

# SOMMAIRE

---

## I. INTRODUCTION

## II. LE TROUBLE BIPOLAIRE

1. DIAGNOSTIC DE TROUBLE BIPOLAIRE
2. EPIDEMIOLOGIE
3. COMORBIDITES
  - A. TROUBLE BIPOLAIRE ET RISQUE SUICIDAIRE
  - B. COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES
  - C. COMORBIDITES NON PSYCHIATRIQUES
4. EVOLUTION ET PRONOSTIC DU TROUBLE BIPOLAIRE
5. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE
  - A. PRISE EN CHARGE DES EPISODES MANIAQUES
  - B. PRISE EN CHARGE DES EPISODES DEPRESSIFS
  - C. PRISE EN CHARGE DE LA PREVENTION DES RECHUTES

## III. LE LITHIUM

1. PHARMACOLOGIE
  - A. LITHIUM ET CASCADE DE SIGNALISATION
  - B. LITHIUM ET IMMUNITE
  - C. LITHIUM ET GENETIQUE
  - D. LITHIUM ET MODIFICATION CEREBRALE
2. INDICATIONS ET MODALITES D'UTILISATION
  - A. LES DIFFERENTS REPONDEURS
  - B. CONTRE-INDICATIONS
  - C. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE
  - D. INITIATION DU TRAITEMENT

- E. SURVEILLANCE**
- F. ARRET DU TRAITEMENT**
- 3. EFFETS INDESIRABLES**

#### **IV. LES TREMBLEMENTS**

- 1. DEFINITION ET CAUSES DES TREMBLEMENTS**
  - A. TREMBLEMENTS DE REPOS (OU TREMBLEMENTS PARKINSONIENS)**
  - B. TREMBLEMENTS D'ACTION**
- 2. LES TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM**
  - A. PREVALENCE DES TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM**
  - B. LES TYPES DE TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM**
  - C. LES MECANISMES DES TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM**
  - D. L'EVALUATION DES TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM**
  - E. LES TRAITEMENTS DES TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM**

#### **V. LA VITAMINE B6**

- 1. GENERALITES**
- 2. MECANISME D'ACTION**
  - A. VITAMINE B6 ET FONCTIONNEMENT CEREBRAL**
  - B. VITAMINE B6 ET PROPRIETES ANTIOXYDANTES**
- 3. CARENCES ET SURDOSAGE**
  - A. CARENCES EN VITAMINE B6**
  - B. SURDOSAGE EN VITAMINE B6**
- 4. EFFICACITE DE LA VITAMINE B6 DANS LES ESSAIS CLINIQUES**
  - A. DANS LES NAUSEES DE LA FEMME ENCEINTE**
  - B. DANS LE SYNDROME PREMENSTRUEL**
  - C. DANS LE DECLIN COGNITIF**
  - D. DANS LE SYNDROME CANAL CARPIEN**
  - E. DANS LA PREVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES**
  - F. DANS L'ANXIETE ET LA DEPRESSION**

- G. DANS LES MOUVEMENTS ANORMAUX
- H. DANS LES TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM
- 5. SECURITE DE LA VITAMINE B6 DANS LES ESSAIS CLINIQUES

## VI. ETUDE CLINIQUE

- 1. OBJECTIFS
- 2. MATERIEL ET METHODE
- 3. RESULTATS
  - A. PARTICIPANTS
  - B. ANALYSE DES FACTEURS D'INFLUENCE POTENTIELS SUR LES TREMBLEMENTS
  - C. ANALYSE DE L'HYPOTHESE PRINCIPALE
  - D. ANALYSE MULTIVARIEE DES FACTEURS D'INFLUENCE POTENTIELS
- 4. DISCUSSION

## VII. CONCLUSION

## VIII. ANNEXES

## IX. BIBLIOGRAPHIE

# I. INTRODUCTION

---

Le trouble bipolaire est un trouble de l'humeur fréquent et souvent sévère qui se définit par la survenue d'épisodes thymiques caractérisés (épisodes maniaques ou dépressifs) entrecoupé de périodes de rémission. Il est lié à un nombre important de comorbidités psychiatriques et non-psychiatriques.

Le trouble bipolaire nécessite un traitement régulateur de l'humeur (ou thymorégulateur) pour la prise en charge des épisodes thymiques mais également pour la prévention des rechutes.

Parmi ces traitements, le lithium est actuellement le traitement de première intention recommandé dans le trouble bipolaire, aussi bien pour les épisodes maniaques et dépressifs que pour la prévention des rechutes.

Comme tout traitement, celui-ci est responsable d'effets secondaires qu'il est important de prendre en charge correctement afin de favoriser la bonne observance du traitement.

Le tremblement est un effet secondaire fréquent du lithium, ce qui peut être handicapant, entraîner une gêne sociale pour le patient et être responsable d'un arrêt prématuré des traitements.

Bien qu'il existe des stratégies pour réduire les tremblements dus au lithium, celles-ci peuvent se révéler inefficaces ou contre-indiquées.

La vitamine B6 (ou pyridoxine) est un cofacteur enzymatique requis pour plus de 140 réactions biochimiques. Elle présenterait également des propriétés anti-oxydantes intéressantes. Des recherches sont actuellement en cours quant à son intérêt dans diverses pathologies psychiatriques et non psychiatriques, notamment le risque cardio-vasculaire.

Dans ce contexte, plusieurs études cliniques ont suggéré une efficacité de la vitamine B6 en tant que traitement pouvant réduire les tremblements induits par le lithium

Nous réaliserons dans un premier temps une revue de la littérature afin d'étudier l'efficacité et la sécurité des différents essais cliniques impliquant la vitamine B6. Cette revue a pour objectif d'évaluer la posologie, la sécurité et le délai d'action de la vitamine B6 pour ensuite démarrer un essai clinique randomisé évaluant l'efficacité de la vitamine B6 sur les tremblements induits par le lithium.

Nous présenterons ensuite une étude cas-témoins transversale mono-centrique, qui étudie le lien entre le taux plasmatique de vitamine B6 et les tremblements induits par le lithium.

L'objectif final est d'améliorer la conduite à tenir devant des tremblements induits par le lithium chez les patients atteints de trouble bipolaire, pour atténuer le tremblement, améliorer leur qualité de vie et limiter le risque d'arrêt du traitement.

## II. LE TROUBLE BIPOLAIRE

---

Le trouble bipolaire est un ensemble de troubles psychiatriques chroniques et fréquents. Il se caractérise par l'alternance de deux pôles opposés de l'humeur : la manie (augmentation pathologique de l'humeur) et la dépression (diminution pathologique de l'humeur). [1]

Ces variations thymiques peuvent être de durée et d'intensité variables selon les patients et sont constatées depuis l'Antiquité. Emil Kraepelin (1856-1926), dans sa sixième édition de son traité de la psychiatrie, a été le premier psychiatre à créer une catégorie diagnostique unique rassemblant manie, dépression et états mixtes en 1899 qu'il nomme la « maladie ou folie maniaco-dépressive » englobant tous les troubles thymiques récurrents et qui se distingue des « démences précoces » (aujourd'hui appelées « schizophrénies »). [2]

A la suite des travaux de Kraepelin, de nombreux psychiatres ont dédié leurs travaux à la maladie maniaco-dépressive. En 1966, Jules Angst (Zurich, Suisse) [3] et Carlo Perris (Umeå, Suède) [4] présentent de façon indépendante mais simultanée des travaux faisant la distinction entre troubles bipolaires et troubles unipolaires. Cette distinction sera plus tard reprise et officialisée dans le Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder (DSM-III) en 1980 puis par la CIM-10 (1981).

Les classifications les plus récentes (CIM10 et DSM5) maintiennent et même accentuent la distinction unipolaire/bipolaire.

Il s'agit donc d'une catégorie nosographique récente qui fait l'objet de nombreuses études afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques en jeu et pouvoir ainsi proposer la meilleure prise en charge aux patients concernés. [5]

### II.1. DIAGNOSTIC DE TROUBLE BIPOLAIRE

La bipolarité représente un ensemble de troubles de l'humeur qui se traduit par l'alternance

d'épisodes maniaques (ou hypomaniaques ou mixtes) avec des épisodes dépressifs. Cette alternance est fréquente mais n'est pas obligatoire, la succession des épisodes dans le temps variant d'un sujet à l'autre.

Selon le DSM-V, nous distinguons :

- le trouble bipolaire de type I qui se caractérise par la présence d'au moins un épisode maniaque.
- le trouble bipolaire de type II qui se définit par la présence d'un ou plusieurs épisodes hypomaniaques et d'un ou plusieurs épisodes dépressifs caractérisés.
- les troubles cyclothymiques caractérisés par la présence d'épisodes hypomaniaques ou dépressifs sub-syndromiques (c'est-à-dire qui ne remplissent pas les critères d'un épisode hypomaniaque ou dépressif selon le DSM-V) pendant au moins deux ans.
- les troubles bipolaires non spécifiés définis par la présence de symptômes dépressifs et d'hypomanies ne remplissant pas les critères diagnostiques d'un épisode caractérisé en termes de durée ou de nombre de critères rencontrés à chaque épisode.

Les différents épisodes thymiques (manie, hypomanie, épisode dépressif) tels que définis par le DSM-5 sont présentés dans les annexes 1, 2 et 3. Néanmoins, la clinique nous montre que la symptomatologie au cours des épisodes est polymorphe :

- Épisode maniaque : Il existe différentes expressions symptomatiques : aiguës (agitation marquée, comportements violents, réactions clastiques), confuses (activité onirique, troubles cognitifs marqués, désorientation dans le temps), hallucinatoires (le plus souvent des hallucinations auditives et visuelles), délirantes (thèmes de mégalomanie, persécution, mystique, politique, érotique ...), le plus souvent congruentes à l'humeur, c'est-à-dire en rapport avec les idées de grandeur et l'exaltation de l'humeur.
- Épisode hypomaniaque : il présente les mêmes caractéristiques que l'état maniaque, mais les symptômes sont moins nombreux, moins intenses et moins invalidants. L'état hypomaniaque passe très souvent inaperçu lors de l'interrogatoire du patient sur son histoire et ses antécédents.

- Épisode mixte : Il se caractérise par l'intrication de symptômes maniaques et dépressifs. Il est difficile à distinguer de l'état maniaque où l'on retrouve une labilité de l'humeur. La justification de son individualisation repose sur le risque suicidaire élevé et le recours à des mesures thérapeutiques spécifiques. Ils sont observés dans 20% des troubles bipolaires de type I.
- Épisodes dépressifs bipolaires : Ils peuvent présenter certaines caractéristiques spécifiques qui les différencient des dépressions unipolaires : l'âge de début précoce, le risque suicidaire plus élevé, les symptômes psychotiques, l'hyperphagie, l'hypermnie, le ralentissement psychomoteur plus intense, l'émoussement des affects. D'autres éléments différencient aussi ces deux catégories de dépression : le risque de virage maniaque sous antidépresseur, l'abus de substance, l'histoire familiale, la saisonnalité, les troubles en post-partum, la labilité de l'humeur sont plus souvent observés dans les dépressions bipolaires qu'unipolaires.

## **II.2. ÉPIDÉMIOLOGIE**

Les prévalences les plus communément admises sont :

- Pour le trouble bipolaire de type I, la prévalence se situe autour de 0,6 %.
- Pour le trouble bipolaire de type II, elle est de l'ordre de 0,4 %.
- Pour les troubles bipolaires non spécifiés, la prévalence est d'environ 1.4% chez l'adulte [6].

Cependant, il existe d'importantes variations du taux de prévalence des troubles du spectre bipolaire en fonction des études épidémiologiques [7].

L'âge de début des troubles se situe classiquement entre 15 et 25 ans, même si il existe des formes plus précoce et d'autres plus tardive. L'âge de début moyen est de 18 ans pour le trouble bipolaire I, 20 ans pour le trouble bipolaire II et 22 ans pour les formes sub-syndromiques [6].



Le sex-ratio est autour de 1 pour le trouble bipolaire de type 1. Il existerait une légère prédominance féminine pour le trouble bipolaire de type 2. [8]

Les femmes sont plus sujettes à une polarité dépressive prédominante. Elles ont également plus de risque de présenter des dépressions avec caractéristiques psychotiques, des épisodes mixtes, une saisonnalité marquée, des cycles rapides, des antécédents personnels et familiaux de suicide et de tentatives de suicide. Les comorbidités somatiques (thyroïdiennes notamment) sont également plus fréquentes. Sur le plan psychiatrique, les femmes présentent plus de troubles anxieux, de troubles du comportement alimentaire et de troubles de la personnalité [9]. La grossesse et le post-partum sont deux périodes à haut risque de rechute [10].

Les hommes ont plutôt une polarité prédominante maniaque et d'avantage de troubles addictifs [9].

A ce jour, il existe un retard diagnostic d'environ 10 ans et environ 40% des patients atteints d'un trouble bipolaire mal diagnostiqué ont été initialement diagnostiqués à tort comme un trouble dépressif récurrent [11].

Ces retards de prise en charge constituent un véritable problème de santé publique car ils sont associés à une morbi-mortalité et un coût plus important. Selon l'OMS, le trouble bipolaire fait partie des dix maladies les plus invalidantes et coûteuses au plan mondial.

### **II.3. COMORBIDITES**

#### **A. Trouble bipolaire et risque suicidaire :**

Avec un taux de suicide abouti 15 à 30 fois supérieur à la population générale [12], le trouble bipolaire est l'une des maladies les plus à risque de suicide abouti. En effet, 6 à 15% des patients souffrant de troubles bipolaires décèdent de suicide, et 20 à 56% feront une tentative de suicide dans leur vie [13].

## **B. Comorbidités psychiatriques :**

De par leur fréquence et leur impact, ces comorbidités doivent être systématiquement recherchées, 75% des troubles bipolaires ayant au moins une comorbidité psychiatrique :

- Troubles addictifs (40 à 60% de la vie entière) [14-17] : en particulier le tabac et l'alcool (30 à 40%), le cannabis (10 à 25%), puis moins fréquemment la cocaïne, les psychostimulants, les sédatifs.
- Troubles anxieux (environ 40% vie entière) [18] : en particulier le trouble panique (15-25%), les phobies sociales, les phobies simples.
- Troubles de la personnalité [19] : surtout la personnalité état-limite ou « borderline ».
- Troubles des conduites alimentaires (15 à 30% vie entière) [20].
- Troubles obsessionnels compulsifs (10 à 30% vie entière) [21].
- Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité.

Ces comorbidités aggravent l'évolution et le pronostic de la maladie notamment en masquant la reconnaissance précoce du trouble bipolaire, sa symptomatologie et la réponse aux traitements.

## **C. Comorbidités non psychiatriques :**

Pendant très longtemps, on a surtout imputé le taux de mort prématurée chez les patients bipolaires à des causes non naturelles telles que le suicide et les accidents. Il apparaît pourtant aujourd'hui très clairement que la majorité des décès prématurés sont secondaires à des comorbidités somatiques [22]. Les comorbidités les plus fréquentes et les plus impliquées dans la surmortalité des patients sont :

- Syndrome métabolique [23], obésité [24-25], diabète [26].
- Pathologies cardiaques (trouble cardiovasculaire, hypertension artérielle, accident cérébro-vasculaire) [22].
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil [27].
- Pathologies endocriniennes notamment thyroïdiennes [28].
- Autres : Maladies inflammatoires chroniques, pathologies tumorales, maladie

#### **II.4. EVOLUTION ET PRONOSTIC DU TROUBLE BIPOLAIRE**

L'histoire naturelle du trouble bipolaire comprend souvent des périodes de rémission et des périodes de rechute, en particulier si l'observance du traitement est mauvaise.

Dans une étude de suivi de 15 ans, les patients atteints de troubles bipolaires [29] ont eu un état d'euthymie pendant plus de la moitié de la période de l'étude (53%). La dépression était ensuite l'état d'humeur le plus répandu, rapporté pendant 31% de l'étude. Les épisodes mixtes et hypomaniaques/maniaques ont été enregistrés pendant 6% et 9% de l'étude. Les états sub-syndromiques étaient trois fois plus fréquents que les épisodes syndromiques complets.

Bien que les patients atteints de trouble bipolaire aient une cognition normale avant le diagnostic, le trouble bipolaire a été associé à des déficits neurocognitifs et ce peu importe les états d'humeur et y compris lors des périodes de rémission [30-32]. Ces modifications progressives ont été englobées par l'idée de neuro-progression. [33-34]

Cette dégradation des fonctions cognitives semble être liée à la gravité de la maladie, la présence de symptômes psychotiques, la durée de la maladie, à davantage d'épisodes maniaques et à des symptômes de dépressions sub-syndromiques [35]. Cela pourrait également expliquer en partie les difficultés psycho-sociales observées chez les patients bipolaires même en rémission.

En plus de la cognition et du fonctionnement, la santé physique est affectée chez les patients atteints de trouble bipolaire comme vu dans le chapitre II.4.

La mortalité est également augmentée, les résultats d'une étude de suivi de 30 ans montrent que les maladies cardiovasculaires et le suicide sont les principales causes de décès. [36]

L'espérance de vie, dans la population bipolaire malgré un traitement adéquat, est plus faible de huit à dix ans par rapport à la population générale.

## **II.5. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE**

La première étape dans la prise en charge du trouble bipolaire est de confirmer les antécédents d'épisode maniaque ou hypomaniaque et de définir l'état d'humeur actuel du patient.

Il sera également nécessaire de tenir compte des différents facteurs qui peuvent affecter les stratégies pharmacologiques et psychologiques : comorbidités médicales et psychiatriques, les traitements antérieurs ou actuels, la réponse au traitement, les effets indésirables et la volonté du patient d'être traité.

### **A. Prise en charge des épisodes maniaques :**

Les recommandations actuelles proposent l'instauration d'un traitement thymorégulateur dès le premier épisode maniaque car 90% évoluent vers un trouble bipolaire [37]. La prescription d'un thymorégulateur dans le trouble bipolaire doit s'accompagner d'une information sur les traitements et d'une prise en charge centrée sur des conseils d'hygiène de vie et des mesures psychoéducatives [37]. L'information relative aux effets secondaires et aux mesures de surveillance est également primordiale.

Ces mesures réduisent le risque élevé de rupture de traitement et renforcent l'alliance thérapeutique en faveur d'une meilleure observance. Par ailleurs, toutes les recommandations s'accordent sur la nécessité d'arrêter les antidépresseurs pendant les phases maniaques.

Dans l'ensemble, les recommandations les plus récentes proposent de manière consensuelle les mêmes molécules en première ligne dans la prise en charge d'un épisode maniaque. Les recommandations de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) et de l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD) pour la prise en charge des manies aiguës sont résumées dans l'encadré ci-dessous [38] :

Traitement de première intention d'un épisode maniaque :

- Lithium
- Valproate
- Antipsychotique atypique (olanzapine, rispéridone, quétiapine, aripiprazole)
- Lithium/valproate + antipsychotique atypique

Traitement de deuxième intention d'un épisode maniaque :

- Carbamazépine
- Lithium + valproate
- Halopéridol
- Electroconvulsivothérapie

**B. Prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés**

Dans les recommandations internationales, on observe depuis quelques années une évolution qui donne une place plus importante aux thymorégulateurs classiques (lithium et acide valproïque) et aux antipsychotiques atypiques ainsi qu'une diminution de la prescription des antidépresseurs dans la prise en charge aiguë des épisodes dépressifs bipolaires.

En effet, le CANMAT préconise d'interrompre le traitement antidépresseur [39] bien que l'association thymorégulateurs et antidépresseurs reste le traitement le plus couramment prescrit en pratique.

Les recommandations de la CANMAT et l'ISBD sont résumées dans l'encadré ci-dessous [38] :

Traitement de première intention des épisodes dépressifs bipolaire :

- Quétiapine
- Lithium
- Lamotrigine

Traitement de deuxième intention d'un épisode dépressif bipolaire :

- Valproate
- Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou bupropion sous couvert d'un traitement thymorégulateur
- Electroconvulsivothérapie
- Olanzapine + fluoxétine

Certaines recommandations contestent la place du lithium, cependant la règle reste d'optimiser son dosage lorsque le patient est déjà sous lithium. En effet, une étude démontre que des lithiémies élevées sont associées à un plus grand taux de rechutes dépressives [40]. La revue de G. Malhi et al. [41] tend à montrer que des lithiémies sériques en fourchette basse (0,4 à 0,8 mmol/l) seraient quant à elles plus efficaces dans le traitement de la dépression bipolaire.

### **C. Prise en charge de la prévention des rechutes**

Le trouble bipolaire a longtemps été présenté comme la succession dans le temps d'épisodes thymiques de polarités inversées, entrecoupés de périodes d'euthymie. Cette description, qui met l'accent sur le traitement des phases aiguës ne prend pas en compte la gestion des périodes d'équilibre alors que le pronostic de la pathologie se trouve davantage dans la prévention d'un nouvel épisode thymique que dans le traitement des phases aiguës.

La définition de la phase aiguë d'un épisode thymique est arbitrairement limitée entre 6 à 12 semaines et vise un retour à l'euthymie. Compte tenu de la fréquence des rechutes (généralement inférieure à 6 mois), il est difficile de juger de l'efficacité d'un traitement choisi dans

ce délai. C'est généralement après plusieurs mois (au moins un an), que l'on pourra réellement avoir une idée précise de l'effet prophylactique de la ligne de traitement adoptée et de sa tolérance.

Pour la plupart des auteurs [42], un traitement thymorégulateur est une médication qui doit démontrer une efficacité curative et prophylactique. Dans cette acceptation, le lithium a la plus probante efficacité [43] tout comme certains anticonvulsivants (lamotrigine, valproate) et antipsychotiques (quétiapine, olanzapine) [38].

### III. LE LITHIUM

---

Comme vu précédemment, le lithium reste la référence dans le traitement du trouble bipolaire. Toutes les lignes directrices de pratique clinique publiées par les principaux organismes internationaux recommandent le lithium pour le traitement du trouble bipolaire et, dans la plupart des cas, il occupe la première position.

La première publication au sujet de l'utilisation du lithium date de 1859, et concerne le traitement de la maladie goutteuse [44]. La saisonnalité des symptômes articulaires, le caractère intercurrent (avec des phases de crise goutteuse et des périodes de rémission), associés à l'origine prétendument cérébrale de la goutte, entraînent par analogie une extension de l'utilisation du lithium dans les indications psychiatriques.

Les frères Carl (1834-1900) et Frederik Lange (1842-1907) rapportent les premiers cas d'efficacité du lithium dans le traitement curatif et prophylactique de la dépression périodique. Parallèlement, Hammond à l'hôpital Bellevue de New York aurait été le premier à rapporter, en 1871, l'efficacité du lithium dans la manie aiguë.

Il faut attendre 1949 pour que John Cade, médecin australien, publie un article démontrant l'efficacité du lithium dans l'épisode maniaque. On considère cette publication fondatrice : le lithium représente le premier psychotrope de la psychiatrie moderne [45].

M. Schou en 1954 souligne l'intérêt capital du suivi des taux sériques de lithium pour limiter les risques d'intoxication et rester dans la fenêtre thérapeutique, celle-ci étant très proche de la dose toxique [46-47].

L'efficacité anti-maniaque du lithium fait consensus, néanmoins les auteurs constatent qu'à l'arrêt du traitement, la rechute est systématique.



### III.1. PHARMACOLOGIE

Le lithium est un cation monovalent dont le mécanisme d'action reste à ce jour complexe et incertain et pour lequel les hypothèses physiopathologiques sont nombreuses.

#### A. Lithium et cascade de signalisation

L'une des hypothèses physiopathologiques du trouble bipolaire concerne la cascade de transduction du signal par la voie de l'inositol.

Au niveau des membranes plasmiques, l'inositol est présent sous forme de phosphatidyl-inositol. Lors d'un stimulus hormonal, une succession de réactions chimiques se produit et va permettre *in fine* une augmentation de la concentration cellulaire en calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Au niveau neuronal, l'augmentation des taux de calcium conduit à la fusion des vésicules (contenant les neuromédiateurs) avec la membrane plasmique, libérant ainsi lesdits neuromédiateurs dans la fente synaptique.

Les patients atteints d'un trouble bipolaire souffriraient d'un déficit en inositol dû à une activité de l'inositol monophosphatase augmentée [48]. Le lithium agirait en modifiant la transduction du signal, peut-être en inhibant l'inositol monophosphatase, en modulant la protéine G ou en interagissant avec différents sites au sein des cascades de transduction du signal [49-51].

Les patients bipolaires présenteraient aussi une diminution de l'activité de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase et une augmentation de la peroxydation lipidique à l'origine du stress oxydatif. Une étude a montré que le lithium permettait une amélioration de l'activité de l'ATPase et une réduction significative de la peroxydation lipidique [52].

#### B. Lithium et immunité

Sur le plan biologique, le lithium réduirait les marqueurs de l'inflammation. Chez des volontaires sains, il a été associé à une diminution significative du taux de cytokines [53]. Des études ont montré une diminution des paramètres inflammatoires chez des patients (uni- ou bipolaires) sous lithium [54-56].

Ces travaux (dont les plus anciens remontent à la fin des années 1970) connaissent un regain d'intérêt à la faveur de l'émergence des hypothèses immuno-inflammatoires dans le trouble bipolaire ; les mécanismes d'action du lithium et la physiopathologie du trouble bipolaire semblent converger.

### **C. Lithium et génétique**

On connaît l'action du lithium sur les gènes de l'horloge interne (dans les noyaux suprachiasmatiques). Ceux-ci seraient fragilisés dans le trouble bipolaire et expliquerait la sensibilité des patients bipolaires aux privations de sommeil, *jet-lags* et changements de saisons mais aussi leur retard de phase et leurs troubles du sommeil même en période inter-critique [57]. Les travaux de J. Li et al. [58] in vivo sur des rongeurs sous lithium et in vitro (sur des tissus d'animaux lithiotraités) ont montré que la période d'activité motrice et l'amplitude des oscillations des molécules circadiennes étaient augmentées grâce au lithium.

Des anomalies du système glutamatergique (impliqué dans le développement et la plasticité synaptiques) sont possiblement incriminées dans la genèse du trouble bipolaire. L'équipe de F. Benedetti [59] a montré une influence du polymorphisme fonctionnel du gène *SLC1A2* codant le transporteur du glutamate sur l'évolution de la maladie bipolaire. Le sous-type T sauvage homozygote s'accompagne d'un plus faible taux de récurrence et d'une meilleure réponse au lithium alors que le sous-type G homozygote est corrélé à un plus fort taux de rechute, les sous-types hétérozygotes étant des phénotypes intermédiaires.

### **D. Lithium et modifications cérébrales**

Dans une revue de la littérature visant à analyser l'impact des traitements médicamenteux sur les résultats des études d'imagerie cérébrale dans le trouble bipolaire, D. Hafeman et al. [60] concluent que seul le lithium (contrairement aux anticonvulsivants et aux antipsychotiques) est associé à une augmentation du volume cérébral dans les régions impliquées dans la régulation des émotions.

Parallèlement, l'étude contrôlée d'imagerie fonctionnelle (tractographie par tenseur de diffusion) de F. Benedetti et al. [61] a objectivé des atteintes de la gaine de myéline et une altération de l'intégrité de certains faisceaux de substance blanche chez les patients atteints de troubles bipolaires et soulignent la moindre altération des gaines de myéline chez les patients bipolaires traités par lithium, comparativement à ceux sous traitements anticonvulsivants, antidépresseurs ou antipsychotiques.

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence du lithium sur le volume hippocampique des patients bipolaires. Dans la dépression unipolaire, la diminution du volume des hippocampes est bien documentée ; elle est plus controversée dans le champ des troubles bipolaires.

Plusieurs études [62-65] tendent à montrer que les patients bipolaires sous lithium présentent des volumes hippocampiques plus élevés que les sujets sains et que les patients non traités par le lithium. Le lithium corrigerait l'altération des hippocampes qui pourrait être un biomarqueur d'un stade avancé de la maladie bipolaire.

P. Nunes et al. [66] ont comparé la prévalence de la maladie d'Alzheimer chez 66 patients bipolaires âgés euthymiques sous lithium (groupe LI) à 48 patients souffrant de la même pathologie mais sous un autre traitement (groupe AUTRE). Seul 3 patients (soit 5 p. 100) du groupe LI ont reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer contre 16 (soit 33 p. 100) dans le groupe AUTRE.

O. Forlana et al. [67] ont réalisé un essai contrôlé contre placebo qui a montré que le traitement par lithium est associé à une diminution significative de la protéine tau dans le liquide céphalorachidien et à une augmentation des performances à l'échelle d'évaluation cognitive de la maladie d'Alzheimer.

Les différentes études concernant les potentielles propriétés neuro-protectrices du lithium ne se limitent pas à la maladie d'Alzheimer mais également à la sclérose latérale amyotrophique, les accidents vasculaires, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson, les neuropathies chroniques, l'algie vasculaire de la face, le syndrome douloureux des loges.

### III.2. INDICATIONS ET MODALITES D'UTILISATION

#### A. Les différents répondeurs

Certains patients, pour lesquels des caractéristiques communes ont été retrouvées, présenteraient une meilleure réponse au traitement par lithium en termes d'efficacité et de prévention des rechutes. Ces caractéristiques sont :

- Les troubles bipolaires de type 1 [68].
- L'existence d'antécédents familiaux de bonne réponse au lithium [69].
- Une polarité maniaque prédominante [70-72]
- Une séquence évolutive manie - dépression - intervalle libre [73].

Plusieurs caractéristiques cliniques permettent également de prédire une mauvaise ou une non-réponse à la lithiothérapie :

- Un nombre élevé d'épisodes avant l'instauration du traitement [74]
- La présence de cycles rapides [75], de caractéristiques mixtes ou psychotiques [76].
- Un épisode inaugural à type de dépression [77].
- La séquence évolutive dépression - manie - intervalle libre [73].
- Troubles associés : la dépendance à l'alcool ou à d'autres substances [78], les troubles graves de la personnalité et les troubles anxieux.

Parmi les indices biologiques étudiés, le rapport érythroplasmatic (REP) entre 0,3 et 0,4 mmol/l prédirait une bonne réponse à la lithiothérapie, car il témoigne à la fois d'une bonne pénétration cellulaire du lithium et d'une bonne observance [79].

De plus, comme pour la plupart des psychotropes, les caractéristiques psychologiques et sociales doivent être prises en compte : par exemple, un sujet isolé présente des risques de mauvaise observance, l'existence de conflits conjugaux est également un facteur défavorable [80].

## **B. Les contre-indications**

Les contre-indications des sels de lithium sont rares :

- Le régime sans sel stricte.
- Une insuffisance rénale sévère.
- Une insuffisance cardiaque.
- Un état de déshydratation.
- La grossesse pendant les trois premiers mois n'est plus considérée comme une contre-indication absolue [81]. La récente méta-analyse de R. McKnight et al. [82] ne retrouve pas de risque significativement élevé de malformations congénitales chez les femmes enceintes traitées par lithium. Le risque de malformation cardiaque doit être comparé à celui que comporterait l'arrêt de la lithiothérapie.
- L'allaitement : les sels de lithium passent dans le lait maternel [83].
- L'utilisation conjointe de certains médicaments (diurétiques thiazidiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion...) peut favoriser des augmentations de lithiémie et donc de neurotoxicité. Sans constituer des contre-indications, ils impliquent des précautions d'utilisation.

## **C. Bilan pré-thérapeutique**

Un examen clinique complet doit être effectué, ainsi qu'un électrocardiogramme et un électro-encéphalogramme en cas d'antécédents neurologiques.

Selon les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé, les examens biologiques habituels, dans le cadre du bilan pré-lithium, sont : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, glycémie, clairance de la créatinine, dosage de la TSHus (recherche d'anticorps antithyroïdiens en cas d'antécédents familiaux ou personnels), calcémie, un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Les recommandations du CANMAT préconisent de réaliser un examen cyto bactériologique des urines, une recherche de protéinurie et une clairance des 24 heures en cas d'antécédents rénaux.

## D. Initiation du traitement

L'augmentation et l'ajustement de la posologie en fonction de la lithiémie sont progressifs. On commence généralement à un comprimé par jour. La demi-vie moyenne du lithium dans l'organisme étant de 24 heures, l'état d'équilibre est obtenu en théorie en 4 à 5 jours. Après une modification de la posologie, il convient d'attendre ce délai avant de faire un nouveau contrôle de la lithiémie.

La fourchette thérapeutique d'efficacité se situe classiquement pour des lithiémies entre 0,5 et 0,8 mmol/L pour le Téralithe® LI 250 et entre 0,8 et 1,2 mmol/L pour le Téralithe® LP 400. Certains patients peuvent cependant nécessiter des lithiémies plus faibles (0,3-0,6 mmol/l), en particulier les sujets âgés.

Ainsi, le *Lithiumeter*, qui a depuis été référencé dans les guides de pratique clinique et les livres est utilisé comme aide de bureau par les médecins [84].

Dans tous les cas, il importe de déterminer la lithiémie minimale efficace pour chaque individu. M. Schou [68] insiste sur les conséquences d'une variation, même minime, de la lithiémie et conseille un contrôle plasmatique dès l'apparition d'effets indésirables.

Fait remarquable, malgré des recommandations faisant autorité et des preuves solides soutenant l'utilisation du lithium dans le trouble bipolaire, il a perdu de sa popularité parmi les cliniciens et dans la plupart des pays, son utilisation a diminué [85].

Cela s'explique en partie par le fait que la thérapie au lithium est considérée comme compliquée pour les patients et les cliniciens par rapport aux autres alternatives, et seule une surveillance continue et une bonne observance permettent d'obtenir les meilleurs résultats. De plus, le lithium est considéré par certains comme une option de traitement relativement dangereuse, en raison de son risque de dysfonctionnement rénal, ce que contredisent des études récentes [86]. En pratique, dans la majorité des cas, les avantages potentiels de la thérapie au lithium l'emportent sur ses risques à long terme, et des stratégies complètes de surveillance et d'atténuation doivent être le fondement de la prise en charge.

## **E. Surveillance**

L'intervalle de temps entre deux contrôles de la lithiémie, une fois l'équilibre atteint, varie de 2 à 6 mois. Une fréquence plus élevée est nécessaire en début de traitement ou lors des modifications de la posologie, en cas de changement de l'état clinique, lors de pathologies somatiques intercurrentes, lors d'une modification ou l'arrêt d'un traitement associé, chez la femme enceinte et le sujet âgé. Il est justifié d'associer systématiquement celui de la créatininémie en raison du risque de retentissement rénal.

Un dosage de la TSH est effectué à 3 mois et est renouvelé tous les ans avec un contrôle échographique en cas de goitre ou d'hypothyroïdie. L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) est pratiquée chaque année, avec un contrôle de la calcémie, de la glycémie et la recherche d'une protéinurie.

## **F. Arrêt du traitement**

Un risque de rechute dépressive et surtout maniaque est à craindre dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. Dans l'étude de G. Faedda et al. [87], plus de la moitié des bipolaires ont présenté une récurrence après l'arrêt de la lithiothérapie. Les arrêts prématurés pourraient favoriser un risque d'aggravation de la maladie bipolaire.

Lorsque la lithiothérapie est interrompue pour des effets indésirables trop invalidants ou un projet de grossesse, une surveillance clinique rapprochée est recommandée. Il est également conseillé de recourir, dans la mesure du possible, à un arrêt très progressif lorsque celui-ci s'impose.

### **III.3. LES EFFETS SECONDAIRES DU LITHIUM**

Les effets secondaires sont une variable essentielle dans l'observance thérapeutique. Étonnamment, le rôle exact des effets secondaires dans la prédiction de la non-observance du lithium (qui est en moyenne supérieur à 40% [88]) n'est toujours pas clair. Néanmoins, il semble évident que les effets secondaires jouent au moins un certain rôle dans la non-adhérence au

lithium. Pour cette raison, la connaissance des effets secondaires du lithium et l'éducation à ce sujet auprès des patients restent un élément essentiel de la pratique clinique :

- Effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée) :

Les effets secondaires gastro-intestinaux sont des effets secondaires relativement courants. Les nausées, observées chez 10 à 20% des patients traités au lithium, ont tendance à être plus importantes au début du traitement et sont beaucoup moins fréquentes dans le cadre d'un traitement à long terme [89]. Les vomissements sont rares sauf dans le cadre de la toxicité du lithium.

La prévalence de la diarrhée augmente chez les patients au cours des 6 premiers mois de traitement et est observée chez jusqu'à 10% des patients traités au lithium [90]. Comme pour les vomissements, l'intoxication au lithium peut être associée à la diarrhée.

- Tremblements :

Les tremblements, principalement au niveau des mains, sont parmi les effets secondaires les plus courants du lithium, observés chez environ un quart des patients traités [91]. Les tremblements induits par le lithium se présentent généralement au début du traitement, mais peuvent apparaître à tout moment.

Les tremblements de lithium sont plus fréquents avec l'âge, probablement en raison des effets surajoutés des tremblements essentiels liés à l'âge.

Les tremblements dus au lithium seront abordés plus spécifiquement dans le *chapitre IV.4. Tremblements au lithium*.

- Gain de poids :

La prise de poids fait partie des effets secondaires les plus répandus et les plus pénibles associés au lithium. Dans une étude, bien qu'il s'agisse du troisième effet secondaire le plus courant, les patients l'ont évalué comme le plus gênant [92]. Toutes les études révèlent une prise de poids chez une proportion importante de patients traités au lithium. Parmi les études plus récentes, le changement de poids moyen sur un an dans une étude en double aveugle chez des patients traités au lithium était de 4,2 kg [93].



- Déficience cognitive :

Les effets négatifs sur la cognition d'un médicament sont extrêmement pénibles pour les patients. Les patients bipolaires citent le dysfonctionnement cognitif, qui se manifeste essentiellement par une lenteur mentale, comme l'un des effets secondaires les plus pénibles [92]. Cependant, comme pour d'autres effets secondaires potentiels, l'attribution par les patients de l'étiologie du dysfonctionnement cognitif peut être incorrecte. Le dysfonctionnement cognitif a été bien décrit comme étant associé au trouble bipolaire lui-même. Associer le lithium à la diminution des périodes maniaques / hypomaniaques avec la perte de l'acuité cognitive et de la créativité inhabituelle crée une autre confusion. De plus, il est souvent impossible de distinguer l'effet du lithium des autres médicaments psychotropes prescrits (antipsychotiques, antidépresseurs sérotoninergiques, benzodiazépines).

- Dysfonction sexuelle :

La dysfonction sexuelle due au lithium a été relativement négligée en tant que sujet d'enquête clinique [94] alors que le dysfonctionnement sexuel dans les échantillons épidémiologiques est considérable [95-96].

- Effets dermatologiques :

Les taux de prévalence exacts des troubles dermatologiques dus au lithium ne sont pas disponibles. De nouveaux cas et une exacerbation d'acné préexistante ou de psoriasis dus au lithium ont été décrits [97]. Le psoriasis modéré à sévère doit être considéré comme une contre-indication relative au lithium.

- Lithium et rein :

Les mictions excessives et la soif (polyurie et polydipsie) figurent systématiquement parmi les effets secondaires les plus courants associés au lithium avec des taux allant jusqu'à 70% [98]. Cela reflète l'effet du lithium sur le système tubulaire rénal, un effet initialement fonctionnel, observé au début du traitement et réversible.

Cependant, un sous-groupe de patients traités au lithium (environ 20 %) présente une insuffisance rénale progressive due à une néphrite interstitielle confirmée par biopsie lors d'une prise sur plusieurs dizaines d'années [99-101].

Un sous-groupe encore plus petit de patients traités au lithium pourrait évoluer vers une insuffisance rénale terminale (IRT) et finalement une dialyse et/ou une greffe rénale [102-103].

- Lithium et thyroïde :

Les effets antithyroïdiens du lithium sont désormais bien établis. Le mécanisme principal est une inhibition de la libération d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. Les symptômes de l'hypothyroïdie induite par le lithium sont les mêmes que ceux observés dans les cas primaires de la maladie.

On estime que l'hypothyroïdie a une prévalence de 8 à 19%, l'hypothyroïdie sub-clinique affichant des taux allant jusqu'à 23% [104]. Les plus importants facteurs de risque d'hypothyroïdie induite par le lithium sont la présence d'anticorps anti-thyroïdiens [105], le sexe féminin [106], l'âge et une histoire familiale d'hypothyroïdie [107].

- Lithium et glande parathyroïde / calcium :

Le lithium augmente la réabsorption rénale du calcium et stimule indépendamment la libération d'hormones parathyroïdiennes. Une méta-analyse a révélé que le traitement au lithium était associé à une augmentation de 10% des taux sanguins de calcium et de PTH.

Néanmoins, l'hypercalcémie / hyperparathyroïdie associée au lithium est associée à moins de symptômes cliniques que ceux observés dans l'hyperparathyroïdie primaire [108].

- Intoxication au lithium :

Le lithium a un indice thérapeutique étroit, avec un espace relativement faible entre les niveaux thérapeutiques et toxiques. Des données récentes suggèrent des taux de mortalité de moins de 1% [109].

En cas de toxicité légère du lithium, les symptômes comprennent une faiblesse, une aggravation des tremblements, une ataxie légère et une diarrhée.

En cas d'aggravation de la toxicité, des vomissements, des tremblements importants, des troubles de l'élocution et de la confusion apparaissent [109]. Les étiologies de l'intoxication au lithium comprennent le surdosage intentionnel ou accidentel, l'initiation de nouveaux médicaments qui modifient l'excrétion du lithium, la déshydratation et les infections avec fièvre

[110]. Une attention particulière doit être portée chez les patients âgés, car ils sont plus vulnérables à l'intoxication au lithium.

Les séquelles irréversibles potentielles les plus importantes de l'intoxication au lithium sont neurologiques, en particulier le dysfonctionnement cérébelleux comprenant l'ataxie, la dysarthrie et la dysmétrie [111].

## IV. LES TREMBLEMENTS

---

### IV.1. DEFINITION ET CAUSES

Parmi les mouvements involontaires, le tremblement est un phénomène courant en pratique clinique. Il est défini comme un mouvement oscillatoire involontaire, rythmique d'une ou plusieurs parties du corps avec une fréquence et une amplitude relativement fixes [112].

Le tremblement n'est pas seulement confiné à un membre, mais peut impliquer n'importe quelle partie du corps. Elle est plus fréquente chez les adultes d'âge moyen et plus âgé, bien qu'elle puisse survenir à tout âge. Le trouble affecte généralement les hommes et les femmes de la même manière.

Il existe de nombreux types de tremblements avec une étiologie différente. De façon schématique, nous distinguons les tremblements de repos et les tremblements d'action qui eux-mêmes se divisent en tremblements posturaux et en tremblements d'intentions.

#### A. Les tremblements de repos (ou tremblement parkinsonien)

Le tremblement de repos est observé dans une partie du corps qui est non contractée et complètement soutenue contre la gravité (exemple : le bras repose sur une chaise). Elle est généralement renforcée par le stress mental (exemple : émotions, calcul mental) ou en marchant. Il diminue ou disparaît par le mouvement volontaire de la partie du corps touchée. Sa fréquence est lente (4 – 6 Hz).

Dans la plupart des tremblements de repos, l'apparition se fait au niveau des membres supérieurs, de façons souvent asymétriques. Des tremblements de repos peuvent être vus au visage et impliquent généralement les lèvres et la mâchoire.

Le tremblement de repos classique est celui observé dans la maladie de Parkinson mais peut être lié à d'autres causes de syndrome parkinsonien, comme la maladie de Wilson ou le syndrome parkinsonien iatrogène le plus souvent dû aux neuroleptiques.

Les principaux neuroleptiques cachés et autres médicaments pouvant induire un syndrome parkinsonien sont : [113]

- Antinauséux : métoclopramide, métopimazine.
- Inhibiteur calcique : flunarizine.
- Antihistaminique : alimémazine, méquitazine.
- Thymorégulateur : lithium.
- Antiarythmique : amiodarone.
- Antiépileptique : valproate.

## **B. Les tremblements d'action**

Les tremblements d'action peuvent être subdivisés en tremblements posturaux et intentionnels :

- Les tremblements posturaux apparaissent lorsque la partie du corps affectée est maintenue dans une position particulière contre la gravité (par exemple, les bras parallèles au sol).
- Les tremblements intentionnels apparaissent eux à l'arrivée de la cible.

Le tremblement essentiel est la cause la plus fréquente de tremblement d'action. Le tremblement est à la fois postural et intentionnel et évolue lentement sur plusieurs années et parfois décennies. Il est mis en évidence lorsque le patient écrit, reproduit une spirale, maintient une posture (comme tendre les mains devant lui), fait une action comme verser de l'eau d'un verre à l'autre ou tient une note à voix haute (tremblement de la voix).

Le tremblement essentiel est habituellement bilatéral et symétrique, d'une fréquence de 6 à 12 Hz, touchant les membres supérieurs, le chef, la voix et les membres inférieurs. Il peut être initialement de faible amplitude, rapide et distal et devenir progressivement plus proximal, plus ample et un peu plus lent. Il est volontier amélioré par la prise d'alcool mais aggravé par les émotions et la caféine. Il existe souvent des antécédents familiaux de tremblements d'action.

Parmi les sous-types de tremblements essentiels, nous pouvons distinguer les tremblements physiologiques exagérés [114]. Il affecte les doigts, voire les mains dans leur intégralité. Il s'agit d'un tremblement physiologique majoré par certaines maladies ou situations, à savoir :

- L'anxiété.
- L'hyperthyroïdie.
- Le sevrage d'alcool et de tabac.
- L'absorption de caféine, d'amphétamines.
- La prise de médicaments : les agents neuroleptiques et dopaminergiques (thioridazine, halopéridol), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), le lithium, les antiépileptiques (valproate), les bronchodilatateurs, les anti-arythmiques (amiodarone, mexilétine, procainamide), les agents chimio-thérapeutiques (cytarabine, ifosfamide, tamoxifène), l'abus de drogues (cocaïnes), les médicaments gastro-intestinaux (cimétidine, misoprostol), immunosuppresseurs (cyclosporine), les hormones (lévothyroxine), méthylxanthines (caféine, aminophylline) [115].

Différents critères permettent d'imputer le tremblement à une cause médicamenteuse. Ces critères sont :

- Exclusion d'une cause organique de tremblements (hyperthyroïdie, hypoglycémie).
- Apparition du tremblement après la mise en place du médicament.
- Relation dose-réponse (l'augmentation de la dose du médicament aggrave le tremblement ou la diminution de la dose l'améliore).
- Absence de progression des tremblements (contrairement aux tremblements de la maladie de Parkinson ou aux tremblements essentiels).

Les principales différences entre le tremblement parkinsonien et essentiel sont résumées dans le tableau ci-dessous [113] :

	<b>Tremblement essentiel</b>	<b>Tremblement parkinsonien</b>
<b>Circonstance de survenue</b>	Action (postural, intentionnel).	Repos.
<b>Localisation</b>	Bilatérale, symétrique, peut toucher le chef et la voix.	Unilatéral ou symétrique, épargne le chef.
<b>Fréquence</b>	Rapide (6 à 10 c/s).	Lent (4 à 6 c/s).
<b>Autres caractéristiques</b>	Contexte familial, amélioré par l'alcool, absence de signes extrapyramidaux.	Le plus souvent sporadique, amélioré par la L-dopa et associé à un syndrome akinéto-hypertonique.
<b>DatSCAN ou PET à la fluodopa</b>	Normal.	Dénervation dopaminergique présynaptique.

## **IV.2. LES TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM**

Le tremblement est l'un des effets indésirables les plus courants du lithium pouvant être observé en milieu clinique. On pense qu'il est bénin, mais dans certains cas, il peut être gênant et socialement embarrassant pour les patients, conduisant parfois à une non-observance médicamenteuse [116]. Mais, le mécanisme et l'approche clinique du tremblement de lithium ont souvent reçu peu d'attention.

### **A. Prévalence des tremblements induits par le lithium**

La plupart des études sur la prévalence du tremblement au lithium ont été menées dans les années 1970 et 1980. Dans une étude menée par Gelenberg et Jefferson [117], le pourcentage combiné de toute plainte de tremblement a été estimé à environ 27% des patients traités par lithium, avec des études individuelles montrant une grande variabilité de 4% à 65%. Une étude a révélé que 32% des patients estimaient que le tremblement du lithium entraînait une non-observance et un handicap dans leur vie quotidienne [118].

La base de données Cochrane des revues systématiques n'a pu estimer ni la prévalence du tremblement dû au lithium, ni le taux d'abandon du lithium en raison de données insuffisantes mais une telle variabilité de la prévalence peut être attribuée à plusieurs problèmes importants :

- Premièrement, la prévalence des effets indésirables peut varier en fonction de la méthode d'évaluation. En effet, la plupart des études sur le tremblement du lithium se sont appuyées sur un questionnaire subjectif avec des questions précises [119].
- Deuxièmement, les antécédents de tremblements, les comorbidités médicales, les médicaments concomitants, l'état d'humeur et divers facteurs de risque de tremblement peuvent affecter les taux de prévalence [120-121].

## **B. Les types de tremblements induits par le lithium**

Le tremblement de lithium apparaît généralement lorsqu'il est démarré ou titré et diminue avec le temps ; il peut cependant survenir à tout moment au cours du traitement [122].

Il est généralement symétrique, lié à la dose et au taux sanguin de lithium [123]. Il se limite généralement aux mains ou aux membres supérieurs au repos. Il ne se distingue pas du tremblement essentiel ou physiologique. Ainsi, cela est plus apparent avec une posture intentionnelle, comme écrire ou tenir une tasse de café [124]. Le type de préparation de lithium ne modifie pas la prévalence des tremblements.

Bien que le tremblement induit par le lithium soit souvent une manifestation précoce de l'imprégnation au lithium, des rapports ont également fait état de symptômes extrapyramidaux, en particulier une rigidité extrapyramidale, survenant après une thérapie au lithium, encore plus fréquemment après une prise au long cours [125-126]. Cependant, ces symptômes extrapyramidaux diffèrent à certains égards du pseudo-parkinsonisme produit par les médicaments antipsychotiques et il y a eu un doute sur le fait qu'il s'agisse de véritables symptômes extrapyramidaux.



De plus, lors de l'évaluation des tremblements au lithium, les cliniciens doivent garder à l'esprit l'intoxication au lithium aigue comme diagnostic différentiel. Dans l'intoxication au lithium, le tremblement est le symptôme le plus courant, observé chez près de la moitié des sujets [127]. Néanmoins, il s'agit là encore d'un tremblement de présentation différente : généralement irrégulier, plus important et grossier que le tremblement non toxique, il est souvent généralisé à d'autres parties du corps, s'apparentant alors à un tremblement cérébelleux. De plus, il s'accompagne la plupart du temps d'autres signes neurologiques (modifications des facultés mentales, ataxie, dysarthrie) et non neurologiques (troubles gastro-intestinaux, modifications de l'électrocardiogramme).

### **C. Le mécanisme des tremblements induits par le lithium**

La physiopathologie des tremblements au lithium n'est pas entièrement comprise et il semble exister une physiopathologie différente entre les tremblements physiologiques exagérés que l'on retrouve plutôt en début de traitement et les tremblements parkinsoniens retrouvés plutôt après une imprégnation chronique au lithium.

#### **- Physiopathologie des tremblements physiologiques exagérés au lithium**

Les deux principaux composants du tremblement physiologique exagéré sont l'oscillation mécanique réflexe périphérique et des oscillateurs dits « centraux » [128]. L'origine de l'oscillateur central n'est toujours pas claire, mais l'olive inférieure [129] et le thalamus [130] sont suggérés comme source possible et pourraient donc être éventuellement sous l'influence du lithium.

#### **- Physiopathologie des tremblements parkinsoniens dus au lithium**

L'hypothèse privilégiée pour expliquer les tremblements parkinsoniens dus au lithium est que le lithium inhiberait les niveaux de protéines tau et de protéine amyloïde 6 [131], entraînant une accumulation de fer dans le système nerveux qui va alors contribuer à la dégénérescence nigrale et corticale, à l'origine de troubles moteurs puis cognitifs [132-133]. Rappelons que l'accumulation de fer par un mécanisme de stress oxydatif est un des arguments impliqués

dans la mort des neurones dopaminergiques de la substance grise dans la maladie de Parkinson idiopathique, la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique [134]. Il est également intéressant de noter que la consommation de lithium s'est avérée associée à une incidence accrue de la consommation de médicaments antiparkinsoniens ou à un diagnostic de maladie de Parkinson [135].

#### **D. L'évaluation des tremblements induits par le lithium**

Une anamnèse et un examen physique approfondis (en particulier neurologique) sont nécessaires, les antécédents de tremblements doivent être soigneusement examinés, une biochimie, une glycémie à jeun et une TSHus sont également nécessaires.

Un tremblement au début du traitement au lithium suggère généralement un tremblement induit par le lithium. La concentration sérique de lithium doit être vérifiée pour exclure une éventuelle toxicité du lithium (attention, une neuro-toxicité peut survenir même à des niveaux thérapeutiques bas, en particulier chez les patients plus âgés).

Fait remarquable, les cliniciens n'utilisent aucune évaluation standard ou systématique du tremblement induit par le lithium alors que l'application de toute mesure objective serait utile aux cliniciens pour surveiller la progression du tremblement.

Les tests physiologiques tels que l'accélérométrie ou l'électromyogramme peuvent donner aux cliniciens des informations précises sur les tremblements [136-137] ; cependant, ces tests sont coûteux et peu pratiques.

Il est recommandé aux cliniciens d'utiliser des signes faciles à interpréter lors de l'examen physique de leurs patients (ex : mains tendues, dessiner une spirale, verser de l'eau d'une tasse à l'autre ou tenir une tasse d'eau pleine pendant 1 min).

#### **E. Traitements des tremblements induits par le lithium**

Pour de nombreux patients, le tremblement du lithium est tolérable et s'améliore souvent spontanément avec le temps [138].

Si le tremblement est gênant, les facteurs aggravants possibles (anxiété, hyperthyroïdie,

médicaments prescrits, sevrage alcoolique, caféine) doivent être contrôlés.

Lorsque cela est possible, la réduction de la dose de lithium peut être utile dans tous les cas, mais il faut veiller au maintien d'une dose minimale efficace. Le changement de la préparation de lithium d'une action longue à une action courte peut être essayé même si l'étude de Vestergaard et al. [90] n'a pas observé de corrélation entre les tremblements et ce facteur.

La pharmacothérapie ne doit être envisagée qu'en cas d'incapacité grave.

- Pharmacothérapie pour les tremblements induits par le lithium :

Bêtabloquants : malgré peu d'études et avec des échantillons de petite taille [139-141], l'efficacité des bêtabloquants dans le traitement des tremblements de lithium a été fermement établie [91]. On pense que leur mécanisme d'action est périphérique, car même les bêtabloquants avec une faible pénétration du système nerveux central sont efficaces [142].

Parmi eux, le propranolol est le médicament le plus couramment prescrit, généralement à des doses comprises entre 60 et 320 mg. Certains chercheurs affirment qu'il devrait être utilisé selon le besoin car il réduit la clairance rénale du lithium [143].

Les effets secondaires du propranolol sont : sensation ébrieuse, fatigue, impuissance et bradycardie.

Les contre-indications sont nombreuses : bronchopneumopathie chronique obstructive et asthme, insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement, choc cardiogénique, blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés, angor de Prinzmetal, maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire), bradycardie (< 45-50 battements par minute), phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques, phéochromocytome non traité, hypotension artérielle, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, antécédent de réaction anaphylactique, insuffisance hépatique évoluée avec hyper-bilirubinémie, ascite massive, encéphalopathie hépatique, prédisposition à l'hypoglycémie.

Chez les patients atteints d'une maladie bronchique, un bêtabloquant sélectif, l'aténolol ou le métoprolol peuvent être utilisés [144]. Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, le nadolol, qui n'est pas métabolisé par le foie, peut être utilisé [145].

Primidone : c'est un médicament antiépileptique dont le mécanisme d'action exact dans le tremblement est inconnu, mais une activité GABAergique du phénobarbital pourrait avoir un effet tremolytique [146]. La primidone montre une efficacité similaire par rapport au propranolol dans le traitement des tremblements essentiels [147].

Cependant, il y a plusieurs secondaires : effets de sédation, somnolence, vertiges, fatigue, ataxie, nausées, vomissements, confusion et instabilité.

Gabapentine : elle a à la fois une action GABAergique et antiglutaminergique, et peut moduler les canaux sodiques et calciques. Deux études en cross-over ont démontré l'efficacité de la gabapentine dans le traitement du tremblement essentiel [148-149].

Elle est bien tolérée et a moins d'effets indésirables que la primidone, mais on pense qu'elle est moins efficace dans le traitement des tremblements.

Les effets indésirables les plus courants sont les vertiges, la sédation et les nausées.

Autres :

- Le topiramate a également un effet tremolytique modérée des tremblements mais avec des effets indésirables élevés [150].
- Les benzodiazépines ont été longtemps utilisées dans le traitement des tremblements [151] mais en raison d'effets indésirables, elles ne sont généralement pas recommandées.
- La nimodipine, un bloqueur des canaux calciques, a montré une efficacité [152].
- Il a été suggéré que la vitamine B6 pouvait être efficace dans le traitement des tremblements induits par le lithium [153] ainsi que d'autres types de tremblements. Elle a l'avantage de présenter peu d'effets secondaires, néanmoins, peu d'études ont été réalisées sur le sujet.
- L'acide linoléique a été suggéré comme agent potentiel pour le traitement du tremblement du lithium, mais une étude pilote ultérieure a été négative [154].
- Quand le tremblement essentiel ne peut être traité avec des agents pharmacologiques, la toxine botulique de type A et la chirurgie stéréotaxique y compris la stimulation cérébrale profonde peuvent être utilisées [155].

Nous nous sommes intéressés à la vitamine B6, enzyme essentielle dans le métabolisme des acides aminés. Celle-ci a prouvé antérieurement son efficacité dans les tremblements induits par le lithium dans un essai clinique ouvert sur cinq patients, et plus récemment en 2017, une série de cas de sept patients a renforcé cette hypothèse [156].

## V. LA VITAMINE B6

---

### V.I. GENERALITES

Découverte en 1932, la vitamine B6 est présente dans le corps humain sous forme de six vitamères, qui partagent tous une structure 2-méthyl-3-hydroxypyridine mais diffèrent par la nature des substituants C4 et C5. Ces six composés sont métaboliquement interchangeables. Le nom pyridoxine est utilisé comme terme générique dans le contexte clinique pour désigner la vitamine B6.

Elle comprend trois dérivés pyridiniques modifiés à leur position C4 : le pyridoxal (PL), la pyridoxamine (PM) et la pyridoxine (PN), portant respectivement un groupe aldéhyde, aminométhyle et hydroxyméthyle.

Les trois formes existent sous forme de dérivés phosphorylés en position 5. Il s'agit du pyridoxal 5'-phosphate (PLP), de la pyridoxamine 5'-phosphate (PMP) et de la pyridoxine 5'-phosphate (PNP) [157]. C'est le PLP qui est la forme la plus active biologiquement [158].

La plupart des organismes animaux n'ont pas la machinerie enzymatique nécessaire pour la synthèse *de novo* et dépendent de l'absorption externe de la vitamine provenant des aliments notamment les céréales, les pommes de terre, les bananes, la volaille, le bœuf. La production de PLP est ensuite régulée par le foie.

L'apport nutritionnel quotidien recommandé actuel par l'Institut national de la santé (NIH) des États-Unis est de 3 à 4,9 mg par jour [160].

Les aliments riches en vitamine B6 sont : [161]

- Les céréales : céréales enrichis, pois chiches, graines de tournesol, le son de blé, les gruaux.
- Les viandes : la viande rouge, les viandes de porc maigre, la volaille.
- Les féculents : les pommes de terre.

- Les fruits : bananes, tomates.
- Les légumes : épinards, avocat.
- Les poissons : truite, saumon, thon.

Les indications thérapeutiques actuelles de la pyridoxine sont :

- Prophylaxie et traitement des états de carence en vitamine B6 dus à un déficit congénital ou à une diminution des apports alimentaires, le plus souvent en association avec les autres vitamines du groupe B.
- Traitement des convulsions pyridoxinosensibles du nourrisson, et des neuropathies dues à certains médicaments tels que l'isoniazide.

Les contre-indications connues de la vitamine B6 sont : [162]

- Une hypersensibilité à l'un des constituants.
- L'utilisation concomitante avec de la lévodopa sans inhibiteur de la dopacarboxylase périphérique (car la vitamine B6 inhibe alors son activité).

Concernant les effets indésirables connus de la vitamine B6, le VIDAL rapporte qu'aucun effet indésirable grave n'a été rapporté antérieurement pour l'utilisation de la vitamine B6 comme traitement adjuvant même si de fortes doses de pyridoxine peuvent être toxiques [162].

Le dosage de la vitamine B6 est habituellement obtenu par une prise de sang où la concentration plasmatique de PLP est mesurée. Le taux de PLP représente un indicateur direct de l'activité de la vitamine B6 dans l'organisme. La norme habituelle est un taux de PLP entre 30 et 110 nmol/L.

## **V.2. MECANISME D'ACTION DE LA VITAMINE B6**

Même si la plupart des mécanismes impliquant la vitamine B6 sont encore mal compris, on estime que les réactions qu'elles facilitent représentent 4% de toutes les activités catalytiques connues.

La vitamine B6 est un cofacteur enzymatique requis pour plus de 140 réactions biochimiques, comme les transaminations, les clivages d'aldol, les  $\alpha$ -décarboxylations, les racémisations, (la plupart sont liées à la biosynthèse et à la dégradation des acides aminés), elle est impliquée dans d'autres processus, notamment le métabolisme des sucres et des acides gras [163].

Nous nous intéresserons dans ce chapitre aux mécanismes de la vitamine B6 au niveau cérébral ainsi qu'à ses propriétés anti-oxydantes.

### **A. Vitamine B6 et fonctionnement cérébral**

Au niveau du fonctionnement cérébral, la vitamine B6 est nécessaire à la biosynthèse de plusieurs neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine et l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). La sérotonine agit sur le système nerveux central où elle affecte l'appétit, le sommeil, les fonctions cognitives, et elle est également bien connue pour sa capacité à améliorer l'humeur. En comparaison, la dopamine affecte le système nerveux sympathique où elle est impliquée dans la régulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, tandis que le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur majeur chez les mammifères qui contrôle largement l'excitabilité des neurones.

### **B. Vitamine B6 et propriétés anti-oxydantes**

Ce n'est que récemment que la puissante capacité anti-oxydante de la vitamine B6 est reconnue. Des résultats sur différents organismes ont montré que des niveaux réduits de vitamine B6 sont liés à une forte sensibilité au stress (oxydant, sel, sécheresse, UV-B) [164-



165]. De plus, les travaux du groupe de Margaret Daub ont montrés que la vitamine B6 peut être très efficace pour éteindre les espèces réactives de l'oxygène [166-167].

Les mécanismes physiopathologiques des effets antioxydants de la vitamine B6 ont longtemps étaient inconnus mais récemment, une étude de Yao et al. [168] sur la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène impliquée dans la maladie de Parkinson a découvert que la vitamine B6 peut dimériser l'enzyme pyruvate kinase musculaire 2 (PKM2), ce qui va permettre la biosynthèse du glutathion, un puissant antioxydant du cerveau (le taux de glutathion dans le cerveau détermine le pouvoir tampon des espèces réactives de l'oxygène et protège les neurones des dommages oxydatifs), ce dernier étant fortement diminué dans la maladie de Parkinson.

### **V.3. CARENCE ET SURDOSAGE EN VITAMINE B6**

#### **A. Carence en vitamine B6**

La vitamine B6 étant présente dans presque tous les aliments, une carence en B6 due à un apport alimentaire insuffisant est rare et elle se produit généralement en association avec des carences d'autres vitamines du groupe B.

Les facteurs de risque de carence en vitamine B6 sont : [169-170]

- L'âge avancé.
- Certaines comorbidités : la malnutrition sévère, l'hospitalisation, la maladie cœliaque, l'obstruction des voies biliaires, le carcinome hépatocellulaire, l'insuffisance rénale chronique, la greffe rénale, hyper-oxaliurie.
- Certaines procédures médicales : l'hémodialyse, la dialyse péritonéale, la photothérapie.
- l'utilisation de contraceptifs oraux.
- le tabagisme ou l'alcoolisme.
- Les interactions médicamenteuses : isoniazide, la cycloserine, la pénicillamine, l'éthanol, la théophylline, la caféine, l'éthinylestradiol.

En raison de la grande variété des fonctions de la vitamine B6 dans l'organisme, la carence en vitamine B6 se traduit par de nombreux signes cliniques non spécifiques : faiblesse, confusion, irritabilité, insomnie, mauvaise coordination de la marche, hyperactivité, convulsions, lésions cutanées.

Les implications cliniques les plus courantes actuellement de la carence en vitamine B6 sont :

- Diminution des fonctions immunitaires : Des études réalisées chez l'homme confirment qu'un faible apport en vitamine B6 a été associé à une altération de la fonction immunitaire, en particulier chez les personnes âgées [171] via une diminution de la production de lymphocytes et d'interleukine (IL)-2.
- Risque de Cancer : Certaines études sur l'alimentation et le cancer ont révélé une corrélation inversement significative entre l'apport en vitamine B6 et différents types de cancer notamment le cancer colorectal, pulmonaire, mammaire et rénal [172-174]. Il existe plusieurs mécanismes potentiels par lesquels la vitamine B6 pourrait influencer la carcinogenèse.
- Altération des fonctions cognitives : Plusieurs études fournissent des preuves de l'importance de la vitamine B6 dans le fonctionnement cérébral chez les personnes âgées. Miller et al. [175] ont signalé que de faibles taux de vitamines B6 étaient fortement associés à la Maladie d'Alzheimer. Le mécanisme le plus probable est que la vitamine B6 puisse faire diminuer les taux d'homocystéinémie. D'autres études soutiennent cette hypothèse [176-178].
- Crises convulsives et altération à l'EEG : Depuis les années 1950, on sait que la carence en vitamine B6 provoque des crises convulsives chez l'homme. Des modifications du tracé EEG ont été signalées chez de jeunes hommes adultes lors d'une carence en vitamine B6 induite expérimentalement dans les années 60, provoquant un ralentissement de l'activité avec augmentation ou diminution de l'amplitude des ondes [179-180].

- Risques de neuropathies : Dans les années 1960, des neuropathies périphériques ont été signalées dans les carences en vitamine B6. Une démyélinisation des nerfs périphériques a été observée et pourrait être causée par une perturbation de la synthèse de la sphingomyéline due à la carence [181].
- Risques de maladies cardiovasculaires : Un faible apport en vitamine B6 est associé à un risque accru de maladie cardiovasculaire [182-183]. Là aussi, un lien entre l'homocystinémie et la vitamine B6 est suggéré [184].
- Troubles neuropsychiatriques : De faibles taux de vitamine B6 ont été associés à la dépression [185] et est même considéré par certains auteurs comme un agent «anti-stress» [186].
- Anémie microcytaire, hypochrome et réfractaire au fer [187].

## **B. Surdosage en vitamine B6**

Tous les cas de toxicité de la vitamine B6 sont dus à un dosage supra-thérapeutique, l'apport alimentaire quotidien ne fournit pas suffisamment de pyridoxine pour provoquer une toxicité. La toxicité de la pyridoxine se manifeste généralement par des symptômes neurologiques, notamment des paresthésies dans les extrémités et, dans les cas graves, des difficultés à se déplacer (ataxie, dysesthésie).

Selon les données des centres antipoison américains de 2017, 377 cas d'exposition à la pyridoxine ont été signalés, dont huit cas avec seulement des effets cliniques mineurs ou modérés. Aucun résultat grave ou décès n'a été signalé [188].

Il n'y a pas de traitement pour la toxicité de la pyridoxine. Le traitement implique l'arrêt de la pyridoxine rapidement, avec une prise en charge symptomatique. Les symptômes disparaissent pour la plupart au fil du temps avec l'élimination du supplément de B6.

Le pronostic est généralement favorable, les symptômes disparaissant ou diminuant lorsque la pyridoxine supra-thérapeutique a été découverte et arrêtée.

#### **V.4. EFFICACITE DE LA VITAMINE B6 DANS LES ESSAIS CLINIQUES**

Nous nous sommes intéressés aux différents essais cliniques qui ont étudiés l'efficacité de la vitamine B6 dans diverses pathologies, qu'elles soient somatiques ou psychiatriques.

Il convient de rappeler qu'il s'agit de résultats qui n'indiquent pas actuellement la prescription de vitamine B6 dans ces pathologies, mais qui visent à montrer le formidable potentiel d'action de la vitamine B6 en médecine.

##### **A. Les nausées de la femme enceinte**

L'utilisation de la vitamine B6 (20 à 60 mg/jour) associé à de la doxylamine (40 mg/jour) est recommandé en première intention dans le traitement des nausées et vomissements légers à modérés de la femme enceinte aux Etats-Unis et au Canada. La vitamine B6 est également préconisée dans la prise en charge de *l'hyperemesis gravidarum* à la dose de 25 mg par voie orale toutes les 8 heures. Néanmoins, les différentes études cliniques présentent des résultats hétérogènes [189-197].

##### **B. Le syndrome prémenstruel (SPM)**

Les études de la pyridoxine sur le syndrome prémenstruel sont disparates, nous ne retrouvons pas d'essais cliniques randomisés en double aveugle à grande échelle :

- Une étude [198] qui compare de la pyridoxine 80 mg/jour à des micronutriments larges spectres chez 72 patients retrouve une diminution significative des symptômes du SPM dans les deux groupes avec une meilleure efficacité des micronutriments.
- Deux autres études [199-200] chez 160 et 63 patients qui étudient la pyridoxine vs. placebo retrouve une diminution du SPM dans les deux groupes avec aucune différence significative entre eux, sauf en ce qui concerne la diminution des symptômes psychiatriques avec le groupe vitamine B6.
- Les quatre autres études analysées [201-204] ne retrouvaient pas de différence significative entre la vitamine B6 et le placebo.

La seule méta-analyse qui nous avons pu trouver [205] conclut qu'il n'y a pas suffisamment de preuves suffisamment élevée pour recommander avec confiance l'utilisation de la vitamine B6 dans le traitement du syndrome prémenstruel. Néanmoins, la vitamine B6 étant facilement disponible et relativement peu coûteuse avec des effets indésirables minimes à des doses inférieures à 200 mg, les cliniciens peuvent suggérer que les patients prennent 100 mg par jour comme option de traitement conservateur avant d'envisager des médicaments avec des preuves d'efficacité plus solides.

### **C. Dans le déclin cognitif**

Comme vu précédemment, l'hyperhomocystéinémie a été suggérée comme une cause ou un mécanisme dans le développement de la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence. Il a été démontré qu'une supplémentation en vitamines B réduit les taux d'homocystéine dans le sang [206].

Une méta-analyse de 2019 [207] a passé en revue les différents essais cliniques étudiant l'intérêt des vitamines du groupe B (B6, B9, B12) sur les taux d'homocystéinémie et sur les performances cognitives de patients avec ou sans déficience cognitive. Dix essais randomisés contrôlés par placebo portant sur 1 925 participants présentant une déficience cognitive préexistante et 21 essais portant sur 15 104 participants sans déficience cognitive ont été réalisés à ce jour. Les essais ont confirmé que les vitamines du groupe B agissaient sur l'homocystéinémie en diminuant le taux mais la supplémentation n'a pas montré d'amélioration des scores sur les performances cognitives.

Néanmoins, deux études [208-209] chez 156 et 271 patients qui étudient l'effet des vitamines du groupe B vs placebo sur l'imagerie cérébrale de patients avec déficience cognitive légère montre ont montré une réduction significative de l'atrophie par rapport au groupe notamment dans les régions les plus touchées dans la maladie d'Alzheimer).

#### **D. Dans le syndrome canal carpien**

Il n'a pas été retrouvé d'étude clinique récente sur l'intérêt de la vitamine B6 dans le syndrome du canal carpien. Là-encore, les résultats des différentes études sont divergents.

Une revue systématique de la littérature [210] a passé en revue 14 essais de supplémentation et ont noté que les résultats de 8 études soutenaient l'efficacité de la supplémentation en vitamine B6 et que les résultats de 6 études n'étaient pas clairs ou non favorables. Aucune des 14 études n'a fourni de preuves de niveau I, et bon nombre des études ne concernaient qu'un petit nombre de sujets.

Malgré l'incertitude sur l'efficacité de divers traitements conservateurs, dont la vitamine B6, ils restent recommandés comme traitements complémentaires pour retarder la chirurgie de la main [211].

#### **E. Dans la prévention des maladies cardio-vasculaires**

D'autres aspects dans lesquels la vitamine B6 pourrait jouer un rôle important sont les maladies cardiovasculaires. Bien que l'impact de vitamine B6 soit controversé [212], divers travaux indiquent des effets positifs de vitamine B6 sur la maladie cardio-vasculaire [213-215].

La vitamine B6 semble également avoir un rôle bénéfique dans la réduction de l'hypertension artérielle [216] et jouer un rôle dans la maladie diabétique en diminuant la glycémie et par conséquent ses complications comme l'artériosclérose et la néphropathie diabétique via un rôle sur les cellules endothéliales [217-218].

#### **F. Dans l'anxiété et la dépression**

Récemment, deux essais cliniques ont étudié l'effet de la vitamine B6 sur l'anxiété et la dépression : la première [219] a comparé la supériorité du magnésium + pyridoxine 30 mg vs. Magnésium seul chez 264 patients pour la prise en charge d'un trouble anxieux sévère et n'a pas trouvé de résultats significatifs, la deuxième [220] a étudié les taux de vitamine B6 sur la

dépression et l'anxiété chez 3362 patients et ont démontré que l'apport moyen en vitamine B6 était significativement plus faible chez les personnes anxieuses et déprimées.

## **G. Dans les mouvements anormaux**

### *Les dyskinésies tardives :*

Le premier rapport de cas date de 1978. En effet, DeVeugh-Geiss et al. [221] ont été les premiers à émettre l'hypothèse que la vitamine B6 à fortes doses (2400 mg/jour) pouvait réduire la gravité et la fréquence des dyskinésies tardives.

Lerner et al. [222] ont été les premiers à réaliser un essai clinique sur l'efficacité de la vitamine B6 100 mg/jour pendant un mois sur les dyskinésies tardives sur 5 patients. L'étude a montré une efficacité de la vitamine B6 pour quatre patients sur tous les scores de tremblement avec une baisse de l'efficacité à l'arrêt du traitement. Aucun effet secondaire n'a été constaté.

La première étude randomisée en double aveugle [223] qui étudie l'effet de la vitamine B6 à 400 mg/jour pendant un mois sur les dyskinésies tardives chez 15 patients confirme ces résultats.

Une deuxième étude en double aveugle a étudié l'effet de 1200 mg/j de vitamine B6 pendant 12 semaines chez cinquante patients avec une dyskinésie tardive a là-encore retrouvé des résultats significatifs [224]. Dans cette étude, l'effet positif de la vitamine B6 sur la dyskinésie tardive se prolongeait longtemps après l'arrêt de la dose élevée du médicament.

### *L'akathisie aiguë :*

Deux études en double aveugle sur 20 et 60 patients [225-226] ont évalué l'efficacité de la vitamine B6 1200 mg/jour chez des patients atteints d'akathisies aiguës induites par des neuroleptiques. La première étude a comparé la vitamine B6 avec un placebo, et la seconde avec un placebo et la miansérine.

Les auteurs ont constaté que la vitamine B6 produisait une plus grande amélioration de l'akathisie que chez les patients du groupe placebo et qu'elle était égale à la miansérine. L'effet

bénéfique de la vitamine B6 s'est manifesté dès le troisième jour de traitement. Aucun des patients n'a souffert d'effet secondaire.

#### **H. Dans les tremblements dus au lithium**

Une étude ouverte sur cinq patients ambulatoires traités par lithium seul et souffrant de tremblements dus au lithium a évalué l'efficacité de la vitamine B6 par voie orale (900-1200 mg par jour) sur les tremblements [227].

Quatre patients ont montré une amélioration impressionnante jusqu'à la disparition totale du tremblement. Un seul patient n'a pas eu d'amélioration. Un patient a signalé une récupération totale, trois autres patients ont signalé une amélioration marquée et un seul patient n'a ressenti aucun changement. Aucun patient n'a souffert d'effets secondaires.

A la fin de l'étude, trois patients ont arrêté le traitement à la vitamine B6 avec récurrence du tremblement. Chez ces patients, le traitement avec de la vitamine B6 a été repris et le même effet bénéfique a été obtenu. Un suivi de dix mois n'a révélé aucun effet secondaire et l'effet thérapeutique s'est maintenu.

Dans la récente étude de Dias Alves et al. [156], de la vitamine B6 à 750 à 1000 mg/jour pendant 1 à 18 mois a été donnée à 7 patients présentant des tremblements dus au lithium. Cinq des 7 patients ont présenté une réduction de leurs tremblements pendant le traitement à la pyridoxine. Deux patients ont présenté une résolution totale des tremblements. Avant de commencer le traitement par pyridoxine, 2 patients avaient reçu du propranolol (40 mg) pendant 3 et 7 ans pour traiter les tremblements associés au lithium. L'ajout de vitamine B6 a réduit les tremblements et a permis une réduction et l'arrêt du propranolol.

Le délai avant l'efficacité de la vitamine B6 était de  $49,2 \pm 57,3$  jours (6-150 jours), ce qui suggérait que plusieurs semaines de traitement étaient nécessaires pour obtenir une réponse au traitement.

Tous les patients ont présenté une récurrence des tremblements lorsque le traitement à la vitamine B6 a été interrompu alors que le lithium était poursuivi.

Aucun des patients n'a présenté d'effets indésirables pendant ou après le traitement à la vitamine B6.



## **V.5. SECURITE DE LA VITAMINE B6 DANS LES ESSAIS CLINIQUES**

L'effet neurotoxique de la vitamine B6 à ultra-haute dose (1 000 - 7 000 mg/kg) est connu depuis les années 1940 grâce à des expérimentations animales. En effet, l'exposition toxique à la vitamine B6 induit une lésion primaire des corps cellulaires nerveux (neuronopathie), éventuellement suivie d'une nécrose ainsi que d'une dégénérescence de l'axone et de la myéline. Si la lésion n'est pas trop avancée, les nerfs peuvent se régénérer après l'arrêt du traitement, ce qui entraîne une amélioration clinique ou une résolution des symptômes [228].

Dans sa revue systématique de la littérature sur les profils de sécurité des vitamines du groupe B, Calderon-ospina et al [229] ont analysé neuf articles traitant de la neuro-toxicité de la vitamine B6 chez l'homme. Dans trois d'entre elles, les effets secondaires neurotoxiques de la vitamine B6 étaient principalement dus à des doses très élevées et/ou à un traitement à long terme et se sont résolus après l'arrêt du traitement. Plus précisément, les cas de neuropathie clinique rapportés sont survenus dans un délai de 2 à 24 mois selon la dose administrée : après 12 mois ou plus avec des doses de moins de 2 000 mg/jour, et après moins de 12 mois avec des doses de plus de 2 000 mg/jour. Des cas d'ataxies sensorimotrices de patients qui avaient consommés de la vitamine B6 en excès (600 mg/jour pendant 3 à 10 ans) ont également été rapportés [230].

La première étude d'évaluation clinique de la neuro-toxicité induite par la pyridoxine chez l'homme [231] comprenait sept patients présentant une neuropathie sensorielle sévère dans les extrémités après avoir pris 2 000 à 6 000 mg/jour de pyridoxine pendant 2 à 40 mois. Quatre de ces personnes n'étaient plus en mesure de marcher. Tous les symptômes, évalués par un diagnostic neurologique objectif, se sont améliorés après l'arrêt de la médication.

Une autre série de cas rapportée par Parry et al. [232] a étudié 16 patients atteints de neuropathie (tous évalués par l'histoire et l'examen, sept diagnostics confirmés par électrophysiologie, deux par biopsies du nerf sural) après avoir pris 100 à 5 000 mg/jour de pyridoxine pendant une période allant jusqu'à 72 mois. Les patients dont la dose était inférieure à 500 mg/jour ont présenté une neuropathie après 23 mois en moyenne, tandis que

ceux qui prenaient 5 000 mg/jour ont développé des symptômes en moyenne après environ 3 mois. En revanche, aucun des patients prenant 50 mg/jour pendant < 6 mois n'a présenté de neuropathie, mais lorsque la prise dépassait 6 mois, 20% ont développé des symptômes. Ces résultats indiquent une association entre la neuropathie et la dose/durée d'utilisation de la vitamine B6, ce qui suggère que 50 mg/jour pendant < 6 mois est sans danger.

Van Hunsel et al. [233] ont décrit 90 effets indésirables présumés de médicaments sous forme de neuropathie signalés au Centre de pharmacovigilance des Pays-Bas entre 1991 et 2017, qui avaient été attribués à la prise de suppléments de vitamine B6. Dans la description des cas sélectionnés, peu de cas de neuropathies permanentes ont été mentionnés. Cependant, la causalité entre la prise de vitamine B6 et l'apparition des effets indésirables n'était pas toujours claire et des détails importants sur de nombreux cas étaient manquants (quantité exacte de vitamine B6, composition exacte du produit, prise réelle, les taux sériques, les facteurs déclenchant la neuropathie, les examens cliniques). De plus, en raison de l'absence de données sur le nombre d'effets indésirables par rapport au nombre d'utilisateurs de suppléments, les auteurs n'ont pas pu évaluer le risque réel d'effets indésirables à la dose considérée comme la dose maximale acceptable.

Les auteurs concluent que les effets secondaires neurologiques dus à la vitamine B6 sont rares, habituellement réversibles, et surviennent généralement après la prise de doses quotidiennes élevées (plus de 500 mg/jour) et/ou un traitement plus long (plus de 6 mois).

D'autres effets indésirables ont également été reportés : sensation de picotement qui descend le long du cou et des jambes, dermatose vésiculaire sur les régions de la peau exposées au soleil, étourdissements, nausées, inconfort ou sensibilité mammaire et photosensibilité à l'exposition au soleil [234].

## VI. ETUDE CLINIQUE

---

### VI.1. OBJECTIF

Notre hypothèse est que les tremblements induits par le lithium chez des patients bipolaires soient causés par un taux plasmatique en vitamine B6 abaissé.

L'objectif de cette étude est de voir s'il existe une différence concernant le taux sanguin de vitamine B6 entre deux groupes de patients bipolaires pour lesquels du lithium a été prescrit : ceux qui présentent des tremblements sous lithium et ceux qui n'en présentent pas.

L'objectif final est de pouvoir proposer une conduite à tenir pour prendre en charge correctement les tremblements induits par le lithium chez les patients souffrant de troubles bipolaires, de comprendre plus précisément les mécanismes physiopathologiques de la vitamine B6 dans cette indication et ainsi limiter les effets secondaires chez les patients prenant du lithium afin d'améliorer la qualité de vie et favoriser l'observance thérapeutique.

### VI.2. MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoin transversale monocentrique que nous avons réalisée à partir de données collectées dans le cadre du « Centre Expert des Troubles Bipolaires ».

#### A. Participants

Pour la réalisation de la cohorte initiale, les patients ont été recrutés à partir de la base de données du réseau « FondaMental » du Centre Hospitalier Universitaire de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille entre décembre 2017 et mars 2021.

Il s'agit de patients dont le trouble bipolaire a été diagnostiqué par des évaluateurs formés à l'aide de l'entretien clinique structuré pour le DSM IV (SCID) et pour lesquelles un traitement

par lithium a été prescrit.

Le jour de l'évaluation, différents auto-questionnaires étaient donnés aux patients parmi lesquelles l'auto-questionnaire PRISE-M (annexe 4). il s'agit d'un auto-questionnaire évaluant les effets indésirables ressentis par le patient, dont les tremblements. Les différents items sont cotés de 0 à 2 selon la sévérité de l'effet indésirable (0 : absence d'effet indésirable, 1 : effet indésirable tolérable, 2 : effet indésirable pénible) et nous permettent de calculer le PRISE-M total (somme de tous les effets secondaires).

En fonction de la cotation à l'item « tremblement », les patients bipolaires sous lithium ont été répartis en deux groupes :

- Le groupe « Tremblements sous lithium » si les patients cotaient à 1 ou 2 à l'item.
- Le groupe « Absence de tremblement sous lithium » si les patients cotaient à 0 à l'item.

Le jour de l'évaluation, la liste des traitements prescrits, la consommation de toxiques et un bilan sanguin standard étaient recueillis.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients dont nous disposons des traitements prescrits au moment de l'évaluation, de la consommation de toxiques (tabac, alcool, cannabis, cocaïne, opiacés, drogues de synthèses) ainsi que de l'auto-questionnaire PRISE-M.
- Patients dont nous disposons des dosages sanguins suivants : lithiémies plasmatique et globulaire, taux de vitamine B6, TSH, débit de filtration glomérulaire, ferritinémie et calcémie.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient avec des lithiémies plasmatiques inférieures à 0.4 mmol/L ou supérieures à 0.8 mmol/L en cas de prise de lithium à libération immédiate.
- Patients avec des lithiémies plasmatiques inférieures à 0.6 mmol/L ou supérieures à 1.2 mmol/L en cas de prise de lithium à libération prolongée.
- Patients prenant ou ayant déjà pris de la vitamine B6.

Âge
Lithium Libération immédiate
Lithium libération prolongée
Lithiémie plasmatique
Lithiémie globulaire
Anticonvulsivant
Neuroleptique
Antidépresseurs
Anti-histaminiques H1
Benzodiazépines
Autres traitements (amlodipine, tramadol chlorhydrate, méthylphénidate, valsartan, acétate de glatiramère, varénicline, flécaine)
Prise de tabac
Prise d'alcool
Prise de cannabis
Vitamine B6 (30 - 110 mmol/L)

Tableau 1 : Les facteurs étudiés de notre étude.

Nous avons effectué une demande auprès du délégué à la protection des données de l'APHM afin d'inscrire cette étude au registre du règlement général sur la protection des données. Elle est enregistrée sous le numéro RGPD 2020-55.

## **B. Analyses statistiques**

Les paramètres démographiques de la population étudiée ont été comparés entre les deux groupes. Nous avons effectué un test du Khi<sup>2</sup> pour comparer la répartition du sexe, la galénique du lithium (lithium à libération immédiate ou prolongé) ainsi que la lithiémie globulaire avec un seuil fixé à 0.3 mmol/L (marqueur plus intéressant que la lithémie plasmatique pour évaluer l'imprégnation en lithium). Nous avons effectué des tests de Student pour vérifier s'il y avait des différences d'âge entre chaque groupe et sur l'auto-questionnaire PRISE-M.

Nous avons ensuite étudié les potentiels facteurs de confusion en analyse univariée par des tests du khi<sup>2</sup>. Pour l'ensemble de ces tests, le seuil de significativité était fixé à  $\alpha = 0.005$ . Pour les analyses univariées où une différence statistiquement significative était mise en évidence, une analyse multivariée a été réalisée.

Pour confirmer notre hypothèse principale, nous avons analysé les taux de vitamine B6 entre deux groupes : ceux qui présentent un tremblement sous lithium et ceux qui ne tremblent pas sous lithium via un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Withney.

Les analyses ont été effectuées par le Dr. LEFRERE (service de psychiatrie adulte du Pr. NAUDIN à Marseille).

### **VI.3. RESULTATS**

#### **A. Analyse descriptive de la population**

Au total, 158 patients étaient éligibles dans notre étude et nous avons inclus 136 patients : 3 patients n'ont pas pu être inclus dans l'étude car il nous manquait leurs dosages sanguins, 19 autres ont été exclus car pour 15 d'entre eux, la lithiémie plasmatique n'était pas dans les concentrations souhaitées et les 4 autres prenaient ou avaient pris de la vitamine B6. Parmi les 136 patients étudiés, 69 présentaient des tremblements sous lithium et 67 n'en présentaient pas (figure 1).

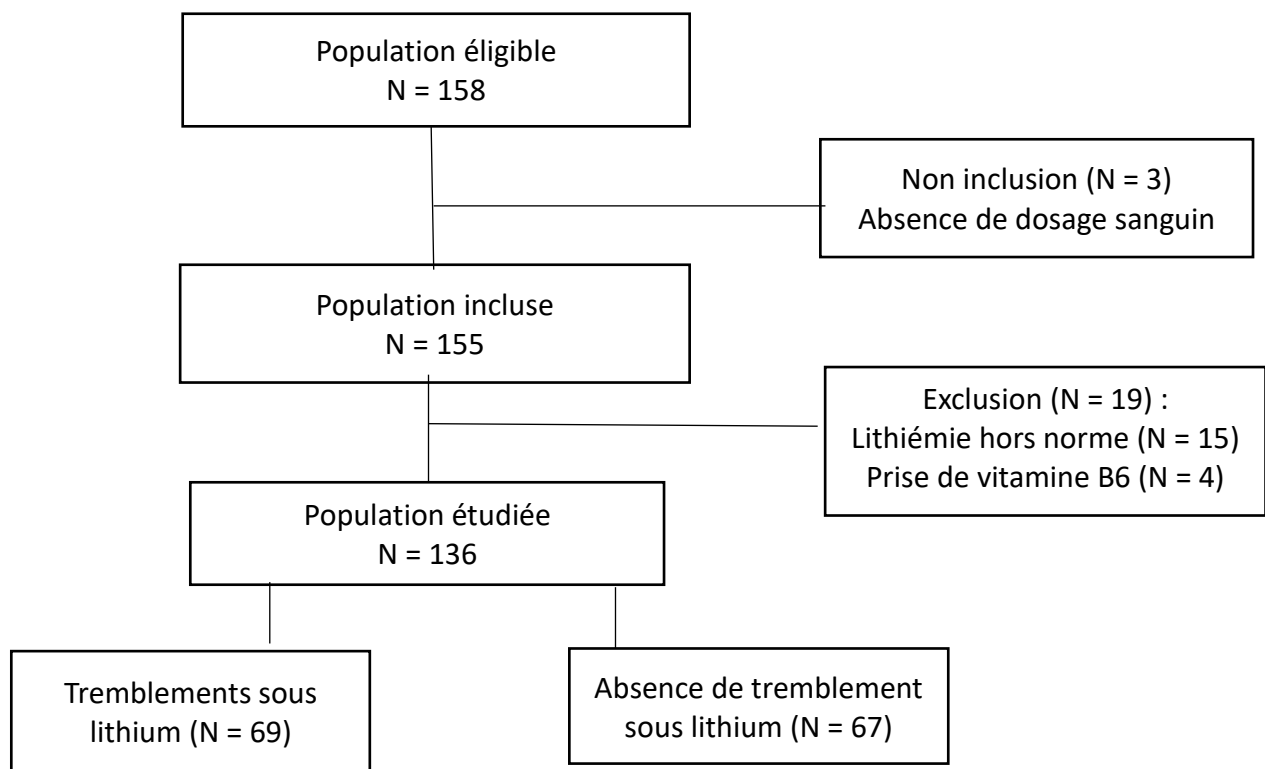


Figure 1 : flow chart.

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 2 :

		Tremblement sous lithium		Test	P value
n		Absent	Présent		
		67	69		
<b>Âge</b>	Âge moyen	40,52	40,32	t : 4.48	0.931
<b>Sexe masculin</b>	%	34.3 (23/67)	44,9 (31/69)	$\chi^2$ : 1.6	0.206
<b>Lithium</b>					
Libération immédiate	%	11,03 (15/67)	17,65 (24/69)	$\chi^2$ : 2.57	0.108
Libération prolongée	%	38,24 (52/67)	33,09 (45/69)		
<b>Lithémie globulaire &gt; 0,3</b>					
Non	%	30,88 (42/67)	38,97% (53/69)	$\chi^2$ : 3.23	0.071
Oui	%	18,38 (25/67)	11,76 (16/69)		
<b>PRISE-M total</b>					
PRISE-M total moyen		9,60	19,58	t : 13.51	< 0.001

Tableau 2 : caractéristiques de la population

D'après nos analyses statistiques, les deux groupes étaient comparables pour le sexe, la galénique du lithium (libération immédiate ou prolongée) et la lithémie globulaire.

L'analyse de la variance de l'âge ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

L'analyse de la variance des auto-questionnaires PRISE-M totale montrent une différence statistiquement significative, ce qui signifie que les patients présentant des tremblements au lithium se plaignent de plus d'effets secondaires.



## B. Analyses des facteurs d'influence potentiels sur les tremblements

Nous avons analysé les potentiels facteurs de confusion en analyse univariée, les résultats sont présentés dans le tableau 3 :

### Prise d'anticonvulsivant

Non	n	46	46	$\chi^2 : 0.062$	0.804
	%	33.82%	33.82%		
Oui	n	21	23		
	%	15.44%	16.91%		

### Prise de neuroleptiques

Non	n	49	37	$\chi^2 : 5.62$	<b>0.017</b>
	%	36,03%	27,21%		
Oui	n	18	32		
	%	13,24%	23,53%		

### Prise d'antidépresseurs

Non	n	58	54	$\chi^2 : 1.63$	0.210
	%	42.65%	39.71%		
Oui	n	9	15		
	%	6.62%	11.03%		

### Prise de benzodiazépines

Non	n	58	46	$\chi^2 : 7.695$	<b>0.005</b>
	%	42,65%	33,82%		
Oui	n	9	23		
	%	6,62%	16,91%		

### Prise d'anti-H1

Non	n	65	67	$\chi^2 : 0.001$	0.976
	%	47,79%	49,26%		
Oui	n	2	2		
	%	1,47%	1,47%		

**Prise d'autres traitements**

Non	n	64	65	$\chi^2 : 0.122$	0.727
	%	47.06%	47.79%		
Oui	n	3	4		
	%	2.21%	2.94%		

**Consommation de tabac**

Non	n	40	37	$\chi^2 : 0.512$	0.474
	%	29.41%	27.21%		
Oui	n	27	32		
	%	19.85%	23.53%		

**Consommation d'alcool**

Non	n	62	62	$\chi^2 : 0.305$	0.580
	%	45,59%	45,59%		
Oui	n	5	7		
	%	3,68%	5,15%		

**Consommation de cannabis**

Non	n	64	60	$\chi^2 : 3.239$	0.072
	%	47.06%	44.12%		
Oui	n	3	9		
	%	2.21%	6.62%		

Tableau 3 : analyses univariées des potentiels facteurs de confusion

Nous retrouvons une différence statistiquement significative en analyses univariées ( $p < 0.05$ ) concernant la prise de neuroleptiques et de benzodiazépines comme potentiellement pourvoyeurs de tremblements chez les patients avec un trouble bipolaire.

Concernant les autres potentiels facteurs confondants : prise d'anticonvulsivants, prise d'antidépresseurs, prise d'autres traitements pouvant favoriser les tremblements (amlodipine, tramadol chlorhydrate, méthylphénidate, valsartan, acétate de glatiramère, varénicline, flécaine), prise de tabac, prise de cannabis, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvé.

### C. Analyse de l'hypothèse principale

Nous avons ensuite vérifié notre hypothèse principale : est-ce que les patients qui tremblent sous lithium ont un taux de vitamine B6 diminué ?

Pour cela, nous avons analysé le taux de vitamine B6 de chaque patient entre les deux groupes (figure 2).

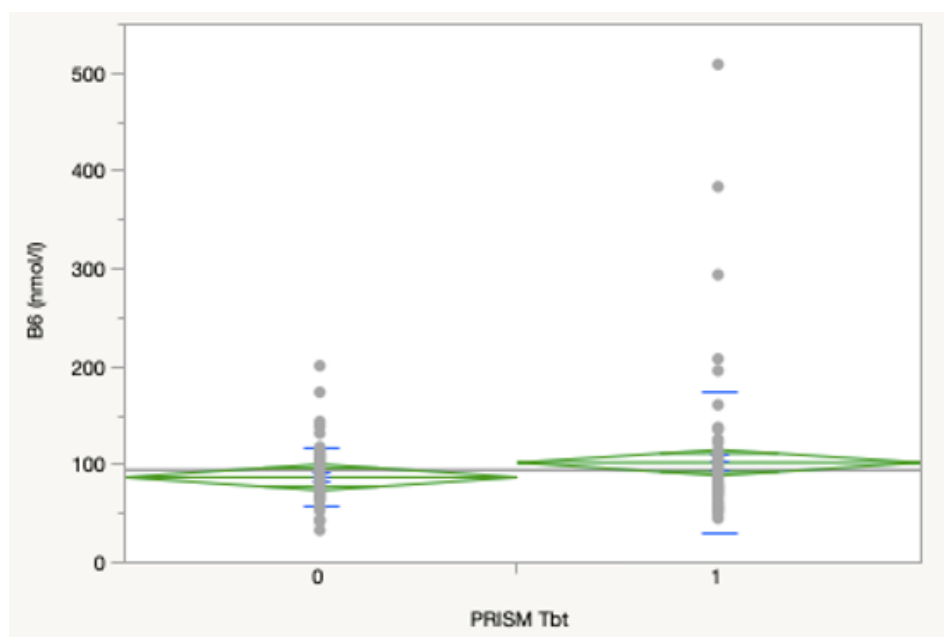


Figure 2 : Taux de vitamine B6 (nmol/L) entre les deux groupes « Absence de tremblement sous lithium » et « Présence de tremblement sous lithium ».

Nous avons ensuite vérifié si la distribution du taux de vitamine B6 suivait une loi normale (figure 3) :

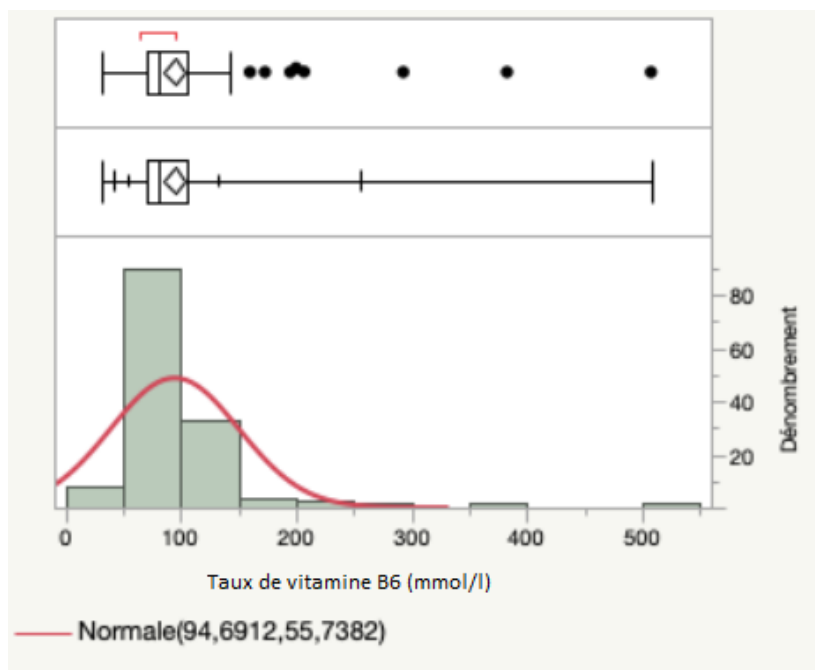


Figure 3 : Distribution du taux de vitamine B6 (mmol/L) dans la population étudiée.

Nous constatons que la distribution de la concentration en vitamine B6 ne suit pas une loi normale. Nous avons donc procédé à une analyse non paramétrique via un test de Wilcoxon-Mann-Withney (tableau 4) :

		<b>Tremblement sous lithium</b>		<b>Test</b>	<b>P value</b>
		<b>Absent</b>	<b>Présent</b>		
n		67	69		
Taux de vitamine B6	Taux moyen (nmol/L)	66.13	70.80	$\chi^2 : 0.48$	0.4888

Tableau 4 : Analyse non paramétrique du taux de vitamine B6 chez les patients prenant du lithium.

Nous constatons qu'aucune différence significative n'est mise en évidence concernant les taux de vitamine B6 entre les patients présentant des tremblements sous lithium par rapport à ceux n'en présentant pas.

#### D. Analyse multivariée des facteurs d'influence potentiels

Les facteurs confondants avec une différence statistiquement significative (prise de neuroleptiques, prise de benzodiazépines) ont été analysés en multivariés avec 2 autres facteurs (prise d'anti-histaminiques et prise de cannabis) (tableau 5) :

Terme	Estimation	Erreur standard	Khi deux	Prob. > khi deux
Constante	-0.0604489	0.7199464	0.01	0.9331
B6 (nmol/L)	-0.0064808	0.00517	1.57	0.2100
Neuroleptique [0]	0.32487547	0.1941589	2.80	0.0943
Benzodiazépines [0]	0.53886769	0.2392534	5.07	<b>0.0243</b>
Cannabis [0]	0.62142398	0.356553	3.04	0.0814
Anti-H1 (théralène/atarax)	-0.3041626	0.552364	0.30	0.5819

Tableau 5 : Estimation des coefficients dans le modèle de régression linéaire multiple

Nous constatons que dans les analyses multivariées, la prise de benzodiazépines constitue un facteur confondant et pourrait augmenter la fréquence des tremblements chez des patients bipolaires sous lithium.

*A contrario*, pour la prise de neuroleptiques, il n'est pas retrouvé de différence statistiquement significative dans les analyses multivariées pouvant augmenter la fréquence des tremblements chez des patients prenant du lithium.

#### VI.4. DISCUSSIONS

Cette étude rétrospective monocentrique est à notre connaissance la plus grande et la seule à étudier le taux de vitamine B6 chez les patients présentant des tremblements dus au lithium. Nous avons comparé les taux de vitamine B6 entre deux groupes de patients : ceux qui présentent des tremblements sous lithium et ceux qui n'en ont pas. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Ces résultats viennent corroborer ceux de la thèse du Dr. Deneuille [235] qui n'avaient pas retrouvé de différences significatives mais avaient tout de même constaté une tendance à la baisse du taux

de vitamine B6 chez les patients qui tremblent sous lithium, malgré un effectif manquant de puissance.

Les résultats doivent cependant être nuancés par certaines limites.

Il existe un biais d'auto-évaluation compte tenu de l'utilisation d'auto-questionnaire et nous n'avons pas pu utiliser des mesures objectives des tremblements chez nos patients. Le fait qu'il s'agisse d'auto-questionnaires pourrait également expliquer la propension des patients se plaignant de tremblements au lithium à se plaindre en général de plus d'effets secondaires.

Il existe également un biais de confusions mis en évidence par nos analyses multivariées concernant la prise de benzodiazépines qui pourrait être pourvoyeur de tremblements chez les patients bipolaires prenant du lithium et ainsi limiter la bonne interprétation des résultats de notre hypothèse principale.

Le dernier biais constaté est de ne pas avoir pris en compte les antécédents non psychiatriques ainsi que la consommation de café qui pourraient potentiellement favoriser les tremblements chez les patients de notre étude et ainsi limiter la bonne interprétation des résultats.

Si les résultats ne confirment pas notre hypothèse principale, l'intérêt de la vitamine B6 dans la prise en charge des tremblements au lithium reste malgré tout une piste à explorer.

Pour rappel, l'hypothèse privilégiée pour expliquer une partie des tremblements dus au lithium serait que le lithium entraînerait une accumulation de fer via un mécanisme de stress oxydatif dans le système nerveux, ce qui serait à l'origine de troubles moteurs puis cognitifs [132-134]. Cela irait dans le sens que la vitamine B6 pourrait être efficace dans la prise en charge des tremblements via ses puissantes capacités anti-oxydantes via une dimérisation de l'enzyme pyruvate kinase musculaire 2 (PKM2), permettant la biosynthèse du glutathion, un puissant antioxydant du cerveau [168].

De plus, les deux seuls essais cliniques à ce jour étudiant l'effet de la vitamine B6 dans la prise en charge des tremblements dus au lithium [156-227] soutiennent également une efficacité de la vitamine B6 malgré un manque de puissance considérable. Nous n'avons retrouvé aucune étude avec des résultats différents.

Un des autres avantages est que le profil de sécurité de la vitamine B6 semble excellent. En effet, à travers nos recherches, il semble que les effets secondaires dus à la vitamine B6 soient rares, habituellement réversibles, et surviennent généralement après la prise de doses quotidiennes élevées (plus de 500 mg/jour) et/ou un traitement plus long (plus de 6 mois).

Donc, même si notre hypothèse principale n'est pas confirmée dans notre étude, nous disposons d'un certain nombre d'arguments nécessaires justifiant la réalisation d'un essai clinique randomisé pour étudier l'efficacité de la vitamine B6 contre placebo ou contre le traitement le plus couramment prescrit dans la prise en charge des tremblements au lithium, à savoir les bêtabloquants.

## VII. CONCLUSIONS

---

Connu depuis l'Antiquité, Le trouble bipolaire est un ensemble de troubles psychiatriques chroniques et fréquents qui se caractérise par la survenue d'épisodes thymiques caractérisés entrecoupé de périodes de rémission. Il est responsable de nombreuses comorbidités psychiatriques et non psychiatrique et l'espérance de vie des personnes avec un trouble bipolaire est diminuée de 8 à 10 ans par rapport à la population générale.

Le traitement pharmacologique est le traitement de première intention dans la prise en charge du trouble bipolaire. Parmi eux, le lithium est souvent le traitement de première intention car il permet de traiter les épisodes aigus (qu'ils soient maniaques ou dépressifs), de prévenir les rechutes et de limiter le risque suicidaire.

Comme tout médicament, le lithium est responsable de nombreux effets secondaires invalidants qui peuvent conduire à un arrêt du traitement.

Parmi eux, les tremblements sont observés chez presque un quart des patients traités. L'une des hypothèses pour expliquer les tremblements au lithium serait que ce dernier entraînerait une accumulation de fer via un mécanisme de stress oxydatif dans le système nerveux.

Bien qu'il existe actuellement plusieurs stratégies pharmacologiques ou non pharmacologiques pour prendre en charge ces tremblements, les traitements peuvent être peu efficaces, avoir de nombreuses contre-indications ou être responsables d'autres effets indésirables.

La vitamine B6 paraît être une piste intéressante du fait de sa facilité d'utilisation, du peu de contre-indications et d'effets secondaires.

Nous avons fait l'hypothèse qu'un déficit en vitamine B6 pourrait être la cause des tremblements au lithium, ce que n'a pas confirmé notre étude rétrospective cas-témoin.

Néanmoins, de récentes études lui confèrent de puissantes capacités anti-oxydantes, ce qui pourrait être en lien avec l'hypothèse du mécanisme du stress oxydatif pour expliquer les



tremblements dus lithium, ce qui suggère que la vitamine B6 reste toujours une piste intéressante à explorer pour prendre en charge certains effets secondaires du lithium.

Nous pensons que notre étude réunit suffisamment d'arguments pour initier une étude clinique prospective en double aveugle pour étudier l'effet de la vitamine B6 dans la prise en charge des tremblements induits par le lithium.

## VIII. ANNEXES

---

Annexe 1 : Critères diagnostiques DSM-V d'un épisode maniaque.

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

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

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuites des idées ou sensation subjective que les idées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (achats inconsidérés, conduites sexuelles inconséquentes, investissements commerciaux déraisonnables).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

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

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

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

## Annexe 2 : Critères diagnostiques DSM-V d'un épisode hypomaniaque.

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

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

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou le désir de parler constamment.
- Fuites des idées ou sensation subjective que les idées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (achats inconsidérés, conduites sexuelles inconséquentes, investissements commerciaux déraisonnables).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

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

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

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

### Annexe 3 : Critères diagnostiques DSM-5 d'un épisode dépressif caractérisé.

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

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

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

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

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

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

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

7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours.

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

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

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

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

# Annexe 4 : auto-questionnaire PRISE-M

## PRISE-M

Pour tous les symptômes ci-dessous, cochez la case qui correspond à ce que vous avez ressenti au cours de la semaine écoulée.

	ABSENT=0	TOLERABLE=1	PENIBLE=2
<b>1. Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Constipation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bouche sèche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nausée, vomissement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>2. Troubles cardiaques</b>			
Palpitations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vertiges	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Douleurs dans la poitrine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>3. Problèmes cutanés</b>			
Augmentation de la transpiration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Démangeaisons	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sécheresse de la peau	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>4. Troubles neurologiques</b>			
Mal à la tête	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tremblements	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mauvais contrôle moteur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Étourdissements	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>5. Vision/Audition</b>			
Vision floue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Acouphènes (bourdonnements dans les oreilles)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>6. Troubles uro-génital</b>			
Difficultés pour uriner	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mictions douloureuses	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mictions fréquentes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Règles irrégulières (pour les femmes)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>7. Problèmes de sommeil</b>			
Difficultés d'endormissement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Augmentation du temps de sommeil	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>8. Fonctions sexuelles</b>			
Perte du désir sexuel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Difficultés à atteindre un orgasme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Troubles de l'érection (pour les hommes)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>9. Autres troubles</b>			
Anxiété	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Difficultés de concentration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Malaise général	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Agitation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fatigue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diminution de l'énergie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prise de poids	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## IX. BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Iria Grande, Michael Berk Bipolar disorder Lancet 2016
- [2] Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. Achte, vollständig umgearbeitete Auflage. Leipzig, J.A. Barth, 1920.
- [3] Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Berlin, Springer, 1966.
- [4] Perris C. La distinction entre les troubles thymiques unipolaires et bipolaires. Rétrospective de 25 ans. Rencontres thématiques internationales, unipolaires et bipolaires : les deux maladies de l'humeur, Bordeaux, 2 mars 1991. Encéphale, 1992, XVIII : S9-S13.
- [5] Collège national des universitaires en psychiatrie, Référentiel de Psychiatrie et d'addictologie, deuxième édition révisée, 2016, 592 pages.
- [6] Merikangas KR, Jin R, Jian-Ping He et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry, 2011, 3 : 241-251.
- [7] Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. J Affect Disord, 2011, 1-3 : 1-1
- [8] Diflorio A, Jones I. Is sex important ? Gender differences in bipolar disorder. Int Rev Psychiatry, 2010, 5 : 437-452
- [9] Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients : the role of predominant polarity. J Affect Disord, 2011, 3 : 443-449.
- [10] Munk-Olsen T, Laursen TM, Mendelson T et al Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. Arch Gen Psychiatry, 2009, 2 : 189-195.
- [11] Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM et al. Is bipolar disorder still underdiagnosed ? Are antidepressants overutilized ? J Affect Disord, 1999, 52 : 135-144.
- [12] Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry, 1997, 170 : 205-228
- [13] Hawton K, Sutton L, Haw C et al. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder : a systematic review of risk factors. J Clin Psychiatry, 2005, 66 : 693-704.

- [14] Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 1990, 264 : 2511-2518.
- [15] Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM IV alcohol abuse and dependence in the United States : results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64 : 830-842.
- [16] Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP et al. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder : phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 439-453.
- [17] Leweke FM, Koethe D. Cannabis and psychiatric disorders : it is not only addiction. *Addict Biol*, 2008, 13 : 264-275
- [18] Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients : data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*, 2004, 161 : 2222-2229.
- [19] Fan AH, Hassell J. Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology : a review of literature. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69 : 1794-1803.
- [20] McElroy SL, Frye MA, Helleman G et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011, 128 : 191-198..
- [21] Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessivecompulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*, 1995, 59 : 57-64.
- [22] Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder : a review. *Psychiatr Serv*, 2009, 60 : 147-156.
- [23] McIntyre RS, Danilewitz M, Liauw S et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome : an international perspective. *J Affect Disord*, 2010, 126 : 366-387
- [24] Faglioni A, Roy Chengappa KN, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome. *CNS Drugs*, 2008, 22 : 655-669.
- [25] McElroy SL, Frye MA, Helleman G et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2011, 128 : 191-198.
- [26] Zaghib K, Milhiet V, Jamain S, Bellivier F. Sante physique et troubles bipolaires. *Ann Med Psychol*, 2012, 170 : 56-61.
- [27] Soreca I, Levenson J, Lotz M et al. Sleep apnea risk and clinical correlates in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 672-676.

- [28] Lazarus JH. Hyperthyroidism. *Lancet*, 1997, 349 : 339-343.
- [29] Judd LL Akiskal HS Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 530-537
- [30] Pomarol-Clotet E Alonso-Lana S Moro N et al. Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2015; 206: 136-144
- [31] Martínez-Arán A Vieta E Reinares M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 262-270
- [32] Martinez-Aran A Vieta E Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25: 151-157
- [33] Berk M Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12: 441-445
- [34] Iria Grande, MD Michael Berk, MD Boris Birmaher, MD Dr Eduard Vieta, MD Bipolar disorder Published : September 17, 2015
- [35] Bourne C Aydemir Ö Balanzá-Martínez V et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013; 128: 149-162
- [36] Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *J Affect Disord* 2002; 68: 167–81.
- [37] NICE, Bipolar disorder. NICE 2006 (<http://www.nice.org.uk>).
- [38] Yatham N, Kennedy S, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, [Bipolar Disord](#). 2018 Mar; 20(2): 97–170.
- [39] Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder : update 2009. *Bipolar Disord*, 2009, 11 : 225-255.
- [40] Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels ? Results from an empirical study. *J Affect Disord*, 2009, 115 : 466-470.
- [41] Malhi GS, Tanious M, Gershon S. The lithiummeter : a measured approach. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 219-226.



- [42] Goodwin FK, Jamison KR. Maladie maniaco-dépressive: troubles bipolaires et dépression récurrente. 2. New York: Oxford University Press; 2007.
- [43] Hirschowitz J, Kolevzon A, Garakani A. The pharmacological treatment of bipolar disorder : the question of modern advances. Harv Rev Psychiatry, 2010, 18 : 266-278.
- [44] Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. Lithium in neuropsychiatry, the comprehensive guide. Abingdon, Oxon (UK), Informa Healthcare, 2006, 532 pages.
- [45] Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust, 1949, 36 : 349-351.
- [46] Sivadon P, Chanoit P. L'emploi du lithium dans l'agitation psychomotrice à propos d'une expérience clinique. Ann Méd Psychol, 1955, 113 : 790-796.
- [47] Teulié, Follin, Bégoïn. Étude de l'action des sels de lithium dans les états d'excitation psychomotrice. Encéphale, 1955 : 266-285
- [48] Haimovitch A, Eliav U, Goldbourt A. Determination of the lithium binding site in inositol monophosphatase, the putative target for lithium therapy, by magic-angle spinning solid-state NMR. J Am Chem Soc, 2012, 134 : 5647-5651.
- [49] Frelan L, Beaulieu JM. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. Front Mol Neurosci, 2012, 5 : 14.
- [50] Soeiro-de-Souza MG, Dias VV, Figueira ML et al. Translating neurotrophic and cellular plasticity : from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand, 2012, 126 : 332-341.
- [51] Stahl SM. Thymorégulateurs. In : SM Stahl. Psychopharmacologie essentielle, 2e éd. française, traduction coordonnée par P Lemoine. Paris, Lavoisier/ Médecine Sciences-Publications, 2010 : 667-719.
- [52] Banerjee U, Dasgupta A, Rout JK, Singh OP. Effects of lithium therapy on  $Na^{+}$ - $K^{+}$ -ATPase activity and lipid peroxidation in bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012, 37 : 56-61.
- [53] Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B et al. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. J Affect Disord, 2004, 82 : 309-313.
- [54] Maes M, Delange J, Ranjan R et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression : modulation by psychotropic drugs. Psychiatry Res, 1997, 66 : 1-11.
- [55] Rapaport MH, Guylai L, Whybrow P. Immune parameters in rapid cycling bipolar patients before and after lithium treatment. J Psychiatry Res, 1999, 33 : 335-340.

- [56] Sluzewska A, Sobieska M, Rybabowski JK. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology*, 1997, 35 : 123-127.
- [57] McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PloS One*, 2012, 7 : e32091.
- [58] Li J, Lu WQ, Beesley S et al. Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS One*, 2012, 7 : e33292.
- [59] Dallaspesia S, Poletti S, Lorenzi C et al. Influence of an interaction between lithium salts and a functional polymorphism in SLC1A2 on the history of illness in bipolar disorder. *Mol Diagn Ther*, 2012, 16 : 303-309.
- [60] Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS et al. Effects on neuroimaging findings in bipolar disorder : an updated review. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 375-410.
- [61] Benedetti F, Absinta M, Rocca MA et al. Tractspecific white matter structural disruption in patients with bipolar disorders. *Bipolar Disord*, 2011, 13 : 414-424.
- [62] Hajek T, Kopecek M, Höschl C, Alda M. Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium : a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*, 2012, 37 : 333-343.
- [63] Hajek T, Cullis J, Novak T et al. Hippocampal volumes in bipolar disorders : opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar Disord*, 2012, 14 : 261-270.
- [64] Baykara B, Inal-Emiroglu N, Karabay N et al. Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders : a structural MRI study. *J Affect Disord*, 2012, 138 : 433-439.
- [65] Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC et al. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33 : 361-367.
- [66] Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2007, 190 : 359-360.
- [67] Forlanza OV, Diniz BR, Raanovic M et al. Diseasemodifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2011, 198 : 351-356.
- [68] Shou M. Cinquante ans de traitement par le lithium. *Encéphale*, 2000, 26 : 1-6.

- [69] P. Grof, M. Hux, E. Grof, et al. Prediction of response to stabilizing lithium treatment *Pharmacopsychiatry*, 16 (1983), p. 19
- [70] S. Secunda, M. Katz, A. Swann, S. Koslow, J. Maas, S. Chuang, J. Mania Croughan  
Diagnosis, state measurement and prediction of treatment response *J Affect Disord*, 8 (1985), pp. 113-121
- [71] M. Kusalic, F. Engelsmann Predictors of lithium treatment responsiveness in bipolar patients: a two-year prospective study *Neuropsychobiology*, 37 (1998), pp. 146-149
- [72] M. Maj The effect of lithium in bipolar disorder: a review of recent research evidence *Bipolar Disord*, 5 (2003), pp. 180-18
- [73] C. Gay *Pratiques de la lithiothérapie : consensus et controverses* Doin éditeur, Paris (1997) pp. 91–101
- [74] Abou-Saleh MT. Who responds to prophylactic lithium therapy? *Br J Psychiatry*, 1993, 163 : 20-26.
- [75] R. Baldessarini, L. Tondo, G. Floris, J. Hennen Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients *J Affect Disord*, 61 (2000), pp. 13-22
- [76] J. Himmelhoch, D. Mulla, J. Neil, T. Detre, D. Kupfer Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population *Arch Gen Psychiatry*, 33 (1976), pp. 1062-1066
- [77] Koukopoulos A, Reginaldi D et al. Course sequences in bipolar disorder : depressions preceding or following manias or hypomanias. *J Affect Disord*. Oct 2013 ;151(1) :105-110.
- [78] J. Aagaard, P. Vestergaard Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study *J Affect Disord*, 18 (1990), pp. 259-266
- [79] J. Mendels, A. Frazer Intracellular lithium concentration and clinical response. Towards a membrane theory of depression
- [80] Masson M, Del Cul A Chapitre 57 : LITHIUM : LE PREMIER THYMORÉGULATEUR In BOURGEOIS M.-L, GAY C, HENRY C, MASSON M, et al. *Les Troubles Bipolaires*. Paris : Medecine Sciences Publications (2014), 620 pages. (Collection Psychiatrie).
- [81] Un Czeizel , J Racz Évaluation de la prise de médicaments pendant la grossesse dans le cadre de la surveillance cas-témoins hongroise des anomalies congénitales *Tératologie* , 42 ( 1990 ) , pp. 505 - 512
- [82] McKnight RF, Adida M, Budge K et al. Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012, 379 : 371-728.

- [83] S Dodd , M Berk La pharmacologie du trouble bipolaire pendant la grossesse et l'allaitement Expert Opin Drug Saf , 3 ( 2004 ) , pp. 221 – 229
- [84] Malhi GS, Gessler D, Outhred T, Naylor A. Comment traiter: Pourquoi, quand et comment prescrire du lithium. Docteur australien. 2016 ; 3 : 21 - 28
- [85] Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. Tendances dans le traitement du trouble bipolaire par les psychiatres ambulatoires. Suis J Psychiatry. 2002 ; 159 : 1005 - 1010 .
- [86] Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Événements indésirables rénaux, endocriniens, hépatiques et métaboliques pendant le traitement d'entretien par stabilisateur de l'humeur pour le trouble bipolaire: étude de cohorte basée sur la population. PLoS Med. 2016 ; 13 : e1002058.
- [87] Faedda GL, Tondo L, Baldessarini et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. Arch Gen Psychiatry, 1993, 50 : 448-455.
- [88] Perlick DA, Rosen RA, Kaczynski R et al. Non-observance des médicaments dans le trouble bipolaire: un examen centré sur le patient des résultats de la recherche. Clin aborde le trouble bipolaire. 2004; 3 : 56–64
- [89] Schou M, Baastrup PC, Grof P, Weis P, Angst J. Problèmes pharmacologiques et cliniques de la prophylaxie au lithium. Psychiatrie Br J. 1970; 116 : 615–619.
- [90] Vestergaard P, Poulstrup M, Schou M. Études prospectives sur une cohorte de lithium 3. Tremblements, prise de poids, diarrhée, troubles psychologiques. Acta Psychiatr Scand. 1988; 78 : 434–441.
- [91] Gelenberg AJ, Jefferson JW. Tremblement de lithium. J Clin Psychiatry. 1995; 56 : 283-287.
- [92] Gitlin M, Cochran SD, Jamison KR. Traitement d'entretien au lithium: effets secondaires et observance. J Clin Psychiatry. 1989 ; 50(4):127-131
- [93] Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. Un essai de 18 mois contrôlé par placebo portant sur un traitement d'entretien à la lamotrigine et au lithium chez des patients récemment déprimés atteints de trouble bipolaire I. J Clin Psychiatry. 2003; 64 : 1013-1024.
- [94] Elnazer HY, Sampson A, Baldwin D. Lithium et dysfonction sexuelle: un domaine sous-étudié. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2015; 30 : 66–69.
- [95] Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Dysfonction sexuelle aux États-Unis: prévalence et prédicteurs. JAMA. 1999; 281 (6): 537-544.
- [96] Zuncheddu C, Carpiniello B. Dysfonctionnements sexuels et trouble bipolaire: une étude de patients soumis à un traitement au lithium à long terme. Clin Ther. 2006

- [97] Pfennig A, Deshauer D, Albrecht G. Effet dermatologique du lithium: effets indésirables et utilité thérapeutique potentielle - Lithium en neuropsychiatrie: le guide complet. Abingdon: Informa UK Ltd; 2006. pp. 303-308.
- [98] Bone S, Roose SP. Incidence des effets secondaires chez les patients sous traitement au lithium à long terme. *Suis J Psychiatry*. 1980;137(1): 103-104.
- [99] Hestbech J, Hanson HE, Amdisen A, Olsen S. Lésions rénales chroniques après un traitement à long terme avec du lithium. *Rein Int*. 1977; 12 (3): 205-213.
- [100] Jefferson JW. Lithium: une baguette magique thérapeutique. *J Clin Psych*. 1989; 50 : 81–86
- [101] Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Insuffisance rénale dans le traitement au lithium à long terme. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 : 850–856.
- [102] Aiff H, Attma P, Aurell M, Bendz H, Schon S, Svedlund J. Maladie rénale en phase terminale associée à un traitement prophylactique au lithium. *Eur Neuropsychopharmacol*
- [103] Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Anderson PK, Licht RW. Utilisation de lithium et d'anticonvulsivants et taux de maladie rénale chronique. Une étude nationale basée sur la population. *JAMA*. 2015; 75 (12): 1182–1834.
- [104] Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hersham JM. Hypothyroïdie subclinique induite par le lithium: revue de la littérature et lignes directrices pour le traitement. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (4): 249–255.
- [105] Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, Del Zompo M, Mariotti S, Loviselli A. Suivi de 15 ans de la fonction thyroïdienne chez les patients atteints de lithium. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30 : 363–366.
- [106] Ozerdem A, Tunca Z, Cimrin D, Hidirouglu C, Ergor G. Vulnérabilité féminine pour une anomalie de la fonction thyroïdienne dans le trouble bipolaire: rôle du traitement au lithium. *Trouble bipolaire*. 2014; 16 : 72–82.
- [107] Kibrige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectre d'anomalies thyroïdiennes induites par le lithium: une perspective actuelle. *Thyroid Res*. 2013; 6 (1): 1.
- [108] Shapiro HI, Davis KA. Hypercalcémie et hyperparathyroïdie «primaire» pendant le traitement au lithium. *Suis J Psychiatry*. 2015; 172 (1): 12-15.
- [109] Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Empoisonnement au lithium. *J Soins intensifs Med*. 2016

- [110] Hansen HE, Amdisen A. Intoxication au lithium (Rapport de 23 cas et revue de 100 cas de la littérature) QJ Med. 1978; 47 (186): 123–144.
- [111] Munshi KR, Thampy A. Le syndrome de neurotoxicité irréversible induite par le lithium.
- [112] Deuschl G, Bain P, Brin M et un comité scientifique ad hoc. Déclaration de consensus de la Movement Disorders Society sur les tremblements. Mov Disord 1998; 13 (suppl 3): 2-23.
- [113] Collège des enseignants en neurologie, Chapitre les Mouvements anormaux.
- [114] Marshall J. Observations on essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Mai 1962 ;25(2) :122-125.
- [115] <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-c%C3%A9r%C3%A9belleux/tremblement>
- [116] Dunner DL. Optimiser le traitement du lithium. J Clin Psychiatry 2000 ; 61 (Suppl 9): 76 – 81
- [117] Gelenberg AJ, Jefferson JW. Tremblement de lithium. J Clin Psychiatry 1995 ; 56 : 283 - 287
- [118] Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Lancet Neurol 2005;4:866–876.
- [119] Vestergaard P, Amdisen A, Schou M. Clinically significant side effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long-term treatment. Acta Psychiatr Scand 1980;62:193–200.
- [120] Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. Acta Psychiatr Scand 1988;78:434–441.
- [121] Bone S, Roose SP, Dunner DL, Fieve RR. Incidence of side effects in patients on long-term lithium therapy. Am J Psychiatry 1980;137:103–104.
- [122] Carroll JA, Jefferson JW, Greist JH. Treating tremor induced by lithium. Hosp Community Psychiatry 1987;38:1280, 1288.
- [123] Carney SM, Goodwin GM. Lithium - a continuing story in the treatment of bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand Suppl 2005;426:7–12.
- [124] Baek JH, Kinrys G, Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. Acta Psychiatr Scand. 2014;129:17–23.
- [125] SHOPSIN, B. & GERSHON, S. (1975) Cogwheel rigidity related to lithium maintenance. American Journal of Psychiatry.
- [126] BRANCHEY, M. H., CHARLES, J. & SIMPSON, O. M. (1976) Extrapyramidal side effects in lithium maintenance therapy. American Journal of Psychiatry, 133, 444
- [127] Netto I, Phutane VH. Reversible lithium neurotoxicity: review of the literature. Prim Care

Companion CNS Disord 2012;14: PCC.11r01197.

[128] Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011;10:148–161.

[129] Lamarre Y. Cerebro-cerebellar mechanisms involved in experimental tremor. In: Masson J, Sasaki K, eds. *Cerebro-cerebellar interactions*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979:249–259.

[130] Semba K, Szechtman H, Komisaruk BR. Synchrony among rhythmical facial tremor, neocortical ‘alpha’ waves, and thalamic non-sensory neuronal bursts in intact awake rats. *Brain Res* 1980;195:281–298.

[131] Peng L, Ayton S. Lithium suppression of tau induces brain iron accumulation and neurodegeneration, University of Birmingham, 10.1038/mp.2016.96

[132] Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, Spoerri L, Ciccotosto GD, Wright DK et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export. *Nat Med* 2012; 18(2): 291-295.

[133] Lei P, Ayton S, Moon S, Zhang Q, Volitakis I, Finkelstein DI et al. Motor and cognitive deficits in aged tau knockout mice in two background strains. *Mol Neurodegener* 2014; 9(1): 29.

[134] Desport JC, Couratier P. Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutr Clin Métabolisme*. Dec 2002 ;16(4) :253-259.

[135] Faustino PR, Duarte GS, Chendo I, et al. Risk of developing Parkinson disease in Bipolar Disorder : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 1 février 2020;77(2):192-198.

[136] Tyrer P, Lee I, Trotter C. Physiological characteristics of tremor after chronic lithium therapy. *Br J Psychiatry* 1981;139:59–61.

[137] Zaninelli R, Bauer M, Jobert M, Muller-Oerlinghausen B. Changes in quantitatively assessed tremor during treatment of major depression with lithium augmented by paroxetine or amitriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:190–198.

[138] Carroll JA, Jefferson JW, Greist JH. Treating tremor induced by lithium. *Hosp Community Psychiatry* 1987;38:1280, 1288.

[139] Kellett JM, Metcalfe M, Bailey J, Coppen AJ. Beta blockade in lithium tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:719–721.

[140] Irk L, Baastrup PC, Schou M. Letter: propranolol treatment of lithium-induced tremor. *Lancet* 1973;2:1086–1087.

- [141] Lapierre YD. Control of lithium tremor with propranolol. *Can Med Assoc J* 1976;114:619–20, 624.
- [142] Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF Jr. Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of lithium tremor. *Psychiatry Res* 1984;11:163–164.
- [143] Schou M, Vestergaard P. Use of propranolol during lithium treatment: an enquiry and a suggestion. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:131.
- [144] Dave M. Treatment of lithium induced tremor with atenolol. *Can J Psychiatry* 1989;34:132–133.
- [145] Kruse JM, Ereshefsky L, Scavone M. Treatment of lithium-induced tremor with nadolol. *Clin Pharm* 1984;3:299–301.
- [146] Rincon F, Louis ED. Benefits and risks of pharmacological and surgical treatments for essential tremor: disease mechanisms and current management. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:899–913.
- [147] Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol* 2011;10:148–161.
- [148] Gironell A, Kulisevsky J, Barbanoj M, Lopez-Villegas D, Hernandez G, Pascual-Sedano B. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56:475–480.
- [149] Ondo W, Hunter C, Vuong KD, Schwartz K, Jankovic J. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2000;15:678–682.
- [150] Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:97–103.
- [151] Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988;38:241–243.
- [152] Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;77:1752–1755.
- [153] Miodownik C, Witztum E, Lerner V. Lithium-induced tremor treated with vitamin B6: a preliminary case series. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:103–108.
- [154] Schou M. Linoleic acid in the treatment of lithium-induced tremor: a pilot trial with negative outcome. *Prostaglandins Med* 1980;5:343–344.
- [155] Zappia M, Albanese A, Bruno E et al. Treatment of essential tremor: a systematic review



of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol* 2013;260:714–740.

[156] Dias Alves M, Varin L, Fiori LM et al. Efficacy of vitamin B6 in lithium-associated tremor : a case series. *J Clin psychopharmacol.* Avril 2017;37(2):267-269.

[157] S.P. Coburn Modeling vitamin B6 metabolism *Adv. Food Nutr. Res.* 40 (1996), pp. 107-132

[158] Amadasi A., Bertoldi M., Contestabile R., Bettati S., Cellini B., di Salvo M.L., Borri-Voltattorni C., Bossa F., Mozzarelli A. Pyridoxal 5'-phosphate enzymes as targets for therapeutic agents. *Curr. Med. Chem.* 2007;14:1291–1324.

[159] Spinneker A, Sola R, V. Lemmen Vitamin B6 status, deficiency and its consequences, *Nutr Hosp.* 2007;22(1):7-24

[160] Morris M.S., Picciano M.F., Jacques P.F., Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2004. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87:1446–1454

[161] US Department of Agriculture Agricultural Research Service. USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 16. Nutrient Data Laboratory Home Page Available at: [http://www.nal.usda.gov/fnic/cgi-bin/nut\\_search.pl](http://www.nal.usda.gov/fnic/cgi-bin/nut_search.pl); 2003

[162] VIDAL –BECILAN 250 mg cp sec – Interactions [Internet]. 2019. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/Medicament/becilan\\_250\\_mg\\_sec-1933-interactions.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/becilan_250_mg_sec-1933-interactions.htm)

[163] Percudani R., Peracchi A. The B6 database: a tool for the description and classification of vitamin B6-dependent enzymatic activities and of the corresponding protein families. *BMC Bioinformatics.* 2009;10:273.

[164] Ehrenshaft M., Jenns A.E., Chung K.R., Daub M.E. SOR1, a gene required for photosensitizer and singlet oxygen resistance in *Cercospora* fungi, is highly conserved in divergent organisms. *Mol. Cell.* 1998;1:603–609.

[165] Chen H., Xiong L. Pyridoxine is required for post-embryonic root development and tolerance to osmotic and oxidative stresses. *Plant J.* 2005;44:396–408.

[166] Denslow S.A., Walls A.A., Daub M.E. Regulation of biosynthetic genes and antioxidant properties of vitamin B6 vitamers during plant defense responses. *Physiol. Mol. Plant Path.* 2005;66:244–255.

[167] Bilski P., Li M.Y., Ehrenshaft M., Daub M.E., Chignell C.F. Vitamin B6 (pyridoxine) and its derivatives are efficient singlet oxygen quenchers and potential fungal

antioxidants. *Photochem. Photobiol.* 2000;71:129–134.

[168] Johansson M, Fanidi A, Circulating biomarkers of one-carbon metabolism in relation to renal cell carcinoma incidence and survival, *J Natl Cancer Inst* 2014 Nov 5;106(12):dju327

[169] A. Spinneker, R. Sola, V. Lemmen, M.J. Castillo, K. Pietrzik, M. Gonzalez-Gross Vitamin B-6 status, deficiency and its consequences – an overview *Nutr. Hosp*, 22 (1) (2007), pp. 7-24

[170] A. Spinneker , R. Sola , V. Lemmen , MJ Castillo , K. Pietrzik , M. Gonzalez-Gross, et al. Statut en vitamine B-6, carence et ses conséquences - un aperçu *Nutr. Hosp* , 22 ( 1 ) ( 2007 ) , p. 7 - 24, 10.1373/clinchem.2009.137513

[171] Meydani SN et al. Vitamin B6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1275-1280.

[172] Larsson S, Orsini N, Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies, *JAMA* 2010 Mar 17;303(11):1077-83

[173] Johansson M, Relton C, Serum B vitamin levels and risk of lung cancer, *JAMA*. 2010 Jun 16;303(23):2377-85.

[174] Lurie G, Wilkens LR, Prediagnostic plasma pyridoxal 5'-phosphate (vitamin b6) levels and invasive breast carcinoma risk: the multiethnic cohort, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Nov;21(11):1942-8

[175] Miller JW, Green R, Allen LH, Mungas DM, Haan MN. Homocysteine correlates with cognitive function in the Sacramento Area Latino Study of Aging (SALSA). *FASEB J* 1999; 13:A374.

[176] Riggs KM, Spiro A 3rd, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B12, vitamin B6 , folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:306-314.

[177] Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983; 249:2917-2921.

[178] Deijen JB, Van der Beek EJ, Orlebeke JF, Van den Berg H. Vitamin B6 supplementation in elderly men: effects on mood, memory, performance and mental effort. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 109:489-496.

[179] Canham JE, Nunes WT, Eberlin EW. Proceedings of the Sixth International Congress on Nutrition 537 1964. E & S Livingstone Ltd. London

[180] Canham JE, Baker EM, Harding RS, Sauberlich HE, Plough IC. Dietary protein--its relationship to vitamin B6 requirements and function. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 166:16-29.

- [181] Linkswiler H. Biochemical and physiological changes in vitamin B6 deficiency. *Am J Clin Nutr* 1967; 20:547-561.
- [182] E B Rimm, WC Willett, Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women, *JAMA* 1998 Feb 4;279(5):359-64
- [183] Tavani A, Pelucchi C, Folate and vitamin B(6) intake and risk of acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Sep;58(9):1266-72.
- [184] Verhoef P et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6 , B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143:845-859.
- [185] Hvas A.M., Juul S., Bech P., Nexø E. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychother. Psychosom*. 2004;73:340–343.
- [186] McCarty M.F. High-dose pyridoxine as an 'anti-stress' strategy. *Med. Hypotheses*. 2000;54:803–807.
- [187] S.C. Shen, R.L. Ko, Mechanism of the anemia of pyridoxine deficiency in the rat *Blood*, 30 (1967), pp. 425-441
- [188] Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018 Dec;56(12):1213-1415
- [189] Jamigorn M, Phupong V, Acupression et vitamine B6 pour soulager les nausées et vomissements pendant la grossesse : une étude randomisée *Arch Gynecol Obstet*, 2007 septembre;276(3):245-9.
- [190] Chittumma P, Kaewkiattikun K, Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial, *J Med Assoc Thai* 2007 Jan;90(1):15-20.
- [191] Ensiyeh J, Sakineh M, Comparaison du gingembre et de la vitamine B6 pour le traitement des nausées et vomissements pendant la grossesse : un essai contrôlé randomisé, *Obstétrique* 2009 déc;25(6):649-53.
- [192] Smith C, Crowther C, A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004 Apr;103(4):639-45.
- [193] Sripramote M, Lekhyananda N, Une comparaison randomisée du gingembre et de la vitamine B6 dans le traitement des nausées et vomissements de la grossesse, *J Med Assoc Thai*, 2003 septembre ; 86(9) : 846-53.
- [194] Sharifzadeh F, Kashanian M, A comparison between the effects of ginger, pyridoxine

(vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and vomiting of pregnancy (NVP)., J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Oct;31(19):2509-2514.

[195] Sahakian V, Rouse D, Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. J.Obstet Gynecol. 1991 Jul;78(1):33-6.

[196] Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Pyridoxine pour les nausées et vomissements de la grossesse : un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. J Obstet Gynecol. Septembre 1995;173 (3 Pt 1):881-4

[197] Persaud N, Meaney C, Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. PLoS One. 2018 Jan 17;13(1):e0189978.

[198] Retallick-Brown, Blampied, A Pilot Randomized Treatment-Controlled Trial Comparing Vitamin B6 with Broad-Spectrum Micronutrients for Premenstrual Syndrome. Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.), 10 Jan 2020, 26(2):88-97

[199] M. Kashanian, R. Mazinani S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. International journal of gynecology and obstetric. December 2006

[200] Doll H, Brown S, Pyridoxine ( vitamine B6 ) et le syndrome prémenstruel : un essai croisé randomisé. JR Coll Gen Pract. 1989 septembre;39(326):364-8.

[201] Kendall KE, Schnurr PP. The effects of vitamin B6 supplementation on premenstrual symptoms. Obstet Gynecol. 1987 Aug;70(2):145-9.

[202] Malmgren R, Collins A, Platelet serotonin uptake and effects of vitamin B6-treatment in premenstrual tension. Neuropsychobiology. 1987;18(2):83-6.

[203] Hagen I, Nesheim BI, No effect of vitamin B-6 against premenstrual tension. A controlled clinical study. Acta Obstet Gynecol Scand. 1985;64(8):667-70

[204] De Souza MC, Walker AF, A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. J Womens Health Gend Based Med. 2000 Mar;9(2):131-9.

[205] Macdougall M, Poor-quality studies suggest that vitamin B6 use is beneficial in premenstrual syndrome. The Western Journal of Medicine, 01 Apr 2000, 172(4):245

[206] Malouf R1, Grimley Evans JThe effect of vitamin B6 on cognition.The Cochrane Database of Systematic Reviews, 01 Jan 2003, (4):CD004393

- [207] Ford AH, Almeida OP, Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 May;36(5):419-434.
- [208] Douaud G, Refsum H, Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 20 May 2013, 110(23):9523-9528
- [209] A. David Smith Stephen M. Smith Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial, January 2010 - PLoS ONE
- [210] Aufiero E, Stitik TP, Foye PM, Chen B. Traitement au chlorhydrate de pyridoxine du syndrome du canal carpien: un examen. *Nutr Rev*. 2004 ; 62 (3): 96–104
- [211] Holm G, Moody LE. Syndrome du canal carpien: théorie actuelle, traitement et utilisation de B6. *J Am Acad Nurse Pract*. 2003 ; 15: 18 –22
- [212] Pires A.R., Araujo A.N., Montenegro M.C., Chocholous P., Solich P. New ionophores for vitamin B1 and vitamin B6 potentiometric sensors for multivitaminic control. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2008;46:683–691.
- [213] Ishihara J., Iso H., Inoue M., Iwasaki M., Okada K., Kita Y., Kokubo Y., Okayama A., Tsugane S. Intake of folate, vitamin B6 and vitamin B12 and the risk of CHD: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Cohort I. *J. Am. Coll. Nutr*. 2008;27:127–136
- [214] Czeizel A.E., Puho E. Oral pyridoxine during pregnancy : potential protective effect for cardiovascular malformations. *Drugs R. D*. 2004;5:259–269.
- [215] Merrill R.M., Taylor P., Aldana S.G. Coronary Health Improvement Project (CHIP) is associated with improved nutrient intake and decreased depression. *Nutrition*. 2008;24:314–321.
- [216] Lal K.J., Dakshinamurti K. The relationship between low-calcium-induced increase in systolic blood pressure and vitamin B6. *J. Hypertens*. 1995;13:327–332.
- [217] MacKenzie K.E., Wiltshire E.J., Gent R., Hirte C., Piotto L., Couper J.J. Folate and vitamin B6 rapidly normalize endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2006;118:242–253.
- [218] Nakamura S., Li H., Adijiang A., Pischetsrieder M., Niwa T. Pyridoxal phosphate prevents progression of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007;22:2165–2174.
- [219] Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind

clinical trial PLoS One 2018 Dec 18;13(12):e0208454.

[220] Kafeshani M, Feizi A, Higher vitamin B 6 intake is associated with lower depression and anxiety risk in women but not in men: A large cross-sectional study Int J Vitam Nutr Res 2020 Oct;90(5-6):484-492.

[221] DeVeauugh-Geiss J, Manion L. High-dose pyridoxine in tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry. 1978 Jun;39(6):573-5.

[222] Lerner V, Kaptan A Vitamin B6 in treatment of tardive dyskinesia: a preliminary case series study. Clin Neuropharmacol. 1999 Jul-Aug;22(4):241-3.

[223] Lerner V, Miodownik C, Vitamin B(6) in the treatment of tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Am J Psychiatry. 2001 Sep;158(9):1511-4.

[224] Lerner V, Miodownik C, Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J Clin Psychiatry. 2007 Nov;68(11):1648-54.

[225] Miodownik C, Lerner V, Vitamin B6 versus mianserin and placebo in acute neuroleptic-induced akathisia : a randomized, double-blind, controlled study. Clin Neuropharmacol 2006 ; 29 :68-72

[226] Lerner V, Bergman J. Vitamin b(6) treatment in acute neuroleptic-induced akathisia : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2004 ; 65 :1550-1554

[227] Miodownik C, Witzum E. Lithium-induced tremor treated with vitamin B6 : a preliminary case series. Int J Psychiatry Med 2002 ; 32 :103-108

[228] Rao DB, Jortner BS, Sills RC. Animal models of peripheral neuropathy due to environmental toxicants. ILAR J. 2014;54(3):315–323.

[229] Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO Update on Safety Profiles of Vitamins B1, B6, and B12: A Narrative Review. Ther Clin Risk Manag. 2020 Dec 22;16:1275-1288.

[230] Kulkantrakorn K. Pyridoxine-induced sensory ataxic neuropathy and neuropathy: revisited. Neurol Sci. 2014;35(11):1827–1830.

[231] Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. N Engl J Med. 1983;309(8):445–448.

[232] Parry GJ, Bredesen DE. Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine. Neurology. 1985;35(10):1466–1468.

[233] van Hunsel F, van de Koppel S. Vitamin B6 in health supplements and neuropathy: case series assessment of spontaneously reported cases. Drug Saf. 2018;41(9):859–869.

[234] Leklem JE. Vitamin B6. In: Rucker RB, ed. Handbook of vitamins. 3rd ed. New York, NY:

Marcel Dekker; 2001:355–4

[235] Deneuve M, Tremblement et traitement thymorégulateur : effet du lithium et de la vitamine B6. Revue de la littérature et étude clinique, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02952246>

# Serment d'Hippocrate

---

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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





## RESUME

**Introduction :** Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique fréquente et sévère, caractérisé par l'alternance d'épisodes thymiques caractérisés entrecoupé de périodes de rémission. Cette pathologie nécessite un traitement médicamenteux pour la prise en charge des épisodes aigus et la prévention des rechutes. Le lithium est l'un des meilleurs traitements préventifs mais est responsable d'effets secondaires, notamment les tremblements retrouvés chez près d'un quart des patients, ce qui peut être gênant socialement et conduire à un arrêt du traitement. Une des hypothèses serait que le lithium entraîne un stress oxydatif au niveau des noyaux gris centraux et provoquerait les tremblements. Les traitements correcteurs actuels pour réduire les tremblements sont limités (contre-indications, autres effets indésirables, efficacité partielle). Nous étudions ici la vitamine B6, un puissant antioxydant ayant déjà prouvé son efficacité dans cette indication et dans d'autres types de tremblements.

**Objectif :** Cette étude a pour objectif de vérifier si les patients qui présentent des tremblements sous lithium ont un taux de vitamine B6 sanguin diminué par rapport à ceux qui ne tremblent pas. Nous avons également étudié les potentiels facteurs de confusion pour expliquer les tremblements sous lithium.

**Matériel et méthode :** Il s'agit d'une étude cas-témoins monocentrique. La population étudiée est une population de patients présentant un trouble bipolaire diagnostiqué recruté au Centre Expert des Troubles Bipolaire de Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille et pour lesquels un traitement par lithium a été prescrit.

**Résultats :** Nous avons recruté 69 patients présentant des tremblements sous lithium et 67 sans tremblement. Les caractéristiques de la population étaient similaires. Les patients qui tremblaient sous lithium se plaignaient de plus d'effets secondaires que ceux qui ne tremblaient pas. La prise de benzodiazépine pourrait être un facteur de confusion potentiel. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant le taux vitamine B6 entre les patients qui tremblent et ceux qui ne tremblent pas sous lithium.

**Conclusion :** Bien que notre hypothèse ne soit pas confirmée dans cette étude, l'hypothèse du stress oxydatif pour expliquer les tremblements au lithium suggère que la vitamine B6 reste une piste intéressante pour prendre en charge les tremblements au lithium.

**Mots-clés :** trouble bipolaire, lithium, tremblements, vitamine B6.