

VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

BÉNÉFICES ET RISQUES DE L'UTILISATION DU LITHIUM EN PSYCHIATRIE

ROSSETTI F (1), BAKAY S (1), PIETTE C (1), DEVILLE M (2), CHARLIER C (2), SCANTAMBURLO G (1)

RÉSUMÉ : L'article fournit des recommandations cliniques pour utiliser le lithium de façon efficace et sûre. Nous décrivons les mécanismes d'action du lithium, stabilisateur de l'humeur aux propriétés antisuicidaires et neuroprotectrices. Nous détaillons les effets toxiques du lithium et les outils de toxicologie clinique qui permettent de les prévenir et de les diagnostiquer. Le lithium reste le traitement de référence des troubles bipolaires.

MOTS-CLÉS : *Lithium - Thymorégulateur - Anti-suicidaire - Toxicité - Dosage*

BENEFITS AND RISKS ASSOCIATED TO LITHIUM USE IN PSYCHIATRY

SUMMARY : The goal of the article was to provide some clinical recommendations for a secure use of lithium. We described the mechanism of action of lithium, that acts as a mood stabilizer but also has anti-suicidal and neuroprotective effects. We also described the toxic effects of lithium and the toxicological tools that help to prevent and to treat those effects. We concluded that lithium remains a first choice for the treatment of bipolar disorders.

KEYWORDS : *Lithium - Mood-stabiliser - Anti-suicidal - Toxicity - Monitoring*

INTRODUCTION

Le lithium est employé depuis 60 ans pour le trouble bipolaire. Une réduction de son utilisation a été observée au cours des dernières années. Le long délai d'action du lithium ainsi que le développement de molécules alternatives expliquent partiellement la réduction de son emploi. Par ailleurs, il est parfois perçu comme un « médicament toxique ». Le traitement par lithium peut, en effet, engendrer des effets collatéraux, potentiellement mortels, qui peuvent cependant être prévenus et traités. Contrairement aux autres thymorégulateurs, le lithium exerce d'autres actions : un effet anti-suicidaire, des effets immunomodulateurs et des effets neuroprotecteurs, alliés importants de la prise en charge des troubles bipolaires, caractérisés par un risque suicidaire important et par une neuroinflammation (1-3). Le lithium est présent en petite quantité dans la nature, dans l'eau potable et dans certains aliments, d'où l'impossibilité de breveter ce cation, et son bas coût. Une corrélation entre haut taux de lithium dans l'eau potable et réduction de suicides et crimes violents a été mise en évidence (4), mais d'autres études ne montrent pas de corrélation (5).

VIGNETTE CLINIQUE

La patiente, âgée de 71 ans, souffrant d'un trouble bipolaire, est conduite aux urgences par sa famille lors d'une période de forte chaleur pour l'exploration de propos incohérents et d'une agressivité verbale. La patiente est autonome au domicile et le dernier épisode maniaque remonte à une dizaine d'années. Le traitement est constitué de thymorégulateurs (lithium à la dose quotidienne de 500 mg/jour et acide valproïque) et d'un neuroleptique atypique (quétiapine). Aucun facteur de stress récent n'est rapporté. Les examens psychiatriques et neurologiques révèlent une désorientation temporo-spatiale, un tremblement des extrémités, une polydipsie et des nausées. La biologie met en évidence un surdosage en lithium (lithémie à 1,04 mmol/l; pour l'effet prophylactique, à long cours, une lithémie comprise entre 0,5 et 0,8 mmol/l est efficace et protège des effets toxiques du cation, surtout chez les personnes âgées), une insuffisance rénale et une hyperthyroïdie infraclinique (TSH 0,02 mU/l et T4 libre 17,5 pmol/l, sous traitement par L-thyroxine). Le scanner cérébral, l'électroencéphalogramme et la ponction sont sans particularité. Le syndrome confusionnel est attribué à l'origine iatrogène. L'interruption du lithium est réalisée avec une évolution favorable concernant les symptômes confusionnels, avant de précipiter l'apparition d'une phase maniaque. L'interruption du lithium permet aussi une normalisation de la fonction rénale. La normalisation de la fonction thyroïdienne se réalise grâce à la réduction du traitement par L-thyroxine (patient souffrant d'hypothyroïdie vraisemblablement induite par la thérapie chronique par lithium).

(1) Service de Psychiatrie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU Liège, Belgique.

QUESTIONS POSÉES

1. Quel est l'intérêt du lithium et quels sont ses mécanismes d'action ?
2. Quels sont les risques liés au lithium et les signes d'une intoxication ?
3. Quelles sont les modalités pratiques d'utilisation du lithium ?

RÉPONSES PROPOSÉES

1. QUEL EST L'INTÉRÊT DU LITHIUM ET QUELS SONT SES MÉCANISMES D'ACTION ?

MÉCANISMES D'ACTION

L'effet prophylactique du lithium résulte d'une amélioration des fonctions sérotoninergiques. Une inhibition des récepteurs dopaminergiques est supposée être à la base de son effet anti-maniaque. En effet, le lithium influence la neurotransmission en agissant sur les enzymes inositol monophosphatase et adénylate cyclase : il inhibe la libération de noradrénaline et de dopamine et agit comme agoniste sérotoninergique, en augmentant donc la libération de sérotonine, surtout au niveau du système limbique (6).

Grâce à cette influence sur la neurotransmission de sérotonine, noradrénaline et dopamine, le lithium exerce un effet thymorégulateur (absence ou réduction des récives dépressives, maniaques ou mixtes) et réduit l'agressivité et l'impulsivité. Le lithium est donc une molécule anti-suicidaire (7, 8). Soulignons qu'aucun thymorégulateur n'égale le lithium concernant l'effet anti-suicidaire.

Au cours des dernières années, les études cliniques ont également mis en évidence un troisième mécanisme d'action du lithium : son effet neuroprotecteur. Le traitement au long cours avec lithium induit un effet neuroprotecteur, qui se réalise via l'inhibition de l'enzyme glycogène synthase kinase-3-bêta (GSK3-bêta). Cette enzyme est impliquée dans l'apoptose, le stress oxydatif, l'inflammation, les fonctions des mitochondries, ainsi que dans les processus neuro-dégénératifs qui sont à l'origine des démences. L'inhibition de l'enzyme GSK3-bêta par le lithium produit les effets suivants : une réduction de la phosphorylation de la protéine tau et une réduction de la production d'amyloïde, un support neurotrophique et une réduction du stress oxydatif et de l'état pro-inflammatoire (9). Tous ces effets ont, comme résultat, une amélioration des fonctions cognitives.

Le trouble bipolaire est caractérisé par des troubles cognitifs au cours de son évolution (1). Ces troubles cognitifs sont présents aussi pendant les phases d'euthymie. Ils sont plus accentués chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 (caractérisé par une alternance entre des phases dépressives et au moins une phase maniaque au cours de la vie) par rapport aux patients ayant un trouble bipolaire de type 2 (caractérisé par une alternance entre phases dépressives et phases hypomanes). Ils se manifestent également chez les apparentés de premier degré des patients bipolaires (apparentés ne souffrant pas de trouble bipolaire). Les troubles cognitifs seraient donc intrinsèques au trouble bipolaire plutôt qu'un effet collatéral du traitement par lithium. En effet, la neurodégénérescence existe dans le trouble bipolaire, mais est encore très peu comprise (2).

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

A. Troubles bipolaires

Le lithium représente le traitement de choix pour le trouble bipolaire depuis soixante ans et est universellement accepté comme étant le thymorégulateur à privilégier pour le traitement au long cours de cette pathologie. Plusieurs études ont démontré la supériorité du lithium en monothérapie par rapport aux autres molécules (lamotrigine, acide valproïque, olanzapine, quétiapine). La monothérapie par lithium est supérieure à la monothérapie par carbamazépine pour le trouble bipolaire de type 1, mais la carbamazépine et le lithium ont une efficacité similaire pour le trouble bipolaire de type 2 et pour le trouble bipolaire non spécifié. Ce dernier est un trouble bipolaire qui ne correspond pas aux critères diagnostiques du trouble bipolaire de type 1 ni du trouble bipolaire de type 2 (3).

Le lithium est efficace pour traiter une phase maniaque ou une phase mixte, mais met plus de temps à agir par rapport aux antipsychotiques atypiques (6-10 jours *versus* 2-6 jours), ce qui pourrait expliquer pourquoi ces derniers sont souvent privilégiés par rapport au lithium en phase aiguë. Cependant, le maintien des antipsychotiques après la phase aiguë au lieu d'un «switch» vers le lithium ne se justifie pas, malgré le fait que ce soit fréquemment le cas en pratique clinique.

Le lithium est également efficace pour traiter les phases dépressives au cours du trouble bipolaire, mais l'effet anti-dépresseur se manifeste seulement après 6-8 semaines (10). Cependant, la lamotrigine a montré une efficacité supérieure au lithium pour le traitement d'une décompensation dépressive du trouble bipolaire (11).

B. Autres indications du lithium au-delà des troubles bipolaires

Le lithium a montré une efficacité pour le traitement prophylactique des patients avec dépression unipolaire multi-résistante (12).

Grâce à son effet anti-impulsif, le lithium pourrait être efficace dans le traitement d'autres troubles psychiatriques associés à un haut risque suicidaire, comme le trouble de personnalité borderline. Cependant, malgré son efficacité sur l'impulsivité et l'agressivité, le lithium ne représente pas le premier choix pour cette catégorie de patients, à cause du haut risque d'intoxication médicamenteuse. En effet, l'irrégularité dans le suivi rend difficile un contrôle régulier de la lithémie chez cette catégorie de patients. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) se sont montrés efficaces chez les patients ayant un trouble de personnalité borderline dans la réduction de leur impulsivité (13).

Le lithium n'est pas efficace sur les symptômes principaux de la schizophrénie (14).

2. QUELS SONT LES RISQUES LIÉS AU LITHIUM ET LES SIGNES D'UNE INTOXICATION ?

En raison d'une marge thérapeutique étroite, le lithium présente un risque important de toxicité. Le suivi thérapeutique des patients sous lithium comprend donc un dosage régulier de la lithémie. Les effets toxiques peuvent survenir en aigu ou suite à un traitement chronique par lithium et concernent surtout la fonction rénale et le système endocrinien. Une intoxication au lithium survient chez un patient sur 100 au cours d'une année et représente une condition potentiellement mortelle.

INTOXICATION AIGUË AU LITHIUM

L'intoxication non volontaire au lithium survient classiquement dans un contexte d'infection, avec état fébrile et pertes hydrosodées. Le défaut de concentration des urines observé chez 20-70 % des patients sous lithium est un facteur aggravant, ainsi que l'âge avancé, qui s'associe à une réduction de la filtration glomérulaire.

Les signes digestifs se manifestent rapidement, sous forme de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée. Surviennent ensuite les troubles neurologiques, caractérisés par des tremblements fins des extrémités, une ataxie, une dysarthrie, des myoclonies et une atteinte oculomotrice. Dans un second temps, l'atteinte neurologique peut évoluer vers un état

confusionnel, un tableau d'encéphalopathie, une hypertonie extrapyramidale, et le coma.

Au niveau rénal, cette toxicité aiguë peut se manifester par une polyurie sur perte du pouvoir de concentration des urines et par une insuffisance rénale aiguë sur nécrose tubulaire aiguë. La réversibilité de ces troubles peut être incomplète.

L'atteinte cardiaque se manifeste par des anomalies à l'électrocardiogramme sous forme de sous-décalage du segment ST, inversions de l'onde T et, rarement, des troubles de conduction. La prise en charge thérapeutique d'une intoxication aiguë au lithium dépend du degré de l'atteinte neurologique, de la fonction rénale et de la lithémie résiduelle. En cas d'intoxication mineure, avec fonction rénale préservée, l'arrêt du lithium associé à une réhydratation et à la correction d'éventuels troubles électrolytiques est suffisant.

L'épuration extra-rénale par hémodialyse doit être entreprise lors de troubles neurologiques modérés à sévères ou en cas d'insuffisance rénale associée (15, 16).

INTOXICATION CHRONIQUE AU LITHIUM

Atteintes rénales

Les atteintes rénales chroniques en lien avec la prise prolongée de lithium sont de deux types : le diabète insipide néphrogénique (survenant à moyen terme) et la néphrite tubulo-interstitielle (apparaissant à plus long terme).

Le diabète insipide néphrogénique représente une complication qui peut déjà survenir après quelques semaines de traitement. Le lithium s'accumule dans la cellule principale du tube collecteur par le canal sodique et réduit la réponse du tube collecteur à la vasopressine. Ce mécanisme entraîne une perte d'eau, qui se traduit par une perte du pouvoir de concentration des urines, une polyurie et une hypernatrémie. Même après l'arrêt du lithium, le diabète insipide néphrogénique peut persister pendant plusieurs mois, ou même être irréversible, en raison de l'accumulation intracellulaire de lithium. Cette complication est traitée par diurétiques thiazidiques ou une amiloride.

La néphrite tubulo-interstitielle est le résultat d'une accumulation intracellulaire du lithium via le canal sodique au niveau des tubes collecteurs, qui engendre, suite à l'administration de lithium à long terme, l'apparition d'un infiltrat inflammatoire tubulo-interstitiel, associé à une fibrose et à des kystes. La progression de cette néphrite est lente, avec une baisse progressive de la fonction rénale, mais elle peut conduire à

une insuffisance rénale chronique. La réversibilité de l'atteinte rénale après l'arrêt du lithium dépend du degré de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 ml/min, l'arrêt du lithium ne permet pas une récupération de la fonction rénale et n'empêche pas la progression de la néphropathie (17). En présence d'une détérioration de la fonction rénale, une réduction de la dose de lithium doit être envisagée.

Atteintes endocriniennes

Les troubles endocriniens se manifestent surtout au niveau de la thyroïde et des parathyroïdes. Le lithium s'accumule dans la thyroïde en concentration 3-4 fois plus élevées par rapport aux taux plasmatiques, ce qui engendre une production réduite d'hormones thyroïdiennes. La conséquence la plus commune d'un traitement chronique par lithium est représentée par le développement d'un goître et d'une hypothyroïdie. Très rarement, le traitement par lithium peut induire une hyperthyroïdie, via une réaction autoimmune, ou par effet toxique direct du lithium sur les thyrocytes induisant une thyroïdite.

Le lithium pourrait stimuler la sécrétion de parathormone directement au niveau des cellules parathyroïdiennes et induire ainsi une hypercalcémie, d'où l'importance de contrôler la calcémie au cours du traitement par lithium. L'hypercalcémie peut provoquer des troubles digestifs, engendrer des troubles du rythme cardiaque et dégrader la fonction rénale. Il faut savoir qu'une hypercalcémie peut survenir même en l'absence d'hyperparathyroïdie (dans ce cas, le lithium stimule la libération de parathormone sans engendrer une hyperplasie au niveau des glandes parathyroïdes) (17).

3. QUELLES SONT LES MODALITÉS PRATIQUES D'UTILISATION DU LITHIUM ?

L'utilisation du lithium nécessite une surveillance médicale stricte et des contrôles réguliers de la lithémie (tous les 2 à 3 mois) afin d'éviter toute toxicité par surdosage. La surveillance des principales interactions médicamenteuses pouvant précipiter une majoration ou une diminution de la lithémie est indispensable. Les facteurs pouvant modifier la pharmacocinétique du lithium sont repris dans le **Tableau I**.

LE DOSAGE DU LITHIUM

Le laboratoire permet de réaliser un suivi thérapeutique du lithium et aide à diagnostiquer une intoxication aiguë ou chronique. Le lithium peut être dosé dans plusieurs matrices biologiques.

Tableau I. Principales interactions médicamenteuses susceptibles de modifier la lithémie.

Diminution de la lithémie	Majoration de la lithémie
Grossesse	Âge avancé
Obésité, repos	Fièvre, déshydratation, régime désodé, diarrhée, vomissements, exercice physique
Théophylline	Anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticoïdes
Mannitol	Diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion
	Cyclines

Sérum/Plasma

La lithémie, c'est à dire la concentration plasmatique du lithium permet de mettre en évidence une intoxication par sels de lithium et de réaliser le suivi thérapeutique du patient, grâce au lien entre lithémie et effets thérapeutiques ou toxiques du lithium.

Les effets toxiques du lithium apparaissent la plupart du temps, mais pas exclusivement, à partir d'une lithémie de 1,2 mmol/l. Une lithémie de 3 mmol/l peut être mortelle.

Pour le suivi thérapeutique des patients en euthymie, il est recommandé de doser la lithémie une fois tous les 3 mois. En effet, en raison de l'index thérapeutique étroit, de la variabilité individuelle importante et des facteurs pouvant influencer la lithémie, il est important de doser régulièrement les taux plasmatiques de lithium. La lithémie sera déterminée le matin à jeun, 12 heures après la prise vespérale et avant la prise du matin. Lors de l'instauration d'un traitement par lithium et lors d'un changement de posologie, la lithémie doit être dosée au jour 5 (le cinquième jour de traitement, la concentration plasmatique de lithium atteint l'équilibre). Pour que le lithium exerce un effet thymorégulateur, la lithémie doit être comprise entre 0,5-0,8 mmol/l, mais l'intervalle thérapeutique du lithium varie selon la cible thérapeutique : pour un effet curatif d'une décompensation maniaque, la lithémie doit être comprise entre 0,8 et 1,2 mmol/l, tandis que pour un effet préventif (c'est-à-dire pour l'effet prophylactique, afin d'éviter les rechutes), la lithémie devra être comprise entre 0,5 et 0,8 mmol/l.

Erythrocytes

Le dosage érythrocytaire de lithium est le reflet de l'imprégnation des tissus (y compris le tissu cérébral) en lithium. Ce dosage est demandé pour évaluer le degré de l'effet toxique du lithium et pour la mise en évidence d'une

mauvaise adhésion au traitement. En cas de dissociation clinico-biologique (par exemple, dissociation entre les signes cliniques évocateurs d'une intoxication et les résultats de la lithémie), il est important de doser le lithium intra-érythrocytaire. Un dosage de lithium érythrocytaire supérieur à 0,5 mmol/l témoigne d'une anomalie des échanges transmembranaires et représente donc un signe de toxicité.

Le dosage érythrocytaire de lithium est également utile en cas de suspicion de mauvaise observance thérapeutique. Un patient qui ne prend son traitement que quelques heures avant le prélèvement sanguin aura une lithémie dans la zone thérapeutique, mais la concentration érythrocytaire sera très basse.

Echantillon de cheveux ?

Les cheveux permettent de retracer une consommation régulière sur plusieurs semaines/mois. Les médicaments peuvent pénétrer dans les cheveux via l'incorporation dans la racine en croissance à partir du sang. Ainsi, on pourrait envisager de réaliser un dosage médicamenteux à partir d'une mèche de cheveux. Cependant, actuellement, le dosage de lithium dans les cheveux n'est pas encore utilisé en pratique clinique. La raison principale est qu'il demeure important de doser le lithium dans le compartiment sanguin, milieu dans lequel les concentrations peuvent être reliées à l'activité pharmacologique.

UTILISATION EN PRATIQUE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Comme pour l'adulte jeune, le traitement de référence des troubles bipolaires chez le sujet âgé est le lithium avec, cependant, des risques d'effets secondaires plus importants. L'élimination rénale de ce cation complique, en effet, son utilisation chez le sujet âgé en raison de la clairance rénale souvent diminuée. De plus, le lithium interagit avec de nombreux traitements et le sujet âgé est souvent polymédiqué. Les effets indésirables imposent une utilisation prudente. Néanmoins, cette molécule reste le premier choix dans le traitement du trouble bipolaire chez le sujet âgé, tout en réduisant la posologie (pour améliorer la tolérance) et en contrôlant fréquemment la lithémie (19). Les règles de recommandations pratiques d'utilisation du lithium sont reprises dans le **Tableau II**.

Par ailleurs, des études préliminaires suggèrent qu'un traitement au long cours par lithium pourrait réduire le risque de développer une démence chez les patients bipolaires, grâce aux propriétés neuroprotectrices (20, 21).

Tableau II. Modalités pratiques d'utilisation du lithium.

Lithium : traitement de référence
Seul thymorégulateur efficace dans la prévention du suicide
Effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs
Contre-indications absolues : insuffisance rénale, déplétion hydrosodée, hyponatrémie, régime sans sel, coronaropathie sévère, association aux salidiurétiques, insuffisance cardiaque instable, allaitement
Importance du monitoring régulier de la lithémie (intervalle thérapeutique entre 0,5 et 1,2 mmol/l)
Surveillance par évaluation de la fonction rénale et bilan thyroïdien annuel
Veiller à une bonne hydratation
Informar le patient des signes de surdosage

CONCLUSION

Le lithium représente le traitement de référence des troubles bipolaires. Stabilisateur de l'humeur, il est préconisé le plus précocement possible et au long cours (curatif de l'épisode aigu quelle que soit sa polarité, préventif vis-à-vis des récurrences, amélioration du pronostic de la maladie et de l'espérance de vie du patient). Le lithium est le seul thymorégulateur efficace dans la prévention du suicide. Le risque de toxicité et les bénéfices sont à évaluer pour chaque patient, à travers l'importance d'un dialogue interdisciplinaire (22).

Ce travail a fait l'objet du Prix "Concours pour les spécialistes en Psychiatrie de la Société Royale de Médecine Mentale de Belgique" lors de la présentation orale du 14/09/2019.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barbosa IG, Ferreira RA, Rocha NP, et al. Predictors of cognitive performance in bipolar disorder: the role of educational degree and inflammation markers. *J Psychiatr Res* 2018;**106**:31-7.
2. Tsai SY, Gildengers AG, Hsu JL, et al. Inflammation associated with volume reduction in the gray matter and hippocampus of older patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2019;**244**:60-6.
3. Rybakowski JK. Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration. *Front Mol Neurosci* 2018;**11**:349.
4. Liaugaudaitė V, Naginiene R, Raskauskiene N, et al. Relationship between lithium levels in drinking water and suicide rates: a nationwide study in Lithuania. *Arch Suicide Res* 2019:1-13.
5. Oliveira P, Zagalo J, Madeira N, Neves O. Lithium in public drinking water and suicide mortality in Portugal: initial approach. *Acta Med Port* 2019;**32**:47-52.

6. Trumpler R, Schlapfer T. Lithium: médicament et intoxication. *Forum Med Suisse* 2001;**01**:613-5.
7. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, et al. The suicide preventing effect of lithium: more than 20 years of evidence-a narrative review. *Int J Bipolar Disord* 2015;**3**:32.
8. Tondo L, Baldessarini RJ. Suicidal behavior in mood disorders: response to pharmacological treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2016;**18**:88.
9. Chiu CT, Chuang DM. Neuroprotective action of lithium in disorders of the central nervous system. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011;**36**:461-76.
10. Won E, Kim YK. An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotropic mechanism. *Int J Mol Sci* 2017;**18**:pii: E2679.
11. Prabhavalkar KS, Poovanpallil NB, Bhatt LK. Management of bipolar depression with lamotrigine: an antiepileptic mood stabilizer. *Front Pharmacol* 2015;**6**:242.
12. Abou-Saleh MT, Müller-Oerlinghausen B, Coppen AJ. Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. *Int J Bipolar disorder* 2017;**5**:11.
13. Diaz-Marsa M, González Bardanca S, Tajima K, et al. Psychopharmacological treatment in borderline personality disorder. *Acta Esp Psy* 2008;**36**:39-49.
14. Leucht S, Helfer B, Dold M, et al. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**10**:CD003834.
15. Livio F, Wauters JP. Intoxication au lithium. *Rev Med Suisse* 2000;**4**:20348.
16. Vodovar D, El Balkhi S, Curis E, et al. Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;**54**:615-23.
17. Félix P, Stoermann-Chopard C, Martin PY. Lithium et atteintes rénales chroniques: un sujet toujours d'actualité. *Rev Med Suisse* 2010;**6**:445-52.
18. Kraszevska A, Abramowicz M, Chlopocka-Woznik M, et al. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder. *Psychiatr Pol* 2014;**48**:417-28.
19. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, et al. Lithium in late life mania: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;**9**:755-66.
20. Gehrard T, Devenand DP, Huang C, et al. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry* 2015;**207**:46-51.
21. Pan Y, Short JL, Newman SA, et al. Cognitive benefits of lithium chloride in APP/PS1 mice are associated with enhanced brain clearance of beta-amyloid. *Brain Behav Immun* 2018;**70**:36-47.
22. Scantamburlo G, Vierset V, Bonnet P, et al. LogBook numérique : un carnet de bord réflexif comme outil d'apprentissage en contexte de stage. *Rev Med Liege* 2016;**71**:210-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr G. Scantamburlo, Service de Psychiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : Gabrielle.Scantamburlo@uliege.be