, Sakarcan(69) nous fait part du cas d'un enfant de 11 ans sous lithiothérapie pour maladie maniaco-dépressive. Il a développé un syndrome néphrotique totalement réversible à l'arrêt du lithium. Dans l'étude de Schou les patients sont suivis systématiquement pendant le traitement par lithium avec un temps total d'exposition au lithium de plus de 500 ans. Pas un seul patient ne développa un syndrome néphrotique(49). Dans la littérature, on ne recense pas plus de 15 cas de syndrome néphrotique sous lithium (70) .

Pour conclure, ce phénomène semble à peine important cliniquement.

b. Excrétion des protéines tissulaires

On a essayé d'utiliser l'excrétion des protéines tissulaires rénales et des enzymes comme marqueurs précoces des effets toxiques du lithium sur le rein (41, 71).

Les substances testées incluaient l'albumine, la beta2 microglobuline, la beta-hexosaminidase, la N-acétyl-beta-glucosamidase, l'alpha-glucosidase, le lysosyme, la muramidase, et le gama-glutamyl-transpeptidase.

La beta2-microglobuline sérique semble être en meilleure corrélation avec la clairance de la créatinine que ne l'est la créatinine sérique. Il est difficile d'y voir la nécessité d'une détermination de routine pendant le traitement étant donné que le lithium n'agit pas directement sur le débit de filtration glomérulaire. En pratique ce dosage n'est jamais utilisé.

6. Lithium, volume urinaire et capacité de concentration rénale : le diabète insipide néphrogénique

L'élimination du lithium est presque totalement rénale. Filtré par le glomérule, il est à 80% réabsorbé au niveau du tube proximal et de l'anse de Henlé. Par inhibition de l'adénylate-cyclase et d'une protéine kinase, il perturbe l'AMP cyclique, rendant ainsi la cellule tubulaire insensible à l'hormone antidiurétique. Par ailleurs, ce cation est en compétition avec l'ion sodium, ce qui explique la baisse de son élimination en cas de déplétion sodée (déshydratation, association à des salidiurétiques, à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens)(38).

Le lithium est donc responsable essentiellement d'une altération fonctionnelle par baisse du pouvoir de concentration urinaire : il s'agit d'un diabète insipide caractérisé par un syndrome polyuro-polydipsique. Cet effet a été souvent étudié et il comporte peu de risque clinique. En effet, dans les études transversales et longitudinales citées plus haut, le volume d'urine et la capacité de concentration rénale ont aussi été mesurés, tout d'abord sur la présomption que des modifications de ces variables pouvaient prédire des changements fonctionnellement plus inquiétants de la VFG. Comme on l'a fait remarquer plus haut, il n'y avait pas de tels changements à présager, et par contre la principale conclusion des examens fut de constater que le lithium peut affecter l'excrétion rénale de l'eau.

Cette action dépend fortement de l'intensité du traitement. Avec des doses faibles de lithium et les taux sériques recommandés aujourd'hui (entre 0,5 et 0,8 mmol/l), le

volume urinaire moyen est seulement 10 à 20% plus élevé et la capacité de concentration seulement 7 à 10% plus basse pendant le traitement par lithium qu'avant. Les volumes urinaires plus importants que 5 litres ne surviennent pas plus fréquemment qu'avant le traitement (49).

On s'est demandé si la façon d'administrer le traitement, c'est-à-dire le nombre de prises quotidiennes et le type de préparation de lithium utilisé, jouaient un rôle pour l'excrétion rénale de l'eau. On a émis l'hypothèse que l'excrétion rénale de l'eau est moins affectée par le lithium donné à intervalles de 1 ou 2 jours que par le lithium donné à de plus courts intervalles. L'hypothèse n'a cependant pas été soumise à un essai avec schéma adéquat, c'est à dire une comparaison de modes d'administration pris au hasard. Maintenant que l'on constate une diminution générale des doses, les effets secondaires rénaux sont considérablement moins fréquents. La question est donc d'un intérêt clinique moindre qu'il y a quelques années(38).

Le problème est que les patients qui présentent une diminution de la capacité rénale de concentration courent un risque supplémentaire de déshydratation, et on devrait les avertir d'éviter les situations à risque. La complication la plus grave est, bien sûr, le coma hyperosmolaire qui peut survenir secondairement à une déshydratation (72).

Il faut savoir que ce risque de décompensation peut se produire même après l'arrêt du traitement. Effectivement, on retrouve des cas de diabète insipide qui perdurent à l'arrêt du traitement, le mécanisme rénal étant ici mal connu(73).

On peut conclure qu'avec les doses de lithium actuellement utilisées et les taux sériques obtenus, les répercussions sur l'excrétion rénale de l'eau constituent habituellement un problème clinique peu important à condition que les précautions nécessaires pour éviter toute déshydratation soient prises.

7. Rein et intoxication aiguë au lithium

Une corrélation significative a été trouvée entre des épisodes antérieurs d'intoxication au lithium et l'apparition de valeurs de VFG plus basses que la moyenne (3). Cela peut indiquer que l'intoxication aiguë par lithium peut laisser des séquelles rénales de longue durée, ou cela peut principalement indiquer que la diminution de la VFG et la

propension à l'intoxication par lithium sont corrélées avec les mêmes variables : âge avancé, maladies physiques, multiplication des traitements médicamenteux etc. La diminution de la VFG serait donc liée aux intoxications aiguës et non à l'exposition au long cours.

8. Discussion

D'après les données des différentes études, la lithiothérapie au long cours ne dégraderait pas la fonction rénale. Cependant, pour quelques rares observations cliniques issues de la littérature, aucune autre cause d'insuffisance rénale que le lithium au long cours n'est retrouvée. Par conséquent, même si ces résultats semblent être en nombre peu important, il est légitime de s'en inquiéter du fait de l'augmentation du nombre de patients traités depuis plus de 10 ans.

Ce que l'on constate est que l'imputabilité du lithium n'est jamais démontrée de façon catégorique : on parle de néphropathies « iatrogènes » quand on ne retrouve pas d'autre étiologie à l'insuffisance rénale. Souvent dans les cas cliniques mentionnés plus haut, on retrouve des causes associées pouvant contribuer à faire le lit d'une insuffisance rénale. La première est l'âge des patients. Effectivement, les patients qui prennent du lithium depuis de nombreuses années ont un âge avancé. Or, on sait que la fonction rénale ne s'améliore pas avec le temps.

On retrouve aussi souvent des accidents de surdosage expliquant l'atteinte du débit de filtration glomérulaire, ce qui ne signifie pas que l'insuffisance rénale soit due au traitement prolongé par lithium mais bien à l'intoxication aiguë .

Pour finir, toute infection rénale ou cause de déshydratation comporte un risque surajouté d'insuffisance rénale lorsque un traitement par lithium leur est associé. Il faudrait être particulièrement vigilant chez les patients qui ont des antécédents rénaux (pyélonéphrite, colique néphrétique, reflux vésico-uréthéral...). Une estimation de la VFG avant la mise sous traitement, la recherche d'une lithiémie basse et efficace, et une surveillance régulière de la fonction rénale par mesure de la clairance rénale pourraient, peut être, réduire le risque d'insuffisance rénale. Rappelons que dans les RMO (références médicales opposables), il est seulement préconisé d'effectuer une créatinémie comme surveillance systématique(74).

Au total, on recense de façon anecdotique les cas où la lithiothérapie au long cours semble être la seule cause d'insuffisance rénale. Ces résultats tendent à démystifier les angoisses que les psychiatres avaient jusque-là, mais en pratique beaucoup se sentent mal à l'aise face à cette thérapeutique et, dès que l'on soupçonne un trouble rénal quel qu'il soit, la facilité est d'arrêter le traitement. On ne peut que le regretter, et constater que les problèmes rénaux imputables au lithium ont été largement surestimés.

Cependant, que faire d'un traitement par lithium quand une insuffisance rénale s'installe ? Il n'y a pas de consensus vrai, mais à partir des données de la littérature on peut s'essayer à un arbre décisionnel.

9. Arbre décisionnel.

- **Si le taux de créatinémie sous lithium est ≥ 16 mg/l :**
 - Effectuer un bilan rénal par une détermination de la clairance de créatinine(65).
- **Si la VFG est normale**, il n'y a pas d'insuffisance rénale :
 - Faire effectuer une surveillance plus rapprochée par le néphrologue.
- **Si la VFG est amputée**, il y a insuffisance rénale :
 - Réaliser une ponction biopsie rénale (si possible et en fonction de la gravité de l'atteinte rénale)
 - o Si l'atteinte est tubulo-interstitielle, il y a une forte probabilité que le lithium ait majoritairement participé à l'insuffisance rénale.
- **Si la VFG est amputée, que l'atteinte est tubulo-interstitielle et que l'insuffisance rénale est évolutive :**

→ Arrêter le lithium car le risque d'insuffisance rénale est majeur.

- **Pour tous les autres cas**, on ne peut pas donner de réelles recommandations. Il faut évaluer la situation au cas par cas, travailler en étroite collaboration avec les néphrologues et leur faire préciser au mieux le niveau d'atteinte rénale et le pronostic.

Il ne faut pas perdre de vue que, dans la plupart des cas, l'insuffisance rénale n'est pas évolutive. Dans ce cas, il est dommage de se priver d'un tel traitement. La lithiothérapie peut se poursuivre sous étroite surveillance. En pratique, le traitement par lithium semble être bien trop souvent arrêté.

B. TROUBLES ENDOCRINIENS

1. Hyperparathyroïdie

a. Incidence et imputabilité du lithium

En 1973, Garfinkel et al. (75) ont publié le premier cas d'hyperparathyroïdie sous lithium. Depuis, une quarantaine d'observations de ce type a été rapportée. La prévalence de l'hyperparathyroïdie est supérieure à 10% chez les patients traités au long cours, ce qui est nettement supérieur à la fréquence de l'hyperparathyroïdie dans la population générale (1/10000 chez les sujets de moins de 40 ans) (76). Des études transversales et longitudinales prospectives ont été menées, mais beaucoup sont décevantes car la plupart se font sur de petits effectifs, sans groupe témoin et sans information sur l'âge des patients, la lithiémie, ou les maladies et traitement associés. Les deux plus grandes études réalisées avec une méthodologie rigoureuse confirment cependant une augmentation de l'incidence de survenue d'hyperparathyroïdie sous lithium (77, 78). Cette incidence serait de l'ordre de 15% dans ces deux études. Selon Christiansen et al.(77), un début d'hyperfonctionnement parathyroïdien est décelable dès trois mois de traitement, alors que Malette et al. (78) rapportent des modifications plus tardives mais avec des lithiémies relativement plus faibles.

Il semble donc que le développement de l'hyperparathyroïdie commence dès les premières années, voire dès les premiers mois du traitement. Le risque de développer une hyperparathyroïdie est d'autant plus important que le traitement est ancien, que le sujet est âgé (l'incidence de l'hyperparathyroïdie augmente avec l'âge), et que la lithiémie est haute (79). Dans la majorité des cas, l'hypercalcémie associée à l'hyperparathyroïdie persiste après l'arrêt du lithium, et le plus souvent une intervention chirurgicale (parathyroïdectomie partielle) est nécessaire. Exceptionnellement, des récidives peuvent survenir après le traitement chirurgical(79).

b. Manifestations cliniques

La présentation clinique de l'hyperparathyroïdie sous lithium est très voisine de celle de l'hyperparathyroïdie primaire à l'exception des manifestations lithiasiques urinaires qui sont exceptionnelles dans le premier cas puisque l'on retrouve une hypocalciurie. Assez souvent dans les rapports de cas, l'hypercalcémie des patients entraîne des symptômes psychiatriques qui vont de la simple asthénie à un tableau dépressif. Le piège est de prendre des signes cliniques psychiatriques liés à l'hypercalcémie pour une décompensation de la maladie bipolaire. En cas de début brutal, l'hyperparathyroïdie peut provoquer un syndrome confusionnel (80). Cette éventualité reste rare, et le plus souvent, une hypercalcémie modérée associée à un hyperfonctionnement parathyroïdien débutant n'entraînent pas de troubles psychopathologiques importants. D'autres complications somatiques peuvent être retrouvées au stade où le traitement chirurgical de la maladie s'impose(80): insuffisance rénale, HTA, ostéoporose, diabète insipide. L'ensemble de ces troubles apparaissent plutôt comme des complications évolutives d'une affection dont le diagnostic biologique est accessible bien avant leur apparition. Comme pour l'hyperparathyroïdie primitive, la fréquence des cas asymptomatiques est importante. Le suivi biologique régulier des patients sous lithium doit permettre un diagnostic précoce d'anomalies parathyroïdiennes infracliniques(76).

c. Signes biologiques

Contrairement au profil classique d'hyperparathyroïdie primitive, l'hyperparathyroïdie sous lithium ne s'accompagne pas d'hypercalciurie, ni d'augmentation de l'AMPc urinaire, ce qui explique la rareté des manifestations lithiasiques (57). L'hypercalcémie

dans l'hyperparathyroïdie sous lithium n'est pas constante et reste généralement modérée, inférieure à 10% au-dessus de la normale. De manière générale, l'absence d'hypercalcémie n'exclut pas le diagnostic d'hyperparathyroïdie quelle qu'en soit l'étiologie. La phosphorémie est le plus souvent normale. Ce profil rappelle l'hypercalcémie familiale hypocalciurique, à l'exception des antécédents familiaux qui font défaut(78).

Garfinkel et al.(75) avaient noté dès 1973 une fréquente association à une hypothyroïdie, et cette donnée a été confirmée par l'étude de Kusalic et al.(81). Il est possible que le lithium, facteur étiologique reconnu des hypothyroïdies et des hyperparathyroïdies, induise les deux maladies indépendamment l'une de l'autre.

A l'inverse, Mac Gregor(82) fait l'hypothèse d'un désordre immunologique commun aux deux maladies, induit ou réactivé par le lithium. En pratique, la notion d'un traitement par hormones thyroïdiennes chez un patient sous lithium paraît justifier un dosage sanguin de l'hormone parathyroïdienne (PTH).

d. Physiopathologie

L'hormone parathyroïdienne est sécrétée par les quatre glandes parathyroïdes. Elle constitue avec la vitamine D le principal facteur régulant l'homéostasie de calcium : les deux hormones augmentent la concentration sérique en calcium. Les actions de ces hormones sont intriquées puisque la PTH favorise la formation rénale du métabolite actif de la vitamine D (1-25 dihydroxycholécalférol).

Les principales actions de la PTH sont : mobilisation de calcium osseux et accélération de la résorption osseuse, augmentation de l'absorption intestinale du calcium (par l'intermédiaire de la vitamine D), augmentation de la résorption tubulaire distale rénale du calcium et diminution de celle du phosphate. Par ailleurs, la PTH active l'adénylcyclase des os et des reins conduisant à la formation d'AMP cyclique qui joue le rôle de second messager à l'intérieur des cellules cibles et est ensuite éliminée dans les urines.

Il existe une relation linéaire inverse entre taux de calcium extracellulaire et libération de PTH. Le calcium constitue le principal inhibiteur de la libération de PTH : toute augmentation de la calcémie diminue cette libération. Dans certaines circonstances la sensibilité des glandes parathyroïdes au calcium circulant est altérée. Ainsi le seuil

calcique inhibant 50% de la libération de PTH (appelée « caliostat ») augmente en cas d'hyperplasie parathyroïdienne secondaire et en cas d'adénome parathyroïdien.

Ce type de mécanisme (élévation du seuil calcique inhibant la sécrétion de PTH) pourrait exister dans l'hyperparathyroïdie sous lithium. En plus de ce mécanisme, un effet stimulant direct se produirait sur cette libération(83). Au moins une question demeure sans réponse et justifie des travaux ultérieurs. L'hyperfonctionnement parathyroïdien induit par le lithium semble conduire à l'hyperplasie globale des quatre glandes objectivée par Malette et al.(78) à l'échographie. On peut supposer que cette hyperplasie chronique puisse favoriser, chez certains individus prédisposés, le développement d'une tumeur autonome de la parathyroïde comme l'adénome.

Toutefois, l'éthiopathogénie des adénomes parathyroïdiens est trop mal connue pour expliquer comment se produirait ce phénomène. L'hypothèse avancée est que l'altération du caliostat pourrait être inégale au niveau cellulaire. Les cellules parathyroïdiennes ayant le seuil le plus élevé croîtraient plus rapidement, parvenant à sécréter suffisamment de PTH pour supprimer la croissance des autres cellules(76).

De plus, il existerait une action inhibitrice spécifique au lithium sur l'adénylcyclase des cellules cibles de la PTH. Cette inhibition empêcherait l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique, généralement induite par la grande quantité d'hormone parathyroïdienne. L'existence d'un tel effet permettrait de rendre compte de l'hypocalciurie observée. La cellule rénale serait donc résistante à l'action de la PTH(83).

e. Arbre décisionnel

Aucune mesure préventive n'aurait pour le moment démontré son efficacité. D'après les recommandations des différents auteurs mentionnés, on peut s'essayer à l'arbre décisionnel suivant :

Evaluation avant traitement :

- Doser la calcémie et la protidémie.
 - Si hypercalcémie :

→ Le lithium doit être différé.

- Doser la PTH totale.
- Effectuer un bilan phosphocalcique sanguin et urinaire.
- Faire une échographie des parathyroïdes.
 - **Si l'hyperparathyroïdie est confirmée :**
 - Un traitement chirurgical (parathyroïdectomie partielle) s'impose, ce qui permettra la mise en route ultérieure du lithium.

Surveillance au long cours :

- Doser la calcémie des patients devant toute apparence de récurrence thymique. Une surveillance annuelle est proposée par Ouvry(80). La fréquence de surveillance doit être d'autant plus rapprochée que le traitement est ancien et que le sujet est âgé.
 - Si une **hypercalcémie** apparaît :
 - Vérifier la lithiémie, car le taux de lithium est corrélé à la calcémie.
 - Si l'**hypercalcémie est sévère** avec un **taux de PTH inapproprié** :
 - Le traitement chirurgical précoce s'impose.
 - Si l'**hypercalcémie est silencieuse et isolée** :
 - Les avis sont partagés. Certains préconisent un arrêt du traitement, d'autres, vu le peu de cas de rétrocession des troubles après l'arrêt du lithium, décident une surveillance rapprochée tout en informant le patient du risque d'hyperparathyroïdie latente.

2. Hypothyroïdie

La prévalence élevée des troubles thyroïdiens chez les patients sous lithium (goitre, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite), évaluée entre 5 et 35% (84), justifie d'après les RMO un contrôle annuel de la TSH ultrasensible(74). Le lithium favorise l'hypothyroïdie clinique classique où l'on retrouve des symptômes d'hypothyroïdie (fatigue, prise de poids, constipation, frilosité...), et des symptômes neuropsychiatriques. Il favorise également l'hypothyroïdie « infraclinique » où l'on retrouve malgré son appellation des signes cliniques a minima essentiellement neuropsychiatriques (troubles mnésiques, ralentissement psychique, troubles de la concentration). Cette forme clinique est moins étudiée et moins connue que l'hypothyroïdie clinique, et pourtant, une hypothyroïdie même infraclinique pourrait accroître le risque de dépression et/ou d'accélération des cycles maniacodépressifs, d'où l'intérêt de faire le diagnostic(85).

a. *Définition de l'hypothyroïdie clinique et « infraclinique » :*

L'hypothyroïdie est une maladie endocrinienne qui présente différents niveaux de sévérité. Dans une hypothyroïdie manifeste, on retrouve un taux de TSH élevé et un taux de T4 bas. Dans l'hypothyroïdie infraclinique, le taux de TSH est élevé (>5mU/L) mais la T4 est normale(86). Le terme « infraclinique », implique que les symptômes cliniques sont absents. Cependant beaucoup d'études rapportent la présence de signes cliniques psychiques (ralentissement psychique, troubles mnésiques, troubles de la concentration, fatigue...) qui seraient des signes a minima d'hypothyroïdie. Certains ont d'abord pensé que ces symptômes étaient causés par le lithium ou étaient des signes de dépression. Cependant, on retrouve les même symptômes chez des patients présentant une élévation isolée de la TSH, et qui n'ont pas d'antécédents psychiatriques ni traitement par lithium(87).

Le terme « infraclinique » serait alors un abus de langage. Cependant, chez les patients maniacodépressifs traités par lithium, il est difficile de faire la distinction entre des signes cliniques liés à leur maladie, au traitement, ou à une hypothyroïdie débutante. D'où l'intérêt de pratiquer un dosage de TSH ultrasensible au moindre doute(85).

b. *Prévalence de l'hypothyroïdie sous lithium :*

Chez les patients sous lithium, la prévalence d'hypothyroïdie franche est de 8% à 19% alors que dans la population générale le chiffre est de 0,5% à 1,8%.

La prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique dans la population générale est de 2,5% à 10,4%. Elle est plus fréquente chez la femme, le risque augmenterait avec l'âge, l'excès ou le déficit en iode. Le risque de progression vers une hypothyroïdie franche est de 5 à 10% par an.

Chez les patients sous lithium, l'hypothyroïdie infraclinique est estimée à 23%(85).

Le risque de développer une hypothyroïdie augmente avec le nombre d'années de prescription du lithium. Quand l'hypothyroïdie s'installe dans les premiers mois du traitement, il n'est pas rare de constater un retour à l'état euthyroïdien, sans traitement substitutif, et sans arrêt du lithium. Elle ne serait, dans certains cas, que transitoire.

c. Mécanisme de l'hypothyroïdie sous lithium :

Le lithium agirait sur la synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes par plusieurs mécanismes. Il inhiberait la capacité de la glande thyroïde à concentrer l'iode et à synthétiser la thyroglobuline. Il inhiberait la libération des hormones thyroïdiennes par un effet stabilisateur sur les microtubules thyroïdiens et peut-être en supprimant la production de l'adénosine monophosphate cyclase. De plus, le lithium inhiberait la conversion de T4 en T3 en périphérie et dans les neurones (85).

Le mécanisme des troubles neuropsychiatriques n'est pas très clair. Une possibilité serait que le cerveau fasse l'expérience d'un déficit thyroïdien avant les autres organes car il userait préférentiellement la T4 qui est moins disponible que la T3 dans l'hypothyroïdie débutante. De plus le cerveau serait capable d'autoréguler les hormones thyroïdiennes en permettant la conversion de T4 en T3 via la 5 α -deiodinase. Mais cette autorégulation serait inhibée sous lithium par inhibition de la 5 α -deiodinase. Cela expliquerait que les premiers signes d'une hypothyroïdie débutante soient d'ordre neuropsychiatrique (87).

Les patients qui ont des anticorps antithyroïdiens positifs (donc une thyroïdite) avant la mise sous lithium auraient plus de risques de développer une hypothyroïdie que ceux qui ont des anticorps négatifs. De plus, si une hypothyroïdie s'installe, ils auraient des symptômes plus sévères et persistants. Il y aurait alors une exacerbation, sous lithium, de la pathologie thyroïdienne chez des patients déjà prédisposés(84). L'association lithium et anticorps antithyroïdiens a souvent été mentionnée. En fait le lithium n'augmente pas le taux d'anticorps mais le taux d' anticorps antithyroïdiens est plus élevé dans les maladies bipolaires que dans la population générale(88). Il serait intéressant de doser en pratique courante ces anticorps avant la mise sous traitement de façon à proposer une surveillance plus régulière à ceux qui ont un taux supérieur à la normale.

d. Symptômes de l'hypothyroïdie

Bien que l'hypothyroïdie « infraclinique » soit par définition biologique, nous avons constaté que des symptômes cliniques a minima ainsi que des troubles métaboliques étaient présents. On retrouve des anomalies du métabolisme lipidique, de la contractilité cardiaque, des cycles menstruels et de la fertilité. Les symptômes neuropsychologiques les plus fréquemment rencontrés sont le ralentissement psychique, les troubles de la concentration et de la mémoire(87). Il n'y aurait une amélioration que partielle de ces signes sous traitement substitutif par L-thyroxine(89).

Le risque de dépression et d'apparition de cycles rapides sont augmentés dans l'hypothyroïdie infraclinique(90). Ces patients sont souvent résistants aux traitements psychotropes. D'ailleurs, on retrouve 28% d'hypothyroïdie infraclinique dans les dépressions résistantes. Devant une dépression associée à une hypothyroïdie le premier traitement à instaurer est le traitement substitutif par L-thyroxine puis, si la symptomatologie dépressive ne cède pas, un traitement antidépresseur lui sera associé. Commencer par un traitement antidépresseur favoriserait les virages de l'humeur. Certaines études ont montré que des doses élevées de L-thyroxine permettent de diminuer la fréquence et l'intensité des cycles chez les patients qui ont des cycles rapides. La thyroxine aurait un effet stabilisateur de l'humeur indépendamment du profil thyroïdien, même en cas d'euthyroïdie(90). Cependant ces résultats sont à confirmer.

e. Arbre décisionnel

Si la marche à suivre devant une hypothyroïdie franche semble relativement bien codifiée, le cas de l'hypothyroïdie infraclinique suscite des controverses parmi les auteurs. Nous nous aiderons plus particulièrement des recommandations de Kleiner et al.(85) pour s'essayer à un arbre décisionnel.

Avant le traitement par lithium :

- Recueillir une anamnèse : recherche d'antécédents personnels et familiaux de troubles thyroïdiens.
- Faire remplir un questionnaire où l'on retrouve une « check-list » de symptômes d'hypothyroïdie. Remplir ce questionnaire tous les mois la première année du traitement, puis tous les deux mois de façon à diagnostiquer le plus tôt possible les signes d'hypothyroïdie a minima.
- Doser :
 - la TSH ultrasensible et la T4 libre.
 - les anticorps antithyroïdiens.
- Redoser la TSH ultrasensible 3 mois après le début du traitement, puis tous les six à douze mois, et systématiquement devant l'apparition de signes d'hypothyroïdie, et devant des signes de rechute de la maladie bipolaire.

Pendant le traitement :

- Doser la TSH.
 - Si la **TSH est élevée** :
 - Doser la T4.
 - Si la **T4 est basse, l'hypothyroïdie est clinique** :
 - Traiter par opothérapie substitutive.
 - Si la **T4 est normale** : l'hypothyroïdie est infraclinique.

- La **TSH est comprise entre 5 et 10mU/L** et le **patient est non symptomatique** :
 - Il n'y a pas de consensus. Certains traitent par opothérapie substitutive car il y a un risque de développer une hypothyroïdie franche. D'autres préfèrent surveiller la TSH toutes les deux semaines(91).

- La **TSH est comprise entre 5 et 10mU/L** et le **patient est symptomatique** :
 - Traiter par opothérapie substitutive.

- La **TSH est >10mU/L**
 - Traiter quelle que soit la clinique car le risque d'hypothyroïdie clinique est important.

- Dans **tous les cas** si la **symptomatologie dépressive est associée aux symptômes d'hypothyroïdie** :
 - Ne pas instaurer d'antidépresseurs avant au moins 6 à 12 semaines de traitement, car le risque de virage maniaque est important.

Classiquement, le traitement par lithium n'est pas arrêté lors d'une hypothyroïdie puisque l'on peut lui associer une opothérapie substitutive et la traiter. De plus, il n'est pas rare que les troubles de la fonction thyroïdienne se normalisent sous lithium et sans traitement substitutif.

L'autre option serait de l'arrêter et de prescrire un autre thymorégulateur. Dans la littérature cette deuxième option reste rare seulement dans les cas où la symptomatologie dépressive persiste malgré l'opothérapie substitutive et le traitement antidépresseur(85). Cependant l'opothérapie substitutive n'améliorant que partiellement les signes d'hypothyroïdie, des symptômes, même a minima, peuvent être vécus comme invalidants par le patient. Il faut alors convaincre le patient que ces symptômes sont moins graves que le risque de rechutes à l'arrêt du lithium.

Il y a peu d'informations dans les différentes études sur la durée du traitement par hormones thyroïdiennes. On pourrait selon certains auteurs arrêter le traitement après un certaine période de normalisation des signes cliniques si on ne retrouve pas d'anticorps positifs(85). Le traitement sera diminué progressivement et la surveillance plus régulière qu'une fois par an. Si les anticorps sont positifs, donc en cas de thyroïdite, le traitement semble devoir être plus long car même en cas d'arrêt du lithium (depuis deux ans) les patients semblent ne pas pouvoir se passer d'opothérapie substitutive.

III. SITUATIONS CLINIQUES OU PHYSIOLOGIQUES POUVANT CONTRE-INDIQUER LA POURSUITE DU TRAITEMENT PAR LITHIUM.

A. TROUBLES CARDIAQUES ET THERAPEUTIQUES ASSOCIEES

1. Effet du lithium sur l'activité cardiaque

Le lithium entraîne des modifications de la repolarisation, surtout aux fortes doses ou en cas de surdosage. On retrouve à l'électrocardiogramme un aplatissement des ondes T, voire une inversion (comme dans les cas d'hypokaliémie). Ces troubles surviennent chez 13% des patients sous lithium dans les premières semaines de traitement, et disparaissent le plus souvent spontanément. Ces anomalies électrocardiographiques, ne justifient cependant pas l'arrêt du traitement.

Divers troubles du rythme ont été décrits. On retrouve de rares cas de bradycardie sinusale, mais aussi des troubles de la conduction (essentiellement des blocs sino-auriculaires, notamment lors de surdosage, des blocs auriculo-ventriculaires parfois complets). Les troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) sont anecdotiques. Aux doses toxiques, de rares cas d'allongement du QT avec risque de torsade de pointe ont été signalés. Pour la plupart, ces troubles surviendraient plus spécifiquement lorsque le lithium est associé à d'autres traitements psychotropes(92, 93).

Une étude réalisée par Middelhoff et al.(93) compare les troubles cardiaques (troubles de la repolarisation, troubles de la conduction) chez des bipolaires traités par lithium, à ceux survenant chez un groupe de volontaires sains mis sous lithium. Dans les deux groupes, le taux d'anomalies cardiaques est directement corrélé à la lithiémie, mais on retrouve davantage d'anomalies chez les patients bipolaires. D'après les auteurs, cela serait dû aux interactions médicamenteuses avec le lithium. L'association du lithium avec des médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide ou de la thioridazine favoriserait plus spécifiquement l'apparition de troubles cardiaques.

Mitchell et Mackenzie(94) rapportent des cas d'arythmie sinusale sous lithium. Ce trouble de la conduction se normalise à l'arrêt du lithium. En cas d'indication absolue à la lithiothérapie, la pose d'un pace-maker est possible.

2. Lithium et troubles cardiaques préexistants

La seule contre-indication absolue à la poursuite du lithium est l'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un régime sans sel(95). Sinon, il n'y a pas vraiment de pathologies cardiaques nécessitant l'arrêt du lithium. Comme nous l'avons vu, le pace-maker n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Les contre-indications se retrouvent donc davantage dans les mesures associées aux troubles cardiaques et dans certaines interactions médicamenteuses .

L'association du lithium à certains médicaments utilisés en cardiologie peut être contre-indiquée, ou nécessite une surveillance étroite(96). C'est le cas des diurétiques thiazidiques, dont la cible d'action est la partie distale du néphron : ils provoquent une augmentation de la lithiémie contrairement aux diurétiques à action proximale qui favorisent une diminution de la lithiémie. Les diurétiques osmotiques (Mannitol®), les méthylxanthines (aminophylline, théophylline, caféine) augmentent la clairance du lithium.

Plusieurs cas d'interaction pharmacocinétique ont été rapportés lors de la coprescription lithium-IEC. Il s'agit d'augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques. Cette interaction qui se manifesterait de manière différée, serait plus fréquente chez les sujets âgés, dans la mesure où ils ont plus souvent une fonction rénale altérée.

L'association d'antagonistes calciques (diltiazem ou vérapamil) à la lithiothérapie est à l'origine d'accidents neurotoxiques de mécanisme inconnu. Certains cas de toxicité sont survenus avec des lithiémies normales, ce qui plaiderait en faveur d'une neurotoxicité médiée par le calcium. Si la neurotoxicité occasionnellement observée avec cette association est peu fréquente, elle est potentiellement grave.

Tous les inhibiteurs de l'angiotensine II augmentent la lithiémie, qui peut alors atteindre des valeurs toxiques (par diminution de l'excrétion rénale de lithium).

L'aspirine bien qu'elle fasse partie des anti-inflammatoires non stéroïdiens, est dépourvue de toxicité. Par contre, l'indométacine dispose du plus fort potentiel de toxicité. Le diclofenac et le naproxène sont également toxiques(97). Longtemps, le sulindac a été considéré comme dépourvu de toutes interactions avec le lithium, or une publication récente relève des cas d'intoxications lors de cette association(98). Les accidents surviennent secondairement à une augmentation de la lithiémie.

Il n'y a pas de contre-indication à prescrire le lithium avec des corticoïdes, qui sont des anti-inflammatoires stéroïdiens, si ce n'est lorsque un régime sans sel strict lui est associé. Cependant, cette médication indépendamment de toute interaction avec le lithium, est à utiliser avec précaution devant le risque de décompensation des troubles de l'humeur.

Dans tous les cas, ces associations médicamenteuses sont à éviter, si la prescription est indispensable, une surveillance clinique et paraclinique stricte s'impose.

3. Arbre décisionnel

Avant le traitement par lithium

- L'ECG est indiqué chez les personnes âgées et chez les personnes qui présentent des antécédents cardiovasculaires (95).

Pendant le traitement par lithium

- Réaliser un ECG devant :
 - tout épisode de palpitation.
 - pouls irrégulier.
 - perte de conscience.
- Devant **tous signes cardiaques** (clinique ou à l'ECG) :

→ Pratiquer une lithiémie en urgence car l'incidence des troubles est corrélée à la lithiémie(95).

- Eviter toute **interaction médicamenteuse** avec(96) :
 - les IEC
 - les diurétiques thiazidiques
 - les inhibiteurs calciques
 - les inhibiteurs de l'angiotensine II.
 - les AINS
- Si l'**association** s'avère **indispensable** :
 - Pratiquer une surveillance clinique et paraclinique étroite.
- En cas de **troubles de la conduction** (99), plusieurs possibilités s'offrent au cardiologue, la décision finale se fera en fonction des habitudes de chacun et du degré de sévérité du trouble :
 - soit arrêter le lithium pour un autre thymorégulateur.
 - soit continuer le lithium à des doses plus basses en associant des médicaments anti-arythmiques.
 - soit poser un stimulateur cardiaque, et continuer la lithiothérapie.

B. GROSSESSE

La fréquence des troubles bipolaires étant légèrement plus élevée chez la femme que chez l'homme et le début de cette affection se développant chez la femme pendant la période de fécondité, la tératogénicité du lithium a fait l'objet de nombreux travaux.

1. Le « registre » des « bébés-lithium » :

Les expérimentations sur les animaux ont montré des effets tératogènes avec de hautes doses de lithium(100). Quand le lithium fut utilisé dans le traitement des humains, la question principale était de savoir si de tels résultats allaient se retrouver chez les enfants de mères traitées par lithium.

En 1969, un « registre » danois non exhaustif de « bebes-lithium » a donc été initié par Schou, Goldfield, Weinstein et Villeneuve. Ce registre devait signaler la naissance

d'enfants présentant des malformations, nés de mères ayant reçu du lithium pendant la grossesse. Etant donné que le registre était constitué à partir de déclarations spontanées, on pouvait s'attendre à une inflation de celles-ci. Compte-tenu du caractère rétrospectif de l'étude, les auteurs ne pouvaient pas confirmer la tératogénicité du lithium : un « bébé-lithium » étant plus susceptible d'être signalé s'il est mort-né ou mal formé. C'est pour cette raison que Schou et Villeneuve abandonnèrent le recensement des « bébés-lithium » en Europe(3), alors que Weinstein et Goldfield continuèrent de recueillir de nouveaux cas aux Etats-Unis et au Canada. Le premier rapport de ce registre fut publié en 1973(101) :

- sur les 118 enfants répertoriés, 5 étaient morts-nés et 7 décédèrent dans la première semaine de vie.

- parmi ces 12 bébés, 6 présentaient des malformations congénitales.

Enfin sur l'ensemble de l'échantillon examiné, il y avait 9 enfants (7,6%) malformés dont 2 cas de syndrome de Down.

L'année suivante, les auteurs signalent la présence de 6 bébés (soit 5,6%) porteurs de malformations cardiovasculaires congénitales dont 2 cas (soit 1,7%) de maladie d'Ebstein . Ils estiment donc que la fréquence de survenue d'une maladie d'Ebstein chez un enfant dont la mère a reçu du lithium pendant le premier trimestre de la grossesse était 400 fois plus élevée que dans la population générale.

En 1976, Weinstein(102) publie le rapport final du registre des « bébés-lithium » :

- sur 225 enfants, 25 (11,1%) présentent des malformations congénitales.

- parmi ces 25 bébés, 18 (8%) ont des anomalies cardiovasculaires dont 6 cas (2,7%) de maladie d'Ebstein.

Les malformations cardiovasculaires congénitales et la maladie d'Ebstein paraissent donc plus fréquentes chez les bébés-lithium que dans la population générale.

2. Principales études cliniques :

Des études épidémiologiques non biaisées par la sélection du registre ont montré par la suite des résultats plus rassurants en ce qui concerne à la fois les malformations majeures et mineures.

En 1983, Kallen et Tandberg(103) font une étude de cohorte sur 350 enfants dont les mères avaient été soignées en milieu hospitalier, au moins une fois, pour un trouble bipolaire de l'humeur. Des données précises ont été obtenues pour 287 d'entre eux.

Ces enfants étaient répartis en 5 groupes en fonction des traitements reçus pendant la grossesse :

- 59 enfants avaient été exposés au lithium pendant la vie intra-utérine.
- 4 de ces 59 enfants (6,8%) avaient des malformations cardiovasculaires congénitales.
- aucun d'entre eux n'avait de maladie d'Ebstein.

Parmi les 228 enfants dont les mères présentaient un trouble bipolaire de l'humeur n'ayant pas justifié un traitement psychotrope pendant la grossesse, 2 (0,9%) avaient des malformations cardiovasculaires. La différence de prévalence de malformations cardiovasculaires entre les deux groupes (traité par lithium et non traité) est statistiquement significative ($p : 0,005$) : les enfants exposés au lithium pendant la vie intra-utérine avaient 8 fois plus de cardiopathies congénitales que la population générale.

En 1992, Jacobson(104) et al. publient une étude multicentrique prospective de cohorte du devenir de 148 grossesses exposées au lithium pendant le premier trimestre de gestation. La posologie moyenne quotidienne de lithium était de 927 mg/24 heures. Le taux de malformations à la naissance était identique dans les deux groupes exposés et non exposés. Dans le groupe exposé au lithium, les malformations touchaient 2 fois plus le tube neural (hydrocéphalie, spina-bifida, méningomyélocèle, méromélie).

En 1989, Sipek(105) effectue une étude cas-témoin sur 89 cas d'enfants porteurs d'une maladie d'Ebstein (39 garçons et 50 filles), comparés à un groupe de 178 enfants présentant une dysgraphie. L'auteur ne détecte aucune exposition au lithium pendant la vie intra-utérine des 89 enfants cardiopathes.

En 1990, Zalstein(106) et al présentent les résultats d'une autre étude cas-témoin sur l'association entre l'exposition au lithium pendant la vie intra-utérine et la maladie d'Ebstein. Aucune des mères des 59 enfants présentant cette maladie n'était traitée par du lithium pendant le premier trimestre de la grossesse.

En 1990, Edmonds et Oakley(107) répertorient 76 enfants ayant une maladie d'Ebstein diagnostiquée entre 1981 et 1984. Des données précises n'ont pu être obtenues que pour 34 d'entre eux. Il n'existe aucun antécédent d'exposition au lithium chez les mères de ces enfants. Les résultats de cette étude ne permettent pas aux auteurs de considérer le lithium comme un agent causal direct de la maladie d'Ebstein.

Ces différentes études cliniques nous apportent des résultats relativement rassurants sans pouvoir pour autant écarter la tératogénicité du lithium. D'après les dernières estimations, le risque d'avoir un maladie d'Ebstein chez les enfants nés de mères sous lithiothérapie est de 0,1 % (100).

Par conséquent, même si actuellement, les mentions légales figurant dans le dictionnaire Vidal ne font plus apparaître la grossesse comme une contre-indication absolue à la lithiothérapie, il s'agit de trouver au cas par cas le juste équilibre entre le risque tératogène et le risque de rechutes. Le moment le plus critique est le premier trimestre de grossesse pendant l'organogenèse et plus particulièrement les 60 premiers jours pour les malformations cardiaques. Le risque tératogène sera signalé à la patiente ainsi que le risque encouru de rechutes à l'arrêt du lithium. Dans tous les cas, la discussion ne se fera qu'en étroite collaboration avec la patiente, à qui reviendra la décision finale d'interrompre ou non le traitement.

Dans une étude récente, Viguera et al. (108), comparent le risque de rechutes à l'arrêt du lithium chez des patientes enceintes versus un groupe de patientes traitées par le même traitement mais non enceintes. L'arrêt du lithium est soit brutal, soit progressif. Ils

trouvent que jusqu'à 40 semaines après l'arrêt, il n'y a pas de différence entre les taux de rechute des deux groupes, par contre, au delà de 40 semaines (donc pendant le post-partum), le taux de rechute est 2,9 fois plus élevé chez les femmes enceintes avec un taux plus élevé d'états mixtes et de rechutes dépressives. Dans les deux groupes, les rechutes sont moins fréquentes lorsqu'il y a une décroissance progressive du lithium (entre 15 jours et 30 jours). La période du post-partum est particulièrement propice à un déséquilibre thymique. Il paraît donc nécessaire d'éviter tout arrêt du lithium pendant cette période. Pour cette raison, il faudra préciser aux patientes désirant allaiter leur enfant le risque de rechutes à l'arrêt du lithium pendant le post-partum.

En effet, jusqu'à présent, l'allaitement est une contre-indication absolue. Le lithium passerait dans le lait maternel dans une proportion de 1/3 à 1/2 de la lithiémie maternelle(109). Très récemment, Schou(3) estime que les concentrations du lithium dans le lait et dans le sang du bébé nourri par la mère sont basses et comme l'allaitement est important pour la mère et l'enfant le choix entre l'allaitement maternel et l'alimentation au biberon sera laissé aux parents après information complète. Cette prise de position n'a pas été validée par d'autres auteurs, et pour le moment, il n'est pas indiqué d'allaiter sous lithiothérapie.

3. Arbre décisionnel :

Compte tenu de l'ensemble de ces résultats, Cohen et al.(109) proposent en 1994 les recommandations suivantes par rapport à la lithiothérapie :

- Encourager une contraception efficace chez la femme en âge de procréer lors de la prescription du lithium.
- Evaluer la nécessité du maintien du traitement prophylactique par lithium chez une femme désirant une grossesse :
- Chez une **femme ayant des épisodes isolés de troubles de l'humeur, entrecoupant de longues périodes de normothymie :**

- Diminuer progressivement le lithium jusqu'à son arrêt avant le début de la grossesse,
 - Pratiquer une fenêtre thérapeutique pendant toute la durée de la grossesse si possible,
 - Réintroduire le lithium à partir du second trimestre si nécessaire.
- Chez une **femme ayant un trouble bipolaire de l'humeur sévère** avec un **risque important de morbidité à l'arrêt du lithium** :
 - Arrêter temporairement du lithium pendant la période qui correspond très précisément à l'embryogenèse, c'est à dire entre la 4ème et la 12ème semaine d'aménorrhée.
 - Envisager la réintroduction du lithium ou d'un autre psychotrope non tératogène, si cela s'avère indispensable.
 - Chez une **femme présentant un trouble bipolaire de l'humeur gravissime** rendant la lithiothérapie indispensable :
 - Maintenir le traitement par le lithium, en informant la patiente des risques encourus
 - Effectuer une échographie fœtale entre la 16ème et la 18ème semaine de gestation à la recherche d'une éventuelle maladie d'Ebstein
 - En cas de **lithiothérapie pendant tout ou partie du premier trimestre de la grossesse** :
 - Informer les patientes de la surveillance fœtale nécessaire
 - Effectuer une échographie fœtale entre la 16ème et la 18ème semaine de la grossesse.

- **Dans tous les cas :**

→ Pratiquer des lithiémies plasmatiques toutes les semaines au cours du troisième trimestre du fait des variations de la rétention hydrosodée pouvant retentir sur la lithiémie.

La clairance rénale chute un peu avant l'accouchement, pendant et après. L'idéal est de planifier et de déclencher l'accouchement de manière à réduire (en général de moitié) la posologie de lithium une semaine avant la délivrance. Dans tous les cas, il est utile de pratiquer une lithiémie quotidienne, pendant cette période, de manière à éviter tout accident de surdosage(110).

Il est recommandé de réaliser un ECG pour déceler des troubles de la conduction, et un dosage des hormones thyroïdiennes pour détecter une hypothyroïdie chez l'enfant à la naissance.

OBSERVATIONS CLINIQUES : A PROPOS DE 5 CAS DE PATIENTS SOUFFRANT DE TROUBLE MANIACO-DEPRESSIF DE TYPE I, PRESENTANT DES EFFETS SECONDAIRES CONTRE-INDIQUANT LA POURSUITE DU LITHIUM.

I. PRESENTATION DES CAS CLINIQUES : CHOIX DES OBSERVATIONS.

Il est question de cinq cas cliniques portant sur des patients souffrants tous de troubles bipolaires de type I.

Cette sélection diagnostique s'est faite naturellement, puisque nous avons choisi des patients traités de façon efficace par le lithium sur plusieurs années, sachant que, comme nous l'avons vu dans la revue de la littérature, ce sont les troubles bipolaires de type I qui répondent le mieux à ce traitement .

Cependant, il est important de définir plus précisément ce que l'on entend par traitement efficace. En ce qui concerne les observations ci-dessous, les patients décrivent une qualité de vie presque normale sous lithium, fait important étant donné la gravité de cette maladie et l'impact qu'on lui connaît sur la vie quotidienne. Dans la plupart des cas, on ne retrouve pas d'hospitalisations en psychiatrie au cours du traitement.

Maintenant que le lithium est prescrit depuis plusieurs années en tant que thymorégulateur, nous avons désormais assez de recul clinique pour étudier l'effet de l'arrêt de ce traitement après une prescription au long cours.

Ce qui nous intéresse ici, est donc de voir comment les patients évoluent à l'arrêt du traitement, sachant cette interruption n'est pas le fruit de leur volonté.

Nous verrons les différentes causes cliniques qui font décider d'interrompre le traitement, puis, nous étudierons l'évolution de leur maladie bipolaire ainsi que les traitements alternatifs éventuellement proposés. Pour finir, chaque cas clinique sera suivi d'une discussion portant sur la légitimité de l'arrêt d'un tel traitement ainsi que sur le choix des autres thérapeutiques.

Cas clinique n°1 : Interruption du lithium secondairement à une néphropathie probablement iatrogène.

- *Observation clinique* :

Colette est une patiente âgée de 69 ans. Elle souffre d'un trouble bipolaire de type I depuis l'âge de 30 ans pour lequel un traitement thymorégulateur par lithium a été instauré en 1971. Elle a pendant plusieurs années reçu jusqu'à 1,5 g de lithium par jour, ce qui lui était nécessaire pour être bien équilibrée. Colette ne présente pas d'antécédents psychiatriques familiaux particuliers. Sur le plan biographique, Colette a été mariée, a divorcé à l'âge de 32 ans, soit 2 ans après le début de sa maladie. Elle a une fille âgée de 43 ans qui est publiciste et un fils âgé de 48 ans, avocat. Elle vit depuis 30 ans avec un nouveau compagnon. Elle est actuellement retraitée d'une activité de secrétariat. Dans ses antécédents médico-chirurgicaux, on retrouve une hypertension artérielle contrôlée; une insuffisance veineuse; une polyarthrose affectant le rachis, les genoux et les pieds.

Elle présente une histoire rénale complexe avec :

- plusieurs pyélonéphrites aiguës entre 1950 et 1964, dont une après une grossesse gémellaire avec perte d'un enfant dans le contexte d'une crise d'éclampsie.
- la notion d'uretère coudé, sans doute responsable des multiples pyélonéphrites.
- la prescription de lithium depuis 1971 .

Colette développe une insuffisance rénale en 1988 avec une créatinémie à 124 mmol/l qui monte à 168 mmol/l en 1998.

On note qu'en 1985 l'échographie rénale était normale ainsi que le taux de créatinine. On retrouve une prescription d'anti-inflammatoires pendant 3 mois en juin 99 pour ses douleurs articulaires, ce qui a probablement contribué à aggraver la fonction rénale.

Devant l'évolution croissante de la créatinine, une hospitalisation est décidée en service de néphrologie de façon à réaliser des investigations.

On retrouve un débit de filtration glomérulaire avec la méthode isotopique de la clairance de l'EDTA au chrome qui montre une amputation extrêmement sévère de la fonction rénale puisque le débit de filtration glomérulaire est de 23 ml/min/1,73m². La diurèse est conservée à 2,6 litres avec un syndrome polyuro-polydipsique permanent.

Il n'y a pas de diabète, on note une dyspnée d'effort apparue depuis 1 mois. A l'échographie rénale on retrouve des petits reins différenciés de néphropathie chronique mesurant 8 cm. Il n'y a pas de dilatation des cavités pyélocalicielles.

D'après les néphrologues, il s'agit d'une néphropathie interstitielle chronique secondaire au lithium. Cependant, la ponction biopsie n'a pas été réalisée à cause de la faible épaisseur corticale des reins. Selon le compte-rendu néphrologique, tout laisse à penser que la fonction rénale restera stable sous réserve qu'il n'y ait pas de facteurs surajoutés (prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, infections rénales, toutes les causes de déshydratation), et sous réserve de pouvoir se faire une idée sur l'allure évolutive de l'insuffisance rénale à court terme.

Le néphrologue renvoie donc Colette à son psychiatre traitant pour décider de la diminution ou de l'arrêt du lithium. Finalement, au vu des problèmes rénaux et de l'incertitude quant à l'évolution de l'insuffisance rénale, le lithium est arrêté de façon progressive, et remplacé par du valpromide (Dépamide®), 2 comprimés par jour.

Depuis le changement de traitement, on retrouve une instabilité de l'humeur d'installation rapide. Six mois après l'arrêt du lithium, Colette rechute sur le mode dépressif mélancolique pour lequel elle est hospitalisée. Un traitement par antidépresseur tricyclique est instauré (Laroxyl® 100 mg par jour), vite changé pour du Prothiaden® à 75 mg par jour à cause d'une mauvaise tolérance. Sa sortie est vite compliquée par un virage maniaque nécessitant la baisse du traitement antidépresseur. Rapidement, Colette rechute à nouveau sous le mode dépressif mélancolique. L'hospitalisation s'avère nécessaire, du Norset® est associé à son traitement

antidépresseur, et le Depamide® est remplacé par du Tegretol®. Après une amélioration thymique de quelques mois, une hospitalisation est à nouveau nécessaire devant une rechute mélancolique. Cette hospitalisation durera six mois. En effet, cet épisode dépressif s'est avéré résistant aux antidépresseurs (du Zoloft® en association au Norset, puis de l'Effexor® en monothérapie). Des séances d'ECT ont été proposées. A la quinzième séance on note une amélioration thymique qui dès la dix-huitième séance vire à l'accès hypomane. Les séances d' ECT sont arrêtées, et un traitement par Depakote® en monothérapie est instauré. La patiente sort relativement stabilisée. Son psychiatre traitant l'a remise sous thymorégulateur (Tegretol®), a arrêté le Depakote®, et introduit de l'Effexor® devant une symptomatologie dépressive à minima. Cela fait 4 mois qu'elle n'a pas été hospitalisée. Sur le plan thymique, Colette a été relativement stable pendant 6 mois, mais a rechuté il y a quelques semaines sur le mode dépressif et est actuellement hospitalisée.

- *Discussion :*

Colette est une patiente souffrant d'un trouble bipolaire de type I pour lequel un traitement par sels de lithium a été instauré dans les années 1970.

Ce traitement a été très efficace puisque sous lithium Colette n'a présenté aucune rechute dépressive ou maniaque. La patiente n'a jamais été hospitalisée pendant cette période.

Dans cette observation clinique, le lithium est arrêté progressivement devant une insuffisance rénale dont l'évolution est incertaine. Certes, le lithium a été prescrit au long cours, mais les pyélonéphrites à répétition ainsi que la prescription d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ont dû largement contribuer à l'émergence et l'aggravation de l'insuffisance rénale. Le lithium n'est donc probablement pas la seule étiologie de cette néphropathie.

On constate que la décision d'arrêter le traitement est laissée au psychiatre traitant, alors que le néphrologue serait peut-être mieux placé pour évaluer quels risques encourt la patiente sur le plan de la fonction rénale si le traitement était poursuivi .

Malgré le compte-rendu du néphrologue plutôt optimiste quant à l'évolution de l'insuffisance rénale, le lithium est arrêté. Cette décision revient ainsi en général aux psychiatres, qui dans la grande majorité des cas, redoutent une aggravation de l'insuffisance rénale, d'autant plus si les comptes-rendus de néphrologie restent relativement flous sur l'évolution de celle-ci.

Depuis l'arrêt du traitement, on constate une dégradation importante de la maladie puisque Colette présente des rechutes dépressives nécessitant des hospitalisations. On constate même une aggravation de sa pathologie par rapport à ce qu'elle était avant d'être traitée. Les cycles semblent s'accélérer.

Ici, le valpromide a été essayé sans qu'il y ait d'amélioration franche de la symptomatologie. En revanche, la Carbamazépine semble un peu mieux stabiliser la patiente.

A priori, aucun traitement n'a été pour l'instant aussi efficace que les sels de lithium, puisque Colette est à nouveau hospitalisée pour ses troubles de l'humeur.

Cas clinique n°2 : Interruption du lithium à la suite d'une néphropathie associée à des troubles cardiaques.

- *Observation clinique* :

Il est question d'un patient âgé de 79 ans que l'on prénommera Albert .Albert est marié, a un fils unique de 45 ans ; il vit avec sa femme en province depuis sa retraite. Il travaillait comme boucher à Paris.

Son histoire psychiatrique est la suivante :

Albert présente un trouble bipolaire de type I depuis 24 ans. Le premier épisode s'est traduit par un épisode dépressif mélancolique en 1978 nécessitant une hospitalisation où le patient a reçu un traitement par sismothérapie. En 1988 soit dix ans après, Albert a été

hospitalisé pour un état maniaque traité par neuroleptiques ; il ne s'agit pas d'un virage maniaque sous antidépresseurs puisque ce patient ne prenait alors aucun traitement.

Entre ces deux épisodes, Albert décrit des épisodes dépressifs se manifestant de façon saisonnière, à l'automne, qui n'ont pas fait l'objet d'une prescription médicamenteuse, mais que le patient décrit comme invalidants dans sa vie quotidienne.

C'est à la suite de l'épisode maniaque que le lithium est instauré jusqu'en 2000. Pendant ces 12 ans sous lithiothérapie, Albert décrit une qualité de vie proche de la normale. Il n'y a pas de rechutes maniaques ni dépressives. Albert est suivi de façon trimestrielle par son psychiatre traitant.

Sur le plan des antécédents médicaux, on retrouve une dyslipidémie traitée, une atteinte valvulaire associant une insuffisance aortique et une insuffisance mitrale. Un pace-maker a été posé en 1993 car le patient était sous lithium et devant l'atteinte valvulaire, le risque de troubles de la conduction intra-ventriculaire était important.

Sur le plan cardiaque on retrouve un infarctus du myocarde en 1998 et, en 2000 un œdème aigu du poumon sur un passage en arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.

Après cet épisode, le lithium est arrêté de façon brutale par les cardiologues car le risque d'avoir à nouveau des troubles de la conduction cardiaque malgré le pace-maker était important. Le patient présente alors une cardiomyopathie dilatée de nature ischémique avec risque d'arythmie pouvant être fatale.

Associées aux troubles cardiaques, Albert présente des anomalies de la fonction rénale. Une insuffisance rénale s'est installée de façon progressive sur ces dernières années avec une augmentation de la créatinine sanguine actuellement à 200 mmol/l.

On retrouve une résection trans-urétrale de prostate en 1991 pour adénome. L'insuffisance rénale se serait nettement dégradée suite à un épisode de déshydratation provoquant une insuffisance rénale aiguë avec un taux de créatinémie à 300 mmol/l revenant à 200 mmol/l au décours de l'épisode.

Une hospitalisation a été décidée en néphrologie pour bilan de cette insuffisance rénale chronique. Une PBR a été réalisée et on retrouve une néphropathie tubulo-interstitielle avancée contre indiquant, pour les néphrologues, la poursuite du traitement.

Sur le plan thymique, Albert rechute sur un mode hypomane environ 3 mois après l'arrêt du lithium, puis sur un mode dépressif de type mélancolique nécessitant une hospitalisation. Le patient s'est amélioré sous Norset® et Deroxat®. Deux mois après son hospitalisation, Albert sort mais cette sortie se solde par un retour rapide dans le service pour réapparition des symptômes dépressifs. Le tableau clinique se dégrade avec un fort ralentissement psychomoteur, des idées d'incurabilité et de culpabilité.

Devant l'aspect mélancolique persistant malgré la poursuite des antidépresseurs, des sismothérapies sont débutées, permettant au patient de s'améliorer sur le plan thymique. Le Norset® et le Deroxat® sont poursuivis pendant les séances. Un traitement par Dépamide® est ensuite entrepris, mais il est rapidement arrêté pour intolérance (vertiges, tremblements invalidants). Le patient sort euthymique sous antidépresseurs.

Depuis, Albert n'a pas été hospitalisé. Il est sous Norset® au long cours, relativement stabilisé.

- *Discussion :*

Il s'agit bien d'un patient souffrant d'un trouble bipolaire de type I, bien stabilisé sous lithiothérapie pendant 12 ans, alors qu'avant l'introduction du thymorégulateur, ce patient présentait des variations thymiques.

Sur le plan purement subjectif, Albert disait avoir une qualité de vie bien meilleure sous lithium.

Dans ce cas, le lithium a dû être interrompu pour deux raisons. Tout d'abord en raison des troubles cardiaques. Le lithium a été arrêté brutalement suite à l'œdème aigu du poumon sur un passage en AC/FA. Le risque de troubles de la conduction était trop important, la décroissance progressive apparemment n'a pas été envisagée, car peut-être trop risquée, ou bien encore méconnue des cardiologues.

Albert présente une cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique avec comme conséquences cliniques une insuffisance cardiaque associée à un fort risque de troubles du rythme, malgré le pace-maker.

De plus, vient s'ajouter une néphropathie dont l'origine est multiple; l'anatomopathologie est davantage en faveur de l'effet du lithium puisque l'on retrouve une tubulopathie interstitielle, cependant l'aggravation de l'insuffisance rénale est également d'ordre fonctionnel suite à l'épisode de déshydratation aiguë, qui peut avoir provoqué une légère intoxication au lithium sans traduction clinique. Pour finir, ce patient présente un état poly-vasculaire avec HTA, hypercholestérolémie, ayant sans doute contribué à aggraver l'atteinte rénale.

Les rechutes 3 mois après l'arrêt du lithium se font essentiellement sur le mode dépressif. Il est actuellement sous antidépresseurs au long court et cela semble lui convenir sur le plan thymique. Cependant, ce traitement ne semble pas être aussi efficace que le lithium.

Cas clinique n°3 : Interruption du lithium suite à l'apparition d'une hypothyroïdie sévère.

- *Observation clinique :*

Il s'agit d'une patiente que l'on prénommera Fanny, actuellement âgée de 80 ans . Elle n'a jamais été mariée, n'a pas eu d'enfants, est retraitée d'une activité de secrétariat. Elle vit actuellement en maison de retraite où elle était suivie pour tous ses traitements par un médecin généraliste, et, depuis peu, par un psychiatre.

Dans ses antécédents familiaux, on retrouve la notion d'instabilité de l'humeur chez sa mère.

Son histoire psychiatrique est la suivante :

Fanny souffre d'un trouble bipolaire de l'humeur de type I. Depuis l'âge de 30 ans, elle a été hospitalisée à plusieurs reprises en milieu psychiatrique pour des épisodes dépressifs sévères dont certains étaient des épisodes de type mélancolique. Fanny a été mise sous lithium en 1982 soit 30 ans après les premiers symptômes, au décours d'un épisode maniaque de survenue spontanée. En 16 ans de lithiothérapie, la patiente n'a présenté aucun épisode dépressif ou maniaque et il n'y a pas eu d'hospitalisation. Le traitement par lithium a été arrêté en 1998, suite à une hospitalisation aux urgences pour des troubles digestifs subaigus avec déshydratation. Une hypothyroïdie a été découverte lors des examens complémentaires. Bien qu'une colite pseudo-membraneuse ait été retrouvée, cette hypothyroïdie a favorisé ici le tableau subocclusif. Devant les risques de surdosage en lithium (état de déshydratation), l'hypothyroïdie sévère (TSH à 60), et l'âge avancé de la patiente, la lithiothérapie est arrêtée de façon brutale par le psychiatre des urgences. Une opothérapie substitutive est instaurée. Par la suite, le lithium n'est pas réintroduit par son médecin traitant du fait de la difficulté à stabiliser l'hypothyroïdie. Environ 3 mois après l'arrêt du lithium, Fanny rechute sur un mode dépressif mélancolique avec un syndrome de Cotard.

Elle est alors hospitalisée en HDT sur son secteur. Un traitement antidépresseur par Deroxat® est mis en place ainsi qu'un traitement thymorégulateur par Dépamide®. Le résultat du dosage des hormones thyroïdiennes revient à la normal sous traitement substitutif.

L' évolution de la symptomatologie mélancolique est favorable sous traitement .

Plus de 6 mois après, Fanny rechute sur le mode dépressif mélancolique avec de nouveau un syndrome de Cotard associé à une note confusionnelle. Le traitement substitutif par Lévothyrox® a été arrêté par son médecin généraliste. Il pensait que n'étant plus sous lithium, elle n'avait plus besoin de traitement. Aucun contrôle de la TSH n'avait été réalisé. Lors des examens complémentaires réalisés aux urgences, on retrouve une hypothyroïdie sévère avec un dosage de TSH à 90 et des signes cliniques d'hypothyroïdie.

Elle est hospitalisée en psychiatrie, où un traitement antidépresseur par Effexor® est mis en place et où l'on reprend l'opothérapie substitutive de façon progressive. Après

avis endocrinologique, une recherche d'anticorps anti TPO et anti-TG a été réalisée et est revenue positive avec un taux d'anticorps de 168 U/ml pour les anticorps anti-TPO, et un taux de 625 U/ml pour les anti-TG (valeur normale <60).

Cette patiente présente donc une thyroïdite associée à une hypothyroïdie induite très probablement par le lithium. Actuellement la patiente est toujours sous Dépamide® et Effexor®. Elle n'est que très partiellement stabilisée et présente des fluctuations dépressives de l'humeur malgré le traitement, ainsi qu'un état somatique précaire avec altération de l'état général.

- *Discussion :*

Cette patiente présente un trouble bipolaire de type I qui a nécessité de nombreuses hospitalisations pendant sa jeunesse. A partir du moment où le lithium a été instauré, les troubles psychiques se sont améliorés. On ne relève aucune hospitalisation en 16 ans.

La lithiothérapie a été arrêtée devant un accident de déshydratation aiguë, associé à une hypothyroïdie sévère. Ici la décroissance progressive n'était pas envisageable. Cependant, l'hypothyroïdie n'étant pas une contre-indication au lithium, on peut se demander pourquoi le traitement n'a pas été repris ultérieurement, ou en tous cas pourquoi un autre traitement thymorégulateur a tardé à être entrepris.

Tout d'abord on remarquera que le médecin généraliste qui suit notre patiente ne savait pas que l'opothérapie substitutive devait se poursuivre malgré l'arrêt du lithium ou en tout cas continuer à effectuer des dosages pour surveiller l'évolution de cette hypothyroïdie. Il convient de dire que le traitement par lithium doit être dans la mesure du possible l'affaire du spécialiste .

Dans ce cas, nous sommes confrontés à plusieurs problèmes. Tout d'abord à l'âge de la patiente qui n'est plus toute jeune. On retrouve une altération de l'état général, une hypothyroïdie mal tolérée, et le risque d'accident de surdosage est élevé. De plus, l'hypothyroïdie est difficile à traiter sans doute du fait qu'il existe une thyroïdite associée .

La patiente est très mal équilibrée sous Dépamide® et les rechutes se font sous forme d'épisodes mélancoliques. Devant cette inefficacité, un autre traitement thymorégulateur aurait dû être envisagé.

Cas clinique n°4 : Interruption du lithium devant l'apparition d'une insuffisance rénale sur pyélonéphrite, puis à la suite de la réintroduction du lithium, apparition d'une hyperparathyroïdie et d'un goitre thyroïdien.

- *Observation clinique* :

Solange est une patiente âgée de 54 ans. Sur le plan de sa biographie, elle est l'aînée d'une fratrie de quatre. Elle est mariée à un ingénieur en pharmacie, a deux enfants, un fils de 30 ans qui a lui même deux enfants (2 et 4 ans), et un fille de 26 ans. Après avoir fait des études brillantes de sciences politiques, et à la faculté de droit, Solange a travaillé comme conseiller financier dans une banque, mais cela fait 4 ans qu'elle est en invalidité du fait de sa maladie psychiatrique.

Ses antécédents somatiques sont les suivants :

Une primo-infection tuberculeuse dans l'enfance. Une poliomyélite à l'âge de sept ans n'ayant pas laissé de séquelles. Une interruption volontaire de grossesse à l'âge de 20 ans, et une HTA essentielle traitée actuellement par trithérapie (un beta-bloquant, un inhibiteur calcique, un antagoniste de l'angiotensine II).

Ses antécédents psychiatriques sont les suivants :

On retrouve des antécédents psychiatriques familiaux avec une maladie bipolaire chez le grand-père paternel et le père de la patiente. Sa fille semble souffrir du même trouble, elle a déjà été hospitalisée pour tentative de suicide à deux reprises.

Solange quant à elle, souffre d'une maladie bipolaire de type I depuis l'âge de 28 ans. Le début des troubles a commencé 6 mois après la naissance de sa fille sous le mode d'un accès maniaque pour lequel elle a été hospitalisée et traitée par neuroleptique. Par

la suite, ce sont succédés plusieurs épisodes dépressifs associés le plus souvent à des tentatives de suicides nécessitant au total trois hospitalisations en deux ans. En 1978, soit trois ans après le début de sa maladie, un traitement par sels de lithium fut institué par son psychiatre traitant. Sous lithium, Solange fut relativement bien stabilisée. Ce traitement lui a permis d'élever ses enfants, de travailler, alors qu'elle se disait incapable, lors des deux années qui ont suivi la naissance de sa fille, de faire face au quotidien. Il n'y a pas eu d'hospitalisations pour troubles psychiatriques jusqu'en 93.

En 1993, un nodule thyroïdien avec hyperthyroïdie a été découvert, et a nécessité une intervention chirurgicale. Au décours de cette intervention, une hypothyroïdie transitoire est apparue, nécessitant une opothérapie substitutive sur quelques mois. Suite à cet épisode, Solange a décompensé sous un mode mixte, et une hospitalisation fut nécessaire suite à une tentative de suicide (la lithiémie n'ayant pas été dosée, on ne sait pas si il y a eu ingestion de lithium). Malgré la poursuite du lithium, il a été difficile de stabiliser la patiente sur le plan thymique. Du Tegretol® a donc été prescrit en association au lithium, ce qui a permis une meilleure stabilité thymique.

En 1997, notre patiente a été hospitalisée en médecine pour insuffisance rénale aiguë sur pyélonéphrite (deux pyélonéphrites gauches à un mois et demi d'intervalle). A cette occasion, le lithium a été arrêté brutalement devant le risque de surdosage. La reprise du traitement s'est faite 3 mois après, devant une amélioration de l'insuffisance rénale, en s'efforçant d'obtenir des lithiémies relativement basses.

Depuis, la patiente est beaucoup moins stable sur le plan thymique. Elle présente des rechutes sur le mode dépressif. Elle a dû arrêter son travail et est actuellement en invalidité. D'autres complications somatiques sont survenues. En 2000, une hyperparathyroïdie probablement secondaire au lithium a été découverte devant une hypercalcémie à 2,8 mmol/l, un dosage de PTH à 60, un calcium ionisé à 1,51 mmol/l, et une hypocalciurie. A l'échographie, on constate un adénome parathyroïdien, et par la même occasion on découvre un goitre thyroïdien multinodulaire, euthyroidien aux examens biologiques. Lors du bilan pré chirurgical, une péricardite asymptomatique est mise en évidence. Lors du traitement chirurgical de l'adénome, une ponction péricardique a été réalisée et n'a retrouvé aucune étiologie particulière. Lors de ces différentes interventions, le lithium n'est pas arrêté, mais simplement diminué.

Devant l'association de ces troubles, une pathologie auto-immune a été recherchée, notamment une sarcoïdose, sans résultats.

Actuellement, Solange n'a pratiquement plus de problèmes somatiques. La calcémie s'est normalisée ainsi que la parathormone suite à l'intervention, par contre une insuffisance rénale modérée persiste ce qui contraint la patiente à garder des lithiémies relativement basses (vers 0,6 mmol/l). Le recueil des lithiémies dans le passé, montre à plusieurs reprises des lithiémies à la limite supérieure (vers 0,92 mmol/l) ayant pu contribuer à dégrader la fonction rénale. Actuellement, la patiente est sous lithium (Téralithe 250) sous Tegretol®, sous Laroxyl®, Nozinan® et trithérapie pour son HTA.

Son état thymique reste fluctuant, les rechutes se font sur un mode pseudo-déirant associé à de fortes angoisses.

- *Discussion* :

Notre patiente présente un trouble bipolaire de type I pour lequel elle est traitée par lithium depuis maintenant 23 ans.

La lithiothérapie a été efficace puisque Solange n'a été hospitalisée qu'une fois depuis le début du traitement et que cette rechute était concomitante des troubles thyroïdiens.

Cependant, on constate que de nombreux troubles somatiques sont apparus au cours du traitement et tous pourraient être secondaires à la lithiothérapie au long cours. L'insuffisance rénale peut s'expliquer par la co-existence d'un traitement par lithium, de pyélonéphrites à répétition, d'une ingestion volontaire de médicaments qui a pu provoquer un surdosage en lithium, des lithiémies au long cours souvent élevées, et d'une coprescription avec des antagonistes de l'angiotensine II favorisant le surdosage en lithium.

L'hyperparathyroïdie et les troubles thyroïdiens quant à eux, sont probablement une conséquence du traitement lithié. Le lithium n'a pas été arrêté lors de l'intervention sur les parathyroïdes. Par contre, il a été arrêté devant les épisodes de pyélonéphrite ce qui

aurait dû être évité. Effectivement, lors de la réintroduction du lithium, on constate une aggravation de l'état thymique. Cela peut s'expliquer par un phénomène de résistance à la réintroduction du lithium, cependant ce n'est qu'une hypothèse, et ce phénomène n'a jamais été validé dans la littérature. Les rechutes thymiques peuvent aussi être le reflet de l'évolution naturelle de la maladie.

Enfin, on peut se demander si Solange présente une maladie maniaco-dépressive de type I au sens strict dans la mesure où l'on retrouve actuellement une symptomatologie atypique. Le fait qu'elle souffre d'un trouble schizo-affectif expliquerait alors la moins bonne efficacité du lithium sur ses troubles.

Cas clinique n°5 : Interruption du lithium suite à un diabète insipide néphrogénique compliqué de troubles métaboliques.

- Observation clinique :

Christine est une patiente âgée de 75 ans. Sur le plan de sa biographie, Christine est mariée, a trois enfants âgées de 42, 40, et 32 ans. Elle est à la retraite depuis l'âge de 63 ans, elle était conservatrice de bibliothèque.

Ses antécédents psychiatriques sont les suivants :

Christine souffre d'un trouble bipolaire de type I depuis l'âge de 22 ans, le premier épisode était un épisode dépressif traité en ambulatoire en 1948. Par la suite, Christine a connu plusieurs épisodes dépressifs ne nécessitant pas d'hospitalisation.

C'est à l'âge de 30 ans qu'elle est hospitalisée pour épisode maniaque ; elle reçoit alors un traitement neuroleptique par Largactil®.

Au décours de cet épisode, Christine est suivie en ambulatoire par un psychiatre, qui est amené à lui prescrire des antidépresseurs tricycliques (Tofranil®, Anafranil®) à l'occasion d'épisodes dépressifs récurrents répondant bien au traitement.

A partir de 1979, Christine change de psychiatre. Il lui instaure un traitement par lithium devant la symptomatologie bipolaire de sa maladie. Pendant la période de traitement par sels de lithium, Christine ne présente aucune rechute dépressive ou maniaque. Elle se dit très nettement améliorée par ce traitement. Malheureusement, après 16 ans de lithiothérapie bien conduite, le lithium doit être arrêté brutalement du fait de la découverte de troubles hydroélectrolytiques (hypernatrémie, hypercalcémie), probablement d'origine rénale.

Un traitement par Depamide® est mis en place en 1995, puis depuis 1996 par Chrono Dépakine®. En 1997, soit deux ans après l'arrêt du lithium, Christine se fait hospitaliser devant un état mixte associant une excitation psychomotrice, une logorrhée, une fuite des idées avec idées noires. Un traitement par Largactil® est instauré permettant une régression rapide de la symptomatologie maniaque. Le traitement par Chrono Dépakine a été adapté de façon à obtenir un dosage plasmatique à 91mg/l.

Depuis, Christine présente un état thymique instable à cycles rapides, avec des rechutes de type dépressif (environ 5 cycles par an) traitées en ambulatoire.

Il y a deux ans, son traitement comportait de la Chrono-Dépakine® et de l'Effexor®. Depuis, cette patiente a changé de psychiatre et a été perdue de vue. Au plan des troubles hydroélectrolytiques, la patiente gardait des chiffres de natrémie élevés (152 mmol/l) sans hypercalcémie associée. On n'a pas retrouvé d'hyperparathyroïdie. Un bilan rénal a été réalisé de façon à trouver l'origine de ces troubles hydroélectrolytiques.

Sur le plan clinique, on retrouve un syndrome polyuro-polydipsique qui serait d'après les néphrologues, un diabète insipide irréversible post lithiothérapie. Toute cause de déshydratation peut décompenser ce diabète et comporte alors un risque de coma hyperosmolaire.

- *Discussion* :

Christine présente une maladie maniaco-dépressive de type I, très bien stabilisée par lithium puisqu'il n'y a pas eu d'hospitalisation en 16 ans de traitement.

Le traitement a été arrêté suite à l'apparition de troubles hydroélectrolytiques lié à la décompensation d'un diabète insipide. L'arrêt brutal aurait peut être pu être évité, sous surveillance clinique et paraclinique stricte.

La patiente a rechuté deux ans après l'arrêt du lithium malgré le traitement thymorégulateur par Depakine chrono®. Depuis, son état thymique semble instable, on constate une accélération des cycles, et des rechutes sur le mode dépressif. Il est difficile ici d'évaluer l'existence d'un effet rebond car la patiente se souvient peu de sa symptomatologie avant la mise sous lithium. Son traitement thymorégulateur actuel semble en tout cas bien moins efficace que le lithium. Actuellement les troubles hydroélectrolytiques se sont quasiment normalisés, à part l'hypernatremie modérée. On peut se demander malgré l'existence d'un diabète insipide néphrogénique irréversible post lithiothérapie, si on ne pourrait pas reprendre le lithium sous surveillance stricte, en évitant tout risque de déshydratation.

II. DISCUSSION DES CAS CLINIQUES ET REFLEXION SUR LES CONSEQUENCES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DE L'ARRET DU TRAITEMENT.

1. Phénomènes de rechutes et récidives.

La rechute désigne la réapparition des symptômes d'un épisode dysthymique avant la guérison de celui-ci, tandis que la récidive ou récurrence correspond à l'apparition d'un nouvel épisode chez un patient considéré comme guéri de l'épisode précédent. Dans les observations cliniques mentionnées plus haut, on constate des récidives chez tous les patients. Peu de temps après l'arrêt du lithium, ils décompensent sur le mode dépressif ou maniaque alors que pendant plusieurs années, ils ne présentaient plus de symptômes de leur maladie.

Depuis les observations initiales de Schou et al.(111) l'apparition de rechutes et de récidives à l'arrêt du lithium a été souvent observée. L'importance clinique d'une telle observation a été soulignée à plusieurs reprises.

L'analyse de Suppes et al. (112) porte sur 14 études ayant inclus 257 patients souffrant de troubles bipolaires de type I traités par lithium depuis au moins trois mois. Le suivi des patients après arrêt du traitement porte sur une période minimale d'une semaine. Les auteurs observent un taux de récurrence supérieur à 50% dans les dix semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement durant depuis trente mois en moyenne. Les récurrences maniaques apparaissent beaucoup plus précocement que les récurrences dépressives (cinq fois plus tôt pour un risque de 25%, soit 2,7 mois, contre 14 mois pour les récurrences dépressives).

L'analyse de Baker(113) montre également que les patients qui arrêtent le lithium ont un taux de rechute supérieur à ceux qui poursuivent le traitement (53,5 vs 37,5%). Cette méta-analyse porte sur des troubles bipolaires I et II ainsi que sur des patients unipolaires. La différence apparaît significative pour les troubles bipolaires I, mais pas pour les bipolaires II et les unipolaires. Dans l'ensemble, après l'arrêt du lithium (sachant que le traitement dure au minimum 3 mois), 50% des patients présentent une rechute dans les trois mois, alors que seulement 1/3 des patients maintenus sous lithium rechutent durant cette période. Il faut environ six mois pour que 50% des patients sous lithium présentent une rechute.

L'ancienneté du traitement lithié ne semble pas liée à la probabilité de rechutes dans les trois premiers mois suivant l'arrêt du lithium et même pendant toute la période de risque. Cela constituerait un argument contre l'hypothèse du développement d'une "dépendance" au lithium.

En résumé, le risque de rechutes et de récurrences à l'arrêt du lithium semble bien établi, d'autant plus que le patient souffre d'un bipolaire de type I.

2. Phénomène de rebond.

La lithiothérapie permet généralement une atténuation de la fréquence et/ou de l'intensité des manifestations épisodiques. Après l'arrêt du traitement, la fréquence et/ou

l'intensité augmentent. Lorsque, durant la période qui suit immédiatement l'arrêt du traitement, la fréquence et/ou l'intensité des manifestations épisodiques atteignent, de façon temporaire, un niveau supérieur à celui qui existait avant l'introduction du traitement, on parle de rebond. La nature temporaire de cette élévation est une caractéristique essentielle de la notion de rebond ; en effet, si elle est permanente, elle ne renvoie plus à un phénomène de rebond mais témoigne d'une aggravation de la maladie (114).

La possibilité de rechutes précoces à l'arrêt du lithium, signalée dès 1970 par Schou (111), a suscité l'hypothèse que ces rechutes pouvaient traduire des phénomènes de rebond. Un certain nombre d'éléments doivent être pris en compte, selon Schou (114), à chaque fois qu'il est question de rebond dans la littérature. Il incite à la prudence avant d'affirmer l'existence d'un tel phénomène, et nous fait part des conditions auxquelles doivent répondre les études pour débattre de ce sujet.

Tout d'abord, il faut savoir que malgré la prise d'un traitement par lithium au long cours, un patient peut présenter une légère rechute hypomaniaque, se sentir au mieux de sa forme et ne plus éprouver la nécessité de poursuivre son traitement. Lors de l'arrêt du lithium, l'épisode, jusque-là partiellement contenu, se développe en manie franche, donnant l'impression erronée d'un phénomène de rebond. La mise en évidence de rebonds doit donc exiger que l'arrêt du lithium soit le fait du médecin et non du patient et que ce dernier ne soit pas averti d'un tel arrêt, pour éviter les phénomènes de suggestion. Une substitution par placebo s'avèrerait par conséquent nécessaire, mais elle n'est pas acceptable éthiquement.

Ensuite, l'apparition d'une rechute peu de temps après l'arrêt du lithium ne signe pas forcément l'existence d'un rebond. En effet, en dépit du traitement lithié, l'arrêt du lithium peut coïncider avec le moment où le patient aurait spontanément présenté un épisode.

Enfin, l'apparition de récurrences fréquentes, très tôt après l'arrêt du lithium, n'est pas en elle-même synonyme de rebond. En effet, pour établir l'existence d'un rebond, l'évolution spontanée de la maladie doit être connue de façon à faire la part d'une ré-émergence de l'affection et d'un authentique phénomène de rebond. Il faut, en outre,

avoir présent à l'esprit le fait que, classiquement, la durée des cycles a tendance à se raccourcir au fur et à mesure de l'évolution spontanée. Il est donc, dans l'idéal, nécessaire de suivre les patients sur de longues périodes avant, pendant et après le traitement, et d'analyser l'évolution de façon plus précise, en particulier à l'aide d'analyses des taux de survie avec présentation semi-logarithmique de l'évolution.

Si l'on tient compte de ces trois impératifs, l'existence de phénomènes de rebond semble devoir être mise en doute. Dans une étude de ce type réalisée par Schou(114) durant un an avant la mise sous lithium, un an pendant le traitement, et un an après son arrêt, le nombre de patients n'ayant pas rechuté est représenté en fonction du temps. L'examen de la courbe durant les douze mois suivant l'arrêt du lithium montre un décroissance constante au cours du temps et n'est donc pas en faveur de phénomènes de rebond. L'étude de Grof confirme cette analyse(115).

Dans sa revue critique, Schou(114) montre que dans les études de Mander(116) et de Suppes(112) qui avancent l'hypothèse d'un rebond, aucune ne répond aux trois impératifs requis pour démontrer l'existence de ce phénomène.

Dans une réponse à l'article de Schou(114), Thalayasingam et al.(117) pensent plutôt que les phénomènes de rebond constituent une réalité clinique. En effet, ils apparaissent lors d'un arrêt brutal du lithium, suite à une période de traitement lithié relativement longue, après un intervalle bref succédant à l'arrêt du traitement et ils se traduisent par un accroissement de la fréquence et/ou de l'intensité des épisodes. Cependant, aucune de ces affirmations ne permet de confirmer l'existence d'un phénomène de rebond.

Certains travaux expérimentaux réalisés chez l'animal(118) ou chez l'homme(119) mettent en évidence, à l'arrêt du lithium, une augmentation du métabolisme dopaminergique central ou une modification de la sensibilité des récepteurs noradrénergiques qui sont parfois significatives non seulement par rapport aux niveaux constatés sous lithium, mais aussi par rapport à l'état de base sans traitement. De telles modifications pourraient sous-tendre les éventuels phénomènes de rebond.

Baker(113) conclut sa revue en constatant qu'il existe des arguments en faveur de l'existence de phénomènes de rebond mais que leur poids reste faible par rapport à celui des arguments contraires.

Autant nous constatons un phénomène de rechute dans les cas cliniques que nous avons étudiés, autant il est difficile d'évaluer s'il existe un phénomène de rebond. Nous constatons dans la plupart des observation que les cycles s'accélèrent et que les épisodes de dysthymie nécessitent pour la plupart des hospitalisations, alors que cela faisait plusieurs années qu'aucun trouble n'était survenu. Il est difficile de savoir si les épisodes observés sont plus intenses qu'avant la mise sous traitement. De façon subjective, les patients ont plutôt l'impression d'une aggravation de leur maladie, mais il ne faut pas oublier qu'ils ont vécu plusieurs années sans fluctuation de l'humeur, et qu'ils sont souvent dans la nostalgie de cette période de « rémission » qu'ils associent au traitement par lithium. De plus il ne faut pas oublier que l'arrêt du lithium ne se fait pas de leur propre chef, et que leur avis est rarement pris en compte. Cela ne peut qu'accroître leur anxiété face au risque d'une récurrence et influencer la façon dont ils appréhendent les rechutes. Plus qu'un effet rebond, ils ont plutôt l'impression d'une aggravation de leur maladie, donc d'une aggravation des troubles sur le long terme. Cependant, il est difficile de différencier l'aggravation des symptômes, de la simple reprise du cours naturel de la maladie, surtout après tant d'années sans récurrences.

3. Phénomène d'abstinence.

Les phénomènes d'abstinence désignent généralement les troubles physiques et psychiques qui se manifestent peu après l'arrêt d'une drogue à l'égard de laquelle l'organisme est devenu physiquement dépendant. Dès 1968, de nombreux auteurs ont recherché l'existence de tels phénomènes suite à l'arrêt brutal de la lithiothérapie, mais sans pouvoir les mettre en évidence(114). Il n'existe que deux cas rapportés dans la littérature ayant rapporté l'apparition d'un état confusionnel à l'arrêt du lithium (120,121). Aucun argument n'a pu cependant permettre d'éliminer l'existence d'une rechute ou récurrence maniaque plutôt que de conclure simplement à un état confusionnel.

En 1981, Klein et al.(122) ont fait mention d'un ensemble de symptômes tels que l'irritabilité, la nervosité, l'anxiété, l'insomnie, l'instabilité de l'humeur et l'hyperexcitabilité émotionnelle survenant quelques jours après l'arrêt brutal du lithium et disparaissant au bout d'une à deux semaines. Ces données ont été confirmées par des études du même groupe ou d'autres travaux cliniques(123) mais infirmées par certains(124). De tels symptômes peuvent être interprétés de diverses façons. Ils pourraient relever d'une réaction psychologique de certains patients qui se sentent brutalement privés d'un traitement dont ils ont éprouvé pendant longtemps les bénéfices et sont devenus émotionnellement dépendants(123) : les patients peuvent, dans ces conditions, se sentir plus vulnérables et plus exposés à la possibilité de rechutes ou de récurrences(114). Contre une telle explication plaide le fait que dans certaines études (124), l'arrêt du lithium s'est produit de manière aveugle avec substitution de placebo, mais les patients n'en ont pas moins continué à éprouver de tels symptômes.

Ces troubles pourraient également s'expliquer, de même que les états confusionnels, par l'apparition de rechutes ou de récurrences maniaque-dépressives, mais d'intensité légère et de durée brève. Les différences symptomatologiques de tels tableaux cliniques constituent cependant un argument allant à l'encontre d'une telle explication(114).

L'hypothèse d'authentiques phénomènes d'abstinence liés au développement d'une dépendance physique au lithium peut être étayée par l'existence d'un délai de deux à trois jours avant l'apparition des symptômes. Selon King(123), un tel délai serait caractéristique de la latence typiquement attendue dans une réaction de sevrage aux drogues. Néanmoins on peut, avec Schou (114), objecter que si les phénomènes d'abstinence rencontrés à l'arrêt d'autres psychotropes tels que les barbituriques, les benzodiazépines mais aussi les antidépresseurs et les neuroleptiques, comprennent des symptômes analogues d'irritabilité, d'anxiété, d'insomnie et d'instabilité émotionnelle, ils s'accompagnent cependant de manifestations physiques telles que nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, sueurs ou tremblements, ce qui ne semble pas le cas à l'arrêt du lithium.

Les premiers, c'est-à-dire la symptomatologie psychique, sont habituellement expliqués par une hypersensibilité des récepteurs centraux tandis que les seconds seraient le reflet d'une hypersensibilité des récepteurs périphériques. Or, si le lithium a des effets

centraux, il possède également des effets périphériques dont témoigne en particulier l'existence d'effets indésirables bien connus. Il semble même que certains symptômes habituellement associés aux états de sevrage, tels que les tremblements, la fatigue ou l'hyperréflexie, s'atténuent à l'arrêt du lithium(124) .

Selon Schou (114), les phénomènes observés pourraient être liés à la disparition des effets que le lithium semble exercer à l'égard des fonctions mentales normales : ralentissement du temps de réaction, atténuation de la vigilance et de la réactivité émotionnelle, accroissement de la stabilité de l'humeur. La disparition de tels effets serait à même d'entraîner l'apparition d'une sensation d'irritabilité, d'anxiété et de labilité de l'humeur.

L'idée que les épisodes maniaco-dépressifs survenant à l'arrêt du lithium puissent être liés à des phénomènes d'abstinence est réfutée par le fait que, dans les indications non psychiatriques du lithium, telles que les céphalées en clusters, il n'a jamais été fait mention de l'apparition d'états maniaques ou dépressifs à l'arrêt du traitement, mais simplement du retour des attaques de céphalées, échappant au contrôle du traitement(114). De même que Schou, Baker(113) conclut sa méta-analyse en mettant en doute l'existence de manifestations d'abstinence à l'arrêt du lithium.

Dans nos observations cliniques, on ne retrouve pas de signes d'abstinence.

4. Quand et comment arrêter le lithium.

Dans tous les cas, les risques encourus à l'arrêt du lithium montrent que la décision d'arrêter le traitement doit être suffisamment réfléchie et argumentée. Les sels de lithium ne devraient être arrêtés qu'après concertation entre les différentes spécialités concernées, et après s'être assuré que la poursuite du traitement comporte un risque vital pour le patient. Bien souvent, le traitement est arrêté sans que cela soit réellement justifié. Les spécialistes cliniciens concernés sous-estiment souvent les risques de rechute et ne sont pas forcément les mieux habilités pour décider de l'arrêt. Dans nos observations cliniques, on constate que les praticiens sont souvent mal informés des risques liés au lithium, et que dans le doute, il leur est plus aisé d'arrêter le traitement.

Le plus important est d'informer le patient des risques encourus, et de faire en sorte qu'il soit partie prenante de la décision finale.

Dans tous les cas, si le traitement doit absolument être suspendu, le mode d'arrêt du lithium semble susceptible de déterminer la probabilité de rechutes. Les patients chez lesquels l'arrêt du lithium s'est effectué de façon progressive rechuteraient moins vite que ceux qui interrompent brutalement leur traitement (125). Si l'arrêt progressif du lithium paraît réduire le risque de rechutes dépressives, il ne ferait cependant que repousser le risque de rechute maniaque (22). Pour Faedda et al. (126), aucun argument ne permet de penser que l'arrêt progressif agit directement sur le risque de rechutes, mais cette modalité pourrait simplement minimiser l'anxiété du patient et de façon indirecte atténuer la symptomatologie.

Une observation originale de Post et al. (127) portant sur quatre bipolaires traités pendant six à quinze ans par du lithium montre que non seulement les patients rechutent à l'arrêt du traitement, mais que la réintroduction du lithium s'accompagne d'une résistance au traitement. Néanmoins, comme l'ont fait remarquer Terao et al. (128), il n'est pas exclu qu'un problème d'observance ait pu intervenir dans ce cas. De même, la résistance au lithium a pu se développer avec l'évolution de la maladie, indépendamment de l'arrêt du traitement.

Sur nos cinq observations cliniques, on retrouve un arrêt brutal du lithium chez quatre des patients suite à des situations d'urgence où le risque de continuer le lithium, même en diminuant les doses, était trop important. Malheureusement, la plupart du temps on se retrouve dans des situations où il semble difficile de faire une décroissance progressive.

Tous les auteurs s'accordent à dire que l'interruption du traitement s'efforcera d'être progressive, idéalement sur deux à quatre semaines, pour minimiser les risques de récurrences.

En conclusion, si l'existence de symptômes d'abstinence à l'arrêt de la lithiothérapie ne semble pas sérieusement constatée, celle de phénomènes de rebond n'est, pour le moment, pas totalement exclue. Le risque de rechutes et de récurrences paraît, en

revanche, bien établi et impose par conséquent un certain nombre de réflexions et de précautions lors du sevrage, notamment d'effectuer une décroissance progressive lorsque le lithium doit être arrêté.

5. Mesures permettant de réduire les risques d'effets secondaires.

Au vu des conséquences cliniques souvent désastreuses imputables à l'arrêt du lithium, il paraît nécessaire d'essayer de limiter au mieux l'émergence d'effets secondaires liés au traitement.

Un taux de lithiémie plasmatique trop élevé semble favoriser l'apparition de troubles somatiques. Schou(2) montre qu'avec des taux sériques élevés, des troubles rénaux peuvent survenir, ce qui n'est pas le cas aux taux qui devraient être utilisés actuellement, à savoir des concentrations entre 0,5 et 0,8 mmol/l pour le Téralithe® 250 et le Neurolithium®, et entre 0,8 et 1,2 mmol/l pour le Téralithe® LP 400. La difficulté est de trouver la posologie la plus efficace sur le plan thymique, et la moins nocive sur le plan somatique.

En ce qui concerne les lithiémies plasmatiques prédictives d'une bonne réponse aux traitements, les études ne manquent pas, mais ne convergent pas. Le taux sérique de lithium en deçà duquel des rechutes thymiques surviennent plus fréquemment chez des patients unipolaires et bipolaires varie en fonction des auteurs : entre 0,45 et 0,6 mmol/l (Copen(129)) ; 0,7 mmol/l(Prien(130)), entre 0,8 et 1,4 mmol/l(Waters(131)). En ce qui concerne ce dernier résultat, il ne serait pas valide en dehors de l'efficacité du lithium sur un épisode maniaque en aigu. Une étude de patients unipolaires et bipolaires met en évidence un taux sérique de lithium de 0,79 mmol/l en deçà duquel la réponse au traitement est optimale(132). Ce résultat n'a pas été répliqué. Un faible ratio lithium plasmatique/globulaire chez des patients unipolaires et bipolaires préjugerait d'une bonne réponse à la lithiothérapie(133). En tous cas, il est établi que l'efficacité diminue pour des lithiémies inférieures à 0,4 mmol/l(134), et que les signes de toxicité apparaissent au-delà de 1,2 mmol/l.

Certaines méthodes prédictives d'adaptation des posologies du lithium ont été essayées de façon à établir un dosage optimal pour chaque patient. Il s'agit de la méthode de la clairance rénale du lithium et de la méthode d'estimation bayésienne. La première malgré sa grande fiabilité s'est avérée trop lourde pour un usage de routine et a été abandonnée. La deuxième possède l'avantage d'une très grande faisabilité. A partir d'un prélèvement sanguin réalisé au lendemain d'une prise standardisée de lithium, la posologie optimale à l'équilibre peut être déterminée par un calcul mathématique réalisé par un logiciel informatique. Cependant, en pratique, ni l'une ni l'autre ne sont utilisées.

Pour conclure, il est important d'évaluer de façon empirique, et au cas par cas, la posologie à la fois la plus basse et la plus efficace de façon à limiter l'apparition d'effets secondaires invalidants.

Le cas des personnes âgées est plus particulier. En effet, nous avons constaté que certains troubles somatiques s'accroissent avec l'âge. Il faudra plus particulièrement éviter les lithiémies hautes et ne plus raisonner en tant que posologie la plus efficace mais en tant que posologie la moins néfaste. Dans son étude portant sur 12 octogénaires, Fahy(135) affirme qu'avec une lithiémie à 0,42 mmol/l, aucun n'a dû arrêter le lithium pour effets secondaires (troubles rénaux et thyroïdiens), et parallèlement, il n'a pas constaté de rechutes à ce taux de lithiémie. Sproule(136) quant à lui affirme que chez les personnes âgées, la pharmacocinétique du lithium est différente. Cela serait dû à la combinaison entre la réduction du volume de distribution et à la réduction de la clairance rénale. Par conséquent, les interactions médicamenteuses sont plus fréquentes, d'autant plus qu'à cet âge, les médicaments prescrits sont souvent potentialisateurs, et le risque de surdosage est important. D'après lui, il faut abaisser la lithiémie chez les personnes âgées, et effectuer plus fréquemment des contrôles lithiémiques.

De façon schématique, nous allons résumer toutes les précautions à prendre de façon à éviter au mieux l'apparition de troubles somatiques (ces recommandations ne sont pas exhaustives) :

- Recueillir une anamnèse précise (avant la mise sous traitement) et recherche de :

- troubles rénaux (pyélonéphrite, colique néphrétique, infections urinaires...)
- troubles endocriniens (particulièrement thyroïdiens et parathyroïdiens)
- troubles cardiaques

Devant un de ces antécédents, proposer des examens complémentaires, une surveillance plus régulière, et rechercher la lithiémie la plus basse possible.

- Proposer un lithiémie basse chez les personnes âgées.
- Préférer une forme à libération prolongée du lithium, afin d'améliorer l'observance et la tolérance.
- Eviter certaines interactions médicamenteuses : IEC, AINS, inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques, antagonistes de l'angiotensine II.
- Réduire le traitement lithié devant tous signes digestifs, neurologiques inexpliqués, éviter l'arrêt brutal quand la situation le permet.
- Informer le patient sur les situations à risque (le mieux est de lui remettre un document écrit) :
 - s'hydrater abondamment en cas d'intervention chirurgicale, fièvre, vomissement, diarrhée, effort physique intense...
 - Aucune restriction sodée.
 - Aucune automédication.
 - Rappeler que la prise d'aspirine est seule possible en cas de problème inflammatoire.
 - Devant tout signe clinique inhabituel : consulter aux urgences.

Malgré toutes ces recommandations, l'arrêt du lithium s'impose parfois. Par conséquent, nous allons plus particulièrement nous intéresser aux alternatives thérapeutiques qui nous sont offertes après contre-indication au lithium.

ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES AUX SELS DE LITHIUM.

L'hypothèse actuelle quant aux mécanismes d'action des thymorégulateurs propose schématiquement qu'une substance est thymorégulatrice si elle possède des propriétés antikindling, et/ou une capacité d'inhibition des signaux de transduction post synaptique et particulièrement de la mobilisation intracellulaire du calcium (137) . Le phénomène du kindling a été décrit chez l'animal au niveau de l'amygdale(138). Si des stimulations électriques infraconvulsivantes répétées sont délivrées à l'animal dans un premier temps, on peut secondairement déclencher des crises convulsives avec ces stimulations initialement insuffisantes, voire obtenir des crises spontanées. La plupart des anticonvulsivants peuvent prévenir ce phénomène ; on dit qu'ils possèdent un effet anti-kindling. Ce phénomène de sensibilisation a été mis en parallèle avec les données, par ailleurs contestables, qui avancent que les rechutes des troubles de l'humeur surviennent pour des troubles psychosociaux de plus en plus modérés, voire spontanément(139). On passerait d'un phénomène induit par un stimulus externe à un phénomène autonome. La recherche clinique en matière de thymorégulateur s'oriente donc actuellement prioritairement vers l'évaluation d'antagonistes calciques et surtout d'anticonvulsivants.

I. LES TRAITEMENTS THYMOREGULATEURS TRADITIONNELS

En cas d'inefficacité ou d'intolérance au lithium, plusieurs alternatives thérapeutiques sont possibles dans la prévention des troubles maniaco-dépressifs, mais très peu ont fait l'objet d'une validation rigoureuse et incontestable. En France, seule la carbamazépine et le valpromide ont une AMM pour cette indication, tandis que le valproate est « proposé » pour la prévention des rechutes maniaco-dépressives. Après contre-indication du traitement par lithium, le traitement le plus prescrit est la carbamazépine et à un moindre degré le valproate (140).

1. La carbamazépine

Autant l'action de la carbamazépine n'est plus à démontrer dans le traitement des états maniaques(141), autant son action thymorégulatrice ne fait pas l'unanimité.

Les études contrôlées évaluant l'efficacité prophylactique de la carbamazépine sont limitées en nombre et ne montrent pas de supériorité d'action de cette thérapeutique par rapport à la lithiothérapie(142-144).

Les résultats d'une méta-analyse(145) montrent que l'efficacité préventive de la carbamazépine repose sur des études contrôlées ayant une faible puissance statistique. Elle serait en faveur d'une supériorité des sels de lithium dans la prophylaxie des troubles bipolaires. Le fait est, que dans la plupart des ces études aucune distinction n'est faite entre patients typiques et atypiques, alors que cette distinction fait toute la différence.

Une étude de Greil et al.(35), montre que, chez les patients souffrant de désordres bipolaires typiques, l'effet prophylactique du lithium est supérieur à celui de la carbamazépine ($p=0,005$) ; chez les patients souffrant de désordres bipolaires atypiques, il existe une tendance non significative en faveur de la carbamazépine.

On retrouve les même résultats dans une étude récente de Kleindienst(146) qui, de plus, met en évidence une supériorité du lithium sur la prévention du risque suicidaire.

La carbamazépine trouve donc ses indications en cas d'intolérance ou de contre-indication à la lithiothérapie ou d'inefficacité de cette dernière(147). Les indications spécifiques (cycles rapides ou symptômes atypique associés), sont contestées (148). En revanche, l'efficacité dans les états mixtes paraît se vérifier(140).

Plus récemment, des phénomènes d'échappement secondaire ont été rapportés : Post et al.(34) signalent une perte d'efficacité chez des patients pourtant bien stabilisés. Ils proposent un certain nombre d'explications : mauvaise observance, mauvais ajustement de la posologie en raison des effets indésirables, stress psychosociaux surajoutés, évolutivité de la maladie, tolérance pharmacocinétique et pharmacodynamique. Plusieurs études soulignent la fréquence des arrêts de traitement par carbamazépine en raison des effets indésirables et plus particulièrement des rashes cutanés. En effet, de 20 à 50% des patients traités par carbamazépine présentent des effets indésirables (147). Une étude randomisée (147) souligne la plus grande fréquence des arrêts de traitement par la carbamazépine par rapport à la lithiothérapie, en raison de l'intensité des effets indésirables. La même étude mentionne, en revanche, une fréquence plus élevée d'effets secondaires légers et modérés chez les patients sous lithium (61%) par rapport à ceux

recevant la carbamazépine (21%). Ces résultats se superposent en partie à ceux de Denicoff et al.(149) qui font apparaître des arrêts de traitement plus fréquents avec la carbamazépine.

La carbamazépine est contre-indiquée en cas d'antécédents d'allergie à ce produit et aux imipraminiques, de grossesse (en raison du risque tératogène), d'allaitement, de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire), d'antécédent de porphyrie aiguë intermittente, de prescription d'un traitement par IMAO, d'antécédents d'hypoplasie médullaire et de prescription de produits susceptibles d'entraîner une agranulocytose (telle la clozapine) Le glaucome, les troubles prostatiques, l'insuffisance hépatique ou rénale, l'insuffisance cardiaque sont des contre-indications relatives justifiant un bilan spécifique, voire un avis spécialisé. Il en est de même pour les patients qui ont des antécédents hématologiques d'origine iatrogène.

Pour conclure, la prescription de carbamazépine ne se justifie qu'en cas de résistance ou de contre-indication au lithium, plus spécifiquement dans les états mixtes, après avoir éliminé toute contre-indication.

2. Le valpromide

Le valpromide, encore dénommé dipropylacétamide, est commercialisé sous le nom de Dépamide® sous forme de comprimés à 300 mg. Il est rapidement transformé dans l'organisme en acide valproïque (Dépakine®). Sa demi-vie est brève et son métabolite actif, l'acide valproïque (ou valproate) a une demi-vie comprise entre 10 et 20 heures. Ce produit a obtenu son AMM comme thérapeutique proposée dans la prévention des rechutes maniaque-dépressives chez des patients présentant une contre-indication à la lithiothérapie, et le traitement des états d'agressivité d'origines diverses.

Les données concernant ce produit sont anciennes ; les principaux travaux ont été réalisés par des équipes françaises, concluant à une efficacité comparable à celle du lithium pour des posologies comprises entre 600 et 1800 mg. Dans presque tous les cas rapportés par ces études, des antidépresseurs ou des neuroleptiques étaient associés au valpromide(36, 137).

Les antécédents personnels et familiaux d'hépatite sévère notamment médicamenteuse, la porphyrie hépatique, les hépatites aiguës ou chroniques, sont des contre-indications absolues au traitement. La grossesse est une contre-indication relative. Comme pour beaucoup d'autres produits pour lesquels les informations sont insuffisantes, le rapport bénéfice/risque doit être discuté. Du point de vue de certaines équipes, le faible niveau de preuve d'efficacité de cette thérapeutique devrait faire privilégier son arrêt chez une femme enceinte ou en cas de décision de grossesse(137).

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont la sédation, l'hypotonie et, en cas de surdosage, une obnubilation de la conscience. De telles manifestations surviennent préférentiellement lors d'une association à d'autres psychotropes.

3. Acide valproïque, valproate ou divalproex

L'acide valproïque commercialisé sous la forme de Dépakine® ou Dépakine chrono® est utilisé en France dans les états maniaques et dans la prévention des troubles bipolaires sans avoir d'AMM pour ces indications. A ce jour, il est seulement indiqué dans l'épilepsie.

Le divalproex (commercialisé sous le nom de Depakote®) est utilisé depuis longtemps aux Etats-Unis comme traitement curatif des états maniaques. Ce médicament est arrivé récemment en France et n'a reçu d'AMM que pour cette indication, mais non pour la prévention des rechutes maniaco-dépressives. Les recommandations pour ces produits sont proposées à titre d'information pour la prophylaxie des rechutes des troubles bipolaires. L'utilisation de ces molécules dans la prévention des troubles bipolaires s'explique par le fait qu'elles seraient mieux tolérées cliniquement que le valpromide(150).

De nombreux travaux, principalement anglo-saxons sur le valproate, lui reconnaissent une efficacité en monothérapie ou en association avec les sels de lithium ou la carbamazépine dans certains types de troubles maniaques et d'évolutions bipolaires. Le divalproex serait préférentiellement indiqué chez des patients maniacodépressifs bipolaires qui n'ont pas été améliorés par les sels de lithium ou la carbamazépine, ou qui n'ont pas toléré ces thérapeutiques, ainsi que chez les sujets qui présentent des

symptômes maniaques résiduels ou des états hyperthymiques, ou cyclothymiques, ou des cycles rapides, des manies dysphoriques, ou des hypomanies secondaires ou associées à des troubles neurologiques, ou des syndromes organiques cérébraux(151-153).

Alors que l'efficacité antimaniaque est clairement établie, il n'en est pas de même de l'effet prophylactique pour lequel la plupart des études ont été effectuées en ouvert ou sur de petits nombres de malades. A ce jour, les résultats des études contrôlées dans la prévention des épisodes maniaco-dépressifs ne sont pas concluants(154). La dernière étude randomisée en double aveugle de Bowden(37) sur la comparaison divalproex, lithium, placebo conclut à une légère supériorité du divalproex sur la récurrence des épisodes thymique. Cette différence n'est pas significative, de plus, il ne fait pas la distinction entre les bipolaires typiques et atypiques. Néanmoins, l'efficacité dans les troubles à cycles rapides et en cas de résistance à la lithiothérapie est reconnue et retenue par les différents textes anglo-saxons.

On peut souligner l'intérêt de l'association valproate et carbamazépine dans les formes résistantes(137). Il convient néanmoins de rappeler que les informations qui figurent dans les mentions légales font apparaître un risque de toxicité lors de l'association carbamazépine-valproate.

II. LES NOUVEAUX ANTICONVULSIVANTS : VOIE DE RECHERCHE DE NOUVEAUX THYMOREGULATEURS.

1. La lamotrigine

La lamotrigine (Lamictal®) est un anticonvulsivant de nouvelle génération, au rang des thymorégulateurs outsiders. Plusieurs publications concluent à une efficacité dans les cycles rapides qui avaient résisté aux sels de lithium, au valproate, à la carbamazépine, en monothérapie ou en association(155,156). Des études ouvertes ont suggéré une action bimodale tant sur les épisodes dépressifs que maniaques, de la lamotrigine dans les troubles de l'humeur(155, 156).

Des études contrôlées ont été réalisées : une étude prospective multicentrique contrôlée randomisée en double insu impliquant 196 patients satisfaisants aux critères de dépression majeure dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I ont été répartis en trois groupes (placebo, lamotrigine 50 mg/j, lamotrigine 200 mg/j). Cette étude a montré(157) une efficacité de la lamotrigine sur plusieurs index de dépression avec une différence significative aux doses de 50 et 200 mg par rapport au groupe placebo, mais avec des meilleurs résultats à 200 mg. Une autre étude contrôlée comparant la lamotrigine, et la gabapentine versus placebo montre une efficacité de la lamotrigine sur les troubles bipolaires résistants en phase dépressive et chez les unipolaires(158). Une autre étude contrôlée, sur des effectifs restreints, laisse entrevoir un effet antimaniaque pour la lamotrigine(159). Ces résultats incitent à poursuivre les investigations.

Cependant, c'est l'effet antidépresseur de la lamotrigine qui est le plus souvent constaté dans les différentes études, et l'action thérapeutique serait plus franche dans les troubles bipolaires de type II en phase dépressive(150).

L'action proprement thymorégulatrice a été suggérée par une étude non contrôlée sur un très faible effectif de patients à cycles rapides(160). Les doses thérapeutiques utilisées en moyenne dans les différentes études sont de 150 mg.

Des effets indésirables, en particulier cutanés, ont été décrits surtout en cas de coprescription avec d'autres anticomitiaux dont le valproate : syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité et œdème de Quincke. Les autres effets indésirables plus couramment constatés sont : vertiges, céphalées et troubles de l'équilibre(156). Cependant, si les propriétés antidépresseives et antimaniaques de la lamotrigine venaient à être confirmées, celle-ci serait par extrapolation un candidat thymorégulateur intéressant. Sa prescription reste rare, et ne doit s'envisager qu'en milieu spécialisé, cette molécule vient en troisième position après la carbamazépine et la valproate, elle n'est utilisée qu'en cas de résistance aux autres traitements(161).

D'autres études randomisées en double aveugle, portant sur l'effet prophylactique sans association à d'autres psychotropes, doivent être effectuées et les risques de troubles cutanés davantage documentés.

2. La gabapentine

La gabapentine (Neurontin®) est un autre anticonvulsivant de nouvelle génération. Plusieurs observations(162) font apparaître une efficacité antimaniaque à une posologie comprise entre 900 et 1800 mg/j . Une étude ouverte (163) portant sur 9 patients bipolaires suggère une efficacité antimaniaque. Une autre étude ouverte portant sur 19 patients bipolaires en rémission partielle serait en faveur d'une action thymorégulatrice de la gabapentine(137). Quelques rares études contrôlées ne sont pas concluantes : elles n'ont pas démontré d'efficacité dans la prévention des troubles bipolaires(158, 164). On ne peut que le regretter. En effet, sans effet inducteur hépatique, cette molécule apparaît mieux tolérée que les autres anticonvulsivants et peut être associée au valproate et à la carbamazépine. Elle ne justifie ni contrôle des taux plasmatiques, ni surveillance de la formule sanguine ou du bilan hépatique.

3. Le topiramate

Le topiramate (Epitomax®) est un anticonvulsivant qui a déjà été étudié pour des indications multiples et variées. Il aurait une efficacité dans la migraine, la boulimie, l'obésité, le stress post-traumatique, et la prévention des troubles bipolaires et schizo-affectifs. Les études ouvertes réalisées sur la prévention des troubles bipolaires se font avec le topiramate prescrit en association avec d'autres traitements psychotropes. On retrouverait en association avec les autres traitements psychotropes une meilleure efficacité sur la manie, les états mixtes et les cycles rapides chez les bipolaires de type I (doses comprises entre 100 et 300 mg). La réponse clinique (de l'association topiramate et neuroleptiques) serait évaluée entre 50 et 60% dans les phases maniaques résistantes, et entre 40 et 60% (topiramate plus antidépresseurs) dans les phases dépressives résistantes(165). Une étude contrôlée randomisée en double aveugle versus placebo portant sur les bipolaires de type I en phase maniaque montre une différence significative uniquement pour une dose élevée de 512 mg/ jour(166). Par contre, les effets secondaires sont fréquents même à des doses plus basses. Le plus fréquent est la perte de poids qui peut être importante, on retrouve aussi des nausées, une anorexie, des paresthésies transitoires, une sédation, des troubles de l'attention.

L'emploi de cette molécule sera sans doute limité par le fait que des troubles psychotiques transitoires avec passage à l'acte suicidaire ont été notés chez des épileptiques aux antécédents psychiatriques.

4. Le clonazépam

Les premiers travaux attribuant des propriétés antimaniaques au clonazépam (Rivotril®) demandent à être confirmés(167). L'effet sédatif et le risque de dépendance et d'accoutumance sont des arguments contre l'utilisation de cette molécule dans un but prophylactique. L'effet prophylactique n'a jamais été démontré, sauf en association avec la lithiothérapie(168).

III. LES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES : clozapine, olanzapine, risperidone

Indiqués pour certains auteurs dans le traitement des états maniaques en association ou non avec les sels de lithium, leur prescription pourrait se justifier dans le traitement de maintenance des troubles bipolaires. Les antipsychotiques atypiques ont l'avantage d'être mieux tolérés que les anciens neuroleptiques sur le plan clinique, et provoquent moins d'effets secondaires. De plus, ils sont hétérogènes du point de vue neuropharmacologique, et des différences d'action thymorégulatrice ont été soulevées(169). La molécule la plus étudiée et pour laquelle nous avons le plus de recul est la clozapine. Plusieurs publications (études ouvertes et case reports) soulignent l'intérêt de la clozapine(170), de l'olanzapine et de la risperidone(167) dans les cycles rapides, en monothérapie ou en association aux sels de lithium ou au valproate(171). On retrouverait les mêmes propriétés thymorégulatrices pour la clozapine que pour l'olanzapine, à savoir une action préférentiellement antimaniaque, alors que pour la risperidone, les propriétés antidépressives lui seraient plus spécifiques(172). Des études contrôlées sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de ces nouveaux antipsychotiques dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires.

IV. LES INHIBITEURS CALCIQUES

Le vérapamil a fait l'objet de plusieurs études contrôlées dont les résultats s'avèrent décevants. Les premiers résultats positifs dans la manie sur 7 patients(173), ont été invalidés par 3 études négatives, 2 contre lithium(174, 175), et la dernière contre placebo sur 32 patients(176). Pour les épisodes dépressifs, une étude contrôlée contre amitriptyline et placebo a également montré que le vérapamil n'était pas plus efficace que le placebo et était inférieur à l'amitriptyline(177). Une seule étude a évalué l'efficacité préventive du vérapamil pour conclure à une efficacité prophylactique semblable à celle du lithium ; ce travail mériterait d'être répliqué du fait des résultats négatifs précités(178). En revanche, quelques observations en ouvert tendent à montrer que l'association vérapamil-lithium aurait chez certains patients des qualités prophylactiques supérieures à chacun des deux produits séparément. Les espoirs se portent également sur la nimodipine avec des résultats préliminaires positifs à confirmer sur un échantillon suffisamment important et représentatif de troubles bipolaires. Là aussi, on retrouverait une plus grande efficacité de la nimodipine en association avec le lithium. Cependant, ces études ne peuvent se réaliser sur le long terme en raison de la survenue fréquente d'effets indésirables (toxicité cardiaque ou neurologique) lorsque inhibiteurs calciques et lithium sont associés (179, 180). Les inhibiteurs calciques seraient un traitement alternatif en cas d'intolérance aux autres traitements thymorégulateurs.

V. LE BUPROPION

Le bupropion est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Cet antidépresseur a eu une AMM en 2001 en France, dans l'indication du sevrage tabagique. Le bupropion aurait comme particularité d'éviter les virages maniaques, voire (fait étonnant pour un antidépresseur) de prévenir les rechutes maniaques. Dans une étude qualifiée d'ouverte, Wright et al.(181) trouvent que le bupropion seul, ou en association avec de faibles doses de neuroleptiques, est efficace dans le traitement des accès maniaques chez des patients bipolaires ou souffrant de troubles schizoaffectifs. Othmer et al.(182) rapportent le résultat d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo portant sur des

patients bipolaires ne répondant pas bien au lithium ou ayant des effets secondaires. Aux doses de 450 à 700 mg/jour, le bupropion serait 4 fois plus efficace que le placebo sur la prévention des rechutes maniaques. Certains auteurs confirment que cette molécule comporte peu de risque de virage maniaque, cependant ces données sont controversées(183). Des accidents neurologiques (acouphènes, troubles visuels, hallucinations visuelles et auditives) ont été relevés surtout en association avec d'autres psychotropes, ce qui explique sans doute la difficulté de l'utiliser au long cours.

Ces alternatives potentielles aux thymorégulateurs classiques restent du domaine expérimental. Pour l'heure, en pratique clinique, elles ne se conçoivent qu'en milieu spécialisé et pour les patients les plus difficiles, après une résistance ou des contre-indications aux traitements thymorégulateurs conventionnels.

VI. ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE D'ENTRETIEN

L'électroconvulsivothérapie est un traitement établi à la fois pour les épisodes dépressifs et maniaques. C'est donc un candidat « naturel » au statut de thymorégulateur, mais les contraintes de son usage (hospitalisation, troubles mnésiques...) en limitent fortement la diffusion. Cependant, de nombreuses séries de cas suggèrent que les patients aux rechutes rapides et/ou fréquentes et/ou résistantes au traitement pharmacologique bénéficient d'un tel traitement(184, 185). La fréquence des séances est progressivement espacée d'une semaine à 1 mois en fonction de la stabilité clinique. Au-delà de 10 semaines, 80% des patients rechutent, d'où l'importance d'une bonne alliance thérapeutique pour favoriser l'observance(184). En l'absence de données définitives, la possibilité de troubles mnésiques au long cours (en particulier de la mémoire autobiographique) doit être envisagée avec le patient et son entourage avant toute décision(185).

VII. APPROCHE PSYCHOTHERAPEUTIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES :

Une conception purement biologique des troubles bipolaires a longtemps freiné le développement des approches psychosociales dans ce domaine. Depuis Kraepelin, la psychose maniaco-dépressive était considérée comme l'entité « endogène » par

excellence, insensible aux facteurs psychologiques et de fait peu accessible à des traitements non biologiques. Or, de nombreuses études ont infirmé cette « imperméabilité » psychologique du trouble bipolaire(186). S'il est difficile de se prononcer actuellement sur les facteurs psychologiques et environnementaux d'une vulnérabilité préalable au trouble, l'irruption d'une telle affection n'est pas sans conséquences sur la vie du sujet et de sa famille. De nombreux travaux montrent que les facteurs psychosociaux (événements de vie, entente conjugale, émotion exprimée, soutien social) sont statistiquement fortement associés à la survenue de récurrences, y compris chez les sujets observant un traitement thymorégulateur pharmacologique. De fait, on observe depuis une quinzaine d'années le développement de psychothérapies spécifiques qui vont d'ateliers psychoéducatifs sur la maladie bipolaire à l'intention des patients et de leur famille, à des psychothérapies de type cognitif ou familial, le plus souvent en groupe(137). Ces psychothérapies n'ont pas pour ambition de guérir le trouble mais plutôt de renforcer les traitements thymorégulateurs et de prévenir les conséquences psychosociales. Les différentes méthodes proposées ont pour points communs de fournir une éducation sur la nature de l'affection et de ses traitements, d'apprendre à gérer son traitement, à prendre conscience et à repérer les situations à risque et les signes précurseurs de rechutes, d'améliorer la communication au sein de la famille. Cette approche reste à valider par des études contrôlées encore exceptionnelles.

CONCLUSION

En France, cela fait plus de trente ans que le lithium est utilisé comme normothymique dans les troubles de l'humeur. Ce traitement reste actuellement le thymorégulateur de première intention dans la prophylaxie des récurrences bipolaires, et plus spécifiquement dans les troubles bipolaires de type I.

L'efficacité du lithium n'est plus à démontrer, et son action préventive du risque suicidaire semble acquise. Cependant, certains patients, malgré l'efficacité de cette thérapeutique, doivent l'interrompre devant l'apparition de troubles somatiques qui semblent, dans certains cas, directement liés à sa prescription au long cours.

A travers cinq observations cliniques, nous avons illustré différentes situations (pathologies rénales, hyperparathyroïdie, hypothyroïdie, cardiopathies) pour lesquelles l'interruption du traitement peut être nécessaire. En pratique, il semblerait que la décision d'interrompre le lithium soit prise trop rapidement lorsque ces complications somatiques apparaissent.

Un des buts de ce travail est, à la lumière des différentes études qui font référence, de proposer un arbre décisionnel, et d'évaluer quand l'arrêt se justifie. L'interruption du traitement ne se décide qu'au cas par cas, en étroite collaboration avec les spécialités concernées, après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de cette thérapeutique, sans minimiser le préjudice, voire le risque vital, inhérent à l'intensification des troubles de l'humeur après l'arrêt du lithium. Dans tous les cas, les risques encourus à l'arrêt du lithium montrent que la décision d'arrêter le traitement doit être suffisamment réfléchie et argumentée. Par exemple, devant une grossesse il n'est pas contre-indiqué de continuer le lithium si le risque de rechutes semble élevé. Schématiquement, le lithium devrait être arrêté uniquement devant une insuffisance rénale évolutive, devant des troubles endocriniens persistants et invalidants malgré les traitements proposés, et devant une insuffisance cardiaque congestive.

En effet, l'arrêt de cette thérapeutique s'accompagne d'un risque accru de rechutes, de récurrences, voire même d'un effet rebond. Les récurrences maniaques sont plus fréquentes que les récurrences dépressives, les cycles semblent s'accélérer. L'interruption du traitement s'efforcera donc toujours d'être progressive, idéalement sur deux à quatre semaines, pour minimiser les risques de récurrences qui semblent plus fréquentes en cas d'arrêt brutal.

Pour éviter l'apparition de complications somatiques secondaires à la lithiothérapie, il semble que le bilan pré-thérapeutique et les examens biologiques à pratiquer pour la surveillance du traitement institué ne correspondent guère à la RMO proposée par l'ANAES.

En effet, tout patient présentant des antécédents rénaux (pyélonéphrites, coliques néphrétiques...) devrait pratiquer une clairance de la créatinine et non un simple dosage de la créatinine. L'augmentation de la créatininémie n'étant pas forcément synonyme d'insuffisance rénale, c'est ce seul examen qui permettra d'assurer une surveillance adéquate de la fonction rénale chez ces patients, à partir de la mesure de référence précédant la mise sous lithium.

Un dosage de référence de la calcémie doit être réalisé chez tous les patients qui vont recevoir du lithium. Ultérieurement, l'apparition de récurrences thymiques impose de doser la calcémie pour rechercher l'existence d'une hyperparathyroïdie et la traiter si besoin.

En cas d'antécédents familiaux endocriniens, il faut rechercher les anticorps antithyroïdiens avant la mise sous traitement. La pratique d'un dosage de TSH devant toute rechute thymique, à la recherche d'une hypothyroïdie, doit être systématique.

Un ECG doit être proposé aux personnes âgées, et à celles qui présentent des antécédents cardiaques. La recherche d'une lithiémie efficace la plus basse possible, l'éviction de facteurs favorisant les surdosages, l'éducation du patient face à sa maladie, sont autant de précautions qui peuvent éviter d'avoir à faire le choix difficile d'arrêter le traitement.

Lorsque l'arrêt du lithium semble être la seule issue, il faut trouver une alternative thérapeutique. Or, après 30 ans d'utilisation du lithium dans les troubles bipolaires de type I, aucune autre molécule ne s'est avérée être aussi efficace. La carbamazépine et le valproate de sodium demeurent cependant les thymorégulateurs les plus prescrits en cas

de contre-indication au lithium. La Lamotrigine obtient des résultats qui semblent prometteurs. Différentes voies de recherche se dirigent vers l'usage d'autres nouveaux anticonvulsivants et les inhibiteurs calciques, mais leur prescription ne se fait qu'en milieu spécialisé et leur usage en tant que thymorégulateurs n'est pas validé, voire controversé.

Le problème le plus urgent actuellement est de comparer de manière juste et équilibrée l'efficacité prophylactique de ces nouvelles substances avec celle du lithium. La santé, et parfois la vie, de beaucoup de patients maniaco-dépressifs dépendent du fait qu'à chaque instant ils reçoivent la meilleure substance prophylactique possible pour la situation clinique, tant psychiatrique que physique, qui leur est propre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cade JF. John Frederick Joseph Cade: family memories on the occasion of the 50th anniversary of his discovery of the use of lithium in mania. 1949. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33:615-8 and 4 pages following.
2. Schou M. Lithium treatment at 52. *J Affect Disord* 2001; 67:21-32.
3. Schou M. [50 years lithium treatment]. *Encephale* 2000; 26:1-6.
4. Schou M, Amdisen A, Trap-Jensen J. Lithium poisoning. *Am J Psychiatry* 1968; 125:520-7.
5. Schou M, Amdisen A, Trap-Jensen J. [Severe lithium poisoning. Report on 8 cases]. *Nord Med* 1967; 77:831-7.
6. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970; 2:326-30.
7. Coppen A, Noguera R, Bailey J, et al. Prophylactic lithium in affective disorders. Controlled trial. *Lancet* 1971; 2:275-9.
8. Coppen A, Peet M, Bailey J, et al. Double-blind and open prospective studies on lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1973; 76:501-10.
9. Sechter D. [Status of thymoleptics in the treatment of bipolar disorders]. *Encephale* 1996; 22:65-8.
10. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 1994; 31:281-94.
11. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1-36.
12. Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M, Woynshville MJ. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:24S-31S.
13. Guay DR. The emerging role of valproate in bipolar disorder and other psychiatric disorders. *Pharmacotherapy* 1995; 15:631-47.
14. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G, Silvetti F, Tohen M. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:405-14.
15. Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry* 1996; 39:896-9.
16. Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ. Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 836:339-51.
17. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM, Jr. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Am J Psychiatry* 1974; 131:198-203.
18. Barraclough B, Bunch J, Nelson B, Sainsbury P. A hundred cases of suicide: clinical aspects. *Br J Psychiatry* 1974; 125:355-73.
19. Nilsson A. Mortality in recurrent mood disorders during periods on and off lithium. A complete population study in 362 patients. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28:8-13.
20. Norton B, Whalley LJ. Mortality of a lithium-treated population. *Br J Psychiatry* 1984; 145:277-82.

21. Bourgeois ML, Verdoux H. [Suicidal risk in bipolar disorders]. *Encephale* 1997; 23 Spec No 1:35-41.
22. Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, Suppes T, Tohen M. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:448-55.
23. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tondo L, Tohen M. Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. *Harv Rev Psychiatry* 1993; 1:131-44.
24. Baldessarini RJ, Suppes T, Tondo L. Lithium Withdrawal in Bipolar Disorder: Implications for Clinical Practice and Experimental Therapeutics Research. *Am J Ther* 1996; 3:492-496.
25. Manji HK, Potter WZ, Lenox RH. Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:531-43.
26. Baldessarini RJ, Tondo L, Faedda GL, Suppes TR, Floris G, Rudas N. Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:441-8.
27. Thies-Flechner K, Muller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W. Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:103-7.
28. Schou M. Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews. *Suicide Life Threat Behav* 2000; 30:289-93.
29. Gourine AV, Gonon AT, Pernow J. Involvement of nitric oxide in cardioprotective effect of endothelin receptor antagonist during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H1105-12.
30. Guscott R, Taylor L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency. *Br J Psychiatry* 1994; 164:741-6.
31. Grof P. Designing long-term clinical trials in affective disorders. *J Affect Disord* 1994; 30:243-55.
32. Angst J, Weis P, Grof P, Baastrup PC, Schou M. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 116:604-14.
33. Moncrieff J. Lithium revisited. A re-examination of the placebo-controlled trials of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* 1995; 167:569-73; discussion 573-4.
34. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Squillace KM. Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1602-4.
35. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:455-60.
36. Lambert PA, Venaud G. [Use of valpromide in psychiatric therapeutics]. *Encephale* 1987; 13:367-73.
37. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:481-9.
38. Schou M. [Long-term treatment with lithium and renal function. A review and reappraisal]. *Encephale* 1989; 15:437-42.
39. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977; 12:205-13.

40. Schreiner A, Waldherr R, Rohmeiss P, Hewer W. Focal segmental glomerulosclerosis and lithium treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157:834.
41. Coppen A, Bishop ME, Bailey JE, Cattell WR, Price RG. Renal function in lithium and non-lithium treated patients with affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62:343-55.
42. Hullin RP, Coley VP, Birch NJ, Thomas TH, Morgan DB. Renal function after long-term treatment with lithium. *Br Med J* 1979; 1:1457-9.
43. Khandelwal SK, Chugh KS, Sakhuja V, Khare CB, Murthy RS. Renal function in long term lithium prophylaxis. *Indian J Med Res* 1983; 77:107-11.
44. Vestergaard P, Amdisen A. Lithium treatment and kidney function. A follow-up study of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63:333-45.
45. Vestergaard P, Amdisen A, Hansen HE, Schou M. Lithium treatment and kidney function. A survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1979; 60:504-20.
46. Amsterdam JD, Jorkasky D, Potter L, Cox M. A prospective study of lithium-induced nephropathy: preliminary results. *Psychopharmacol Bull* 1985; 21:81-4.
47. Grof P, MacCrimmon DJ, Smith EK, et al. Long-term lithium treatment and the kidney. Interim report on fifty patients. *Can J Psychiatry* 1980; 25:535-44.
48. Jensen SB, Rickers H. Glomerular filtration rate during lithium therapy. A longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70:235-8.
49. Schou M, Vestergaard P. Prospective studies on a lithium cohort. 2. Renal function. Water and electrolyte metabolism. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:427-33.
50. Smigan L, Bucht G, von Knorring L, Perris C, Wahlin A. Long-term lithium treatment and renal functions. A prospective study. *Neuropsychobiology* 1984; 11:33-8.
51. Vaamonde CA, Milian NE, Magrinat GS, Perez GO, Oster JR. Longitudinal evaluation of glomerular filtration rate during long-term lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1986; 7:213-6.
52. DePaulo JR, Jr., Correa EI, Sapir DG. Renal function and lithium: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 1986; 143:892-5.
53. Johnson GF, Hunt GE, Duggin GG, Horvath JS, Tiller DJ. Renal function and lithium treatment: initial and follow-up tests in manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1984; 6:249-63.
54. Schou M. Effects of long-term lithium treatment on kidney function: an overview. *J Psychiatr Res* 1988; 22:287-96.
55. Bendz H. Kidney function in a selected lithium population. A prospective, controlled, lithium-withdrawal study. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72:451-63.
56. Schou M, Hansen HE, Thomsen K, Vestergaard P. Lithium treatment in Aarhus. 2. Risk of renal failure and of intoxication. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22:101-3.
57. Stancer HC, Forbath N. Hyperparathyroidism, hypothyroidism, and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med* 1989; 149:1042-5.
58. Christensen EM, Aggernaes H. Prospective study of EDTA clearance among patients in long-term lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:302-3.
59. Hetmar O, Povlsen UJ, Ladefoged J, Bolwig TG. Lithium: long-term effects on the kidney. A prospective follow-up study ten years after kidney biopsy. *Br J Psychiatry* 1991; 158:53-8.

60. Kallner G, Petterson U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91:48-51.
61. Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry* 2001; 16:199-206.
62. Hestbech J, Aurell M. Lithium-induced uraemia. *Lancet* 1979; 1:212-3.
63. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, 3rd, Iyengar J, Kimura Y, Das DK. Reduction of infarct size by systemic amino acid supplementation during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:855-9.
64. Chugh S, Yager H. End-stage renal disease after treatment with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:495-7.
65. Gitlin MJ. Lithium-induced renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:276-9.
66. Alexander F, Martin J. Nephrotic syndrome associated with lithium therapy. *Clin Nephrol* 1981; 15:267-71.
67. Singer L, Imbs JL, Singer P, Danion JM. [Favorable course of a nephrotic syndrome despite the continuation of lithium therapy]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1979; 137:584-9.
68. Richman AV, Masco HL, Rifkin SI, Acharya MK. Minimal-change disease and the nephrotic syndrome associated with lithium therapy. *Ann Intern Med* 1980; 92:70-2.
69. Sakarcan A, Thomas DB, O'Reilly KP, Richards RW. Lithium-induced nephrotic syndrome in a young pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:290-2.
70. Herrero Mendoza MD, Caramelo C, Bellver Alvarez TM, Lopez Cubero L. [Nephrotic syndrome and lithium therapy]. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:758-9.
71. Hansen HE, Pedersen EB, Orskov H, Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Plasma arginine-vasopressin, renal-concentrating ability and lithium excretion in a group of patients on long-term lithium treatment. *Nephron* 1982; 32:125-30.
72. Swaminathan R. Hyperosmolar coma and lithium-induced diabetes insipidus. *Lancet* 1995; 346:1429.
73. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scott Med J* 1997; 42:16-7.
74. Hatori N, Segawa D, Hinokiyama K, et al. Effects of ischemic preconditioning and synchronized coronary venous retroperfusion in an off-pump coronary artery bypass grafting model. *Artif Organs* 2001; 25:47-52.
75. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2:331-2.
76. Pieri-Balandraud N, Hugueny P, Henry JF, Tournebise H, Dupont C. [Hyperparathyroidism induced by lithium. A new case]. *Rev Med Interne* 2001; 22:460-4.
77. Christiansen C, Baastrup PC, Lindgreen P, Transbol I. Endocrine effects of lithium: II. 'Primary' hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 88:528-34.
78. Mallette LE, Eichhorn E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986; 146:770-6.
79. Brochier T, Adnet-Kessous J, Barillot M, Pascalis JG. [Hyperparathyroidism with lithium]. *Encephale* 1994; 20:339-49.

80. Carroll SM, White FC, Roth DM, Bloor CM. Heparin accelerates coronary collateral development in a porcine model of coronary artery occlusion. *Circulation* 1993; 88:198-207.
81. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:227-33.
82. MacGregor GA. Hyperthyroidism and a parathyroid adenoma complicating lithium treatment. *Lancet* 1977; 2:1129-30.
83. Baglin A, Junien C, Prinseau J. [Primary hyperparathyroidism. Mechanisms of hypercalcemia]. *Presse Med* 1991; 20:701-5.
84. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:594-8.
85. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:249-55.
86. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Investig* 1993; 71:367-71.
87. Haggerty JJ, Jr., Garbutt JC, Evans DL, et al. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20:193-208.
88. Haggerty JJ, Jr., Evans DL, Golden RN, Pedersen CA, Simon JS, Nemeroff CB. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 1990; 27:51-60.
89. Haggerty JJ, Jr., Prange AJ, Jr. Borderline hypothyroidism and depression. *Annu Rev Med* 1995; 46:37-46.
90. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:427-32.
91. Haggerty JJ, Jr., Stern RA, Mason GA, Marquardt M, Prange AJ, Jr. Subclinical hypothyroidism: recognition, significance, management. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 Suppl 1 Pt A:386A.
92. Tilkian AG, Schroeder JS, Kao JJ, Hultgren HN. The cardiovascular effects of lithium in man. A review of the literature. *Am J Med* 1976; 61:665-70.
93. Middelhoff HD, Paschen K. [Effects of lithium on the ecg]. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974; 7:254-64.
94. Mitchell JE, Mackenzie TB. Cardiac effects of lithium therapy in man: a review. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:47-51.
95. Garcia-Dorado D, Theroux P, Fernandez-Aviles F, Elizaga J, Solares J, Galinanes M. Diltiazem and progression of myocardial ischemic damage during coronary artery occlusion and reperfusion in porcine hearts. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:906-11.
96. Ragheb M. Drug interactions in psychiatric practice. *Int Pharmacopsychiatry* 1981; 16:92-118.
97. Ragheb M. The clinical significance of lithium-nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:350-4.
98. Jones MT, Stoner SC. Increased lithium concentrations reported in patients treated with sulindac. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:527-8.
99. Rosenqvist M, Bergfeldt L, Aili H, Mathe AA. Sinus node dysfunction during long-term lithium treatment. *Br Heart J* 1993; 70:371-5.

100. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:410-3.
101. Goldfield MD, Weinstein MR. Lithium carbonate in obstetrics: guidelines for clinical use. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:15-22.
102. Weinstein MR. The international register of lithium babies. *Drug Inf J* 1976; 10:94-100.
103. Kallen B, Tandberg A. Lithium and pregnancy. A cohort study on manic-depressive women. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68:134-9.
104. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339:530-3.
105. Sipek A. Lithium and Ebstein's anomaly. *Cor Vasa* 1989; 31:149-56.
106. Zalstein E, Koren G, Einarson T, Freedom RM. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990; 65:817-8.
107. Ackerman DL, Jefferson JW, Greist JH, Baudhuin MG, Vukovich J. The Lithium Index: an innovative approach to consultation by computer. *Am J Psychiatry* 1984; 141:415-7.
108. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157:179-84.
109. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Jama* 1994; 271:146-50.
110. Grund F, Sommerschild HT, Kirkeboen KA, Ilebekk A. Preconditioning with ischaemia reduces both myocardial oxygen consumption and infarct size in a graded pattern. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:3067-79.
111. Feindel CM, Sandhu R, Cruz J, Wilson GJ. Effect of delay in retroperfusion therapy on infarct size reduction. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1120-5.
112. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1082-8.
113. Feuerstein GZ, Ruffolo RR, Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl F:38-42.
114. Schou M. Is there a lithium withdrawal syndrome? An examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 1993; 163:514-8.
115. Fiedler VB. Failure of nafazatrom to reduce infarct size and arrhythmias in a porcine model of acute coronary occlusion. *Eur J Pharmacol* 1985; 114:189-95.
116. Mander AJ. Is there a lithium withdrawal syndrome? *Br J Psychiatry* 1986; 149:498-501.
117. Thalayasingam S, Yates P, Markar H. Is there a lithium withdrawal syndrome? *Br J Psychiatry* 1994; 164:417-8.
118. Ahluwalia P, Singhal RL. Comparison of the changes in central catecholamine systems following short- and long-term lithium treatment and the consequences of lithium withdrawal. *Neuropsychobiology* 1984; 12:217-23.
119. Goodnick PJ, Arora RC, Jackman H, Meltzer HY. Neurochemical changes during discontinuation of lithium prophylaxis. II. Alterations in platelet serotonin function. *Biol Psychiatry* 1984; 19:891-8.
120. Wilkinson DG. Difficulty in stopping lithium prophylaxis? *Br Med J* 1979; 1:235-6.

121. Yuce M. Difficulty in stopping lithium prophylaxis? *Br Med J* 1979; 1:1020.
122. Klein HE, Broucek B, Greil W. Lithium withdrawal triggers psychotic states. *Br J Psychiatry* 1981; 139:255-6.
123. King JR, Hullin RP. Withdrawal symptoms from lithium. Four case reports and a questionnaire study. *Br J Psychiatry* 1983; 143:30-5.
124. Christodoulou GN, Lykouras EP. Abrupt lithium discontinuation in manic-depressive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65:310-4.
125. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2:77-84; discussion 111-6.
126. Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ. Lithium discontinuation: uncovering latent bipolar disorder? *Am J Psychiatry* 2001; 158:1337-9.
127. Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikaluskas K. Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1727-9.
128. Terao T, Terao M. Refractoriness induced by lithium discontinuation. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1756.
129. Coppen A, Abou-Saleh MT. Lithium therapy: from clinical trials to practical management. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:754-62.
130. Prien RF, Caffey EM, Jr., Klett CJ. Factors associated with treatment success in lithium carbonate prophylaxis. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31:189-92.
131. Fukuta M, Wakida Y, Iwa T, Uesugi M, Kobayashi T. Role of Na(+)-H+ exchange on reperfusion related myocardial injury and arrhythmias in an open-chest swine model. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:2027-33.
132. Abou-Saleh MT, Coppen A. The efficacy of low-dose lithium: clinical, psychological and biological correlates. *J Psychiatr Res* 1989; 23:157-62.
133. Maj M, Del Vecchio M, Starace F, Pirozzi R, Kemali D. Prediction of affective psychoses response to lithium prophylaxis. The role of socio-demographic, clinical, psychological and biological variables. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69:37-44.
134. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989; 321:1489-93.
135. Fahy S, Lawlor BA. Lithium use in octogenarians. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:1000-3.
136. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16:165-77.
137. Dardennes R, Even C. [Current trends in the therapeutic use of thymic regulators]. *Presse Med* 1998; 27:2157-63.
138. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969; 25:295-330.
139. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1986; 149:191-201.
140. Brambilla P, Barale F, Soares JC. Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4:421-46.
141. Keck PE, Jr., Mendlwicz J, Calabrese JR, et al. A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania. *J Affect Disord* 2000; 59 Suppl 1:S31-S37.

142. Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:490-4.
143. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:114-8.
144. Watkins SE, Callender K, Thomas DR, Tidmarsh SF, Shaw DM. The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br J Psychiatry* 1987; 150:180-2.
145. Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 166:378-81.
146. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000; 42 Suppl 1:2-10.
147. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomised study. *J Affect Disord* 1997; 43:151-61.
148. Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993; 27:138-45.
149. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:470-8.
150. Bowden CL. Novel treatments for bipolar disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:661-71.
151. Jacobsen FM. Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:229-34.
152. McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Hudson JI. Valproate in psychiatric disorders: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 Suppl:23-9.
153. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woyshville MJ. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993; 38:S57-61.
154. Bowden CL. New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:194-9.
155. Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997; 72:145-8.
156. Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:185-9.
157. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:79-88.
158. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:607-14.
159. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 Suppl 4:S119-23.
160. Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:522-7.

161. Zerjav-Lacombe S, Tabarsi E. Lamotrigine: a review of clinical studies in bipolar disorders. *Can J Psychiatry* 2001; 46:328-33.
162. Stanton SP, Keck PE, Jr., McElroy SL. Treatment of acute mania with gabapentin. *Am J Psychiatry* 1997; 154:287.
163. McElroy SL, Soutullo CA, Keck PE, Jr., Kmetz GF. A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9:99-103.
164. Maidment ID. Gabapentin treatment for bipolar disorders. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1264-9.
165. Chengappa KN, Rathore D, Levine J, et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 1999; 1:42-53.
166. Chengappa KN, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:215-32.
167. Dubovsky SL, Buzan RD. Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:224-42; quiz 243-4.
168. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000; Spec No:1-104.
169. Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, et al. Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 1998; 48:91-104.
170. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, Jr., et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:411-4.
171. Hummel B, Dittmann S, Forsthoff A, Matzner N, Amann B, Grunze H. Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. A case series. *Neuropsychobiology* 2002; 45 Suppl 1:37-42.
172. Hilger E, Barnas C. [Atypical antipsychotics in the treatment of bipolar affective disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70:234-42.
173. Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, Murphy J. Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil. *Psychiatry Res* 1986; 18:309-20.
174. Haga Y, Hatori N, Nordlander M, Nordlander R, Sjoquist PO, Ryden L. Coronary venous retroinfusion of felodipine reducing infarct size without affecting regional myocardial blood flow. *Eur Heart J* 1993; 14:1386-93.
175. Walton SA, Berk M, Brook S. Superiority of lithium over verapamil in mania: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:543-6.
176. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1998; 155:972-3.
177. Hoschl C, Kozeny J. Verapamil in affective disorders: a controlled, double-blind study. *Biol Psychiatry* 1989; 25:128-40.
178. Giannini AJ, Taraszewski R, Loiselle RH. Verapamil and lithium in maintenance therapy of manic patients. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:980-2.
179. Brunet G, Cerlich B, Robert P, Dumas S, Souetre E, Darcourt G. Open trial of a calcium antagonist, nimodipine, in acute mania. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13:224-8.

180. Pazzaglia PJ, George MS, Post RM, Rubinow DR, Davis CL. Nimodipine increases CSF somatostatin in affectively ill patients. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13:75-83.
181. Wright G, Galloway L, Kim J, Dalton M, Miller L, Stern W. Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorders: mood stabilizing effects. *J Clin Psychiatry* 1985; 46:22-5.
182. Othmer E, Othmer SC, Stern WC, Van Wyck Fleet J. Long-term efficacy and safety of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:153-6.
183. Fogelson DL, Bystritsky A, Pasnau R. Bupropion in the treatment of bipolar disorders: the same old story? *J Clin Psychiatry* 1992; 53:443-6.
184. Vanelle JM, Loo H, Galinowski A, et al. Maintenance ECT in intractable manic-depressive disorders. *Convuls Ther* 1994; 10:195-205.
185. Rabheru K, Persad E. A review of continuation and maintenance electroconvulsive therapy. *Can J Psychiatry* 1997; 42:476-84.
186. Gonon AT, Wang QD, Shimizu M, Pernow J. The novel non-peptide selective endothelin A receptor antagonist LU 135,252 protects against myocardial ischaemic and reperfusion injury in the pig. *Acta Physiol Scand* 1998; 163:131-7.