

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}EURO LITHIUM

Carbonate de lithium

Capsules de 150mg et 300mg

Agent Antimaniaque

Euro-Pharm International Canada Inc.
9400 Boul. Langelier
Montréal, QC, Canada H1P 3H8

Date de Révision:
Le 8 janvier, 2008

N° de contrôle : 119104

Traduction française
Le 14 mars, 2013

Euro Lithium MC 
Lithium, carbonate de
Capsules de 150mg et 300mg

CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE
Agent Antimaniaque

Action et Pharmacologie Clinique

Bien que le lithium soit utile pour son effet antimaniaque et pour la prévention des rechutes chez les patients souffrant d'un trouble affectif bipolaire dont le diagnostic est bien établi, il n'a que très peu ou même aucun effet direct sur une humeur normale ou anormale.

Le lithium altère le transport du sodium dans les cellules nerveuses et musculaires, il favorise le métabolisme intra neuronal des catécholamines et il inhibe la formation intracellulaire d'AMP cyclique. Cependant, le mode d'action biochimique spécifique par lequel le lithium agit sur la manie demeure en grande partie inconnu.

Le lithium est inactif dans la plupart des tests psychopharmacologiques de prospection systématique, mais il entraîne une potentialisation importante de l'hyperactivité causée par les amphétamines chez l'animal. Il ne semble pas contrecarrer l'effet des neurostimulants ni des convulsivants et ne provoque qu'une légère potentialisation des agents dépresseurs du SNC.

On a signalé que le lithium altère les paramètres de l'ÉCG tant chez l'animal que chez l'humain.

Pharmacocinétique

Les ions lithium sont rapidement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal après l'administration de lithium par voie orale. Le lithium atteint sa concentration plasmatique maximale en l'espace de 2 à 4 heures après l'administration. La distribution du lithium dans l'organisme se rapproche de celle de l'eau, mais son passage à travers la barrière hémato-encéphalique est lent et, à l'état d'équilibre, la concentration du lithium dans le liquide céphalorachidien n'atteint que la moitié environ de sa concentration plasmatique.

Le lithium est éliminé principalement dans l'urine; moins de 1 % de la dose est éliminé dans les fèces. Le lithium est filtré par les glomérules et les 4/5 (80 %) du lithium filtré sont réabsorbés dans les tubules, probablement par la même voie que celle de la réabsorption du sodium. La clairance rénale du lithium est proportionnelle à sa concentration plasmatique. Le lithium a une demi-vie d'élimination d'environ 24 heures. Un faible apport de sodium, qui se traduit par une faible concentration de cet ion dans les tubules, fait augmenter la réabsorption du lithium et peut provoquer une rétention ou une intoxication.

La clairance rénale du lithium est en général remarquablement constante chez une même personne, mais elle diminue avec l'âge et s'abaisse considérablement si l'apport de sodium est réduit. La posologie nécessaire au maintien d'une lithémie donnée dépend de la capacité du rein d'éliminer le lithium. Cependant, étant donné que l'élimination rénale du lithium peut varier énormément d'un patient à l'autre, il faut régler la posologie en fonction du patient. On a signalé dans des rapports cliniques que la lithémie pouvait augmenter en moyenne de 0,2 à 0,4 mmol/L et de 0,3 à 0,6 mmol/L après la prise de 300 et de 600 mg de carbonate de lithium, respectivement. On croit que, chez les patients souffrant de manie, la rétention de lithium augmente durant les épisodes maniaques, mais les études sur le sujet n'ont pu démontrer qu'il existe une nette différence entre les modes d'élimination. Cependant, en phase maniaque, les patients semblent manifester une tolérance accrue au lithium.

Des études sur l'équilibre hydro-électrolytique montrent que le lithium peut provoquer une polyurie transitoire associée à une augmentation de la natriurie et de la kaliurie. Une période d'équilibre ou de rétention légère peut suivre, mais la polyurie peut persister chez certains patients. Il est prouvé que des doses thérapeutiques de lithium diminuent la quantité de sodium échangeable en 24 heures. Des essais longitudinaux portant sur la biotransformation du lithium ont démontré une accumulation de ce dernier chez certains patients, sans augmentation excessive de sa concentration plasmatique, ce qui témoigne de la possibilité d'une rétention intracellulaire du lithium. Il existe certaines données selon lesquelles le lithium agirait sur le métabolisme du potassium, du magnésium et du calcium.

INDICATIONS

Traitement des phases aiguës de manie chez les patients atteints de troubles maniacodépressifs. On a observé que le traitement d'entretien permet de prévenir ou de diminuer la fréquence des rechutes chez les patients atteints de psychose maniacodépressive bipolaire et ayant des antécédents importants de manie.

CONTRE-INDICATIONS

Chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires ou rénaux graves. Il est aussi contre-indiqué chez les patients présentant un affaiblissement ou une déshydratation marqués, une déplétion en sodium, des lésions cérébrales, de même que dans tous les cas où un faible apport de sodium est requis.

MISES EN GARDE

Le traitement par le lithium exige que le lithium atteigne une concentration plasmatique qui se rapproche sensiblement de la concentration toxique. Le lithium étant éliminé surtout par le rein, il est essentiel que la fonction rénale soit intacte et que l'apport de sel et de liquide soit suffisant (2500 à 3000 mL), afin de prévenir toute accumulation de lithium et tout risque d'intoxication. Pour cette raison, avant de commencer un traitement par le lithium, on doit faire subir au patient un examen physique complet de même que des analyses de laboratoire et un ÉCG, et faire une évaluation minutieuse de sa fonction rénale.

Il faut être en mesure d'obtenir des déterminations fréquentes et précises de la lithémie, en particulier au début du traitement. La concentration toxique du lithium étant très rapprochée de sa concentration plasmatique, celle-ci ne doit habituellement pas dépasser 1,5 mmol/L si on veut prévenir tout effet indésirable grave et une intoxication par le lithium. L'évaluation de la lithémie doit être faite le matin, avant la première prise de la journée, soit de 9 à 12 heures après la prise précédente du médicament. Au début du traitement, on doit déterminer la lithémie 3 fois/semaine et, par la suite, périodiquement selon les besoins. Si la concentration de lithium dépasse 1,5 à 2 mmol/L, on doit interrompre le traitement et, si on le juge à propos, le reprendre 24 heures plus tard en administrant une dose plus faible. La fatigue, la faiblesse musculaire, l'incoordination, la somnolence, des tremblements prononcés, la diarrhée et les vomissements sont des signes avant-coureurs d'une intoxication par le lithium.

Contrairement aux autres psychotropes, la gamme posologique du lithium est très étroite; on doit donc veiller particulièrement à ce que le patient prenne exactement la quantité de comprimés de lithium qui lui a été prescrite.

Une fonction rénale normale et un apport suffisant de liquide et de sodium sont des facteurs essentiels à l'élimination normale du lithium. Une diminution de l'apport en sodium entraîne en

effet une diminution de l'élimination du lithium. De fait, un apport de sodium restreint de même qu'une perte excessive de sodium ou de liquide causée par des vomissements, de la diarrhée, la transpiration ou la prise de diurétiques peuvent aussi augmenter la rétention du lithium. Par conséquent, non seulement doit-on s'abstenir d'administrer du lithium aux patients soumis à un régime sans sel, mais on doit également prévenir toute perte de sodium chez ceux qui sont soumis à une lithiothérapie. Durant le traitement par le lithium, le patient doit donc suivre un régime alimentaire normal comportant un apport de sel et de liquide suffisant. Un apport supplémentaire de sel et de liquide peut être requis pour compenser les pertes excessives. En général, on ne doit pas administrer le lithium à des patients qui reçoivent des diurétiques, car le risque d'intoxication par le lithium est très élevé chez ces patients. Le cas échéant, il faut surveiller étroitement la lithémie chez les patients qui prennent des diurétiques durant un traitement par le lithium.

Une lithiothérapie de longue durée peut s'associer à une diminution de la capacité de concentration rénale, laquelle prend parfois la forme d'un diabète insipide néphrogène, s'accompagnant de polyurie et de polydipsie. On doit traiter ces patients avec vigilance, afin d'éviter la déshydratation qui peut entraîner une rétention de lithium dépassant le seuil de toxicité. Cet état est habituellement réversible à l'arrêt de la lithiothérapie. On a également signalé des altérations morphologiques s'accompagnant de fibrose glomérulaire et interstitielle et d'atrophie néphronique chez les patients soumis à une lithiothérapie prolongée. Or, on a aussi observé des changements morphologiques chez des sujets maniacodépressifs qui n'avaient jamais reçu de lithium. On n'a pas déterminé s'il existe une relation entre les altérations morphologiques et fonctionnelles du rein et le traitement par le lithium.

Lors de l'évaluation initiale de la fonction rénale, effectuée avant d'amorcer la lithiothérapie ou après, on peut recourir aux analyses d'urine systématiques et à d'autres épreuves pour évaluer la fonction tubulaire (p. ex. densité ou osmolalité de l'urine après une période de privation d'eau, ou volume des urines de 24 heures) et de la fonction glomérulaire (p. ex. créatininémie ou clairance de la créatinine). Durant une lithiothérapie, la survenue de changements soudains ou progressifs, même dans les limites de la normale, impose une réévaluation du traitement.

Quelques patients traités par le lithium et l'halopéridol ont présenté une encéphalopathie (caractérisée par de la faiblesse, de la léthargie, de la fièvre, des tremblements et de la confusion, ainsi que des symptômes extrapyramidaux, une leucocytose et une augmentation des enzymes sériques, de l'azote uréique du sang et de la glycémie à jeun) suivie de lésions cérébrales irréversibles. On n'a toutefois pas établi de relation de cause à effet entre ces manifestations et l'administration concomitante de lithium et d'halopéridol; on doit cependant surveiller étroitement les patients qui reçoivent ces agents en concomitance, afin de dépister précocement tout signe de neurotoxicité, et, le cas échéant, interrompre promptement le traitement (voir **Précautions, Interactions médicamenteuses**). L'administration concomitante de lithium et d'un autre antipsychotique peut entraîner des interactions défavorables similaires (voir **Précautions, Interactions médicamenteuses**).

On doit informer le patient ambulatoire ainsi que ses proches qu'il doit cesser de prendre du lithium et communiquer immédiatement avec son médecin s'il présente des signes cliniques d'intoxication par le lithium, comme de la diarrhée, des vomissements, des tremblements, une légère ataxie, de la somnolence, de la fatigue ou de la faiblesse musculaire.

On a démontré que la tolérance au lithium diminue au moment où cesse la phase aiguë de manie. Par conséquent, lorsque cette phase se résorbe, on doit réduire rapidement la posologie afin que la lithémie ne dépasse pas 0,6 à 1,2 mmol/L.

PRÉCAUTIONS

Générales

On recommande de surveiller périodiquement les fonctions cardiovasculaire et rénale durant la lithiothérapie et d'effectuer les analyses de laboratoire que l'état du patient exige. L'apparition de signes divers de toxicité ou une élévation de la lithémie une fois que le réglage posologique est terminé doivent inciter le médecin à déterminer les causes de l'accumulation du lithium.

Patients souffrant de certaines maladies ou de certains troubles

Maladie cardiovasculaire: On doit surveiller attentivement l'apparition de tout signe d'arythmie chez le patient atteint d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente.

Troubles thyroïdiens: Puisqu'on a déjà signalé certains cas de goitre simple durant un traitement par le lithium, il faut examiner la glande thyroïde avant de commencer le traitement et faire les analyses appropriées pour évaluer la fonction thyroïdienne. Les goitres simples rapportés durant un traitement prolongé au lithium ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez les patients qui présentent un goitre simple diffus lors d'une lithiothérapie, un traitement par de faibles doses de thyroxine ou d'extraits thyroïdiens peut freiner l'hypertrophie de la thyroïde ou entraîner son involution.

Infection concomitante: Comme dans le cas de la transpiration et de la diarrhée, une infection concomitante s'accompagnant d'hyperthermie peut également nécessiter une réduction temporaire de la posologie ou l'arrêt du traitement.

Grossesse

Grossesse ou femmes en âge de procréer: On ne doit pas administrer de lithium aux femmes enceintes ou en âge de procréer, à moins qu'aucun autre médicament approprié ne puisse y être substitué et que, selon l'opinion du médecin, les bienfaits escomptés surpassent les risques pour le fœtus.

Le lithium a des effets néfastes sur la reproduction de plusieurs espèces animales ainsi que des effets tératogènes. Selon des rapports transmis spontanément, parmi 37 mères qui avaient reçu du lithium pendant leur grossesse, 2 ont donné naissance à des enfants présentant des malformations congénitales. Des données sur les enfants nés de mères ayant pris du lithium laissent croire que le lithium peut augmenter la fréquence de malformations cardiaques ou autres, particulièrement de la maladie d'Ebstein.

Lorsque c'est possible, on doit interrompre le traitement par le lithium au moins durant le premier trimestre, à moins qu'on n'ait clairement établi que cela pourrait exposer la mère à de graves risques.

Il faut évaluer les risques potentiels pour le fœtus chez la femme enceinte qui reçoit du lithium et chez celle qui devient enceinte durant la lithiothérapie.

Lorsqu'on administre du lithium au cours de la grossesse, on doit en surveiller attentivement la concentration plasmatique et régler la dose au besoin, car la clairance rénale du médicament ainsi que sa teneur dans les érythrocytes peuvent augmenter durant la grossesse. Chez les femmes enceintes qui prennent du lithium, la concentration plasmatique du médicament peut baisser sous le seuil thérapeutique, si on n'accroît pas la dose. Cependant, immédiatement après l'accouchement, la clairance rénale du lithium peut diminuer pour revenir aux chiffres d'avant la

grossesse; par conséquent, afin de réduire le risque d'intoxication par le lithium au cours du postpartum, on doit réduire la dose du médicament 1 semaine avant l'accouchement.

Allaitement

Le lithium est excrété dans le lait de la femme (où il atteint des concentrations de l'ordre de 33 à 50 % de sa concentration plasmatique). La femme traitée par le lithium ne doit pas allaiter, sauf dans des circonstances rares et inhabituelles, où, selon l'avis du médecin, les bienfaits escomptés pour la mère sont supérieurs aux risques pour l'enfant.

Gériatrie

Les personnes âgées semblent être plus exposées aux effets indésirables du lithium, même quand sa concentration se situe dans l'intervalle thérapeutique.

Pédiatrie

Puisqu'on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité du lithium chez les enfants de moins de 12 ans, on ne recommande pas son emploi chez ce groupe d'âge. On a rapporté un syndrome transitoire de dystonie aiguë et d'hyperréflexie chez un enfant de 15 kg qui avait ingéré 300 mg de carbonate de lithium.

Abandon du traitement

La plupart des patients ne présentent pas de symptômes de sevrage ni d'effet rebond à l'arrêt d'une lithiothérapie de longue durée. Toutefois, compte tenu des rechutes soudaines que l'on a signalées occasionnellement lors de l'arrêt brusque du traitement, on recommande de cesser d'administrer le lithium de façon graduelle, à moins que l'abandon immédiat du traitement ne s'impose à cause de la toxicité.

Interactions médicamenteuses

Diurétiques ou l'enzyme de conversion (ECA)

Diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine: Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on administre simultanément du lithium et un diurétique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), puisque la perte de sodium peut se traduire par une diminution de la clairance rénale du lithium et une augmentation de la lithémie s'accompagnant d'un risque de toxicité. Une telle association peut imposer une diminution de la dose de lithium; on recommande donc de mesurer plus souvent la lithémie (voir **Mises en garde**).

Halopéridol

L'halopéridol et le lithium pourraient exercer un effet inhibiteur conjugué sur l'adénylcyclase striatale. Par conséquent, lorsque l'on administre ces deux agents en association, il faut accorder une attention très particulière à leur posologie et surveiller l'apparition de tout signe précoce de neurotoxicité, spécialement en présence d'un ou de plusieurs facteurs prédisposants, y compris l'administration de doses élevées de l'un des médicaments ou des deux, la présence d'épisodes maniaques, la poursuite du traitement concomitant en présence d'effets indésirables, la présence de lésions cérébrales préexistantes, des antécédents de symptômes extrapyramidaux causés par un neuroleptique administré seul, l'emploi concomitant d'un antiparkinsonien anticholinergique et

la présence d'autres troubles physiologiques comme une infection, de la fièvre ou de la déshydratation (voir **Mises en garde**).

Phénothiazines

On a décrit des interactions pharmacocinétiques et des effets toxiques associés à l'emploi concomitant des phénothiazines et du lithium. On a rapporté des baisses de la concentration plasmatique de la chlorpromazine attribuables au lithium, une augmentation de l'absorption du lithium par les globules rouges due à la présence d'une phénothiazine et une augmentation de l'élimination rénale de lithium associée à l'emploi de la chlorpromazine. Sur le plan clinique, on n'a signalé des cas peu fréquents de neurotoxicité, plus susceptibles de survenir avec la thioridazine qu'avec les autres phénothiazines, lorsque ces substances sont administrées en association avec le lithium. Par conséquent, le clinicien doit être attentif à toute altération de la réponse à chacun des médicaments administrés en concomitance et surveiller le patient de près lorsque l'on supprime l'un d'eux.

Anti-inflammatoires Non-Stéroïdien- AINS

On a signalé que les AINS avaient pour effet d'augmenter notablement la concentration plasmatique du lithium à l'état d'équilibre, ce qui dans certains cas a entraîné un effet toxique du lithium. Chez le patient dont l'état est stabilisé par le lithium et un AINS, l'abandon de ce dernier peut amener une concentration plasmatique insuffisante de lithium. Par conséquent, on recommande une surveillance accrue de la lithémie chez les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)

Le lithium peut potentialiser les effets sérotoninergiques des ISRS. L'association du lithium et d'un ISRS peut faire augmenter la fréquence des effets indésirables sérotoninergiques et l'effet toxique du lithium.

Fluvoxamine

On a rapporté plusieurs cas de réactions défavorables, y compris des convulsions, chez les patients recevant simultanément du lithium et de la fluvoxamine.

Fluoxétine: On a signalé que l'association de lithium et de fluoxétine pouvait entraîner aussi bien une augmentation qu'une diminution de la lithémie. On a rapporté des cas d'intoxication par le lithium.

Sertraline: Au cours d'une étude comparative avec placebo menée chez des volontaires sains, la sertraline n'a pas altéré la lithémie à l'état d'équilibre, ni la clairance rénale du lithium. On a cependant observé une fréquence élevée d'effets indésirables vraisemblablement reliés au traitement concomitant par ces deux produits, les tremblements étant l'effet le plus fréquent. On n'a pas d'expérience clinique sur l'emploi concomitant du lithium et de la sertraline.

En conséquence, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre simultanément du lithium et un ISRS; il faut surveiller la lithémie, afin d'être en mesure de régler la dose de lithium au besoin.

Carbamazépine

On a signalé plusieurs cas de neurotoxicité (à des concentrations plasmatiques de lithium non toxiques) chez des patients qui prenaient du lithium et de la carbamazépine, mais cette association médicamenteuse s'est par ailleurs révélée bénéfique chez certains patients souffrant de manie. Il faut surveiller tout signe de toxicité du lithium lorsqu'on administre de la carbamazépine en concomitance. On n'a pas encore déterminé si la concentration plasmatique du lithium permet de déceler toute interaction avec la carbamazépine, car cette dernière peut intensifier l'effet du lithium sans provoquer de hausse de la lithémie.

Curarisants

L'effet des curarisants (p. ex. la succinylcholine et le pancuronium) peut se prolonger chez les patients soumis à une lithiothérapie de longue durée.

Théophylline

La théophylline augmente la clairance rénale du lithium chez la plupart des patients, ce qui tend à provoquer une baisse de la lithémie. Lorsque l'on amorce un traitement par le lithium chez un patient soumis à un traitement prolongé par la théophylline, il faut parfois administrer des doses de lithium plus élevées que prévu. Par ailleurs, l'administration de théophylline à un patient soumis à une lithiothérapie de longue durée peut atténuer la réponse au lithium. Par conséquent, on recommande de surveiller la lithémie.

Inhibiteurs calciques (IC)

L'emploi concomitant de vérapamil ou de diltiazem chez des patients dont l'état est stabilisé par le lithium peut avoir un effet neurotoxique. Les effets des IC et du lithium sur la sécrétion des neurotransmetteurs dans le système nerveux peuvent se conjuguer. On doit donc amorcer un traitement par un IC avec prudence chez les patients atteints de troubles bipolaires qui sont traités par le lithium, et surveiller attentivement l'apparition de tout effet neurotoxique. L'emploi concomitant d'un IC peut nécessiter l'administration des doses minimales dans la gamme thérapeutique du lithium.

Propranolol

Un nombre limité de données cliniques indiquent que l'emploi concomitant de propranolol peut entraîner une hausse de la lithémie et provoquer de la bradycardie. En attendant de plus amples données sur le sujet, il faut surveiller toute modification de la lithémie ou toute intensification de l'effet bêta-bloquant.

Antidépresseurs tricycliques

Le lithium et les antidépresseurs tricycliques (ATC) abaissent tous deux le seuil des convulsions. L'effet du lithium et celui de l'ATC administré en concomitance peuvent être additifs.

Iodure de potassium

Les effets hypothyroïdiens et goitrigènes du carbonate de lithium et de l'iodure de potassium (et peut-être de divers autres iodures) peuvent s'ajouter s'ils sont administrés en association.

Diazépam

On a signalé un cas isolé d'hypothermie grave survenu durant un traitement concomitant par le lithium et le diazépam. Puisque l'hypothermie peut être fatale et que l'on n'en connaît pas la fréquence globale, il serait prudent de surveiller de près le patient qui reçoit ces deux produits en concomitance.

Bicarbonate de sodium

Il faut surveiller la diminution possible des effets du lithium lorsque ce dernier est administré en concomitance avec du bicarbonate de sodium. La mesure de la lithémie peut être utile pour évaluer le risque d'une telle interaction.

Chlorure de sodium

Les patients soumis à un régime hyposodique et traités par le lithium sont enclins à présenter des symptômes d'intoxication par le lithium. Par contre, un apport accru de sodium a été associé à une baisse de la réponse au lithium. En conséquence, les patients traités par le lithium doivent éviter de consommer des quantités insuffisantes ou excessives de chlorure de sodium (voir **Mises en garde**).

Urée

Une expérience clinique restreinte indique que l'urée peut augmenter l'élimination rénale du lithium, ce qui entraîne une baisse de la lithémie.

Autres produits

On a rapporté des cas isolés d'intoxication par le lithium attribuables à l'administration concomitante de mazindol, de méthyl dopa et de phénytoïne.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le lithium peut entraîner des effets indésirables bénins même lorsque la lithémie demeure inférieure à 1 mmol/L. Les effets indésirables les plus fréquents surviennent immédiatement après l'absorption du médicament; ils seraient reliés à une augmentation rapide de la lithémie. Ces effets comprennent des malaises gastro-intestinaux, des nausées, des vertiges, une faiblesse musculaire et une sensation d'hébétéude; ils disparaissent généralement une fois que le traitement d'entretien est établi. Les effets indésirables les plus persistants et les plus fréquents comprennent un tremblement fin des mains et, à l'occasion, de la fatigue, de la polydipsie et de la polyurie. Ces effets indésirables ne nécessitent pas toujours une diminution de la dose.

Des effets toxiques d'intensité légère à modérée peuvent survenir quand la lithémie se situe entre 1,5 et 2 mmol/L; par ailleurs, quand la lithémie est supérieure à 2 mmol/L, des effets toxiques d'intensité modérée à grave sont toujours possibles.

Au début du traitement, on peut observer chez certains patients une accumulation de lithium pouvant atteindre une concentration toxique et exigeant l'arrêt immédiat du traitement. Une intoxication par le lithium plus ou moins marquée peut survenir chez certains patients âgés dont la clairance rénale du lithium est réduite, ce qui exige une diminution de la dose ou le retrait temporaire du médicament. Cependant, chez les patients ayant une clairance rénale normale, on remarque que l'apparition des signes de toxicité suit une séquence assez constante qui est proportionnelle à la concentration plasmatique du lithium. Des symptômes gastro-intestinaux

habituellement transitoires sont les premiers effets indésirables à se manifester. Un tremblement fin des mains de faible intensité peut persister pendant toute la durée du traitement; la soif et la polyurie peuvent être suivies d'une augmentation de la somnolence, d'ataxie, d'acouphènes et de vision brouillée, ce qui témoigne d'un début d'intoxication. À mesure que l'intoxication s'aggrave, les manifestations suivantes peuvent survenir: confusion, désorientation de plus en plus prononcée, myoclonies, hyperréflexivité, nystagmus, convulsions, diarrhée, vomissements et finalement, coma et mort.

Les effets indésirables suivants ont été signalés et s'associent habituellement de façon proportionnelle à la lithémie.

Troubles digestifs

Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et amaigrissement.

Troubles neuromusculaires

Faiblesse musculaire généralisée, ataxie, tremblements, hyperirritabilité musculaire (fasciculations, en particulier des muscles faciaux, et myoclonies), mouvements choréo-athétosiques et exagération du réflexe ostéotendineux.

Troubles neurologiques

Le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (hypertension intracrânienne et œdème papillaire) s'est associé à l'administration du lithium dans certains cas. S'il n'est pas dépisté, ce syndrome peut entraîner un élargissement de la tache aveugle de Mariotte et une constriction des champs visuels; l'atrophie optique peut à la longue entraîner la cécité. La présence de ce syndrome exige l'arrêt du traitement, si l'état du patient le permet.

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique

Incontinence urinaire et fécale, dysarthrie, évanouissements, convulsions, atteinte des nerfs crâniens, ralentissement psychomoteur, somnolence, état confusionnel toxique, agitation, stupeur et coma.

Troubles cardiovasculaires

Arythmie, hypotension, insuffisance circulatoire périphérique, collapsus cardiovasculaire et œdème périphérique.

Modifications de l'ÉCG

Modifications réversibles se traduisant par un aplatissement de l'onde T, une onde T isoélectrique ou une inversion de l'onde T.

Modifications de l'ÉEG

Ralentissement diffus, élargissement de la bande de fréquence, potentialisation et désorganisation du rythme de base. On a aussi décrit une sensibilité à l'hyperventilation et une activité delta synchrone bilatérale paroxystique.

Troubles du système nerveux autonome

Vision brouillée et sécheresse de la bouche.

Anomalies thyroïdiennes

Goitre euthyroïdien ou hypothyroïdie, ou les deux (incluant le myxœdème) s'accompagnant d'une diminution des taux de T3 et de T4. On a aussi signalé une augmentation du taux de fixation de l'iode¹³¹ (voir **Précautions**). De façon paradoxale, on a aussi rapporté de rares cas d'hyperthyroïdie.

Troubles génito-urinaires

Albuminurie, oligurie, polyurie et glycosurie.

Troubles dermatologiques

Sécheresse et perte des cheveux, insensibilisation de la peau, folliculite chronique, astéatose, alopecie, exacerbation du psoriasis, éruption cutanée et prurit.

Troubles allergiques

Vascularité allergique.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Soif, hyperglycémie et déshydratation.

Troubles hématopoïétiques et lymphatiques

Anémie, leucopénie et leucocytose.

Troubles d'ordre général

Fatigue généralisée, ulcères des jambes, goût métallique et légère élévation de la magnésémie.

Réactions diverses non reliées à la posologie

Modifications électroencéphalographiques et électrographiques transitoires, hyperthyroïdie, aggravation des syndromes cérébraux organiques, gain pondéral excessif, œdème des chevilles ou des poignets. On a rapporté un seul cas de dyschromie douloureuse des doigts et des orteils et de froideur des extrémités dans la journée qui a suivi l'amorce du traitement. On ignore le mécanisme à l'origine de ces symptômes qui évoquent le syndrome de Raynaud. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement.

Réactions graves au traitement de longue durée

Au cours d'une lithiothérapie de longue durée, on doit porter une attention particulière aux effets possibles sur la fonction rénale, la thyroïde, les parathyroïdes, les os et la peau, en plus des autres effets indésirables potentiels.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

L'intoxication par le lithium, qui est proportionnelle à la lithémie, s'associe habituellement à une concentration plasmatique supérieure à 2 mmol/L. Les signes précoces d'intoxication, qui peuvent survenir à des concentrations inférieures et qui ont été décrits à la rubrique **Effets indésirables**, s'atténuent généralement lorsqu'on réduit la posologie. Divers cas d'intoxication par le lithium ont été précédés par l'apparition ou l'aggravation des symptômes suivants: apathie, somnolence, léthargie, tremblements prononcés ou myoclonies, perte d'appétit, vomissements et diarrhée. L'apparition de ces symptômes nécessite l'interruption immédiate du traitement, une réévaluation minutieuse de l'état du patient et un traitement approprié. Les signes et les symptômes d'une intoxication par le lithium ont déjà été décrits à la rubrique **Effets indésirables**.

Dans 8 cas d'intoxication par le lithium décrits par Schou, les patients ont souvent présenté une rigidité musculaire associée à une exagération des réflexes ostéotendineux, des tremblements musculaires généralisés ou des fasciculations, des crises d'hyperextension des membres, accompagnées de halètement et d'un écarquillement des yeux, et parfois des crises d'épilepsie ainsi que divers autres troubles du système nerveux. Il y a eu une altération progressive de l'état de conscience suivie de coma chez certains patients. Chez certains patients, les modifications de l'ÉEG comprenaient une diminution du rythme alpha et une augmentation des rythmes thêta et delta, ce dernier présentant parfois des phases paroxystiques avec une activité frontale maximale. Des périodes d'activité bêta avec des ondes en pointe ont aussi été observées. Plusieurs patients souffraient probablement de dysfonction rénale. Trois de ces patients sont morts à la suite de complications pulmonaires.

Traitement

On ne connaît pas d'antidote spécifique en cas d'intoxication par le lithium. Le traitement est symptomatique. On peut habituellement traiter les symptômes précoces d'intoxication par une réduction de la posologie ou l'interruption du traitement, puis la reprise de ce dernier avec des doses plus faibles, 24 à 48 heures plus tard. Dans les cas graves d'intoxication par le lithium, le premier but du traitement est d'éliminer cet ion de l'organisme. Le traitement d'une intoxication par le lithium comprend 1) le lavage de l'estomac, 2) la correction du déséquilibre hydro-électrolytique et 3) le rétablissement de la fonction rénale. Il faut tout particulièrement corriger la déplétion en sodium. Cependant, dans nombre de cas où il n'y avait aucune déplétion en sodium, l'administration de quantités importantes de cet électrolyte n'a accéléré que rarement l'élimination du lithium. On peut favoriser l'élimination du lithium par l'administration judicieuse d'urée, de bicarbonate de soude, d'acétazolamide ou d'aminophylline, par la voie i.v. L'hémodialyse peut être un moyen rapide et efficace d'éliminer l'ion chez le patient souffrant d'une grave intoxication ou en présence d'une dysfonction rénale. La prévention des infections, la prise régulière de radiographies thoraciques et le maintien d'une ventilation adéquate sont essentiels.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comme le lithium n'exerce pas d'effet sédatif, certains médecins le préfèrent aux neuroleptiques ou administrent ces derniers comme traitement adjuvant au lithium pour obtenir une maîtrise rapide des comportements maniaques manifestes. Le lithium est aussi indiqué dans le traitement des cas réfractaires aux neuroleptiques.

Sélection des patients et démarche thérapeutique: Les résultats d'une lithiothérapie dépendent surtout de la nature et de l'évolution de la maladie elle-même, plutôt que des symptômes qui l'accompagnent. La sélection des patients à qui l'on administrera un traitement de longue durée par le lithium doit reposer sur un diagnostic confirmé de trouble affectif primaire, pour lequel les

effets stabilisants du lithium se sont révélés bénéfiques. Les variables généralement associées à une réponse favorable à la lithiothérapie chez les patients souffrant d'un trouble affectif primaire sont: la bonne qualité des rémissions, caractérisée par une bonne capacité fonctionnelle, et une symptomatologie peu marquée durant les périodes de rémission entre les épisodes antérieurs de la maladie; une faible fréquence des épisodes, généralement 1 ou 2 (et pas plus de 3 ou 4) par année; une symptomatologie durant les phases aiguës correspondant aux critères diagnostiques précis d'un trouble affectif primaire (critères diagnostiques du DSM-III).

La sélection des candidats pour une lithiothérapie doit au moins se fonder sur les antécédents médicaux et sur les résultats de l'examen physique, axé sur le SNC, le système endocrinien, les appareils cardiovasculaire, digestif et urinaire et la peau. L'examen doit aussi comprendre: la mesure du volume des urines de 24 heures, la créatininémie, le poids, un ÉCG, la détermination des taux d'électrolytes et de la thyrotrophine et, dans le cas d'un traitement de longue durée, la mesure de la clairance de la créatinine et de la concentration urinaire. On doit effectuer d'autres examens et épreuves lorsqu'ils sont indiqués. Chaque visite du suivi doit comporter un examen de l'état mental, un examen physique, la mesure du poids, la détermination de la lithémie sur une période de 12 heures et l'évaluation des effets indésirables attribuables au lithium ainsi qu'une évaluation de l'observance thérapeutique. Il faut mesurer la créatininémie tous les 2 mois et la teneur des hormones thyroïdiennes et de la thyrotrophine plasmatiques tous les 6 à 12 mois, particulièrement chez la femme; on recommande en outre de surveiller de près les fonctions rénale et thyroïdienne pendant toute la durée du traitement et de refaire au besoin les épreuves effectuées lors de l'évaluation initiale.

Le premier objectif du traitement consiste à établir une posologie quotidienne qui soit efficace et sûre, en mesurant la lithémie 12 heures après la prise de lithium, de façon à atteindre une concentration aussi élevée que nécessaire pour être efficace, mais dans les limites de l'intervalle thérapeutique, tout en prévenant autant que possible les effets indésirables importants. On recommande d'administrer 3 doses quotidiennes de lithium au début du traitement, du moins jusqu'à ce que l'on ait établi la posologie quotidienne. Le deuxième but du traitement est de déterminer la dose efficace minimale pour prévenir les rechutes. Durant le suivi, il faudra parfois diminuer la dose afin de réduire les effets indésirables; en présence d'effets indésirables reliés au médicament ou d'un risque de toxicité rénale, il peut être nécessaire d'administrer une autre préparation de lithium ou de modifier la fréquence des prises (soit en administrant une dose unique ou des doses multiples) ou les deux à la fois. Certains experts préconisent une lithiothérapie intermittente chez des patients sélectionnés avec soin, mais on amorcera cette dernière avec une grande circonspection, après avoir planifié la démarche thérapeutique avec soin. La collaboration du patient et de ses proches est un élément indispensable pendant toute la durée du traitement.

Avant d'amorcer un traitement de longue durée, il importe de s'assurer que le patient a répondu favorablement à l'effet stabilisant de la lithiothérapie et que le risque inhérent au traitement est acceptable. Maintenir une lithiothérapie prolongée chez un patient qui n'a pas répondu au traitement l'expose à un risque inacceptable. On recommande de déterminer le bien-fondé d'un traitement de longue durée durant une période d'essai du médicament, d'une durée délimitée et comportant des évaluations fréquentes de la réponse au traitement. Avant de prendre une décision, il faut tenir compte des facteurs suivants: une reconfirmation soigneuse du diagnostic de trouble affectif primaire, l'état de santé du patient, la présence d'effets indésirables dus au lithium et la réponse au traitement. L'évaluation de la réponse se fonde essentiellement sur la capacité de prévention des rechutes durant une période d'essai raisonnable, mais les variables mentionnées plus haut pour prédire la réponse au traitement peuvent aussi être utiles. Il faut éviter à tout prix d'administrer un traitement d'entretien par le lithium dans les cas de réponse faussement favorable et faussement réfractaire. En outre, il ne faut pas oublier que les personnes qui ne répondent pas au traitement sont plus susceptibles d'éprouver des effets indésirables associés au lithium.

Phases aiguës de manie

Pour déterminer la dose thérapeutique appropriée pour traiter les phases aiguës de manie, il faut tenir compte en premier lieu de l'état du patient. On doit donc régler la posologie en fonction de la lithémie et de la réponse clinique du sujet. Les patients en phase maniaque nécessitent habituellement une concentration plasmatique de lithium supérieure à 1 mmol/L; on doit donc régler la posologie pour obtenir une concentration plasmatique variant entre 1 et 1,5 mmol/L (dans les échantillons de sang prélevés avant la première prise de lithium de la journée).

Chez des adultes atteints de manie soigneusement sélectionnés, la posologie initiale quotidienne suggérée durant la phase aiguë de l'épisode maniaque est de 1800 mg (environ 50 mmol) fractionnés en 3 prises. Étant donné que l'élimination rénale du lithium varie considérablement d'une personne à l'autre, on suggère d'amorcer la lithiothérapie à des posologies variant entre 600 et 900 mg/jour, pour atteindre 1200 à 1800 mg en doses fractionnées dès le deuxième jour. Selon l'état clinique du patient, les posologies initiales doivent être réglées de manière à obtenir la lithémie désirée. Il faut aussi tenir compte du poids du patient lorsqu'on établit la posologie initiale.

Il faut faire preuve de prudence chez les personnes âgées traitées par le lithium et administrer des doses réduites, allant habituellement de 600 à 1200 mg/jour. On doit aussi mesurer fréquemment la lithémie, afin de la maintenir au-dessous de 1,5 mmol/L.

Traitement de longue durée

Lorsque la phase aiguë de l'épisode maniaque se termine, habituellement après une semaine, on doit réduire la posologie du lithium rapidement de manière à obtenir une concentration plasmatique variant entre 0,6 et 1,2 mmol/L (mais toujours inférieure à 1,5 mmol/L) puisqu'il est démontré que, à ce moment du traitement, la tolérance à l'égard du lithium diminue. La posologie moyenne suggérée à ce stade est de 900 mg/jour (environ 25 mmol) fractionnés en 3 prises; la posologie moyenne administrée se situe entre 600 et 1200 mg/jour. Si on n'obtient pas une réponse satisfaisante en 14 jours, on doit cesser la lithiothérapie. Même lorsque l'épisode maniaque est bien maîtrisé, il faut continuer l'administration du lithium pour la durée prévue de l'épisode, car un retrait précoce pourrait entraîner une rechute. Au cours du traitement, il est essentiel de garder le patient en observation et de surveiller la lithémie comme il se doit (voir **Mises en garde et Précautions**).

On peut administrer le lithium en association avec d'autres neuroleptiques (voir **Mises en garde et Précautions, Interactions médicamenteuses**).

On recommande de mesurer la lithémie au moins tous les 2 mois dans les cas non compliqués où le patient reçoit un traitement d'entretien durant les rémissions.

Les patients hypersensibles au lithium peuvent présenter des signes de toxicité en présence d'une lithémie de l'ordre de 1 à 1,4 mmol/L. Les patients âgés répondent souvent à des doses réduites et peuvent présenter des signes de toxicité à des concentrations plasmatiques de lithium habituellement bien tolérées par d'autres patients.

À noter: Pour mesurer la lithémie, il faut effectuer les prises de sang immédiatement avant la prochaine prise de lithium, lorsque la lithémie est relativement stable (c.-à-d. 8 à 12 heures après la dernière dose). Il ne faut pas se fier entièrement à la seule concentration plasmatique du lithium pour évaluer l'état du patient. Une évaluation précise de l'état du patient nécessite à la fois un examen physique complet et diverses analyses de laboratoire.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre: Carbonate de lithium

Formule moléculaire: Li_2CO_3

Poids moléculaire: 73,89

Description :

Le lithium est un cation monovalent qui appartient au groupe des métaux alcalins ainsi que de sodium, de potassium et d'autres éléments avec lesquels il partage certaines de ses propriétés.

Le carbonate de lithium est un blanc, inodore, amorphe ou poudre microcristalline. Un g de carbonate de lithium correspond à 27 mmol de lithium et une 300 mg d'Euro Lithium (carbonate de lithium) capsule contient environ 8,1 mmol de lithium.

COMPOSITION

Les capsules **Euro Lithium** (gélules) contiennent 150 et 300 mg de carbonate de lithium. Aucun ingrédient médicamenteux n'est utilisé dans ce produit.

PRÉSENTATION

Formes posologique

Euro Lithium (carbonate de lithium) est offert sous forme de capsules renfermant 150 et 300 mg de carbonate de lithium.

Les capsules **Euro Lithium** contiennent du carbonate de lithium seul sans aucun autre ingrédient non médicamenteux. Les capsules #1 vert et ivoire de 300 mg sont disponibles dans des flacons de plastique opaque (PEHD) en format de 1000 capsules. Les capsules #3 ivoire de 150 mg sont disponibles dans des flacons de plastique opaque (PEHD) en format de 100 et 1000 capsules.

Conditions d'entreposage

Conserver entre 15 et 30 °C.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë: (Rats et souris)

LD₅₀ du carbonate de lithium par voie orale chez le rat est de 635 mg/kg, et chez la souris de 650 mg/kg.

Toxicité subaiguë:

Les études de toxicité subaiguë ont démontré que le lithium s'accumule de façon rapide et la mort survient tôt chez les rats et les chiens qui ont eu un régime faible en sodium. Des chiens auxquels ont été administrées 20 mg/kg/jr de chlorure de lithium n'ont pas présenté des signes de toxicité lorsqu'ils ont eu un régime normal en sodium, mais ils sont décédés en 2-4 semaines lorsqu'ils ont été mis sous un régime bas en sodium. On a observé des résultats similaires avec les rats. Les signes de toxicité consistaient en tremblements, léthargie, hypersalivation, vomissements, diurèse active, diarrhée sanglante, anorexie, et coma. Des

modifications de l'ECG similaires à celle rencontrées dans l'intoxication au potassium ont été observées. Les animaux protégés par un apport élevé de sodium n'ont développé qu'une polyurie. Le taux de lithium sérique augmente de façon graduelle chez les animaux développant une intoxication, alors que les taux de potassium demeurent constants. Dans les stades terminaux, les taux de lithium augmentent rapidement résultant de l'insuffisance rénale irréversible, une hyperkaliémie et une azotémie ont été notées.

La toxicité principale du lithium atteint les reins avec des lésions au niveau du tubule distal des chiens et du tubule proximal des rats. Chez l'humain, les effets toxiques primaires semblent atteindre le système nerveux central.

Toxicité Chronique:

La toxicité chronique sur les animaux n'a pas été établie.

Reproduction :

Les sels de lithium influencent le développement embryonnaire des *Echinoidea*, des mollusques, des amphibiens et des embryons du poulet.

Des effets secondaires sur la reproduction ont été rapportés chez les mammifères. Des effets secondaires sur le nombre des corps jaunes, le pourcentage de résorption, la viabilité de l'embryon, le poids au sevrage chez les rats, le nombre des sites d'implantation chez les lapins et le poids de naissance chez les singes ont été observés dans les études du lithium. Des fentes palatines sont survenues dans la progéniture des souris et des rats traités, en plus de déficits oculaire et auriculaire survenus à des doses produisant un taux sanguin de lithium similaire à celui obtenu aux doses thérapeutique chez l'humain.

Le lithium réduit la fertilité chez rats (male) et possède des propriétés spermicides in vitro chez l'humain et les animaux spermatozoaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amdisen, A. Serum lithium determinations for clinical use. *Scand J Clin Lab Invest* 1967; 20:104-8.
2. Amdisen A, Schou M. Biochemistry of depression. *Lancet* 1967; I: 501-11.
3. Angst J, Weis P, Grof P, Baastrup PC, Schou M. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 116:599.
4. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent depressive disorders. *Lancet* 1970 ;II:326-30.
5. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16:162-72.
6. Blackwell B. Lithium. *Lancet* 1970; II: 875.
7. Blackwell B, Shepherd M. Prophylactic lithium: another therapeutic myth? *Lancet* 1968; I: 968-71.
8. Bowman JA. The application of resonance monochromators to the determination of lithium in blood serum by atomic absorption spectrophotometry. *Anal Chim* 1967; Acta 37:465-71.
9. Bunney W, Goodwin F, Davis J, Fawcett J. A behavioral-biochemical study of lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1968; 125:499-511.
10. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349-52.
11. Carroll BJ, Steven L, Pope RA, Davis B. Sodium transfer from plasma to CSF in severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21:77-81.
12. Coats DA, Trautner EM, Gershon S. The treatment of lithium poisoning. *Aust Ann Med* 1957; 6:11-15.
13. Colburn R, Goodwin F, Murphy D, Bunney W, Davis J. Effect of lithium treatment on the uptake of norepinephrine by synaptosomes. *Nature* 1967; 215:1395-7.
14. Coppen A. Mineral metabolism in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1965; III: 1133-42.
15. Coppen A, Shaw DM, Malleson A, Costain R. Mineral metabolism in mania. *Br Med J* 1966; 1:71-5.
16. Coppen A, Malleson A, Shaw DM. Effects of lithium carbonate on electrolyte distribution in man. *Lancet* 1965; I: 682-3.
17. Fann WE, Asher H, Luton F. Use of lithium in mania. *Dis Nerv Syst* 1969; 30:605-10.
18. Fieve RR, Platman S. Follow-up studies of lithium and thyroid function in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1969; 125:1443-5.
19. Fieve RR, Platman S. Lithium and thyroid function in manic-depressive psychosis. *Am J Psychiatry* 1968; 125:527-30.
20. Fieve RR, Platman S, Plutchik R. The use of lithium in affective disorders: I. acute endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1968; 125:487-91.
21. Gershon S. Use of lithium salts in psychiatric disorders. *Dis Nerv Syst* 1968; 29:51-5.
22. Gershon S, Yuwiler A. Lithium ion: a specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *J Neuropsychiatry* 1960; 1:229-41.
23. Goodwin F, Murphy D, Bunney W. Lithium carbonate in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21:486-96.
24. Goodwin J, Katz R, Kopin I. Effect of bromide on evoked release of monoamines from brain slices and intact atria. *Nature* 1969; 221: 556-7.
25. Guistino P. Il citrato di litio nel trattamento degli strati di eccitazione psicotica. *Riv Psychiat* 1953; 79:307-11.
26. Hartigen CP. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-14.
27. Hullin RP, McDonald R, Dransfield GA. Metabolic balance studies on the effect of lithium salts in manic-depressive psychosis. *Fourth World Congr Psychiatry* September 1966.
28. Johnson G, Gershon S, Hekimian L. Controlled evaluation of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic state: an interim report. *Compr Psychiatry* 1968; 9:563-73.
29. Kingstone E. The lithium treatment of hypomanic and manic states. *Compr Psychiatry* 1960; 1:317-20.
30. Klein E, Lavie P, Meiraz R, Sadeh A, Lenox RH. Increased motor activity and recurrent manic episodes: predictors of rapid relapse in remitted bipolar disorder patients after lithium discontinuation. *Biol Psychiatry* 1992; 31:279-84.
31. Little BR, Platman SR, Fieve RR. The measurement of lithium in biologic samples by atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem* 1968; 14:1211-15.
32. Maggs R. Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1963; 109:56-65.
33. Nassr D. Observations on the use of lithium carbonate in psychiatry. *In J Neuropsychiatry* 1966; 2:160-5.
34. Nielsen J. Magnesium-lithium studies: 1. serum and erythrocyte magnesium in patients with manic states during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1964; 40:190-6.
35. Nilson A, Axelsson R. Psychopathology during long-term lithium treatment of patients with major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80:375-88.
36. Noack C, Trautner E. The lithium treatment of maniacal psychosis. *Med J Aust* 1951; 2:219-22.

37. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991; 159:123-9.
38. Olafsson O. Lithium medferd vid psychosis manio-depressiva. *Laeknabladid* 1965;50:51-5.
39. Rice D. The use of lithium salts in the treatment of manic states. *J Ment Sci* 1956;102:604-11.
40. Page C, Benaim S, Lappin F. A long-term retrospective follow-up study of patients treated with prophylactic lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1987;150:175-9.
41. Roxburgh PA. The present status of lithium therapy in manic depressive psychosis. *Can Psychiatr Assoc J* 1970;15:201-4.
42. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965;122:509-22.
43. Schanberg SM, Schildkraut JJ, Kopin IJ. The effects of lithium ion on Hnorepinephrine metabolism in brain. *Biochem Pharmacol* 1967;16:393-9.
44. Schlagenhauf G, Tupin JP, White R. The use of lithium carbonate in the treatment of manic psychosis. *Am J Psychiatry* 1966;123:201-6.
45. Schou M. Special review: lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. *J Psychiatr Res* 1968;6:67-95.
46. Schou M. Lithium: elimination rate, dosage, control poisoning, goiter, mode of action. *Acta Psychiat Scand* 1969;207:49-53.
47. Schou M, Amdisen A, Trap-Jensen J. Lithium poisoning. *Am J Psychiatry* 1968;125:520-7.
48. Schou M, Baastrup P, Grof P, Weis R, Angst J. Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br J Psychiatry* (in press).
49. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17:250-60.
50. Stancer H. A longitudinal investigation of lithium as a prophylactic agent for recurrent depression. *Can Psychiatr Assoc J* 1970;15:29.
51. Suppes R, Baldessarini RJ, Gianni LF, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* December 1991;48:1082-8.
52. Szabo KT. Teratogenic effect of lithium carbonate in the foetal mouse. *Nature* 1970;225:73-5.
53. Teulie M, Follin, Begoin. Étude de l'action des sels de lithium dans états d'excitation psychomotrice. *Encéphale* 1955;44:266-85.
54. Thomsen K. Renal lithium elimination in man and active treatment of lithium poisoning. *Acta Psychiatry Scand* 1969;Suppl 207:83-4.
55. Trautner EM, Morris R, Noack CH, Gershon S. The excretion and retention of ingested lithium and its effects on the ionic balance of man. *Med J Aust* 1955;42:280-91.
56. Tupin J, Schlagenhauf G, Creson D. Lithium effects on electrolyte excretion. *Am J Psychiatry* 1968;125:536-42.
57. Vestergaard P, Aagaard J. Five-year mortality in lithium-treated manicdepressive patients. *J Affective Disord* 1991;21:33-8.