



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Communication

## Traitement par lithium dans le trouble bipolaire du sujet jeune

### *Lithium treatment in youths with bipolar disorder*

Vanessa Milhiet<sup>a</sup>, Angèle Consoli<sup>a</sup>, Marie Raffin<sup>a</sup>, David Cohen<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre et Marie-Curie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>b</sup> CNRS UMR 7222, institut des systèmes intelligents et robotiques, université Pierre et Marie-Curie, place Jussieu, 75005 Paris, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :  
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :  
Adolescent  
Bénéfice thérapeutique  
Enfant  
Posologie  
Revue de la littérature  
Sel de lithium  
Trouble bipolaire

Keywords:  
Administration and dosage  
Adolescent  
Bipolar disorder  
Lithium citrate  
Mania  
Review of the writing  
Therapeutic benefit

#### RÉSUMÉ

La pharmacologie dans les troubles bipolaires chez l'enfant et l'adolescent bénéficie d'un intérêt croissant mais peu d'études concernent le lithium. L'efficacité du lithium en monothérapie est modérée, avec des taux de réponse de l'ordre de 35 à 63 %. Le bénéfice des combinaisons thérapeutiques (association au divalproate de sodium, à la carbamazépine ou à la rispéridone) est net avec des taux de réponse atteignant 70 à 90 %. Le taux de rechute sous lithium en monothérapie est élevé (37 à 56 %) mais peu étudié. Si le profil de tolérance du lithium est rassurant, les effets secondaires rapportés semblent plus fréquents que chez l'adulte, et l'on ne dispose d'aucune donnée à long terme. Enfin, la lisibilité de tous ces résultats souffre d'une limite majeure liée à l'hétérogénéité clinique avec l'usage extensif du diagnostic de bipolarité chez l'enfant prépubère. Les études futures bénéficieront du cadre diagnostique distinguant les diagnostics de « Dysrégulation Émotionnelle Sévère » (ou « Temper Dysregulation Disorder with Dysphoria » dans le DSM-5) chez l'enfant et de trouble bipolaire de type I chez l'adolescent.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Bipolar disorder in youths is a severe psychiatric disorder that potentially results in high-relapse rates and disrupts the normal psychosocial development. Many adults with bipolar disorder identify the onset of their symptoms in childhood and adolescence, indicating the importance of early accurate diagnosis and treatment. The lifetime prevalence is estimated in adolescence at 0.1% for bipolar I disorder and 1% for all bipolar spectrum disorders. "Classic" bipolar disorder with well-delineated episodes is rare among prepubertal children. The treatment of bipolar disorder in youths raises challenges and difficulties. Lithium is recommended as one of the first-line treatment options of bipolar disorder in children and adolescents with FDA approval as early as 12 years. Lithium prescription is approved in France for bipolar disorder only for adolescents older than 16 years old. This comprehensive literature review incorporates research studies evaluating the effectiveness of lithium in children and adolescents with pediatric bipolar disorder (randomized controlled trials, open-label studies and retrospective chart reviews). Lithium was evaluated as a monotherapy, as well as part of a combination treatment, in the acute and maintenance phases. The effectiveness of a lithium monotherapy is moderate with response rates of approximately 35 to 63%. Its efficacy is similar to valproate and carbamazepine; however, lithium appears to be superior in case of psychotic symptoms. A recent study reported the superiority of risperidone over lithium in bipolar mania with a comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. While it is ideal to use the lowest possible dose of monotherapy medication to decrease adverse side effects, most patients require adjunctive medication treatment for the stabilization of bipolar symptoms. Data suggest that a combined treatment with lithium (using valproate, carbamazepine or risperidone) may provide a better remission of symptoms, with response rates between up to 70 and 90%. The relapse rate in lithium monotherapy is high (37 to 56%); nevertheless, very few studies have measured the long-term effects of the medication in pediatric bipolar disorder. The data from the available pharmacological studies need to be interpreted cautiously because of the controversy surrounding the definition and

\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : david.cohen@psl.aphp.fr (D. Cohen).

diagnosis of bipolar disorder in youths. The continuity between childhood-onset bipolar disorder and the current adult-oriented DSM-IV criteria in adolescence is currently debated. The diagnostic framework has evolved to distinguish the diagnoses of “Severe Emotional Dysregulation” (or “Temper Dysregulation Disorder with Dysphoria” in DSM-V) in children from bipolar I disorder in adolescents. Research samples often include both of these clinical pictures. This heterogeneity in the patient population introduces a major caveat towards the interpretation of the available literature addressing treatment strategies. The distinction between these two forms is even more relevant given the fact that preliminary studies have shown various clinical courses, family psychiatric histories, different prognoses, as well as therapeutic responses. Even if the safety profile of lithium is reassuring, the reported side effects seem to be a more frequent in youths than in adults, especially if the child is young. The most commonly reported (> 20%) adverse events were nausea/vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, dizziness, tremor and pollakiuria. Weight gain and acne are side effects that are perceived to be particularly shameful during adolescence. No data on long-term side effects are available. The limited studies examining the pharmacokinetics of lithium may indicate the need for vigilance in the variability induced by the weight in pediatric patients. Very few studies have examined predictors and moderators in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. Being younger or suffering from comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder have been associated with a poorer response to lithium. The aims of future researches in bipolar disorder in youths may establish some evidence-based strategies for lithium especially: (i) by examining the acute efficacy in mania and also in bipolar depression with a particular attention to age-specific aspects and diagnosis at inclusion, (ii) by investigating the long-term effectiveness of lithium treatment, (iii) by characterizing the long-term safety of lithium, (iv) by identifying pretreatment variables associated with the effectiveness and tolerability of lithium, (v) by studying adherence concerns in adolescents.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Le trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent fait l'objet d'un intérêt grandissant depuis vingt ans. La sévérité, la chronicité, l'impact psychosocial de la maladie bipolaire au sein de cette tranche d'âge sont très souvent majeurs. Il apparaît primordial que des schémas thérapeutiques sécurisés et efficaces soient élaborés et évalués dans cette population spécifique. Le lithium est une option thérapeutique chez l'adulte bipolaire depuis plus de cinquante ans, reconnue pour son efficacité, avec un mode de surveillance bien établi. Sa prescription en population pédiatrique s'est faite initialement en miroir de celle chez l'adulte.

Avant d'aborder la prescription du lithium dans le trouble bipolaire du sujet jeune, il est primordial d'évoquer les controverses actuelles sur la symptomatologie bipolaire de l'enfant, et de présenter brièvement ce qui apparaît dans la nouvelle nomenclature comme des phénotypes « intermédiaires » à ne pas confondre *stricto sensu* avec le trouble bipolaire. Dans un deuxième temps, nous présenterons les études sur l'efficacité du lithium dans le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent, tant en phase aiguë qu'en prévention de la rechute thymique. L'identification des facteurs prédictifs (ou modérateurs) de la réponse au lithium est essentielle afin d'imaginer un traitement à l'avenir plus personnalisé. Enfin, une dernière partie sera consacrée aux premières études de pharmacocinétique en population pédiatrique ainsi qu'à sa tolérance chez l'enfant et l'adolescent.

## 2. Trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent : prévalence, particularités cliniques et controverses

### 2.1. Généralités

Le trouble bipolaire chez le jeune, en particulier sous la forme du trouble bipolaire de type I chez l'adolescent, est une entité bien reconnue. L'identification *a posteriori* chez l'adulte du début des symptômes pendant l'adolescence est indéniable, révélant par là même un retard diagnostique de près de dix ans aux États-Unis [14] comme en France [12]. Même si la description d'une vulnérabilité thymique chez l'enfant et l'adolescent est ancienne (Esquirol, Kraepelin, Winnicott, Klein...), la distinction clinique

tardive du trouble bipolaire en population pédiatrique peut s'expliquer par plusieurs difficultés :

- les caractéristiques développementales de l'enfant et de l'adolescent. La labilité émotionnelle et affective, clef centrale de la symptomatologie de la maladie bipolaire, est inhérente au développement psychique normal de l'enfant et de l'adolescent. Ceci rend souvent plus délicate la discrimination entre normal et pathologique dans cette tranche d'âge ;
- la difficulté à identifier la maladie bipolaire chez l'adolescent et encore davantage chez l'enfant sur des critères définis chez l'adulte.

Plusieurs controverses ont émergé autour de la forme du trouble bipolaire à début précoce, tant sur la prévalence que sur la description clinique selon l'âge de développement.

### 2.2. Controverses sur la prévalence : augmentation et différence nord-américaine

La prévalence vie entière chez l'adolescent est estimée à 0,1 % pour le trouble bipolaire de type I et 1 % pour les troubles bipolaires de types I et II [30,36]. Les troubles bipolaires dans leur définition étroite (voir 1.3) sont très rares chez l'enfant prépubère [4,26].

Cependant, l'augmentation à la fois du nombre de diagnostics (prévalence multipliée par 40 entre 1994 et 2004 aux États-Unis) et du nombre de publications soulève un certain nombre de questionnements [6]. Plusieurs études cliniques suggèrent que la fréquence du trouble bipolaire pédiatrique est plus élevée aux États-Unis qu'en Europe. Le début précoce avant 18 ans du trouble est évalué aux États-Unis à 61–66 % des patients bipolaires, et avant 13 ans à 22–28 % [43,44]. Il n'est que de 30–38 % avant 18–19 ans et 2–6 % avant 13 ans dans les cohortes européennes [33,44]. Les hypothèses formulées sur cette surreprésentation du trouble bipolaire pédiatrique aux États-Unis sont multiples [2,6] :

- une différence des critères diagnostiques entre phénotype étroit ou large du trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent. Une récente méta-analyse confirme l'absence de différence significative entre les États-Unis et les pays non-US lorsqu'une définition étroite du diagnostic de trouble bipolaire est

**Tableau 1**

Symptômes maniaques chez l'enfant et l'adolescent : entre « Severe mood dysregulation » (SMD) et phénotype étroit [5].

Symptômes maniaques de l'enfant « Severe mood dysregulation »	Épisodes maniaques de l'adolescent Trouble bipolaire phénotype étroit
Chronique et continu	Épisodique
Comorbidité élevée avec le TDAH	Antécédents de TDAH marginaux
Symptômes psychotiques exceptionnels	30 à 60 % de symptômes psychotiques
Antécédents familiaux très variés	Antécédents familiaux de bipolarité
Facteurs environnementaux au premier plan et troubles des apprentissages fréquents	Fonctionnement prémorbide souvent de bonne qualité
Évolution troubles dépressifs, borderline, trouble bipolaire II ou III	Évolution trouble bipolaire « classique », transition trouble schizo-affectif ou schizophrénie

TDAH : trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité.

appliquée, excluant le trouble bipolaire non spécifié (Nos) [53]. Cette controverse est développée dans la partie 1.3 ;

- les particularités du système de santé pour l'accès à une prise en charge financière des soins et les pressions économiques des laboratoires pharmaceutiques aux États-Unis, ceci n'étant pas sans rappeler les controverses sur le Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDHA) ;
- un biais de rappel du fait notamment de la méthodologie rétrospective de l'évaluation de l'âge de début avec la possibilité théorique que les patients américains pourraient noter l'âge de début des symptômes psychiatriques et non spécifiquement celui du trouble bipolaire, lui attribuant l'ensemble des symptômes pouvant précéder les épisodes thymiques tels que les troubles des conduites ou du sommeil... [30]. Cependant, Post et al. en 2008 ont utilisé une même procédure d'évaluation parallèlement dans des échantillons aux États-Unis et en Europe et ont observé cette même différence d'âge de début entre ces deux populations [44] ;
- une différence d'exposition à des facteurs de susceptibilité environnementaux : traumatismes infantiles, stress, alimentation, exposition à des toxiques... ;
- une prescription plus élevée de psychostimulants ou d'anti-dépresseurs chez les enfants aux États-Unis ;
- une hypothèse génétique puisque le trouble bipolaire de type I est plus familial. La population américaine pourrait présenter un poids génétique plus fort (migration sélective, natalité des femmes bipolaires, homogamie...)

### 2.3. Controverses sur les critères diagnostiques : vers les concepts de SMD/TDD et une perspective développementale

L'usage extensif du diagnostic de trouble bipolaire chez l'enfant prépubère sur des critères diagnostiques larges porte à controverses, en Europe comme aux États-Unis. Même si ces formes partagent une symptomatologie commune, il est discuté une différenciation entre trouble bipolaire à début pré- (chez l'enfant) et postpubère (chez l'adolescent). Le phénotype « étroit » correspond au trouble bipolaire de type I, plus souvent observé chez l'adolescent. Les phénotypes dits « intermédiaires » et « larges », ou troubles bipolaires non spécifiés Nos, selon le DSM-IV-R, correspondent au nouveau cadre diagnostique des « Severe Mood Dysregulation » (SMD) ou « Temper Dysregulation disorder with Dysphoria » (TDD dans le futur DSM-V) de l'enfant. Cette distinction paraît d'autant plus pertinente que les études préliminaires ont révélé une évolution clinique, des antécédents psychiatriques familiaux, une réponse thérapeutique et un pronostic différents pour ces deux formes (Tableau 1) [5,34]. Les dimensions cliniques suivantes se révèlent pertinentes pour séparer des sous-groupes : humeur irritable versus élévation de l'humeur ; présentations chroniques versus présentations épisodiques ; âge de début précoce versus âge de

début tardif [39]. L'enjeu thérapeutique paraît également majeur (voir 4.4) [11].

Les critères diagnostiques du SMD ont été élaborés par Leibenluft et al. [35]. Les symptômes du SMD sont non épisodiques, présents depuis un an sans intervalle libre de plus de deux mois et débutent avant l'âge de 12 ans. Les patients SMD présentent une excitabilité et une réactivité inappropriée aux stimuli émotionnels négatifs au moins trois fois par semaine, avec des débordements émotionnels fréquents (colères). Les symptômes sont présents dans plus d'un contexte. Ces jeunes ne présentent pas de critères de manie : humeur expansive, idées de grandeur, estime de soi exagérée ou diminution épisodique du besoin de sommeil. À noter que le concept de Temper Dysregulation Disorder with Dysphoria (TDD) émerge avec le DSM-5, avec des critères très proches du SMD excepté l'hyperexcitabilité. Le début des symptômes est décrit entre 6 et 10 ans.

S'inscrivant dans cette distinction de présentation clinique selon l'âge de début, Cohen et al. proposent une perspective développementale de l'hyperthymie de l'enfant et de l'adolescent [5] (Fig. 1). La symptomatologie maniaque de l'enfance serait d'autant plus liée au contexte psychosocial, aux facteurs environnementaux, aux apprentissages que l'enfant est jeune. L'accès à la mentalisation, à une sécurité interne et à une stabilité émotionnelle, faisant partie d'un fonctionnement psychique mature, est indispensable à l'émergence de la maladie bipolaire classique.

Cette distinction entre différentes formes d'expression de la symptomatologie maniaque n'a pas été appliquée dans la plupart des études pharmacologiques disponibles à ce jour, d'où la grande hétérogénéité des jeunes patients inclus pour trouble bipolaire en termes de forme clinique (chronique versus épisodique ; type I seulement versus types I, II, et Nos), de comorbidité, d'âge, de sexe. Par conséquent, il est important de garder un œil critique sur les études d'efficacité du lithium dans le chapitre suivant au regard des critères d'inclusion.

### 3. Études actuelles sur le lithium chez le sujet jeune

Pour rappel, la prescription en pédopsychiatrie hors AMM est le quotidien. La prescription de lithium est approuvée aux États-Unis par la Food and Drug Administration dans le trouble bipolaire de l'adolescent de plus de 12 ans. En France, le lithium n'a pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant l'âge de 16 ans. Seuls les traitements thymorégulateurs, tels que le valproate de sodium et la carbamazépine, ont une AMM chez l'enfant pour leurs propriétés antiépileptiques. L'aripiprazole a obtenu récemment l'AMM chez l'adolescent âgé de plus de 13 ans en phase aiguë d'un épisode maniaque, pour une durée allant jusqu'à 12 semaines. La rispéridone a l'AMM pour les troubles du comportement associés à l'autisme et/ou à la déficience intellectuelle chez l'enfant de plus de 5 ans et de moins de 12 ans. L'AMM pour l'épisode maniaque est disponible seulement chez l'adulte.

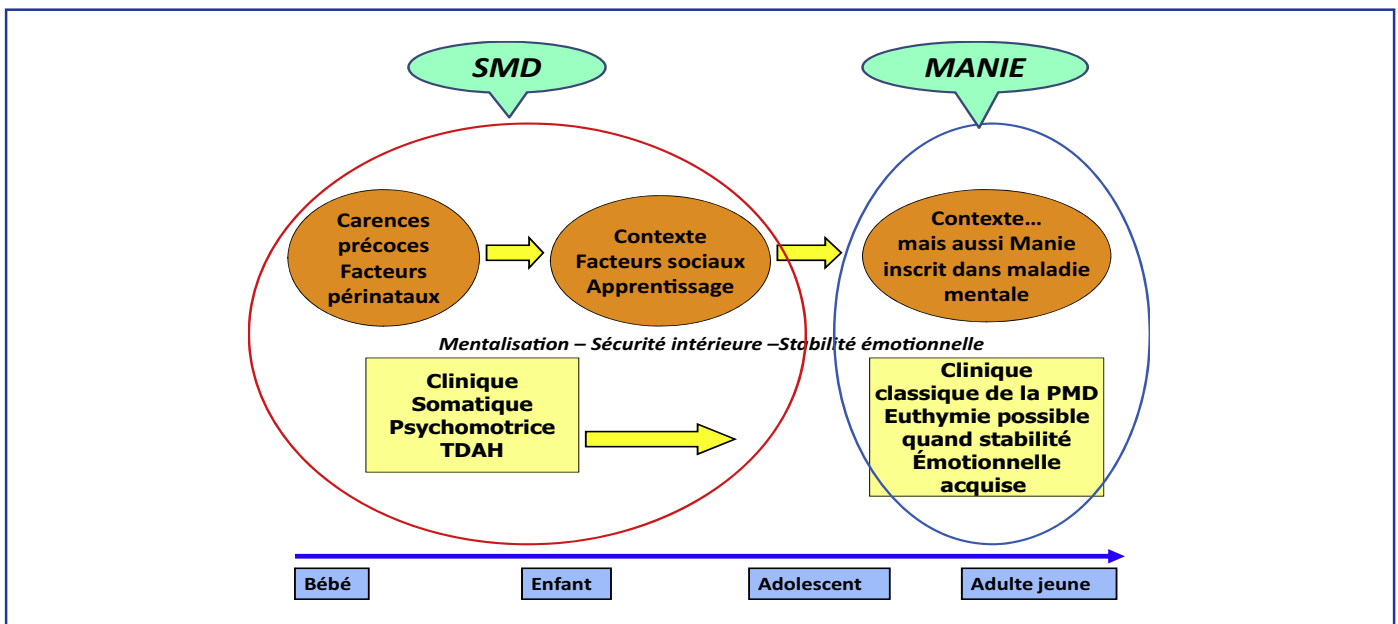


Fig. 1. Une vue développementale de l'hyperthymie chez l'enfant et l'adolescent : du « Severe Mood Dysregulation » (SMD) chez l'enfant à la manie typique chez l'adolescent [5].

Dans cette revue sur le lithium dans le trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent, les études randomisées contrôlées, ouvertes prospectives et rétrospectives incluant plus de dix sujets ont été incluses. Les résultats sont résumés dans le [Tableau 2](#).

### 3.1. Études d'efficacité du lithium en monothérapie en phase aiguë

Trois études contrôlées en double insu évaluent l'efficacité du lithium, principalement en phase maniaque ou mixte, deux études versus placebo [21,29] et une versus valproate de sodium ou rispéridone [22] ([Tableau 2A](#)). Dans l'étude de Geller et al., 25 adolescents souffrant de bipolarité avec comorbidité addictive sont évalués sur six semaines [21]. Le taux de réponse au lithium est de 46 % versus 8 % dans le groupe témoin selon la CGAS. Cependant, aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes quand l'évaluation de la persistance des symptômes utilise la K-SADS. Dans l'étude de Kafantaris et al., l'exacerbation des symptômes sous lithium versus placebo est évaluée chez 40 adolescents répondeurs à un traitement préalable de quatre semaines par lithium [29]. Les sujets sont randomisés en deux groupes : poursuite du lithium ( $n = 19$ ) versus arrêt du lithium et mise sous placebo ( $n = 21$ ) pendant deux semaines. Pendant cette phase en double insu, même si le taux d'exacerbation maniaque est légèrement inférieur sous lithium comparé au groupe sous placebo (52 % versus 61 %), il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. L'étude très récente de Geller et al. est menée au sein de la cohorte TEAM (Treatment of Early Age Mania, étude multisite aux États-Unis) recrutant des enfants et des adolescents âgés de 6 à 15 ans, souffrant de trouble bipolaire I en phase maniaque ou mixte, entre 2003 et 2008 [22]. Les 279 sujets sont naïfs de tout traitement anti-maniaque à l'inclusion. Les sujets sont randomisés en trois groupes de traitement : lithium, divalproate de sodium et rispéridone. Les traitements sont majorés de façon hebdomadaire selon la réponse clinique jusqu'à des titrations maximales de 1,1–1,3 mEq/L pour le lithium, de 111–125 µg/mL pour le divalproate de sodium et jusqu'à une dose de 4 à 6 mg pour la rispéridone. Le plus haut taux de réponse est significativement en faveur de la rispéridone versus lithium (68,5 % vs 35,6 %) et versus divalproate de sodium (68,5 % vs 24 %) sur la mesure principale de l'amélioration du fonctionnement (CGI-BP-IM). Le taux de réponse

au lithium n'est pas significativement différent de celui au divalproate de sodium. Les résultats de cette étude sont néanmoins délicats à interpréter du fait de variation importante d'un site à l'autre et de la présence de modérateur d'efficacité pour la rispéridone (voir 3.4).

Six études ouvertes prospectives se sont intéressées à l'efficacité du lithium en monothérapie en phase aiguë. Kafantaris et al. ont mené une étude ouverte évaluant le lithium chez 100 adolescents en phase maniaque et observé un taux de réponse de 63 % [27]. Dans cette étude, près de la moitié des patients sont sous antipsychotiques (haloperidol ou rispéridone) pour symptômes psychotiques ou agressifs associés, ce qui fait discuter l'efficacité du lithium en monothérapie pour cette présentation clinique. Findling et al. retrouvent un taux de réponse très similaire (58 %) chez des enfants et adolescents maniaques, âgés de 7 à 17 ans [16]. Dans une première étude ouverte, Strober et al. confirment un taux de réponse au lithium supérieur dans le cas d'un début à l'adolescence du trouble bipolaire comparé à un début en phase prépubère [49]. Dans une étude complémentaire, le lithium est évalué en phase maniaque chez 30 adolescents avec antécédents de TDHA et chez 30 adolescents sans antécédent de TDHA [48]. L'évaluation par la CGI montre que les patients avec antécédent de TDHA ont un taux de réponse au lithium de 66,7 % comparé à un taux de réponse de 86,7 % pour les patients sans antécédent de TDHA. Kowatch et al. ont mené une étude ouverte comparant l'efficacité en phase maniaque ou mixte du lithium, du valproate de sodium et de la carbamazépine [32]. Aucune différence significative n'est mise en évidence. L'étude de Patel et al. est la seule étude évaluant spécifiquement le lithium dans l'épisode dépressif chez 27 adolescents souffrant de trouble bipolaire de type I [40]. Le taux de réponse au lithium est modéré (48 %), selon la Child Depression Rating Scale.

Certains résultats d'études observationnelles rétrospectives apparaissent d'intérêt, ce d'autant que la population incluse et le choix thérapeutique sont souvent plus proches de la réalité de la prescription au quotidien. L'étude de Consoli et al. est la seule étude décrivant la prescription dans un échantillon français de 80 adolescents hospitalisés en phase maniaque ou mixte [8]. La majorité des patients ont reçu une combinaison thérapeutique. La seule variable associée de façon significative au type de traitement

**Tableau 2**

Études d'efficacité du lithium dans le traitement du trouble bipolaire de l'enfant et de l'adolescent (1995–2013) : en phase aiguë en monothérapie (A), en traitement combiné (B) et dans la prévention de la rechute thymique (C).

Auteurs (année)	Design d'étude Durée	Traitement	Nombre sujets (n) Âge (en années, moyenne)	Critères d'inclusion	Échelle pour mesure principale	Résultats	Ref.
<i>A- Étude d'efficacité du lithium en monothérapie en phase aiguë</i>							
Geller et al. (en 1998)	Randomisée contrôlée double insu 6 semaines	Li vs Placebo	n = 25 12–18 (moy 16,3)	BP I, BP II, dépression si risque prédictif de bipolarité + addiction	CGAS	Taux de réponse : Li = 46,2 % vs Placebo = 8,3 % (p < 0,05)	[21]
Kafantaris et al. (en 2004)	Ouverte sous lithium (4 semaines) Puis randomisée contrôlée double insu chez patients répondeurs 2 semaines	Li vs Placebo	n = 40 12–18 (moy 15,2)	BP I (maniaque) répondant au Li	YMRS	Taux de rechute : Li = 52,6 % vs Placebo = 61,9 % (NS)	[29]
Geller et al. (en 2012) TEAM Study	Randomisée contrôlée double insu 8 semaines	Li vs Dvp vs Risp Pas de groupe placebo	n = 279 (patients naïfs) 6–15 (moy 10,1)	BP I (maniaque ou mixte) Comorbidité TDAH (92,8 %) et TOP (90 %)	CGI-BP-IM	Taux de réponse : Li = 35,6 % vs Risp = 68,5 % vs Dvp = 24 % Risp > Li (p < 0,001) Risp > Dvp (p > 0,001) Pas de différence significative Li vs Dvp	[22]
Kafantaris et al. (en 2003)	Ouverte prospective 4 semaines	Li ± antipsychotiques	n = 100 12–18 (moy 15,2)	BP I (maniaque ou mixte)	YMRS	Taux de réponse : 63 % Taux de rémission : 26 %	[27]
Findling et al. (en 2011)	Ouverte prospective (randomisation pour dosage) 8 semaines	Li 3 dosages différents	n = 61 7–17 (moy 12,6)	BP I (maniaque ou mixte)	YMRS CGI-I	Taux de réponse : 58 % Pas de différence des différents dosages et stratégies d'administration	[16]
Patel et al. (en 2006)	Ouverte prospective 6 semaines	Li	n = 27 12–18 (moy 15,6)	BP I (dépressive avec ou sans symptômes psychotiques)	CDRS-R	Taux de réponse : 48 % Taux de rémission : 30 %	[40]
Strober et al. (en 1988)	Ouverte prospective 6 semaines	Li	n = 50 13–17	BP I	CGI	Taux de réponse : Début à adolescence = 80 % Début pré-pubertaire = 40 %	[49]
Strober et al. (en 1998)	Ouverte prospective 4 semaines	Li	n = 60 30 avec TDAH 30 sans TDAH 13–17 (moy 15)	BP I (maniaque) Comorbidité TDAH	BRMS	Taux de réponse : BP sans TDAH = 80,6 % BP + TDAH = 57,7 % (p = 0,0005)	[48]
Kowatch et al. (en 2000)	Ouverte prospective randomisée (par minimisation) 6 semaines	Li vs Dvp vs Cbz Pas de groupe placebo	n = 42 8–18 (moy 11,4)	BP I, BP II (maniaque ou mixte)	YMRS	Taux de réponse : Li = 38 % vs Dvp = 53 % vs Cbz = 38 % (NS)	[32]
Consoli et al. (en 2009)	Rétrospective 10 ans	Li ou Cbz ou Dvp ou APA ou combinaison	n = 75 12–20 (moy 15,7)	BP I (maniaque ou mixte)	DIGS	Éléments psychotiques en faveur de la prescription de Li dans cet échantillon français (p = 0,0052)	[8]
Masi et al. (en 2010)	Rétrospective 6 ans	Li vs Dvp vs APA	n = 266 (Li = 90, Dvp = 158, APA = 18) 8–18 (moy 13,8 ± 2,8)	BP I, II, Nos (maniaque ou hypomane)	YMRS	Taux de réponse en monothérapie : Li = 47,8 % Dvp = 59,5 %	[38]
State et al. (en 2004)	Rétrospective 7,5 ans	Li vs Dvp	n = 42 12–19	BP I (maniaque ou mixte) Comorbidité TDAH	CGI-BP	Taux de réponse : BP sans TDAH = 92 % BP avec TDAH = 57 % (p = 0,007) Pas de différence entre Li et Dvp	[47]

Tableau 2 (Suite)

Auteurs (année)	Design d'étude Durée	Traitement	Nombre sujets (n) Âge (en années, moyenne)	Critères d'inclusion	Échelle pour mesure principale	Résultats	Ref.
<i>B- Étude d'efficacité du lithium en traitement combiné en phase aiguë</i>							
Findling et al. (en 2003)	Ouverte > 20 (moyenne 11,3)	Li + Dvp	n = 90 5–17 (moy 12)	BP I, BP II (maniaque, hypomane ou dépressive) 67 % avec cycles rapides	YMRS	Taux de rémission : 47 % à la 11 <sup>e</sup> semaine Taux de réponse : 70,6 % à la 8 <sup>e</sup> semaine	[18]
Findling et al. (en 2006)	Ouverte 8 semaines	Li + Dvp (après rechute sous monothérapie par Li ou Dvp)	n = 38 5–17 (moy 10,5)	BP I, BP II (maniaque ou hypomane) comorbidité TDAH médiqués par psychostimulants (66 %)	YMRS	Taux de réponse sous Li + Dvp : 89,5 %	[19]
Kowatch et al. (en 2003)	Ouverte 6 mois	Li vs Dvp vs Cbz pendant 6–8 semaines Puis en association Li + Dvp vs Li + Cbz vs Dvp + Cbz	n = 35 (dont 20 non- répondeurs nécessitant bithérapie) 7–18 (moy 11,4 ± 3)	BP I, BP II (maniaque, mixte, hypomane) Comorbidité TDAH (80 %)	YMRS	Taux de réponse à monothérapie initiale : 42 % Taux de réponse à traitement combiné chez non-répondeurs à monothérapie : 80 %	[31]
Pavuluri et al. (en 2006)	Ouverte 1 an	Li monothérapie Puis Li + Risp (chez non-répondeurs à monothérapie par Li pendant 8 semaines)	n = 38 sous monothérapie Li, dont 21 non-répondeurs sous Li + Risp 4–17 (moy 11,4)	BP I à début préscolaire (avant 5 ans) (maniaque ou mixte)	YMRS	Taux de réponse : sous monothérapie Li = 44 % Sous Li + Risp = 86 %	[42]
Pavuluri et al. (en 2004)	Ouverte 6 mois	Li + Risp vs Dvp + Risp	n = 37 5–18 (moy 12,1)	BP I (maniaque ou mixte) Comorbidité TDAH (78 %)	YMRS	Taux de réponse : Li + Risp = 82,4 % Dvp + Risp = 80 % (NS)	[41]
Kafantaris et al. (en 2001)	Ouverte 4 semaines	Li+ antipsychotique (Haloperidol ou Risp ou quetiapine ou thiothixene ou olanzapine ou chlorpromazine)	n = 35 12–18 (moy 15,8)	BP I (maniaque ou mixte)	YMRS	Taux de réponse : 64 %	[28]
<i>C- Étude d'efficacité du lithium dans la prévention de la rechute thymique</i>							
Findling et al. (en 2005)	Ouverte (Li + Dvp) Puis randomisée contrôlée double insu en monothérapie 18 mois	Li + Dvp (10,7 sem) puis Li vs Dvp Pas de placebo	n = 60 5–17 (moy 10,5)	BP I, BP II	YMRS CDRS-R CGAS	Durée moyenne avant rechute : 114 jours Taux de rechute global : 53 % (59 % dépression, 41 % manie/mixte/hypomanie) Taux de rechute : Li = 56 % vs Dvp = 50 % (NS)	[20]
Findling et al. (en 2013) Suite de l'étude [16]	Ouverte prospective 6 mois (moy 14,9 semaines)	Li ± si réponse partielle APA ou Dvp ou psychostimulants	n = 41 7–17 (moy 11,8)	BP I	YMRS	Taux de réponse : 68,3 % Taux de rémission : 53,7 %	[15]
Strober et al. (en 1990)	Ouverte prospective 18 mois	Li	n = 37 13–17	BP I	Rechute clinique	Taux de rechute : si arrêt du lithium = 92 % Si maintien = 37 % (p = 0,05)	[50]
Strober et al. (en 1995)	Ouverte prospective 5 ans	Li ± carbamazépine fréquent	n = 54 13–17 (moy 16)	BP I	Rechute clinique	Taux de rechute : 44 %	[51]
Dailey et al. (en 2005)	Ouverte prospective 1 an	Li ou Dvp ou Cbz	n = 31 14–18	BP I + comportement délinquant sévère	Nombre d'actes délinquants	Moins d'actes délinquants chez les sujets compliants (p < 0,001)	[9]

APA : antipsychotique atypique ; BP I : trouble bipolaire de type 1 ; BP II : trouble bipolaire de type 2 ; BP Nos : trouble bipolaire non spécifié ; BRMS : Bech-Rafaelson Mania Scale ; Cbz : Carbamazépine ; CDRS-R : Children's Depression Rating Scale-Revised ; CGAS : Children's Global Assessment Scale ; CGI : Clinical Global Impressions ; CGI-BP : Clinical Global Impressions for Bipolar illness ; CGI-BP-IM : Clinical Global Impressions for Bipolar illness Improvement-Mania ; CGI-I : Clinical Global Impressions-Improvement ; DIGS : Diagnostic Interview for Genetic Studies ; Dvp : divalproate de sodium ; Li : Lithium ; NS : non significatif ; TDAH : Trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; Risp : Risperidone ; YMRS : Young Mania Rating Scale.

choisi apparaît être l'existence de symptômes psychotiques, menant plus fréquemment au choix du lithium. L'équipe de Masi et al. (Pise) rapporte la prescription chez 266 jeunes bipolaires en phase maniaque ou mixte, avec un âge de début de la maladie bipolaire très précoce (10,3 ans en moyenne) [38]. Près de la moitié des patients traités par lithium en monothérapie n'ont pas nécessité d'adjonction d'un autre thymorégulateur. Les facteurs associés avec une moindre réponse à une monothérapie par lithium sont un plus jeune âge, la comorbidité avec un TDHA et la sévérité du trouble bipolaire, ce qui est cohérent avec les données connues. La présence de symptômes psychotiques ou d'un trouble des conduites n'apparaît pas influencer la réponse au lithium en monothérapie. State et al. confirment un taux de réponse bien meilleur chez les adolescents sans comorbidité TDAH [47].

### 3.2. Études d'efficacité du lithium en traitement combiné en phase aiguë

Seules six études ouvertes ont été publiées dans le traitement combiné en phase aiguë du trouble bipolaire pédiatrique (Tableau 2B). Findling et al. étudient l'efficacité thérapeutique de l'association lithium-divalproate de sodium chez 90 jeunes âgés de 5 à 17 ans, présentant un trouble bipolaire I ou II, dont 60 % avec des cycles rapides [18]. Le taux de réponse à la YMRS est de 70,6 % à la semaine 8 ; 47 % des sujets sont en rémission à 11 semaines. Le même groupe de recherche a ensuite évalué la combinaison lithium-divalproate de sodium chez 38 sujets rechutant après un traitement par l'une ou l'autre des molécules en monothérapie [19]. Près de 90 % des sujets répondent au traitement combiné. À noter que la comorbidité avec TDHA était très élevée (66 %) dans cet échantillon. Kowatch et al. montrent également dans un échantillon de 35 sujets une supériorité de l'association de deux thymorégulateurs à l'utilisation en monothérapie de n'importe lequel de ces trois thymorégulateurs (lithium, valproate de sodium, carbamazépine) avec un taux de réponse se majorant de 42 % à 80 % [31]. Pavuluri et al. ont mené une étude ouverte sur un an sur l'efficacité d'une adjonction de la rispéridone en bithérapie chez 38 enfants et adolescents bipolaires non-répondeurs à une monothérapie par lithium [42]. Si 44 % des patients sont répondeurs au lithium en monothérapie, 85 % patients non-répondeurs ou rechuteurs à une monothérapie par lithium ont montré une bonne réponse à une bithérapie lithium-rispéridone. La même équipe a comparé l'efficacité d'une association d'un thymorégulateur (lithium ou divalproate de sodium) et de la rispéridone sur six mois chez des sujets bipolaires I en phase maniaque ou mixte [41]. Les taux de réponse à une bithérapie sont de l'ordre de 80 %, sans différence entre l'association au lithium ou au divalproate de sodium. Kowatch et al. rapportent, dans une étude menée sur 35 adolescents en phase maniaque avec symptômes psychotiques traités par une association lithium et antipsychotiques pendant quatre semaines, une amélioration significative chez 64 % des sujets [28]. Chez 14 patients répondeurs est tenté l'arrêt de l'antipsychotique : seuls huit maintiennent leur réponse indiquant l'indication de maintien de plus d'un mois de la bithérapie en cas de manie délirante, même si ce résultat nécessite d'être confirmé sur de plus grands échantillons.

### 3.3. Études d'efficacité du lithium en prévention de la rechute thymique

Seules quatre études ont étudié l'efficacité du lithium dans la prévention de la rechute thymique, enjeu déterminant du pronostic du trouble bipolaire (Tableau 2C). Findling et al. comparent l'efficacité prophylactique du lithium et du divalproate de sodium, en monothérapie, sur 18 mois dans un essai randomisé contrôlé double insu [20]. Cette étude inclut 60 enfants et

adolescents âgés de 5 et 17 ans, bipolaires I ou II, en rémission depuis quatre semaines sous bithérapie lithium-valproate de sodium. Ils sont alors randomisés pour un traitement en monothérapie soit par lithium, soit par divalproate de sodium pour 18 mois. Au total, 53 % des jeunes rechutent (59 % en dépression et 41 % en hypomanie/manie ou état mixte). Il n'y a pas de différence significative entre le lithium et le divalproate de sodium en termes de durée avant la rechute ou d'arrêt prématuré du traitement. Une des limites de cette étude est notamment l'absence d'un autre bras de randomisation dans lequel les patients auraient poursuivi la bithérapie. Ce résultat sur l'absence de différence entre lithium et divalproate de sodium au long cours est comparable avec ceux en population adulte avec troubles bipolaires à cycles rapides. La même équipe a mené une étude sur l'efficacité et la tolérance du lithium en monothérapie à huit semaines avec un taux de réponse à 58 % (voir 2.1). Cette étude a été poursuivie sur six mois avec la possibilité en cas de réponse partielle d'adjonction au lithium d'un antipsychotique atypique, de divalproate de sodium ou d'un psychostimulant : le taux de réponse est de 68,3 % et de rémission de 53,7 % [15]. Deux autres études incluent spécifiquement des adolescents bipolaires I. Une étude prospective sur 18 mois de Strober et al. évalue le lien entre la durée du traitement et la rechute chez 37 adolescents bipolaires I sous lithium à visée prophylactique [50]. Comme attendu, les résultats montrent qu'un arrêt prématuré du lithium augmente significativement le taux de rechute (92 % versus 37 %). Une étude prospective sur cinq ans de 54 adolescents sous lithium (adjonction de la carbamazépine chez de nombreux sujets) mesure une probabilité d'au moins une rechute à 44 %, plus élevée encore en cas de cycles rapides à l'inclusion [51]. Enfin, lors d'un suivi d'un an, Dailey et al. rapportent une diminution des actes délinquants chez 31 adolescents bipolaires I avec comportements délinquants sévères si le traitement thymorégulateur (lithium, divalproate ou carbamazépine) est bien suivi [9].

### 3.4. Facteurs prédictifs ou modérateurs de la réponse au lithium

Quelques études ont examiné les facteurs prédictifs et modérateurs de la réponse pharmacologique dans le trouble bipolaire chez l'enfant et l'adolescent. Chez les jeunes, le début plus précoce de la maladie, la sévérité de la manie, la durée plus longue de la maladie, les antécédents familiaux de troubles de l'humeur, le statut socioéconomique plus faible, la comorbidité avec le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), l'anxiété et les troubles de comportement perturbateurs ont été associés à une moins bonne réponse thérapeutique [3,7,10,38]. L'existence de symptômes psychotiques prédit une moins bonne réponse au valproate de sodium mais pas au lithium [38]. Un plus jeune âge est associé à une moindre efficacité du lithium [38,55]. Une étude complémentaire sur les potentiels modérateurs de la réponse thérapeutique a été menée lors de l'essai randomisé double insu au sein de la cohorte TEAM de 279 sujets, comparant la rispéridone, le lithium et le divalproate de sodium (voir 2.1) [55]. Pour rappel, l'étude de Geller et al. a conclu à une supériorité de la rispéridone comparée au lithium ou au divalproate [22]. Dans les sous-analyses complémentaires, la rispéridone n'apparaît pas plus efficace que le lithium chez les patients sans TDAH ou souffrant d'obésité [55]. Ces résultats méritent d'être confirmés, étant donné que la large majorité des sujets de la cohorte TEAM ne remplit pas ces deux caractéristiques cliniques. Dans l'étude de Pavuluri et al. étudiant l'efficacité de l'adjonction de la rispéridone à une monothérapie par lithium, les facteurs prédictifs à une réponse insuffisante au lithium seul sont une comorbidité TDAH, une plus grande sévérité initiale, des antécédents d'abus sexuels ou physiques et un début à un âge très précoce (préscolaire avant cinq ans) [42]. Les résultats ne sont pas toujours confirmés comme

dans l'étude de Kafantaris portant sur un échantillon conséquent de 100 adolescents [27], et méritent des études complémentaires. Au niveau familial, la réponse au traitement, notamment au lithium, chez l'enfant bipolaire pourrait être associée à la réponse thérapeutique chez le parent bipolaire [13,24].

### 3.5. Étude d'efficacité du lithium dans le syndrome de Dysrégulation Émotionnelle Sévère : SMD

Il n'existe à ce jour qu'un seul essai randomisé double insu contrôlé versus placebo évaluant l'utilisation du lithium chez 45 jeunes avec SMD sur une durée de huit semaines [11]. L'échantillon est très modeste puisqu'après un sevrage de leur traitement en cours et une prise en charge en hospitalisation, 20 des 45 jeunes ne répondent plus aux critères du SMD et sont exclus de la randomisation. Il n'y a pas de différence significative entre le lithium et le groupe placebo sur la CGI. Ainsi, la distinction entre SMD et trouble bipolaire pourrait avoir d'importantes implications thérapeutiques.

## 4. Particularités du lithium chez le sujet jeune : dosage, pharmacocinétique et tolérance

### 4.1. Posologie et pharmacocinétique

Peu d'études se sont intéressées à la pharmacocinétique du lithium en population pédiatrique. Par défaut, les sels de lithium sont souvent utilisés sur le même mode d'administration, les mêmes objectifs de titration, les mêmes précautions et surveillance biologique (bilan pré-thérapeutique, surveillance rénale et thyroïdienne) que chez l'adulte.

Suite à une requête de la Food and Drug Administration aux États-Unis en 2002 pour une étude spécifique de la prescription du lithium en population pédiatrique, Findling et al. ont publié plusieurs résultats sur la pharmacocinétique et la tolérance du lithium à libération immédiate chez des enfants et adolescents bipolaires de type I en phase maniaque ou mixte, âgés de 7 à 17 ans. Une première étude ouverte multicentrique étudie le taux sérique de lithium sur 48 à 72 heures chez 39 sujets randomisés recevant une monodose de 600 mg ou de 900 mg [17]. La demi-vie du lithium est plus courte (environ 13–15 heures versus 17–27 heures) et la clairance supérieure (2,66 L/h versus 1,32–2,15 L/h) en population pédiatrique que chez l'adulte, confirmant des résultats antérieurs [37,54]. La variabilité inter-individuelle est importante, confirmant l'intérêt du monitoring de la lithiémie. L'inclusion de la masse maigre comme covariable réduit cette variabilité inter-individuelle de 50 %. Il est donc recommandé d'être très vigilant à la dose prescrite selon le poids, particulièrement chez les sujets obèses. Findling et al. préconisent une dose initiale de lithium de 300 mg/jour chez les sujets de moins de 30 kg, et de 300 mg deux à trois fois/jour chez les sujets dont le poids est  $\geq 30$  kg.

Dans une seconde étude chez 61 sujets, les patients sont inclus dans trois bras d'administration différente du lithium : pour le bras I, le lithium est débuté à 300 mg deux fois par jour, pour les bras II et III à 300 mg trois fois par jour [16]. Le dosage des patients des bras I et II peut être augmenté chaque semaine de 300 mg par jour selon évaluation clinique, le dosage des patients du bras III peut être majoré plus rapidement suite à entretien téléphonique de milieu de semaine. Les sujets de  $< 30$  kg sont assignés automatiquement au bras I, les patients de  $\geq 30$  kg randomisés dans les trois bras. Les trois bras d'administration du lithium montrent une efficacité (58 % de réponse, voir 2.1) et une tolérance similaires à huit semaines [16]. Une titration maximale autorisée de 1,4 mEq/L (concentration la plus haute observée dans les études antérieures) apparaît associée à un degré approprié de sécurité au sein de cette population pédiatrique.

### 4.2. Tolérance et effets secondaires du lithium

Dans cette même étude de Findling et al., le lithium apparaît bien toléré à huit semaines [16]. Trois patients (5 %) arrêtent le lithium pour cause d'effets secondaires. Les effets secondaires sont ceux connus chez l'adulte. Les plus fréquents sont gastro-intestinaux (nausées 67 %, vomissements 55 %, diarrhées 30 %, douleurs abdominales, sécheresse buccale, troubles de l'appétit), neurologiques (céphalées 65 %, étourdissements 37 %, tremblements 27 %, somnolence 18 %, asthénie 17 %, irritabilité, insomnie initiale), pollakiurie (28 %), polydipsie (18 %), rash (13 %), congestion nasale, flou visuel. Prolongée à 24 semaines de traitement chez 41 patients, les effets secondaires imputables au lithium les plus fréquents restent les vomissements (42 %), les douleurs abdominales (24 %), les nausées (15 %), les céphalées (34 %), les tremblements (20 %) et l'énurésie (17 %) [15]. Deux effets secondaires statistiquement significatifs sont particulièrement gênants chez l'adolescent : l'acné (10 %) et la prise de poids (en moyenne 3,85 kg entre la 8<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine) [15]. Deux autres études avaient rapporté des effets indésirables sous lithium plus particulièrement chez des patients très jeunes : énurésie, asthénie et ataxie chez des enfants âgés de 5 à 13 ans [46], symptômes neurologiques chez des enfants âgés de 4 à 6 ans [25].

L'altération de la fonction rénale et l'hypothyroïdie sont des effets secondaires biologiques du traitement par lithium au long cours connus chez l'adulte. Gracious et al. ont observé la TSH (thyro-tropine) dans une population de 82 sujets âgés de 5 à 17 ans, traités en moyenne trois mois : 24 % ont une élévation de la TSH d'au moins 10 mIU/L, avec une différence significative selon la titration du lithium (1 mq/L versus 0,76) [23]. Findling et al. rapportent une élévation de la TSH ( $> 10$  mIU/L) chez quatre patients (6,5 %) à huit semaines de traitement [16] et chez quatre autres (9,8 %) à 24 semaines [15], sans modification significative du taux de TSH à l'échelle de l'échantillon à 24 semaines ( $p = 0,12$ ) [15]. Au sein de l'étude TEAM menée auprès de 279 sujets pendant huit semaines (voir 2.1), Geller et al. rapportent une augmentation significative de la TSH chez les sujets traités par lithium (comparés à la rispéridone et au divalproate de sodium), bien que restant dans la norme. Ces modifications légères observées de la TSH, bien que non pathologiques, font préconiser une surveillance de la TSH dès le début de l'initiation du lithium. Quant à la tolérance rénale, la clairance de la créatinine ne se modifie pas significativement après 24 semaines de traitement [15].

Enfin, pour rappel, la prescription du lithium nécessite une contraception dans la population adolescente, particulièrement exposée en phase maniaque (risque de désinhibition sexuelle). En effet, le lithium traverse le placenta, les concentrations fœtale et maternelle sont équivalentes. À l'exception du risque cardiaque (RR = 1,2), les autres risques congénitaux sont discutés (« floppy infant syndrome », macrosomie, hyperbilirubinémie, diabète insipide, hypothyroïdie) [52]. La prescription du lithium n'est plus formellement contre-indiquée pendant l'organogenèse cardiaque (entre j21 et j50 post-conception) si indication pour l'équilibre maternel (voir Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Une seule étude s'est intéressée spécifiquement aux effets développementaux du lithium chez les enfants exposés *in utero*. Quinze enfants exposés au lithium *in utero* (lithiémie 0,6–0,8 mEq/L) ont été suivis de l'âge de 3 à 15 ans [52]. Ces enfants ne présentent pas de différence significative en termes de croissance, de développement neurologique, cognitif et comportemental. À noter : les performances ont tendance à être moins bonnes dans les tests de Quotient Intellectuel Performance (WPPSI-R/WISC III), particulièrement au sous-test Block Design, mais sans différence significative des résultats avec la population générale [52]. Le devenir des enfants exposés paraît rassurant, même si des études sur des échantillons plus grands sont nécessaires. Certaines

données sont plus anecdotiques : être répondeur au lithium pourrait être associé avec une meilleure préservation des fonctions exécutives [45], et le lithium pourrait avoir un effet significatif positif sur la taille de l'hippocampe droit [1].

## 5. Synthèse et conclusion

Même si le lithium est recommandé comme une des options thérapeutiques de première ligne dans le trouble bipolaire de l'adolescent, peu d'études l'ont spécifiquement étudié. Les données disponibles rapportent un taux de réponse au lithium en monothérapie en phase aiguë de 50–60 % en moyenne. Son efficacité paraît équivalente au divalproate et à la carbamazépine, même si le lithium apparaît supérieur en cas de symptômes psychotiques. Une étude récente rapporte, en phase aiguë, une supériorité de la rispéridone sur le lithium et le divalproate de sodium. Ce résultat doit être interprété avec précaution puisqu'il émane d'un échantillon particulièrement exposé à la controverse actuelle sur l'hétérogénéité clinique et par là même l'efficacité thérapeutique selon la présentation clinique et l'âge (inclusion d'enfants et d'adolescents, donc probablement de formes typiques épisodiques, mais aussi de formes plus chroniques, fortement comorbidity au TDHA que l'on sait associée à une moins bonne réponse au lithium). Une sous-analyse confirme par ailleurs que la rispéridone n'est pas supérieure au lithium en l'absence de TDHA. Des études pharmacologiques spécifiques selon le cadre diagnostique distinguant SMD/TDD et prenant en compte les spécificités de la symptomatologie bipolaire chez l'enfant et trouble bipolaire I plus classique de l'adolescent sont un enjeu futur de l'évaluation de la prise en charge pharmacologique. Les études sont assez concordantes sur une supériorité des associations lithium-anticonvulsivant et lithium-antipsychotique atypique sur la monothérapie avec des taux de réponse atteignant 70 à 90 %, même si l'exposition à une bithérapie cumule les effets secondaires dans cette population sensible qui doit bénéficier d'une vigilance particulière. À noter également que si les données s'étoffent dans le traitement de la manie aiguë, rares sont les études dans la dépression bipolaire et la prévention de la rechute.

Les données disponibles suggèrent que le lithium est un traitement plutôt bien toléré et d'utilisation sécurisée, même si nous ne disposons pas actuellement de l'impact (négatif voire positif pour la neuroprotection notamment) à très long terme en population pédiatrique. L'enjeu thérapeutique est particulièrement important en population pédiatrique, non seulement parce que les formes à début précoces sont grevées d'un pronostic plus sévère, mais aussi parce que l'instabilité thymique handicape fortement une période de développement essentielle. L'enjeu autour de l'adhésion à un traitement au long cours est aussi un challenge particulièrement difficile à l'adolescence.

## Déclaration d'intérêts

Au cours des deux dernières années, David Cohen a reçu des honoraires pour conseils ou conférences de Bristol-Myers-Squibb, Otsuka, Lundbeck, Shire et Integragen ; Vanessa Milhiet de Bristol-Myers-Squibb. Angèle Consoli et Marie Raffin déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Baykara B, Inal-Emiroglu N, Karabay N, Cakmakci H, Cevher N, Senturk P, et al. Increased hippocampal volumes in lithium treated adolescents with bipolar disorders: a structural MRI study. *J Affect Disord* 2012;138:433–9.
- [2] Bellivier F, Etain B, Malafosse A, Henry C, Kahn JP, Elgrabli-Wajsbrodt O, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *World J Biol Psychiatry* 2011;21:1–8.
- [3] Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry* 2009;166:795–804.
- [4] Carlson GA. Early onset bipolar disorder: clinical and research considerations. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2005;34:333–43.
- [5] Cohen D, Guile JM, Brunelle J, Bodeau N, Louet E, Lucanto R, et al. Bipolar episodes in adolescents: diagnostic issues and follow-up in adulthood. *Encephale* 2009;35(Suppl. 6):S224–30.
- [6] Consoli A. Trouble bipolaire pédiatrique: controverse. *Lavoisier*; 2013; 2 [4 screens, disponible sur : [http://www.pedopsy.europelavoisier.fr/pdf/Traite\\_psychiatrie\\_eChapitre2.pdf](http://www.pedopsy.europelavoisier.fr/pdf/Traite_psychiatrie_eChapitre2.pdf)].
- [7] Consoli A, Bouzamondo A, Guile JM, Lechat P, Cohen D. Comorbidity with ADHD decreases response to pharmacotherapy in children and adolescents with acute mania: evidence from a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2007;52(5):323–8.
- [8] Consoli A, Brunelle J, Bodeau N, Perisse D, Deniau E, Guile JM, et al. Medication use in adolescents treated in a French psychiatric setting for acute manic or mixed episode. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:231–8.
- [9] Dailey LF, Townsend SW, Dysken MW, Kuskowski MA. Recidivism in medication-noncompliant serious juvenile offenders with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:477–84.
- [10] DelBello MP, Hanseman D, Adler CM, Fleck DE, Strakowski SM. Twelve-month outcome of adolescents with bipolar disorder following first hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry* 2007;164:582–90.
- [11] Dickstein DP, Towbin KE, Van Der Veen JW, Rich BA, Brotman MA, Knopf L, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:61–73.
- [12] Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:136–44.
- [13] Duffy A, Alda M, Milin R, Grof P. A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile? *Can J Psychiatry* 2007;52:369–76.
- [14] Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL, Sussex JN. Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1245–52.
- [15] Findling RL, Kafantaris V, Pavuluri M, McNamara NK, Frazier JA, Sikich L, et al. Post-acute effectiveness of lithium in pediatric bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:80–90.
- [16] Findling RL, Kafantaris V, Pavuluri M, McNamara NK, McClellan J, Frazier JA, et al. Dosing strategies for lithium monotherapy in children and adolescents with bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011;21:195–205.
- [17] Findling RL, Landersdorfer CB, Kafantaris V, Pavuluri M, McNamara NK, McClellan J, et al. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:404–10.
- [18] Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Reed MD, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:895–901.
- [19] Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, Gracious BL, Whipkey RE, Demeter CA, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom re-stabilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:142–8.
- [20] Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:409–17.
- [21] Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:171–8.
- [22] Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:515–28.
- [23] Gracious BL, Findling RL, Seman C, Youngstrom EA, Demeter CA, Calabrese JR. Elevated thyrotropin in bipolar youths prescribed both lithium and divalproex sodium. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:215–20.
- [24] Grof P, Duffy A, Alda M, Hajek T. Lithium response across generations. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:378–85.
- [25] Hagino OR, Weller EB, Weller RA, Washing D, Fristad MA, Kontras SB. Untoward effects of lithium treatment in children aged four through six years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1584–90.
- [26] Harrington R, Myatt T. Is preadolescent mania the same condition as adult mania? A British perspective. *Biol Psychiatry* 2003;53:961–9.
- [27] Kafantaris V, Coletti D, Dicker R, Padula G, Kane JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1038–45.
- [28] Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1448–56.
- [29] Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:984–93.

- [30] Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:709–17.
- [31] Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, Kromelis M, Weinberg WA. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:978–84.
- [32] Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Buccini JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:713–20.
- [33] Larsson S, Lorentzen S, Mork E, Barrett EA, Steen NE, Lagerberg TV, et al. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *J Affect Disord* 2010;124:174–7.
- [34] Leibenluft E. Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry* 2011;168:129–42.
- [35] Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE, Bhangoo RK, Pine DS. Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:430–7.
- [36] Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:454–63.
- [37] Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, White MA, Biesecker KA, Cooper TB. The lithium test dose prediction method in aggressive children. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:379–82.
- [38] Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Pfanner C, Berloffo S, et al. Pharmacological response in juvenile bipolar disorder subtypes: a naturalistic retrospective examination. *Psychiatry Res* 2010;177:192–8.
- [39] Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, et al. The clinical phenotypes of juvenile bipolar disorder: toward a validation of the episodic-chronic-distinction. *Biol Psychiatry* 2006;59:603–10.
- [40] Patel NC, DeBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:289–97.
- [41] Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord* 2004;82(Suppl. 1):S103–11.
- [42] Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson GA, Naylor MW, Janicak PG. A one-year open-label trial of risperidone augmentation in lithium nonresponder youth with preschool-onset bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:336–50.
- [43] Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DeBello MP, et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875–81.
- [44] Post RM, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, et al. Incidence of childhood-onset bipolar illness in the USA and Europe. *Br J Psychiatry* 2008;192:150–1.
- [45] Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:791–5.
- [46] Silva RR, Campbell M, Golden RR, Small AM, Pataki CS, Rosenberg CR. Side effects associated with lithium and placebo administration in aggressive children. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:319–26.
- [47] State RC, Frye MA, Altshuler LL, Strober M, DeAntonio M, Hwang S, et al. Chart review of the impact of attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity on response to lithium or divalproex sodium in adolescent mania. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1057–63.
- [48] Strober M, DeAntonio M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, Lampert C, Diamond J. Early childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania. *J Affect Disord* 1998;51:145–51.
- [49] Strober M, Morrell W, Burroughs J, Lampert C, Danforth H, Freeman R. A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord* 1988;15:255–68.
- [50] Strober M, Morrell W, Lampert C, Burroughs J. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: a naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1990;147:457–61.
- [51] Strober M, Schmidt-Lackner S, Freeman R, Bower S, Lampert C, DeAntonio M. Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five-year naturalistic, prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:724–31.
- [52] van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012;88:375–8.
- [53] Van Meter AR, Moreira AL, Youngstrom EA. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1250–6.
- [54] Vitiello B, Behar D, Malone R, Delaney MA, Ryan PJ, Simpson GM. Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:355–9.
- [55] Vitiello B, Riddle MA, Yenokyan G, Axelson DA, Wagner KD, Joshi P, et al. Treatment moderators and predictors of outcome in the Treatment of Early Age Mania (TEAM) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:867–78.