



**HAL**  
open science

# Tremblement et traitement thymorégulateur : effet du lithium et de la vitamine B6. Revue de la littérature et étude clinique

Manon Deneuville

## ► To cite this version:

Manon Deneuville. Tremblement et traitement thymorégulateur : effet du lithium et de la vitamine B6. Revue de la littérature et étude clinique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02952246

**HAL Id: dumas-02952246**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02952246v1>**

Submitted on 29 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Tremblement et traitement thymorégulateur :  
effet du lithium et de la vitamine B6.  
Revue de la littérature et étude clinique.**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 29 Avril 2020**

**Par Madame Manon DENEUVILLE**

**Née le 22 mars 1992 à Toulouse (31)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LANÇON Christophe**

**Président**

**Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Tremblement et traitement thymorégulateur :  
effet du lithium et de la vitamine B6.  
Revue de la littérature et étude clinique.**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 29 Avril 2020**

**Par Madame Manon DENEUVILLE**

**Née le 22 mars 1992 à Toulouse (31)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PSYCHIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LANÇON Christophe**

**Président**

**Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) CERMOLACCE Michel**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BELZEAUX Raoul**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



**EMERITAT****2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

**2009**

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

**2010**

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

**2011**

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

**2012**

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

**2013**

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

**2014**

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)**

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl (disponibilité)	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine (disponibilité)	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	SECQ Véronique (disponibilité)
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
DADOUN Frédéric (disponibilité)	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LAGIER Aude (disponibilité)	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
*DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre*  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)  
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)  
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301****MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303****MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

**NEPHROLOGIE 5203**

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 NUSSELI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NUTRITION 4404****NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEUROLOGIE 4901****ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)



**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)  
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 OVAERT Caroline (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANÇON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

*« Une quête commence toujours pas la chance du débutant, et se termine par l'épreuve du conquérant. »*

L'Alchimiste. Paolo Coelho.

REMERCIEMENTS :

**Au Professeur Christophe LANÇON**

Merci d'avoir accepté que je fasse partie de votre service, et merci de m'avoir transmis vos connaissances, votre sens du travail et du bien-être des patients.

**Au Professeur Joëlle MICALLEF**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

**Au Professeur Michel CERMOLACCE**

Merci d'avoir pris le temps de me recevoir et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

**Au Docteur Raoul BELZEAUX**

Merci de m'avoir transmis simplement votre savoir, de m'avoir proposé ce sujet et aidé à en comprendre le sens. Merci également de m'avoir aiguillée et accompagnée tout au long de la rédaction de mon mémoire.

**A l'équipe du centre expert bipolaire**

Merci de m'avoir aidée à réaliser ce projet de mémoire, avec bienveillance et disponibilité.

**Au Docteur Manuel DIAS ALVES**

Merci d'avoir réalisé les statistiques et de t'être rendu rapidement disponible à mes demandes et questions éventuelles.

## **A ma famille :**

A mes parents,

**Maman**, merci pour ton amour infini, ta force et ton énergie inépuisable, ton exigence, tes rôles multiples, ta grande sensibilité, et ton authenticité. Merci de ta présence constante dans les bons comme dans les mauvais moments.

**Papa**, merci pour ta protection, ton partage du bonheur simple, ton honnêteté, ton courage et ta persévérance. Merci de m'avoir ouvert ton cœur quand j'en ai eu besoin.

**Guillaume**, merci pour ta justesse, ton intelligence et ta délicatesse. Merci de nous avoir toujours tout donné, et en premier lieu un exemple.

**Cat**, merci pour toutes ces discussions qu'on a pu avoir toutes les deux où tu as toujours su être à l'écoute. Et merci aussi pour ton rire de blonde.

A mes grands-parents,

A **Daddy**, un grand médecin, mais aussi un grand homme, merci de m'avoir transmis ton courage, ta persévérance et ton audace.

A **Mamie** qui n'est plus là mais qui reste toujours à mes côtés, merci pour la transmission de ton vécu, nos longues discussions complices et tes repas fabuleux.

A **Tété**, merci pour tous ces bons moments passés ensemble avec mamie et daddy, et pour tes innombrables crêpes.

A **Papi et Mamie**, pour tous ces bons moments partagés durant mon enfance, et à papi pour ta sagesse.

A mes frères et sœurs,

**Pierrou** merci pour ton humour et ton second degré sans limite, ton rire qui traverse les murs, tes chansons à la guitare, et ta sensibilité.

**Choute** merci d'être mon rayon de soleil, ma confidente et ma conseillère, celle avec qui j'ai toujours tout partagé, et ma choute d'amour à moi.

**César** merci pour ton rire, ton humour, tes idées bien trouvées, ton énergie sans limite surtout pendant le sport (césar coach sportif), et surtout tout dans la soupe !

**Candice** merci pour ta douceur, ton sens du partage et ta joie de vivre.

**Gabi, Thomas, et Suzanne**, merci d'avoir été comme des frères et sœurs pour moi, avec gentillesse, attention, et partage au quotidien.

**Alex et Seb**, merci pour tous ces moments partagés ensemble, votre humour, votre simplicité et votre respect.

A ma **marraine, tonton, et cousins** : merci pour tous ces bons moments partagés depuis mon enfance jusqu'à aujourd'hui.

A **Adri** qui aura partagé ma vie durant sept belles années, merci pour tous les moments de bonheur qu'on aura vécu ensemble ; merci à sa famille, et à ses amis.

## **A mes amis et co-internes :**

**Alice**, ma meilleure amie d'enfance, avec qui j'ai grandi, fait les 400 coups, et passé toutes les étapes jusqu'à aujourd'hui. Merci pour ta présence à chaque moment important de ma vie, les bons comme les mauvais. Incroyable comme on peut toujours être aussi proche et avoir à chaque fois l'impression de ne jamais s'être quittée.

Et **Romain**, merci de ta sensibilité, ton écoute, ton soutien, et du partage de tes expériences.

**Constance, Joséphine et toute la famille Cladet**, pour votre présence, humour, et votre folie. Merci pour tous ces moments merveilleux et complices passés ensemble depuis toujours.

**Julien**, merci pour ton soutien et ton écoute depuis toujours. Merci d'avoir été mon confident plus d'une fois.

**Hamza et Nabil**, merci pour votre générosité sans limite, votre humour, et votre présence durant beaucoup d'étapes de ma vie.

**Jenna**, merci d'avoir été présente pour moi dès que j'en ai eu besoin, de m'avoir apporté tes conseils avisés, mais aussi de la simplicité et de l'humour.

Merci à toi et **Lucas** d'être un couple beau, complice, et solide.

**Thomichou** merci pour ton humour et tes conneries inépuisables, tes pièces de théâtres improvisés, ta générosité et ton aide à chaque instant.

**Marion** pour ta générosité ta spontanéité et tes conseils.

Et **Jas**, une belle nouvelle rencontre, merci pour ton aide et ton soutien dès les premiers instants.

**Théo**, merci d'avoir été là au moment où j'en ai eu le plus besoin, mais également depuis notre rencontre, toujours avec entraide et bienveillance. Merci pour ton partage, et ton écoute. Et aussi merci pour tous ces bons moments passés ensemble, avec légèreté et insouciance.

**Doriane et Paulinette**, mes co-internes préférées, merci pour ces moments en stage passés ensemble mais aussi nos petits apéro et repas les unes chez les autres, qui sont toujours des moments de simplicité, d'humour, et de bonne humeur.

**Yona**, une amitié très vite arrivée, merci pour tous les bons moments passés ensemble, à faire la fête, rire, papoter, et profiter de la vie.

**Aude**, mon organisatrice depuis le début de l'internat, et maintenant de l'assistantat, merci pour tous ces moments où tu as pris le temps de m'aider et m'expliquer. Merci aussi pour ton accueil chaleureux dès le départ puis pour tous les moments passés ensemble par la suite.

**Léa**, merci pour ton aide pour ma thèse, et notre complicité et partage durant tout le stage.

**Damien**, merci pour le partage de tes pensées et connaissances, ton imagination et tes recherches intéressantes et bien pensées.

**Delphine**, merci pour ta gentillesse, et ton aide facilement proposé.

## **A mes collègues de travail :**

**A toute l'équipe du centre expert bipolaire**, qui m'aura aidé dans la réalisation de mon travail de thèse, avec un grand merci à isabelle.

**A tout l'équipe du Csapa Caarud**, qui m'aura donné envie de me lancer dans le DESC d'addictologie, merci pour leur accueil chaleureux, bienveillant, leur humour, et à la facilité de travailler ensemble.

**A Sandrine**, de Copp repro, qui aura pris le soin de bien remettre en page ma thèse et corriger mes fautes d'orthographe.



## Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>2. LE TROUBLE BIPOLAIRE</b> .....	<b>4</b>
2.1. HISTOIRE .....	4
2.2. DIAGNOSTIC .....	4
2.3. CONSEQUENCES .....	6
2.4. PRISE EN CHARGE .....	6
<b>3. LE LITHIUM</b> .....	<b>8</b>
3.1. HISTOIRE ET INDICATION .....	8
3.2. MECANISME D’ACTION .....	9
3.3. UTILISATION .....	9
3.4. DIFFERENTS REPONDEURS .....	10
3.5. ARRET ET CONSEQUENCES .....	11
<b>4. LES TREMBLEMENTS</b> .....	<b>12</b>
4.1. DEFINITION ET CAUSES .....	12
4.2. CAUSE TOXIQUE .....	12
4.3. CAUSE IATROGENE ET LITHIUM .....	16
4.4. MESURE .....	18
4.5. PRISE EN CHARGE .....	18
<b>5. VITAMINE B6</b> .....	<b>20</b>
5.1. GENERALITES .....	20
5.2. CARENCE.....	20
5.3. B6 ET TREMBLEMENTS .....	21
5.4. B6 ET TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM .....	21
5.5. EFFETS SECONDAIRES ET CONTRES INDICATIONS.....	22
<b>6. CAS CLINIQUE</b> .....	<b>24</b>
<b>7. ETUDE CLINIQUE</b> .....	<b>32</b>
7.1. PROBLEMATIQUE.....	32
7.2. OBJECTIFS .....	32
7.3. MATERIEL ET METHODE .....	33
7.4. RESULTATS.....	35
7.5. DISCUSSION .....	51
<b>8. CONCLUSION</b> .....	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>58</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>68</b>

# 1. INTRODUCTION

Le trouble bipolaire est un trouble de l'humeur défini par la survenue d'épisodes thymiques caractérisés (manie ou dépression) entrecoupé de périodes de rémission (stabilité de l'humeur). (1)

C'est une pathologie psychiatrique fréquente et sévère, dont le principal risque est le décès par suicide. (2)

Le pronostic du trouble bipolaire est en partie lié au risque important de rechute de l'humeur (manie ou dépression). Ce pronostic est donc lié à l'efficacité des mesures préventives. (3)

Le trouble bipolaire nécessite un traitement médicamenteux régulateur de l'humeur pour la prise en charge des épisodes thymiques et la prévention des rechutes pendant les périodes de stabilité de l'humeur.

Plusieurs molécules thymorégulatrices existent sur le marché. Le lithium est actuellement un des traitements de première intention recommandé dans le trouble bipolaire tant sur les plans curatifs que préventifs. (4)

Comme tout traitement, celui-ci est responsable d'effets secondaires, ayant pour conséquence une mauvaise observance du traitement préventif allant parfois jusqu'à l'arrêt du traitement.

Le risque de l'arrêt du traitement est une déstabilisation de l'humeur avec l'apparition d'un nouvel épisode thymique, et une majoration du risque suicide. (5)

Le tremblement est un des principaux effets secondaires du lithium, entraînant une gêne sociale.

Il faut noter que de nombreux facteurs peuvent favoriser ou aggraver les tremblements induits par le lithium. Parmi les principaux facteurs nous retrouvons des causes iatrogéniques, toxiques, ou organiques. (6)

Il existe des stratégies thérapeutiques pour réduire le tremblement, mais parfois limitées ou inefficaces.

Dans ce contexte, plusieurs études dont une étude récente ont démontré l'efficacité de la vitamine B6 en tant que traitement pouvant limiter le tremblement. (7)

Dans l'étude de cas témoin transversale que nous présenterons, nous étudions les différentes mesures « objectives » et « subjectives » des tremblements, les facteurs associés aux tremblements, et plus spécifiquement des tremblements induits par le lithium. Nous comparons ces différentes variables à une mesure subjective standard des tremblements, correspondant à un item de l'auto-questionnaire PRISE-M.

En plus des facteurs associés connus, nous avons réalisé un dosage de la vitamine B6 en faisant l'hypothèse d'un lien entre une carence en vitamine B6 et les tremblements.

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

## **2. LE TROUBLE BIPOLAIRE**

### **2.1. HISTOIRE**

Les premières descriptions du trouble de l'humeur remontent à la médecine gréco-romaine avec les termes de mélancolie et manie. (8)

L'alternance entre manie et dépression est rapportée par T. Willis (1622-1675) (9), mais c'est Kraepelin à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle qui parle pour la première fois d'une seule entité, la folie maniaco-dépressive. (10)

En 1980, la distinction unipolaire et bipolaire est apparue avec le DSM-3 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders), issue des travaux simultanés de J. Angst (11), C. Perris (12), et de G. Winokur et P. Clayton (13).

Les classifications officielles les plus récentes (CIM 10 et DSM-5) maintiennent et même accentuent la distinction unipolaire/bipolaire.

Actuellement, le Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) (1), définit le trouble bipolaire en 6 catégories : le trouble bipolaire de type I, le trouble bipolaire de type II, le trouble cyclothymique, le trouble bipolaire dû à une autre affection médicale, le trouble bipolaire dû à un abus de substance et le trouble bipolaire non classé ailleurs ou non spécifié.

### **2.2. DIAGNOSTIC**

Le trouble bipolaire est un trouble de l'humeur qui se caractérise par des épisodes thymiques intermittents et récurrents associé à des intervalles libres considérés asymptomatiques.

Selon deux grandes études épidémiologiques, la National Comorbidity Survey (14) et l'Epidemiologic Catchment Area (15), la prévalence des troubles bipolaires de type I et de type II nécessitant une prise en charge thérapeutique, est de 1 à 1,5% en population générale. Selon le MDQ (Mood Disorder Questionnaire), la prévalence du trouble bipolaire en médecine générale est de 3,7%. En psychiatrie, la prévalence atteint 15%. (16)

Le trouble bipolaire débute précocement entre l'âge de 15 et 25 ans, il touche aussi bien les hommes que les femmes, et ce, quels que soient leurs origines ethnoculturelles ou leurs niveaux socioéconomiques.

L'origine du trouble est multiple avec des composantes génétiques, psychologiques, et environnementales.

Selon l'HAS (Haute Autorité de Santé), pour diagnostiquer de trouble bipolaire, il est recommandé d'utiliser les classifications DSM-4, DSM-5 ou CIM-10. (17)

Selon le DSM-5, le trouble bipolaire de type I se caractérise par la présence d'au moins un épisode maniaque, et le trouble bipolaire de type II se définit par la présence d'un ou plusieurs épisodes hypomaniaques et d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs.

Pour affirmer le diagnostic, ces troubles ne doivent pas être reliés à une cause organique, iatrogène ou toxique. De plus, il doit exister une altération significative du fonctionnement du patient dans un ou plusieurs champs de vie (quotidien, familial, social, professionnel).

Le trouble cyclothymique est caractérisé par la présence d'épisodes hypomaniaques ou dépressifs sub-syndromiques (ne remplissant pas les critères du DSM d'un épisode hypomaniaque ou dépressif) pendant au moins 2 ans.

Le trouble bipolaire non spécifié est défini par la présence de symptômes dépressifs et d'hypomanies ne remplissant pas les critères diagnostics d'un épisode caractérisé en termes de durée ou de nombre de critères rencontrés à chaque épisode.

L'évaluation des critères de sévérité des épisodes (maniaque, hypomaniaque, et dépressif) est primordiale, car elle permettra d'orienter la prise en charge thérapeutique. Les critères de sévérités sont la présence de symptômes psychotiques, mixtes, mélancoliques, et catatoniques, les idées suicidaires, l'agitation psychomotrice et l'hétéroagressivité, la prise de toxiques, et les conduites à risque (sexuelles, niveau d'endettement, délits). (1)

Selon une étude publiée dans l'Encéphale en 2008, les comorbidités les plus fréquemment associées au trouble bipolaire sont les conduites addictives (60%), les troubles anxieux (20%), les troubles du comportement alimentaire, et les troubles de la personnalité. (18)

### **2.3. CONSEQUENCES**

La principale complication du trouble bipolaire est le décès par suicide. La prévalence du suicide des patients bipolaires est estimée à 15%. (16,19)

Les autres causes de décès sont les décès par accident, l'aggravation du pronostic d'autres maladies, et les accidents iatrogènes. (16)

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les troubles bipolaires sont parmi les dix pathologies les plus invalidantes, et les plus coûteuses dans le monde. (20)

Le pronostic de la maladie est aggravé par le nombre de récurrence et le retard à l'instauration d'un traitement.

Les conséquences d'un retard de diagnostic sont sévères et amènent l'individu souffrant d'un trouble bipolaire à se déconnecter progressivement de sa vie familiale, sociale, et professionnelle.

Or il se passe environ dix ans entre les premiers symptômes et la première prise d'un traitement thymorégulateur. (20)

### **2.4. PRISE EN CHARGE**

Le trouble bipolaire est une maladie hétérogène. (21)

La prise en charge du trouble bipolaire repose sur un programme de soin personnalisé avec un traitement médicamenteux régulant l'humeur, une prise en charge des comorbidités, des règles hygiéno-diététiques, et une prise en charge psychosociale.

Ces mesures thérapeutiques permettent d'améliorer le pronostic du trouble, en retardant la survenue de rechutes, et en atténuant leur intensité et leur durée. (4)

Le choix du traitement pharmacologique dépend de la nature de l'épisode actuel, du type de trouble bipolaire, et de l'évolution de la maladie.

Il convient de différencier le traitement des épisodes aigus de l'humeur, et le traitement préventif des rechutes de l'humeur par la suite.

Il existe plusieurs classes de traitements régulateurs de l'humeur : le lithium, les antipsychotiques, et les antiépileptiques. (22)

Le lithium est un des traitements de première intention en monothérapie pour le traitement curatif des épisodes maniaques et dépressifs selon les principales recommandations internationales en particulier la Haute Autorité de Santé (HAS) (2), la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (4), l'American Psychiatric Association (APA) (23), la German Association for Bipolar Disorders

(DGBS), la German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics (DGPNN) (24), la Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP) (25).

En ce qui concerne le traitement préventif des rechutes du trouble bipolaire, les recommandations indiquent que le lithium est actuellement le gold standard. Celui-ci atténue la récurrence des épisodes affectifs aigus. (26)

Le lithium a connu une renaissance en tant que traitement préventif des rechutes en Europe depuis la publication de l'essai BALANCE en 2010 (27).

Le lithium est également le traitement de première intention dans la prévention du risque suicidaire (28).

La durée du traitement prophylactique dépend des caractéristiques du trouble, de son évolution, et de l'avis du patient. Pour les troubles bipolaires de type I et de type II, il est recommandé de poursuivre le traitement médicamenteux aussi longtemps que possible. (29)

La prise en charge des comorbidités psychiatriques et somatiques renforce la stabilité thymique.

On propose des règles hygiéno-diététiques : cesser la consommation de stimulants, alcool et drogues, et maintenir un rythme veille sommeil.

Malgré un traitement médicamenteux bien conduit, des symptômes résiduels peuvent persister pendant les périodes de rémission. Des techniques de psychothérapies associées au traitement médicamenteux permettent de limiter ces symptômes tels que les thérapies cognitivo-comportementale (TCC), (30) ou la psychoéducation. (31)

La psychoéducation du patient sur son trouble est primordiale, car elle favorise une meilleure observance des mesures thérapeutiques. (32)

L'observance étant principalement liée à la tolérance du médicament, il est nécessaire de limiter les effets secondaires. (5)

### 3. LE LITHIUM

#### 3.1. HISTOIRE ET INDICATION

Le lithium a été utilisé pour la première fois au XIX<sup>ème</sup> siècle en tant que traitement prophylactique des dépressions récurrentes. (33)

Après la découverte des effets anti maniaques du lithium il y a environ 60 ans, celui-ci est utilisé dans le traitement des phases aiguës (de manie et de dépression) et dans les phases de maintien de l'humeur. (34)

Par la suite, les taux de prescription de lithium ont diminué pour plusieurs raisons. (35) Ces différentes raisons sont : le doute sur le niveau de preuve des données de la littérature (36) les inquiétudes sur les difficultés d'utilisation, la toxicité mortelle possible (37), les modifications apportées aux critères diagnostics du trouble bipolaire au fil des ans, (38) et l'apparition de nouveaux agents tels que le valproate (antiépileptique) et les antipsychotiques atypiques. (39)

Des études récentes avec des modèles plus fiables à plus haut niveau de preuve et fondées sur des critères de diagnostic modernes (DSM IV, CIM 10), ont rapporté que le lithium est efficace dans le traitement du trouble bipolaire. (40)

Actuellement, le lithium est le traitement de choix pour la prophylaxie des rechutes. (22)

Il est considéré comme la seule substance à prévenir les nouveaux épisodes, (34) avec une efficacité plus importante contre les récives de manie que de dépression bipolaire. (41)

Il est le seul médicament régulateur de l'humeur à avoir une efficacité préventive du suicide établie dans le trouble bipolaire. (42)

Environ deux tiers des patients traités au lithium peuvent obtenir une stabilisation satisfaisante de l'humeur sur une période de 6 à 12 mois et une excellente réponse au traitement (3 ans sans récive). (43)



### 3.2. MECANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action spécifique du lithium dans la régulation de l'humeur est progressivement clarifié.

Nous savons aujourd'hui que le lithium agit sur les neurotransmetteurs (Glutamate, dopamine, GABA), les systèmes de seconds messagers (la glycogène synthase kinase 3 $\beta$ , et la voie de l'inositol), les facteurs neurotrophiques (comme le BDNF), le métabolisme oxydatif et l'apoptose. (44)

Il est également suggéré que le lithium exerce ses effets de traitement par le biais de mécanismes associés à la plasticité neuronale. (45)

### 3.3. UTILISATION

Le lithium a une fourchette thérapeutique étroite, la concentration plasmatique se situe globalement entre 0,5-1,2 mmol/L, et ne varie pas selon la forme prescrite. (46).

Les variations du taux en fonction des formes prescrites dépendent de la demie vie des médicaments et du temps entre la dernière prise et le dosage.(47)

Au-delà de cette fourchette, le lithium peut être toxique, et au-delà de 2,0 mmol/L il peut entraîner le décès du patient.

Il est donc important de vérifier le taux de lithium tous les 5 jours après l'instauration et chaque augmentation, en recherchant une posologie minimale efficace. (48)

Pour les épisodes aigus de l'humeur, des concentrations plasmatiques thérapeutiques plus faibles au début du traitement (entre 0,6-0,8 mmol/L), peuvent être recherchées, et seront augmentées (entre 0,8-1,0 mmol/L) en cas de récurrence. (49)

Pour le traitement d'entretien, un niveau thérapeutique de 0,4-0,6 mmol/L (46) et allant jusqu'à 0,6-0,8 mmol/L (4) est recommandé.

Les concentrations peuvent être adaptées à la polarité (plus de propension aux épisodes maniaques, ou plus aux épisodes dépressifs) du trouble de l'humeur sous-jacent. Les taux plasmatiques sont entre 0,4-0,8 mmol/L pour une polarité dépressive, et 0,6-1,0mmol/L pour une polarité maniaque. (50)

Avant de commencer le traitement par lithium, et une ou deux fois par an par la suite, il est recommandé de faire pratiquer un bilan biologique avec les mesures de la fonction rénale, thyroïdienne, et parathyroïdienne, ainsi qu'un ECG.

Cette recommandation est due aux effets secondaires du lithium qui peuvent apparaître même à l'intérieur de la fourchette thérapeutique.

Les principaux effets secondaires sont : une insuffisance rénale (avec un risque d'insuffisance rénale au stade terminal faible), l'hypothyroïdie, l'hyperparathyroïdie, les tremblements, et la prise de poids (51).

Il existe aussi un risque malformatif congénital pendant la grossesse, cependant celui-ci est faible et la balance bénéfice risque doit être pesée avant que le lithium ne soit retiré pendant la grossesse. (52)

Il convient également de surveiller les signes et symptômes de l'intoxication au lithium qui sont principalement : des symptômes du système nerveux central (confusion, tremblements), gastro-intestinal (nausées vomissements et diarrhées), rénal (polyuro-polydipsie et diabète insipide néphrogénique) et cardiovasculaire. (53)

### **3.4. DIFFERENTS REPONDEURS**

Certains patients pourraient présenter une meilleure réponse au traitement en termes d'efficacité de prévention des rechutes.

Chez ces patients, des caractéristiques communes ont été retrouvées.

Ces caractéristiques sont : un trouble bipolaire de type 1, une polarité maniaque, une séquence évolutive caractérisée par une manie ou hypomanie suivie d'une dépression et d'un intervalle stable ou euthymique (plutôt que dépression, manie et intervalle libre).

Parmi les caractéristiques des patients qui répondraient moins bien au lithium nous retrouvons : un trouble bipolaire de type 2, une polarité dépressive, une forme évolutive de dépression suivie de manie ou hypomanie et intervalle libre, des formes complexes avec cycles rapides, caractéristiques mixtes et psychotiques, ou d'autres troubles associés (troubles anxieux, toxicomanie, trouble de personnalité). (54–56)

Il pourrait exister également des formes de non-réponse acquise au lithium qui apparaissent au fil du temps (chez des patients ayant déjà présenté une réponse adéquate).

Le premier type de non-réponse serait la réfractarité induite par l'arrêt du traitement (c'est-à-dire lorsque les patients qui ont montré une bonne réponse à long terme au lithium arrêtent ensuite le traitement et qui, en cas de récurrence majeure, ne répondent pas au lithium à des doses efficaces antérieures). (57)

Le deuxième type de non-réponse serait le développement d'une tolérance pharmacodynamique au lithium, jusqu'à ce que le schéma de la maladie qui prévalait avant le traitement réapparaisse, même en poursuivant le traitement au lithium (58).

### **3.5. ARRET ET CONSEQUENCES**

L'arrêt du lithium entraîne un risque de rechute de l'humeur, et une augmentation du risque suicidaire. (59)(56)

Ce risque est plus élevé dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt du traitement.

Les rechutes après l'arrêt peuvent être plus graves et survenir plus tôt lorsque le lithium est arrêté brutalement. (60).

Une étude de cohorte rétrospective Suédoise a répertoriée les cas d'arrêt du lithium entre 1997 et 2013. (61)

Les effets indésirables ont été la cause de 62% des arrêts.

Les principaux effets secondaires en cause étaient : la diarrhée (13%), les tremblements (11%), la polyurie / polydipsie / diabète insipide (9%), l'augmentation de la créatinine (9%) et le gain de poids (7%).

Les autres causes principales d'arrêt du traitement sont : des raisons psychiatriques dans 44% (dont la non observance dans 22% et l'inefficacité réelle ou perçue dans 21%), des raisons de santé physique dans 12%, et des raisons multiples dans 37%.

Le tremblement est donc un des principaux effets secondaires du lithium qui motive l'arrêt du traitement.

La conséquence immédiate de l'arrêt du lithium est la rechute de l'humeur, l'augmentation du risque de suicide et la conséquence secondaire est la baisse d'efficacité du lithium à sa réintroduction.

## **4. LES TREMBLEMENTS**

### **4.1. DEFINITION ET CAUSES**

Le tremblement est défini comme un mouvement oscillatoire involontaire, rythmé, produit par des contractions synchrones ou alternées de muscles antagonistes. (62)

Les tremblements sont divisés en trois catégories : les tremblements de repos, de posture, et d'intention.

Le tremblement peut être de cause physiologique, organique (tremblement essentiel familial, parkinson, dysfonctionnement cérébelleux), ou secondaire à la prise d'un médicament ou de toxique. (63)

Les facteurs organiques ou psychologiques pourvoyeurs de tremblement sont : l'anxiété, la thyrotoxicose et l'hypothermie, le vieillissement, la maladie de parkinson, le tremblement essentiel familial. (64)

Les principaux médicaments pouvant entraîner des tremblements sont : les agents antidopaminergiques dont les neuroleptiques, les antidépresseurs types tricycliques, ISRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) et IRSNa (inhibiteur de la recapture la sérotonine et de la noradrénaline), les antiépileptiques (la dépakine, la dépamide, la tegretol, et le lamictal), les benzodiazépines, les bêta-adrénergiques, et d'autres médicaments (antiarythmiques, antibiotiques et antiviraux, chimiothérapeutiques, immunosuppresseurs, métoclopramide, et traitements hormonaux). (6)

Le mésusage de toxiques et leur sevrage entraînent également des tremblements en particulier pour des substances telles que l'éthanol, la nicotine, la caféine, la cocaïne, la MDMA, le MPTP. (6,65–69)

### **4.2. CAUSE TOXIQUE**

Une forte association entre le trouble bipolaire et la dépendance à l'alcool est rapportée dans de nombreuses études. L'abus d'autres drogues, comme la cocaïne, les amphétamines, les opiacés, le cannabis et autres médicaments chez les patients souffrants de trouble bipolaire est également un problème de santé publique important. (6)

- L'Alcool :

L'éthanol peut améliorer certains troubles du mouvement notamment les tremblements essentiels, mais il est aussi la cause de multiples formes de tremblements.

Beaucoup de patients présentant un tremblement essentiel rapportent l'amélioration passagère des symptômes après une prise d'alcool. Cependant, la brève durée de l'action, le rebond subséquent et le risque de développer une dépendance à l'alcool rendent inappropriée la consommation d'alcool comme traitement du tremblement essentiel. (70)

De plus, les effets anxiolytiques de l'alcool se manifestent sur de courtes durées, et les effets au long cours aggravent la symptomatologie dépressive. (71)

Le tremblement dû à l'éthanol est un symptôme qui apparaît principalement lors du sevrage de l'alcool. C'est un tremblement le plus souvent généralisé qui a la caractéristique d'un tremblement physiologique exagéré.

Un tremblement postural plus permanent peut parfois se produire chez les personnes atteintes d'alcoolisme chronique, même après l'arrêt de l'alcool, dans les cas d'encéphalopathie hépatique, ou de dégénérescence cérébelleuse.

Le tremblement de l'alcoolisme chronique, bien que médicalement semblable au tremblement essentiel, a été considéré un syndrome distinct. (72,73)

Dans une étude, 47 des 100 patients souffrant d'alcoolisme chronique abstinents et seulement 3 des 100 contrôles ont des tremblements de posture. Le tremblement des patients alcooliques avait une fréquence de 8,6 Hz et répondait bien au propranolol. (74,75)

Dans une étude chez le rat, l'administration chronique de l'éthanol produit une sensibilité accrue des récepteurs dopaminergique dans le noyau accumbens et soutient donc que les mécanismes centraux de catécholamines sont impliqués dans la médiation du syndrome de sevrage. (76)

L'éthanol est également à l'origine d'un stress oxydatif de l'organisme.(77)

Une étude suggère que le lithium pourrait être utile dans le traitement du sevrage alcoolique en allégeant les symptômes et les signes cliniques de sevrage, de part des effets sur les électrolytes, les neurotransmetteurs, les hormones, et le métabolisme. (78)

- La Cocaïne:

La cocaïne peut également provoquer des troubles chroniques du mouvement, dont des tremblements de posture et de repos. Les tremblements de repos peuvent persister même après plusieurs mois d'abstinence. (79,80)

Une étude a démontré le tremblement accru des mains au repos parmi des patients cocaïne-dépendants après 1 à 5 mois d'abstinence vérifiée.

D'autres analyses ont démontré que les tremblements de repos (4 à 6 Hz) sont positivement liés au nombre de consommations à vie de cocaïne et négativement liés à la durée de l'abstinence de cocaïne. (81)

Les troubles du mouvement (dystonie, tremblements de posture) induit par a cocaïne sont en parti lié à l'hyperactivité dopaminergique. (82)

D'autres psychostimulants, dont le méthylphénidate, peuvent induire des tremblements. (83)

- Le Tabac :

Le tabagisme augmente l'amplitude des tremblements et semble les augmenter indépendamment de l'âge, du sexe et de l'anxiété.

Les tremblements liés au tabagisme sont probablement dus à la nicotine qui entrainerait une libération des catécholamines. (84,85)

Dans une étude, les fumeurs avaient plus de tremblements cinétiques des mains que les non-fumeurs. Cette différence entre les fumeurs et les non-fumeurs était plus apparente chez les femmes que chez les hommes. (67)

Une autre étude démontre une relation dose-réponse entre le nombre de paquets fumés par jour, la dopamine dans le striatum et la fréquence des tremblements de la main. (66)

- Le Cannabis :

Au cours des dernières années chez l'homme un nombre limité d'essais cliniques ont démontré que les cannabinoïdes pourraient être utiles dans le traitement des troubles du mouvement.

Malgré l'absence d'études contrôlées, il existe des preuves que les cannabinoïdes ont un bénéfice thérapeutique dans le traitement des tics dans le syndrome de La

Tourette, dans la maladie de Parkinson, et certaines formes de tremblements et de dystonie. (86)

Une étude réfute l'hypothèse d'une action du cannabis dans le traitement des tremblements de la maladie de parkinson, et explique que le bénéfice serait plutôt lié à l'effet anxiolytique et sédatif, lorsque l'anxiété est un facteur déclenchant. (87)

Un autre essai contrôlé contre placebo à double insu rapporte que l'extrait de cannabis ne produit pas d'amélioration fonctionnellement significative des tremblements associés à la Sclérose en Plaque. (88)

#### - Le Café :

La caféine peut aggraver les tremblements en raison de ses effets adrénurgiques même si cela reste rare.

Une étude montre que le tremblement induit par le lithium s'est aggravé chez deux patients lorsque la caféine a été éliminée de leur alimentation.

L'arrêt du café, surtout s'il est brutal, induit une baisse du débit de filtration glomérulaire du rein. (68)

Cette baisse de filtration glomérulaire ferait que le taux de lithium augmenterait car celui-ci est moins bien éliminé par le rein. (69)

Dans une étude transversale de 4558 Australiens, il est constaté que la proportion de sujets signalant une indigestion, des palpitations, des tremblements, des maux de tête et une insomnie augmente de manière significative avec l'apport moyen de caféine par jour.

Le risque relatif de présenter des symptômes à type de tremblements pour les personnes consommant 240 mg de caféine (environ 4 à 5 tasses de café ou de thé) par jour par rapport aux abstinents à la caféine est de 1,3. (89)

#### - La MDMA et les amphétamines :

L'utilisation récréative de divers médicaments stimulants comme la MDMA et les amphétamines, peut entraîner des tremblements aigus ainsi que des déficits proprioceptifs à long terme en termes de bras tombant. (80)

Un patient a présenté un tremblement de posture des deux bras pendant au moins 10 jours après une prise de MDMA.

Un autre utilisateur chronique de MDMA a développé un parkinsonisme avec des tremblements de repos unilatéraux et des tremblements de posture bilatéraux, qui ont été sensibles à un traitement par Lévodopa.(90,91)

Dans les données actuelles, nous rapportons un cas de maladie de Parkinson juvénile après utilisation répétée de MDMA. (92)

### **4.3. CAUSE IATROGENE ET LITHIUM**

Différents critères permettent d'imputer le tremblement à une cause médicamenteuse. Ces critères sont : l'exclusion d'une cause organique de tremblements (par exemple, l'hyperthyroïdie, l'hypoglycémie), une apparition du tremblement après la mise en place du médicament, une relation dose réponse (c.-à-d. que l'augmentation de la dose du médicament aggrave le tremblement ou que la diminution de la dose améliore le tremblement), et l'absence de progression des tremblements (contrairement aux tremblements de la maladie de Parkinson et aux tremblements essentiels).

Parmi les principaux médicaments pouvant entraîner un tremblement nous retrouvons des médicaments psychotropes et non psychotropes.

Les médicaments psychotropes les plus souvent impliqués sont : le lithium, les antidépresseurs (tricycliques et ISRS), et les neuroleptiques typiques. (6)

Les tremblements sont l'un des effets indésirables du lithium les plus courants.

L'incidence des tremblements induits au lithium varie de 4 à 65%. On a estimé que 53% des patients développaient des tremblements au cours de la première semaine de traitement au lithium. (93)

Il est l'un des premiers signes de toxicité du lithium mais il peut apparaître à des doses étant dans la fourchette thérapeutique.

Cet effet secondaire peut être socialement embarrassant pour les patients, et entraîner une non-observance du traitement. (94)

Le tremblement est habituellement bilatéral et symétrique, limité aux mains et membres supérieurs au repos, et s'aggrave lors d'activités comme verser des liquides, porter un verre ou une tasse à la bouche, et écrire. (95)

Le tremblement au lithium est un tremblement de posture classé dans la catégorie de tremblement physiologique exagéré.

Il est généralement produit par le maintien volontaire d'une posture particulière tenue contre la gravité et montre une fréquence de 8 à 12 Hz dans les mains. (64)



Il ressemble au tremblement essentiel, qui provoque un tremblement postural et d'action. Certains chercheurs ont fait valoir que les tremblements physiologiques exagérés sont un sous-type de tremblements essentiels. (96)

Dans le traitement chronique du lithium, il est démontré que celui-ci ressemble d'avantage au tremblement parkinsonien (avec fréquence entre 4 et 7 Hz).

Ces résultats montrent que les tremblements survenant tardivement au lithium indiquent l'apparition d'un symptôme extrapyramidal. Ceux-ci ne sont pas corrélés aux taux de lithium. (97)

La physiopathologie du tremblement du lithium n'est pas entièrement comprise.

Comme la présence de tremblements induit par le lithium est liée aux niveaux de lithium dans le cerveau, on pense que ceux-ci peuvent provenir du système nerveux central c'est à dire avoir une origine centrale. (98)

Hormis les effets neurotrophiques et cytoprotecteurs, le lithium peut rarement causer une neurotoxicité.

Cette neurotoxicité peut être une des causes de ces effets secondaires.

Le mécanisme de neurotoxicité n'est pas encore identifié.

Une des raisons possibles de la neurotoxicité au lithium est qu'il entraîne une oxydation dans le cerveau dû à une accumulation de fer par inhibition de la protéine tau dans les noyaux gris centraux. (99,100)

L'accumulation de fer par un mécanisme de stress oxydatif est un des arguments impliqués dans la mort des neurones dopaminergiques de la substance grise dans la maladie de Parkinson idiopathique.

Outre la maladie de Parkinson, le stress oxydatif est également impliqué dans d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, et la sclérose latérale amyotrophique. (101)

Une revue de la littérature incluant environ quatre millions de participants suggère que les patients souffrants de trouble bipolaire ont un risque plus élevé de développer une maladie de Parkinson idiopathique par rapport à la population générale. (102)

#### **4.4. MESURE**

Pour mesurer le tremblement, la plupart des études utilisent l'observation des patients et des questionnaires simples basés sur une échelle de 3 ou 4 points. Il est également recommandé d'utiliser des mesures faciles à réaliser type dessiner une spirale ou écrire une phrase. (103)

#### **4.5. PRISE EN CHARGE**

Pour réduire les tremblements induits par le lithium, plusieurs mesures thérapeutiques sont indiquées.

Il est recommandé de diminuer la posologie de lithium ou de changer la forme de libération, et de réduire les facteurs aggravant ou favorisant mentionnés ci-dessus. (104).

Si ces mesures ne sont pas suffisantes, il est possible d'ajouter un traitement médicamenteux dans le but de réduire le tremblement.

Les bêtabloquants sont le traitement de choix pour les tremblements essentiels.

On pense que leur mécanisme d'action est périphérique, car les bêtabloquants ont une faible pénétration dans le système nerveux central. (105)

Parmi les bêtabloquants, le propranolol est le médicament le plus couramment prescrit, à des doses comprises entre 60 et 320 mg. (106,107) Certains chercheurs ont déclaré qu'il devrait être utilisé avec précaution, car prescrit de manière chronique, il réduit la clairance rénale du lithium. (108)

L'utilisation d'un traitement par bêtabloquants est malgré tout limité car il présente des effets secondaires invalidants et de nombreuses contre-indications dont notamment : l'asthme, l'insuffisance cardiaque congestive, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, les maladies vasculaires périphériques, le diabète. (109–112)

D'autres médicaments ont montrés antérieurement leur efficacité dans le traitement des tremblements induits par le lithium mais sur de faibles échantillons de patients.

Les autres alternatives sont : la primidone (113), la prégabaline (114), le topiramate (115), l'acide linoléique (116,117), et la vitamine B6. (118)

Nous nous sommes intéressés à la vitamine B6, enzyme essentielle dans le métabolisme des acides aminés.

Celle-ci a prouvé antérieurement son efficacité dans les tremblements induits par le lithium durant un essai clinique préliminaire ouvert sur cinq patients, et plus récemment en 2017, une série de cas de sept patients a renforcé cette hypothèse. (7)

Une étude récente a également démontré son efficacité dans d'autres types de mouvements anormaux comme les dyskinésies tardives induites par neuroleptiques. (119)

## **5. VITAMINE B6**

### **5.1. GENERALITES**

La vitamine B6 désigne un groupe de six vitamines hydrosolubles : le pyridoxal, la pyridoxine, la pyridoxamine, le pyridoxal 5'-phosphate (PLP), et la pyridoxine 5'-phosphate. (120)

Le PLP, est le plus important facteur de la vitamine B6. Il sert de cofacteur à plus de 140 réactions biochimiques, particulièrement dans le métabolisme des acides aminés, sucres, et acides gras. (121) Mais également dans le métabolisme de plusieurs neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, sérine, glutamate). (122)

La vitamine B6 est un puissant antioxydant. Une étude sur des cultures cellulaires indique que la vitamine B6 joue un rôle protecteur contre les espèces réactives de l'oxygène produites dans le corps humain. (123)

Contrairement à d'autres organismes (plantes, champignons, et bactéries) qui peuvent synthétiser la vitamine B6, les animaux et les humains l'obtiennent seulement par l'alimentation.

Les principales sources de vitamine B6 dans les régimes alimentaires occidentaux sont les céréales, la volaille, le bœuf et les pommes de terre.

Parmi les aliments riches en Vitamine B6, les pommes de terre ont de loin la plus forte teneur en vitamine B6. (124)

Une diversité alimentaire inadéquate peut donc entraîner une carence en vitamine B6. D'autres étiologies peuvent être la cause d'une carence en vitamine B6 : certaines maladies comme la malnutrition, la grossesse, le diabète, le VIH, l'alcoolisme et l'utilisation de contraceptifs oraux. (125)

### **5.2. CARENCE**

Des études s'intéressant à l'impact du déficit en vitamine B6 sur la santé, suggèrent qu'un faible taux plasmatique de PLP est corrélé au risque de développer des pathologies neurologiques multifactorielles telles que la dépression, la maladie d'Alzheimer, l'autisme, la schizophrénie, l'épilepsie et la maladie de Parkinson. (122)

Une étude indique que la dénutrition prénatale et postnatale en vitamine B6 entraîne la perte de dopamine dans le corps strié du cerveau en développement du rat. (126)

Une autre étude chez le rat montre qu'il existe en lien entre des taux faibles de PLP et la présence de dyskinésies tardives induit par les neuroleptiques chez les hommes atteints de schizophrénie ou trouble schizo-affectif. (127)

### **5.3. B6 ET TREMBLEMENTS**

Deux études dont une contre placebo à double insu ont montré que les vitamines du groupe B (B1 B6 B12) pouvaient diminuer les tremblements physiologiques en améliorant le contrôle moteur fin au niveau des noyaux gris centraux. (128)

Trois essais cliniques randomisés en double aveugle avec croisement versus placebo ont montré l'efficacité de la vitamine B6, à des doses entre 400 et 1200 mg par jour, sur la dyskinésie tardive associée aux neuroleptiques chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif.

Deux patients sur 50 ont présentés des effets indésirables (acné et légères démangeaisons) après 2 mois de traitement par la vitamine B6 à 1200 mg par jour. (129–131)

Ces études suggèrent que les effets extrapyramidaux peuvent être dus aux radicaux libres induits par les neuroleptiques et que le mécanisme d'action de la vitamine B6 pourrait être dû à ses effets antioxydants. (123,132)

La relation entre les tremblements associés au lithium et les symptômes extrapyramidaux dus aux antipsychotiques reste cependant incertaine.

Dans les années 1940 à 1960, avant l'arrivée de la Lévodopa, la vitamine B6 a été recommandée pour le traitement de la maladie de Parkinson car la forme active (pyridoxal-5-phosphate) est nécessaire à la production de dopamine. En 1941, une étude a été publiée dans la revue médicale JAMA qui a montré que la supplémentation en vitamine B6 produisait une amélioration durable des symptômes chez 25% des patients atteints de Parkinson. (133)

### **5.4. B6 ET TREMBLEMENTS INDUITS PAR LE LITHIUM**

Un essai clinique préliminaire de quatre semaines en 2002 a étudié l'efficacité de la vitamine B6, à des doses comprises entre 900 et 1200mg par jour, chez cinq patients présentant des tremblements induits par le lithium.

Les tremblements ont été évalués à l'aide de la sous-échelle des tremblements de l'échelle Simpson-Angus (SAS) et de l'échelle d'évaluation subjective de l'amélioration clinique (SCII).

Les résultats ont démontrés que quatre patients sur cinq ont présenté une amélioration impressionnante jusqu'à disparition totale du tremblement, et qu'aucun des patients n'a présenté d'effets secondaires attribuables à la vitamine B6. (118)

Une série de cas plus récente en 2017 réalisée à l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille par le Dr Dias-Alves et le Dr Belzeaux, renforce l'utilité potentielle du traitement à la vitamine B6 pour réduire les tremblements associés au lithium.

Dans cette étude, sept patients ont reçu un traitement adjuvant à base de pyridoxine à des doses comprises entre 750 mg à 1 g par jour, sur une moyenne de 1 à 18 mois. Cinq des 7 patients ont présenté une réduction clinique subjective et objective de leurs tremblements associés au lithium au cours du traitement par pyridoxine.

Tous les patients ont présenté une rechute du tremblement après l'arrêt du traitement par vitamine B6 alors que le lithium était poursuivi.

Aucun des patients n'a présenté d'effet indésirable clinique pendant ou après le traitement par la vitamine B6. (7)

## **5.5. EFFETS SECONDAIRES ET CONTRES INDICATIONS**

Malgré l'absence d'effets indésirables graves rapportés antérieurement pour l'utilisation de la vitamine B6 comme traitement adjuvant dans les troubles psychiatriques, des fortes doses de pyridoxine peuvent être toxiques.

Les données de la littérature chez l'homme concernant la pyridoxine, suggèrent que l'administration par voie orale de doses supérieures à 500 mg / jour pendant une période prolongée peut entraîner le développement d'une neuropathie sensorielle.

Des doses inférieures à 500 mg / jour de vitamine B6 semblent sans danger (134)

Des cas de neuropathie sensorielle ont été décrits chez sept patients prenant de fortes doses de pyridoxine (supérieures à 2 g par jour pendant 2 à 40 mois). (135)

Des cas cliniques d'ataxie sensitivomotrice chez des patients ayant consommé une quantité excessive de vitamine B6 par voie orale (600 mg par jour sur 3 à 10 ans) ont également été rapportés. (136)

À la différence de la pyridoxine, le pyridoxal 5-phosphate n'a pas été associé à des effets indésirables même à des doses allant jusqu'à 1200 mg par jour. (119)

Les contre indications connus de la vitamine B6 sont : une hypersensibilité à l'un des constituants, et l'utilisation concomitante avec la Levodopa sans inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique (car la vitamine B6 inhibe alors l'activité). (137)

## 6. CAS CLINIQUE

Motif de la consultation :

Monsieur R, patient de 72 ans souffrant d'un trouble bipolaire, se plaint d'un effet secondaire à type de tremblements.

Traitement actuel :

- Lithium Li 250 mg : 3cp par jour
- Janumet
- Amlor : 10mg par jour

Antécédents personnels :

- Diabète de type 2 traité et équilibré
- Hypertension artérielle traitée et équilibrée

Antécédents familiaux :

- Mère : antécédent de trouble psychiatrique à type de syndrome de persécution à l'âge de 40 ans.

Pas d'antécédent de suicide ou de tentative de suicide.

Pas d'antécédent neurologique particulier ni d'antécédent de tremblement essentiel.

Toxiques :

- Antécédent de consommation tabagique chiffré à cinq paquets année, actuellement sevré.
- Antécédent de trouble lié à l'usage de l'alcool à type d'abus durant un épisode dépressif majeur à caractéristique mixte.
- Consommation de café actuelle à type de trois cafés par jour.
- Consommation d'alcool actuelle à type de un verre de vin rosé par jour.

Pas d'autre consommation de toxique.

Histoire de la maladie récente :

Le dernier épisode thymique caractérisé date d'il y a trois ans et demi au moment de sa retraite.



Le patient a présenté un épisode dépressif majeur à caractéristique mixte d'intensité sévère.

Les symptômes de cet épisode ont été : une sensation de mal-être général, une anhédonie, associé à des caractéristiques mixtes à type d'accélération psychique, de tension interne, et d'insomnie sans fatigue. On note une consommation abusive d'alcool durant cette période de manière quotidienne.

Cet épisode a été traité par son médecin généraliste qui lui a prescrit des antidépresseurs, dont le patient ne se souvient plus des noms, et des benzodiazépines type Xanax et Stilnox.

Le patient n'a pas retrouvé d'efficacité des traitements pour la dépression, hormis une efficacité du Stilnox sur le sommeil.

Cet épisode a abouti à une tentative de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire avec des benzodiazépines associé à de l'alcool. Cette tentative de suicide était non grave car elle n'a pas nécessité de passage en réanimation, mais le patient s'est mis en danger car il a conduit en état de sédation.

Une hospitalisation à l'hôpital psychiatrique a donc été nécessaire avec une première hospitalisation de dix jours durant laquelle le patient a de nouveau été traité par anti-dépresseurs et benzodiazépines qui se sont avérés peu efficaces.

Suite à cette hospitalisation, le patient est retourné à Marseille et a été de nouveau hospitalisé à l'hôpital Sainte-Marguerite

Plusieurs tentatives thérapeutiques ont été menées, pour finalement aboutir à une efficacité et résolution de l'épisode dépressif avec une bithérapie par Lithium et Tégrétol.

Entretien :

Depuis le dernier épisode, le patient est stable sur le plan thymique avec cette bithérapie (c'est à dire qu'il n'a pas présenté de rechute de l'humeur). Le traitement est donc efficace.

Concernant la tolérance médicamenteuse, le patient se plaint principalement d'effets secondaires du traitement à type de tremblements importants des mains. Ces tremblements sont gênants socialement, surtout lorsqu'il doit servir du vin.

Une IRM cérébrale a été réalisée à la recherche d'un éventuel syndrome parkinsonien ou d'une cause neurologique pouvant expliquer les tremblements. Celle-ci s'est avérée normale.

Le patient a également noté une aggravation de son psoriasis sous-jacent avec les traitements.

Il décrit également quelques diarrhées, mais rares.

Il présente une polyurie résiduelle secondaire à un adénome prostatique qui a été retiré. La polyurie n'a pas été aggravée depuis la mise en place du lithium. Il ne présente pas de polydipsie.

Le patient ne se plaint pas d'autres effets secondaires.

Devant la stabilité clinique et les effets secondaires notés par le patient, une diminution progressive et arrêt du Tégrétol a été réalisé pour limiter les tremblements.

Le jour de la consultation, le patient a uniquement une thérapie par Lithium pour le maintien de son trouble bipolaire, il est euthymique, mais il se plaint encore de tremblements.

FIGURE 1. CLINICAL RATING SCALE FOR TREMOR (TRS) (Continued)

R / L (circle one)

Dominant Hand

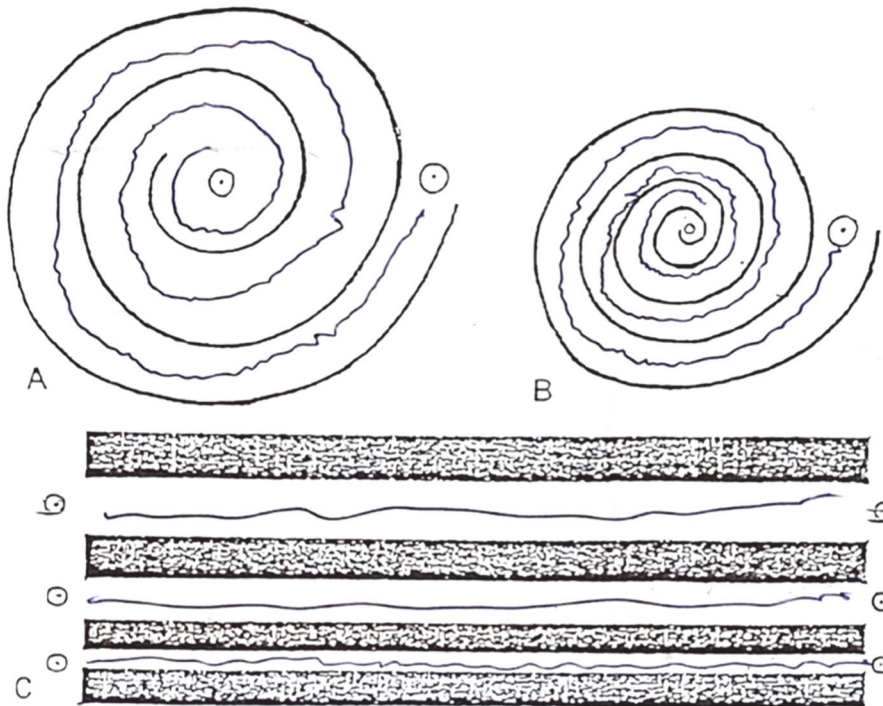
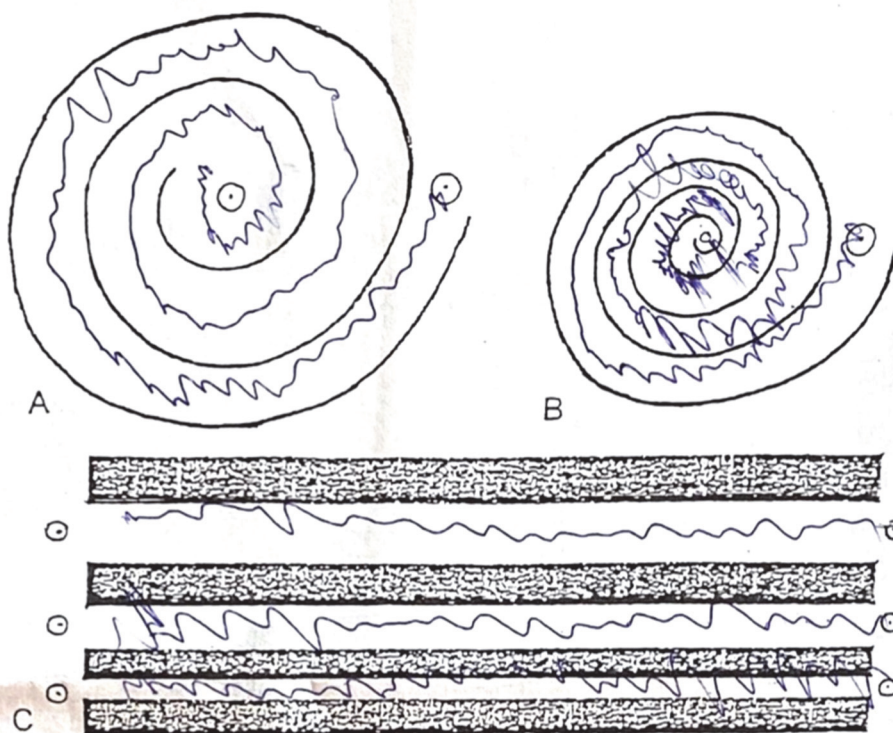


FIGURE 1. CLINICAL RATING SCALE FOR TREMOR (TRS) (Continued)

R / L (circle one)

Nondominant Hand



Prise en charge :

Prescription de vitamine B6 250mg : un comprimé par jour pendant un mois, et réévaluation à la suite

Réévaluation un mois après :

Le patient est toujours stable sur le plan thymique, n'a pas présenté de rechute de l'humeur ni de symptômes résiduels.

Le tremblement s'est amélioré selon son ressenti subjectif. Le patient dit qu'il arrive de nouveau à servir du vin correctement.

Il ne ressent pas d'effets secondaires.

Le traitement est donc efficace et bien toléré.

FIGURE 1. CLINICAL RATING SCALE FOR TREMOR (TRS) (Continued)

R / L (circle one)

Dominant Hand

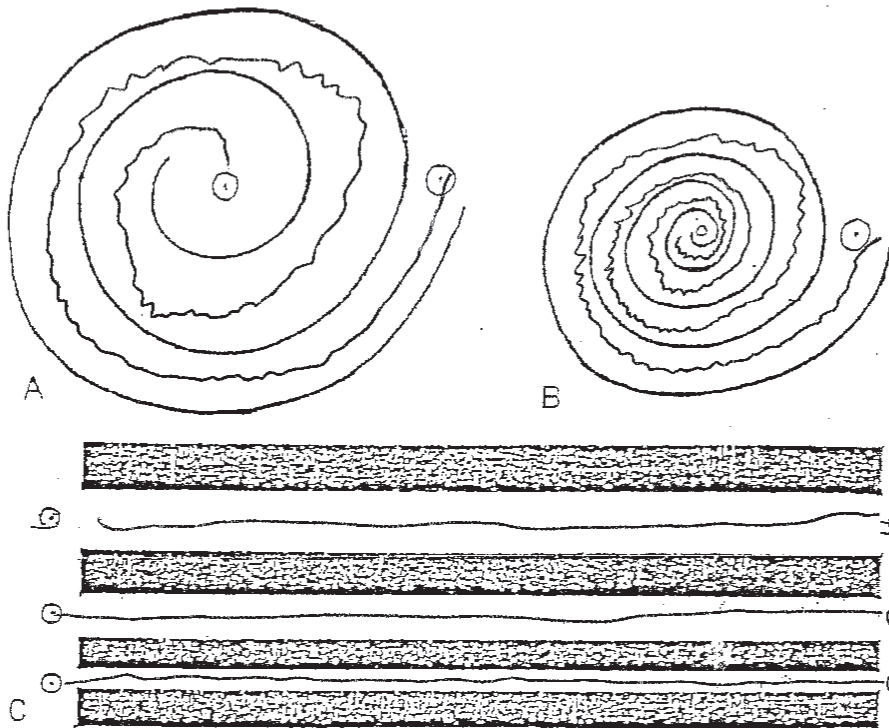
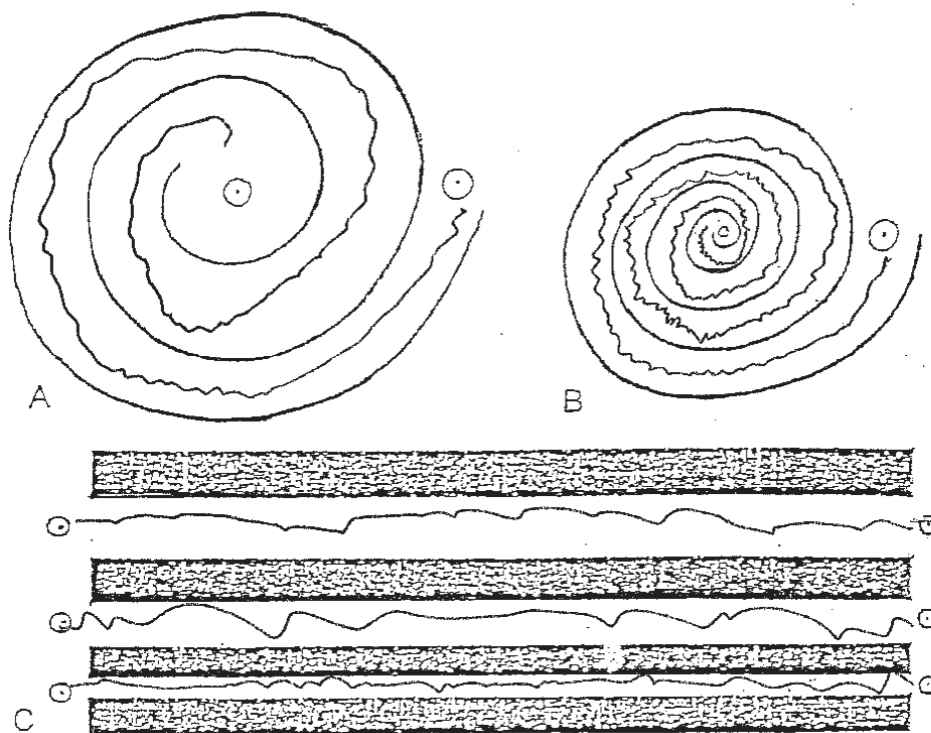


FIGURE 1. CLINICAL RATING SCALE FOR TREMOR (TRS) (Continued)

R / L (circle one)

Nondominant Hand



## **7. ETUDE CLINIQUE**

### **7.1. PROBLEMATIQUE**

Les objectifs de cette étude ambitionnent d'aider à donner une conduite à tenir devant des tremblements induits par le lithium chez les patients souffrant de trouble bipolaire, et plus précisément de comprendre le mécanisme physiopathologique de la piste thérapeutique de la vitamine B6 (pyridoxine) dans cette indication, avec comme première hypothèse la correction d'une carence. L'objectif final est de limiter les risques d'effets secondaires, et d'améliorer la qualité de vie des patients.

### **7.2. OBJECTIFS**

Les objectifs de cette étude sont :

- Mesurer les tremblements et comparer la sensibilité et spécificité des différents outils de mesure des tremblements sans appareillage technique.
- Objectiver la prévalence des tremblements induits par les différents facteurs associés aux tremblements.
- Mettre en évidence les tremblements induits par le lithium.
- Et plus précisément chercher s'il existe un lien entre le dosage de la vitamine B6 et la présence de tremblements et de tremblements induit par le Lithium.



### 7.3. MATERIEL ET METHODE

#### - Méthode :

Type étude : L'étude est une étude de cas témoin transversale monocentrique.

Population étudiée : La population étudiée est la population de patients présentant un trouble bipolaire diagnostiqué recrutée au centre expert des troubles bipolaires de Marseille. Le nombre de patient recruté est de 109.

Critères d'inclusions : Les critères d'inclusion sont les patients majeurs présentant un trouble bipolaire de type 1, de type 2, ou non spécifié.

#### - Matériel :

Mesure des tremblements :

- PRISE-M : c'est un auto-questionnaire évaluant les effets indésirables ressentis par le patient, dont les tremblements, cotés de 0 à 2 selon la sévérité des tremblements (0 : pas de tremblements, 1 : tremblements tolérables, 2 : tremblements pénibles).
- SEP (extrapyramidal scale) : échelle évaluant la présence d'un syndrome extrapyramidal. Elle évalue les dix symptômes extrapyramidaux (dont les tremblements), et cote chaque symptôme de 0 à 4 selon l'intensité présente du symptôme. Cette échelle a été réalisée par les infirmières du Centre Expert Bipolaire. (138)
- Spirale et ligne : échelle présentant des spirales et des interlignes de différentes tailles (spirales : petites et grandes, interlignes : petites, moyennes, et grandes), avec évaluation des deux mains (dominante et non dominante), où le patient doit dessiner à l'intérieur de la spirale ou de l'interligne. La sévérité est liée au nombre de fois où le patient touche ou dépasse la spirale ou l'interligne.(103)

Facteurs associés : données du dossier médical du patient, auto et hétéro questionnaires du logiciel E-bipolar, et bilan biologique pratiqué à l'AP-HM (Assistance Publique Hôpitaux de Marseille).

Vitamine B6 : dosage pratiqué à l'AP-HM en laboratoire de routine.

Age	IMAO (inhibiteur monoamine oxydase)
Sexe	Benzodiazépine
Lithium	Café
Lithiémie plasmatique	Tabac
Lithiémie globulaire	OH
Depamide	Autres toxique
Depakine	Antécédents familiaux de tremblements essentiels TE
Taux d'Acide Valproïque	Maladie de Parkinson
Tegretol	Antécédents
Carbamazépinémie	B6 : N (35 - 110nmol /l)
Lamictal	DFG (CKD-EPI) : N (>90)
Lamotrigininémie (µg/ml)	TSH : N (0,270 - 4,20mUI/l)
Epitomax	Calcémie corrigée : N (2,15 – 2,50mmol/l)
Zyprexa	Glycémie : N (4,11 – 5,89mmol/l)
Xeroquel	CRP : N (<5mg/l)
Abilify	Ferritine : N (22 - 322ng/ml)
Risperdal	coef sat transf : N (0,15-0,35)
Solian	Transferrine : N (2 – 3,60g/l)
Clozapine	Acide Urique : N (202,3 – 416,5µmol/l)
Neuroleptique typique	
Neuroleptique/Antidépresseur	
Tricyclique/Depakote dans la vie	
Tricycliques	
ISRS (inhibiteur recapture sérotonine)	
IRSNA (inhibiteur recapture sérotonine et noradrénaline)	

## 7.4. RESULTATS

- Caractéristique de la population étudiée :

Le nombre de patients étudiés est de 109.

La population est composée de 73% de femmes (n=79/109) et de 27% d'hommes (n=30/109). L'âge moyen est de 38 ans (écart type de 17 à 74 ans).

Selon l'outil PRISE-M, 44% des patients tremblent et 56% ne tremblent pas.

Un patient présente des antécédents de tremblements familiaux essentiels. Aucun patient ne présente la maladie de Parkinson.

Un total de 83% (n=91/109) des patients ont pris un traitement antipsychotique de première ou deuxième génération, un antidépresseur tricyclique, ou de la Dépakine dans leur vie.

Dans cette population, 14% (n=15/109) des patients consomment de l'alcool à en moyenne 0,46UA (unité d'alcool) par jour, 45% (n=49/109) consomment du tabac avec une moyenne de six cigarettes par jour, 82% (n=34/109) consomment du café avec une moyenne de deux café par jour, et 13% (n=14/109) d'autres toxiques (cannabis 9%, boissons énergisantes soda et tramadol 1%).

Trente pour cent des patients prennent des benzodiazépines, et 26% patients prennent des antidépresseurs.

Quatre patients prennent des Neuroleptiques typiques dont 1 de la Clozapine.

Le Lithium est le traitement thymorégulateur le plus prescrit avec 48% (n=52/109) des patients qui prennent du Lithium, dont 34% (n=37/109) de LP, et 14% (15/109) de Li.

Chez les patients prenant du lithium, les lithiémies plasmatiques et globulaires sont dans les fourchettes thérapeutiques (en moyenne 0,75mmol/L pour la lithiémie plasmatique, et 0,26mmol/L pour la lithiémie globulaire).

Les thymorégulateurs sont ensuite par ordre du plus au moins prescrit : le Lamictal (27%) des patients, le Xeroquel (17%), l'Abilify (12%), Tegretol (9%), puis au même pourcentage environ : Depakote, Depamide, Zyprexa, Xeroquel (environ 5%).

Les patients ont en moyenne une fonction rénale, et thyroïdienne normale. Le bilan martial est normal.

- Tests statistiques :

Une analyse descriptive des données a été réalisée. Les facteurs ont été organisés en catégories ou ceux créés à l'aide de données continues divisées en médiane pour permettre l'utilisation de tableaux de contingence (khi-deux) pour tester la différence entre 2 groupes (présence du tremblement ou non). Le niveau de signification statistique a été fixé à  $p = 0,05$  dans un test bilatéral. La distribution des variables quantitatives a été analysée. En cas de distribution normale des données, les moyennes ont été comparées à l'aide d'un test t de Student. En cas de distribution non normale des données, la comparaison a été réalisée à l'aide d'un test de Mann-Whitney. Les analyses ont faites en fonction des groupes de l'étude.

Les analyses ont été effectuées par le Dr Dias Alves (service de psychiatrie adulte du Dr Bartoli secteur g01 Toulon) à l'aide du logiciel R (*R Development Core Team, R: Un langage et un environnement pour le calcul statistique R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche*).

- Outils de mesure des tremblements :

Tableau 1. Comparaison du test « PRISE-M » aux tests « Spirale et ligne », et « SEP ». Résultats exprimés en médiane et nombre de l'effectif total (n=109).

<b>Mesure subjective Tremblements</b>						
		PRISE-M = 0		PRISE-M = 1 ou 2		
		N=61		N=48		
		Médiane	Nombre	Médiane	Nombre	p
<b><u>PRISM Totale</u></b>		12	61	21	48	<b>&lt;0,05</b>
<b><u>Mesures objectives tremblement</u></b>						
<b>1. Spirales et Lignes</b>						
<b>Main Dominante</b>	Spirale grande	0	57	0	48	0,664
	Spirale petite	0	55	0	45	0,168
	Ligne grande	0	60	0	48	1
	Ligne moyenne	0	59	0	47	0,263
	Ligne petite	1	58	0	47	0,54
<b>Main Non Dominante</b>	Spirale grande	0	60	0	48	0,917
	Spirale petite	0	49	1	38	0,947
	Ligne grande	0	61	0	48	0,864
	Ligne moyenne	0	56	0	42	0,88
	<b>Ligne petite</b>	0	52	1	38	<b>0,002</b>
<b>2. Extrayramidal Scale</b>						
<b>SEP tremblement</b>		0	20	1	24	<b>0,043</b>
<b>SEP total</b>		0	20	1	23	<b>0,031</b>

Les patients qui cotent des tremblements à l'autoquestionnaire PRISE-M ont un score à la PRISE-M totale plus élevé ( $p < 0,05$ ) que ceux qui ne tremblent pas.

Les patients qui tremblent se plaignent de plus d'effets secondaires que ceux qui ne tremblent pas.

Parmi les mesures objectives des tremblements, le test « ligne petite de la main non dominante » et l'échelle SEP tremblement confirment de manière objective la présence de tremblements ressentis par le patient.

Le score du test « ligne petite de la main non dominante » est de 0 pour 52/61 qui ne tremblent pas et de 1 pour 38/48 patients qui tremblent ( $p < 0,05$ ).

Le score du test SEP tremblement est de 0 pour 20/61 patients qui ne tremblent pas, et de 1 pour 24/48 patients qui tremblent ( $p < 0,05$ ).

Le score du test SEP total est de 0 pour 20/61 patients qui ne tremblent pas, et de 1 pour 23/48 patients qui tremblent ( $p < 0,05$ ).

Il n'existe pas d'autres résultats statistiquement significatifs.

- Facteurs associés aux tremblements dans la population générale de l'étude (n=109) :

Tableau 2.1 : facteurs cliniques associés aux tremblements. Résultats exprimés en nombre et pourcentage de l'effectif total (n=109).

		<b>PRISE-M</b>				
		<b>Pas de Tremblements</b>		<b>de Tremblements</b>		
		<b>N=61</b>		<b>N=48</b>		
		Nb	%	Nb	%	p
<b><u>Antécédents</u></b>						
<b>Tremblements Essentiels</b>	oui	0	0%	1	1%	0,39
<b>Familiaux</b>	non	50	82%	32	67%	
<b>Prise vie entière :</b>	oui	36	75%	45	94%	<b>0,01</b>
<b>Neuroleptique,</b>	non	15	25%	3	6%	
<b>Antidépresseur Tricyclique,</b>	Na	Na	Na	Na	Na	Na
<b>Dépakine</b>	non	15	25%	3	6%	
<b>Maladie Parkinson</b>	Na	Na	Na	Na	Na	Na
<b><u>Toxiques</u></b>						
<b>OH</b>	oui	7	12%	8	17%	0,57
	non	52	88%	39	83%	
<b>Tabac</b>	oui	25	41%	24	50%	0,88
	non	36	59%	24	50%	
<b>Café</b>	oui	34	83%	24	80%	0,1
	non	7	17%	6	20%	
<b>Autres toxiques</b>	oui	4	7%	10	21%	0,27
	non	57	94%	38	79%	
<b>Cannabis</b>		3	5%	7	15%	

Dans le groupe de patients qui tremblent : 94% (n=45/48) ont eu dans leur vie un traitement par Neuroleptique, Antidépresseur Tricyclique, ou Depakote contre 6% (n=3/48) qui n'en n'ont pas eu.

Dans les groupe de patients qui ne tremblent pas : 75% (n=36/61) ont un eu dans leur vie un traitement par Neuroleptique, Antidépresseur Tricyclique, ou Depakote, contre 25% (15/61) qui n'en n'ont pas eu.

L'antécédent de prise dans la vie de Neuroleptique, Antidépresseur Tricyclique, ou Depakote est associé à un risque plus important de tremblements.



Tableau 2.2. Facteurs biologiques associés aux tremblements. Résultats exprimés en médiane.

<b>PRISE-M</b>			
	<b>Pas de Tremblements</b>	<b>Tremblements</b>	
<b>Bilan biologique</b>	Médiane	Médiane	p
<b>Lithiémie plasmatique</b>	0,73	0,77	0,52
<b>Lithiémie globulaire</b>	0,26	0,24	0,85
<b>Acide Valproïque</b>	51,9	51,6	0,42
<b>Lamotriginémie</b>	2,8	4	0,33
<b>Carbamazépinémie</b>	7,6	4,8	0,31
<b>Tégrétolémie</b>	Na	Na	Na
<b>Vit B6</b>	92	91	0,95
<b>DFG (CKD-EPI)</b>	103,95	106,2	0,65
<b>TSH</b>	2,19	2,12	0,88
<b>Calcémie corrigée</b>	2,23	2,2	0,69
<b>Glycémie</b>	4,41	4,45	0,70
<b>CRP</b>	1	1,4	0,71
<b>Transferrine</b>	2,55	2,69	0,13
<b>Coefficient saturation transferrine</b>	0,29	0,28	0,80
<b>Ferritine</b>	73,9	59,9	0,39
<b>Acide Urique</b>	247,7	260,4	0,87

Nous ne retrouvons pas de résultats significatifs parmi les facteurs biologiques associés aux tremblements.

Même si ces résultats ne sont pas significatifs :

Nous ne remarquons pas de différences de dosage des lithiémies plasmatique et globulaire entre les patients qui tremblent et ceux qui ne tremblent pas.

Concernant la vitamine B6 nous ne remarquons pas de différence de dosage entre les patients qui tremblent et ceux qui ne tremblent pas.

Nous remarquons une tendance à la baisse de la ferritine chez les patients qui tremblent même si le résultat reste dans les normes.

Tableau 2.3. Traitements associés aux tremblements. Résultats exprimés en nombre et en pourcentage de l'effectif total (n=109).

<b>PRISE-M</b>						
<b>Traitements</b>		<b>Pas de Tremblements N=61</b>		<b>Tremblements N=48</b>		<b>p</b>
		<b>Nombre</b>	<b>%</b>	<b>Nombre</b>	<b>%</b>	
<b>Lithium</b>	Oui	21	34%	31	65%	<b>0,002</b>
	Non	40	66%	17	35%	
	Li	5	8%	10	21%	
<b>Depakote</b>	LP	16	26%	21	44%	<b>1</b>
	Oui	3	5%	3	6%	
<b>Depamide</b>	Non	58	95%	45	94%	<b>1</b>
	Oui	3	5%	3	6%	
<b>Lamictal</b>	Non	58	95%	45	94%	<b>0,16</b>
	Oui	20	33%	10	21%	
<b>Tegretol</b>	Non	41	67%	38	79%	<b>0,17</b>
	Oui	7	10,5%	2	4%	
<b>Epitomax</b>	Non	54	88,5%	46	96%	<b>1</b>
	Oui	1	2%	0	0%	
<b>Zyprexa</b>	Non	60	98%	48	100%	<b>1</b>
	Oui	3	5%	3	6%	
<b>Abilify</b>	Non	58	95%	38	79%	<b>0,01</b>
	Oui	3	5%	10	21%	
<b>Xeroquel</b>	Non	58	95%	38	79%	<b>0,75</b>
	Oui	10	16%	9	19%	
<b>Risperdal</b>	Non	51	84%	39	81%	<b>0,65</b>
	Oui	2	3%	3	6%	
<b>Solian</b>	Non	59	97%	45	94%	<b>1</b>
	Oui	1	2%	1	2%	
<b>Clozapine</b>	Non	60	98%	47	98%	<b>0,44</b>
	Oui	0	0%	1	2%	
<b>Neuroleptique typique</b>	Non	61	100%	47	98%	<b>0,32</b>
	Oui	1	2%	3	6%	
<b>Tricyclique</b>	Non	60	98%	45	94%	<b>1</b>
	Oui	2	3%	1	2%	
<b>ISRS</b>	Non	59	97%	47	98%	<b>0,008</b>
	Oui	5	8%	13	27%	
<b>IRSNA</b>	Non	56	92%	35	73%	<b>0,08</b>
	Oui	1	2%	5	10%	
<b>IMAO</b>	Non	60	98%	43	90%	<b>0,44</b>
	Oui	0	0%	1	2%	
<b>Benzodiazépine</b>	Non	61	100%	47	98%	<b>0,002</b>
	Oui	11	18%	22	46%	
	Non	50	82%	26	54%	

Les résultats montrent que les traitements associés à un risque plus important de tremblements, sont : le Lithium ( $p < 0,002$ ), les Benzodiazépines ( $p < 0,002$ ), les ISRS ( $p < 0,008$ ), et l'Abilify ( $p < 0,011$ ).

Avec un traitement par lithium on remarque que 60% ( $n=31/52$ ) des patients tremblent contre 40% ( $n=21/52$ ) qui ne tremblent pas.

Avec la forme à libération immédiate on remarque que 2/3 ( $n=10/15$ ) des patients présentent des tremblements contre 1/3 ( $n=5/15$ ) qui n'en présentent pas.

Avec la forme à libération prolongée on remarque que 57% ( $n=21/37$ ) des patients tremblent, contre 43% ( $n=16/37$ ) qui ne tremblent pas.

La forme Li (Libération Immédiate) paraît plus associée au risque de tremblements que la forme LP (Libération Immédiate).

Avec un traitement par Benzodiazépine, les résultats montrent que 67% ( $n=22/33$ ) des patients tremblent, contre 33% ( $n=11/33$ ) qui ne tremblent pas.

Avec un traitement par ISRS, les résultats montrent que 72% ( $n=13/18$ ) des patients tremblent, contre 28% ( $n=5/18$ ) qui ne tremblent pas.

Avec un traitement par Abilify, les résultats montrent que 77% ( $n=10/13$ ) des patients tremblent contre 23% ( $n=3/13$ ) qui ne tremblent pas.

L'inverse est également vrai, les patients ne prenant pas de traitement par Lithium, Benzodiazépines, ISRS, ou Abilify ont moins de risque de trembler.

Les résultats concernant la Dépakine ne sont pas significatifs, et de plus, nous retrouvons une trop faible proportion de patients prenant de la Dépakine pour conclure. Cependant les patients ne prenant pas de Dépakine sont légèrement moins sujets aux tremblements.

- Facteurs associés aux tremblements chez la population de patients prenant du lithium (n=52).

Tableau 3.1. Comparaison des mesures des tremblements induits par le Lithium. Résultats exprimés en médiane et nombre des patients prenant du Lithium (n=52).

<b>LITHIUM N=52</b>						
		<b>PRISE-M=0</b>		<b>PRISE-M = 1 ou 2</b>		
		<b>Pas de Tremblements N=21</b>		<b>de Tremblements N=31</b>		
		<b>Médiane</b>	<b>Nombr e</b>	<b>Médian e</b>	<b>Nombr e</b>	<b>p</b>
<b><u>PRISM Totale</u></b>		10	21	20	31	<b>&lt;0,05</b>
<b><u>Mesures objectives tremblement</u></b>						
<b>1. Spirales et Lignes</b>						
<b>Main Dominante</b>	Spirale grande	0	19	0	31	1
	Spirale petite	0	19	0	29	0,74
	Ligne grande	0	21	0	31	1
	Ligne moyenne	0	20	0	30	0,41
	Ligne petite	0	20	0	30	1
<b>Main Non Dominante</b>	Spirale grande	0	21	0	31	0,71
	Spirale petite	1	18	1	23	0,1
	Ligne grande	0	21	0	31	1
	Ligne moyenne	0	20	0	26	0,78
	<b>Ligne petite</b>	0	18	1	24	<b>0,006</b>
<b>2. Extradural Scale</b>						
<b>SEP tremblement</b>		0	10	1	19	0,1
<b>SEP total</b>		0	10	1	18	0,3

Les patients qui présentent des tremblements induit par le lithium, cotent plus d'effets secondaires à l'auto-questionnaire PRISE-M totale que ceux qui ne tremblent pas ( $p < 0,05$ ).

Les patients qui tremblent sous Lithium se plaignent de plus d'effets secondaires que ceux qui ne tremblent pas.

Le test objectif le plus discriminant de l'évaluation des tremblements induit par le lithium semble être « la ligne main non dominante petite » avec une sévérité en moyenne de 1 pour 24/31 patients qui tremblent et de 0 pour 18/21 patients qui ne tremblent pas ( $p < 0,05$ ).

Les résultats concernant la SEP ne sont pas significatifs.

Tableau 3.2. Facteurs cliniques associés aux tremblements induits par le Lithium. Résultats exprimés en nombre et en pourcentage de l'effectif des patients prenant du Lithium (n=52).

<b>LITHIUM N=52</b>						
		<b>Pas de Tremblements N=21</b>		<b>Tremblements N=31</b>		
		Nombre	%	Nombre	%	p
<b><u>1. Antécédents</u></b>						
<b>Tremblements</b>	oui	0		1		1
<b>Essentiels</b>						
<b>Familiaux</b>	non	18		21		
<b>Prise vie :</b>	oui	19	90,5%	29	93,50%	0,68
<b>Neuroleptique, Antidépresseur Tricyclique, Dépakine</b>	non	2	9,5%	2	6,50%	
<b>Maladie Parkinson</b>		Na	Na	Na	Na	Na
<b><u>2. Toxiques</u></b>						
<b>OH</b>	oui	1	5%	6	19%	0,22
	non	19	95%	25	81%	
<b>Tabac</b>	oui	8	38%	16	52%	0,34
	non	13	62%	15	48%	
<b>Café</b>	oui	14	87,50%	18	82%	0,82
	non	2	12,50%	4	18%	
<b>Autres toxiques</b>	oui	2	9,50%	1	3%	0,69
	non	19	90,50%	26	84%	
<b>Cannabis</b>		1	5%	2	6,50%	

Il n'y a pas de résultat significatif concernant les facteurs cliniques associés aux tremblements induits par le lithium.

Parmi les résultats non significatifs à souligner :

Nous remarquons une tendance à plus de consommation d'alcool et de tabac chez les patients qui ont des tremblements induits par le lithium.

Tableau 3.3. Traitements associés aux tremblements induits par le Lithium. Résultats exprimés en nombre et en pourcent de l'effectif des patients prenant du Lithium (n=52).

<b>LITHIUM N=52</b>						
		<b>Pas de Tremblements N=21</b>		<b>Tremblements N=31</b>		
		Nombre	%	Nombre	%	
						p
<b><u>3. Traitements</u></b>						
<b>Li</b>		5	24%	10	32%	0,5
<b>LP</b>		16	76%	21	68%	
<b>Depakote</b>	Oui	0	0%	2	6,50%	0,5
	Non	21	100%	29	93,50%	
<b>Depamide</b>	Oui	0	0%	1	3%	1
	Non	21	100%	30	97%	
<b>Lamictal</b>	Oui	5	24%	6	20%	0,74
	Non	16	76%	25	80%	
<b>Tegretol</b>	Oui	3	14%	1	3%	0,29
	Non	18	86%	30	97%	
<b>Epitomax</b>	Oui	0	0%	0	0%	Na
	Non	21	100%	31	100%	
<b>Zyprexa</b>	Oui	1	5%	1	3%	1
	Non	20	95%	30	97%	
<b>Xeroquel</b>	Oui	1	5%	4	13%	0,64
	Non	20	95%	27	87%	
<b>Abilify</b>	Oui	1	5%	5	16%	0,38
	Non	20	95%	26	84%	
<b>Risperdal</b>	Oui	0	0%	1	3%	1
	Non	21	100%	30	97%	
<b>Solian</b>	Oui	1	5%	0	0%	0,4
	Non	20	95%	31	100%	
<b>Clozapine</b>	Oui	0	0%	1	3%	1
	Non	21	100%	30	97%	
<b>NL typique</b>	Oui	1	5%	1	3%	1
	Non	20	95%	30	97%	
<b>Tricycliques</b>	Oui	0	0%	1	3%	1
	Non	21	100%	30	97%	
<b>ISRS</b>	Oui	0	0%	6	20%	0,07
	Non	21	100%	25	80%	
<b>IRSNA</b>	Oui	0	0%	3	10%	0,26
	Non	21	100%	28	90%	
<b>IMAO</b>	Oui	0	0%	1	3%	1
	Non	21	100%	30	97%	
<b>Benzo</b>	Oui	3	14%	12	46%	0,056
	Non	18	86%	19	54%	

Concernant les facteurs associés aux tremblements induits par le Lithium, une tendance est observée pour: les benzodiazépines principalement ( $p=0,056$ ), et les ISRS ( $p=0,07$ ), l'alcool ( $p=0,22$ ) et le tabac ( $P=0,34$ ).



Tableau 3.4. Facteurs biologiques associés aux tremblements induits par le Lithium. Résultats exprimés en médiane.

<b>LITHIUM</b>			
	<b>Pas de tremblements</b>	<b>de Tremblements</b>	
<b>Bilan biologique</b>	Médiane	Médiane	p
<b>Lithiémie plasmatique</b>	0,73	0,77	0,22
<b>Lithiémie globulaire</b>	0,26	0,24	0,84
<b>Acide Valproïque</b>			
<b>Lamotriginémie</b>	5,5	4,2	0,46
<b>Carbamazépinémie</b>	Na	Na	Na
<b>Tégrétolémie</b>	Na	Na	Na
<b>Vit B6</b>	99	84	0,11
<b>DFG (CKD-EPI)</b>	105,1	101,7	0,33
<b>TSH</b>	2,56	2,67	0,44
<b>Calcémie corrigée</b>	2	0,7	0,87
<b>Glycémie</b>	303,7	306,8	0,7
<b>CRP</b>	2,24	2,21	0,71
<b>Transferrine</b>	2,52	2,66	0,3
<b>Coefficient saturation transferrine</b>	0,24	0,3	0,12
<b>Ferritine</b>	86,6	66,2	0,42
<b>Acide Urique</b>	4,5	4,45	0,43

Les résultats concernant la vitamine B6 ne sont pas significatifs mais suggère une possible différence. Nous remarquons que le taux de vitamine B6 a une tendance à être plus faible chez les patients qui tremblent sous Lithium à 84nmol/L par rapport aux patients qui ne tremblent pas sous Lithium à 99nmol/L, même si le taux reste dans les normes ( $p=0,11$ ).

On remarque également une tendance à l'hypocalcémie et la baisse de la Ferritine chez les patients qui tremblent avec du Lithium.

## 7.5. DISCUSSION

### - Caractéristiques de la population :

La population étudiée est composée de 109 patients présentant un trouble bipolaire. La population est composée de 73% de femmes (n=79/109) et de 27% d'hommes (n=30/109). L'âge moyen est de 38 ans (écart type de 17 à 74 ans).

Selon l'outil PRISE-M, 44% des patients tremblent et 56% ne tremblent pas.

Le Lithium est le traitement thymorégulateur le plus prescrit avec 48% (n=52/109) des patients qui prennent du Lithium, dont 34% (n=37/109) de LP, et 14% (n=15/109) de Li.

Les Lithiémies plasmatiques et globulaires sont dans les fourchettes thérapeutiques (en moyenne 0,75mmol/L pour la lithiémie plasmatique, et 0,26mmol/L pour la lithiémie globulaire).

### - Mesure Tremblements :

L'outil subjectif « PRISE-M » semble être un outil spécifique pour déceler les tremblements car il se base sur le ressenti du patient, et discrimine les mêmes patients que les tests d'évaluations objectives.

L'outil objectif qui nous paraît être le plus sensible pour déceler la présence de tremblements aigus induits par le lithium est l'outil « ligne petite de la main non dominante ». Ce qui pourrait correspondre aux tremblements de la motricité fine induits par le lithium, donc aux tremblements physiologiques exagérés induits la première année après la mise en place du Lithium.

La SEP est une échelle spécifique du syndrome extrapyramidal. Le syndrome extrapyramidal peut se retrouver dans différentes pathologies neurologiques dont la maladie de Parkinson.

Cependant, on remarque que la cotation de la SEP totale pour les patients qui tremblent avec le lithium est de un point, ce qui équivaut au point de la présence de tremblements.

Les tremblements extrapyramidaux induits par le Lithium ne sont pas accompagnés d'autres symptômes extrapyramidaux, ils semblent être isolés et dissociés du reste du syndrome.

Ce qui pourrait correspondre aux tremblements plus tardifs qui apparaissent après un traitement chronique par Lithium.

Il s'intégrerait alors dans les troubles extrapyramidaux non parkinsoniens, ce qui serait concordant avec l'inefficacité des traitements antiparkinsoniens dans cette indication. (139)

Cet effet indésirable pourrait s'expliquer par le blocage sélectif des récepteurs de la dopamine induit par le Lithium.(140)

Une autre hypothèse serait que le lithium entraîne une accumulation du fer dans les noyaux gris centraux par un mécanisme de stress oxydatif.

Et que ce stress pourrait être à l'origine d'une dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques.(141)

D'autant plus si les mécanismes de régulation antioxydants sont déjà limités dans l'organisme, car chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant selon ses habitudes alimentaires, son mode de vie (toxiques), ses caractéristiques génétiques ou l'environnement dans lequel il vit. (142)

- Dans la population totale de l'étude :

Les patients qui tremblent se plaignent, de façon générale, de plus d'effets secondaires que ceux qui ne tremblent pas.

Parmi les facteurs cliniques susceptibles de faire trembler, l'antécédent de prise dans la vie de Neuroleptique, Antidépresseur Tricyclique, ou Dépakote est associé à un risque plus important de tremblement.

Les traitements associés à un risque plus important de tremblements, sont : le Lithium ( $p < 0,002$ ), les Benzodiazépines ( $p < 0,002$ ), les ISRS ( $p < 0,008$ ), et l'Abilify ( $p < 0,011$ ).

Il est important de noter que la prise de benzodiazépines et antidépresseurs est associée à un risque très important de tremblement (avec 70% de patients qui tremblent contre 30% qui ne tremblent pas).

L'Abilify est associé à un risque de tremblement très important avec 80% de patients qui tremblent avec ce traitement. Ce risque est peut être un peu majoré du fait de l'effet secondaire à type d'akathisie de l'Abilify.(143)

La Dépakine n'est pas significativement associé à un risque plus important de tremblement dans l'étude, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que peu de patients ont un traitement par Dépakine.

Même si ces résultats ne sont pas significatifs :

Nous ne remarquons pas de différences de dosage des lithiémies plasmatiques et globulaires, entre les patients qui tremblent et ceux qui ne tremblent pas, ni de différence de dosage de la Vitamine B6.

Nous remarquons une tendance à la baisse de la ferritine chez les patients qui tremblent même si le résultat reste dans les normes.

- Chez les patients prenant du Lithium

Les patients qui tremblent sous Lithium comptent environ deux tiers des patients qui prennent du Lithium.

Les tremblements sont souvent accompagnés d'autres effets secondaires.

Concernant les facteurs associés aux tremblements induits par le Lithium, une tendance est observée pour: les benzodiazépines principalement ( $p=0,056$ ), les ISRS ( $p=0,07$ ), l'alcool ( $p=0,22$ ) et le tabac ( $P=0,34$ ).

Même si ces résultats ne sont pas significatifs, on remarque une tendance à la baisse de la vitamine B6, à l'hypocalcémie, et la baisse de la Ferritine chez les patients qui tremblent avec du Lithium.

- Résultats concernant le dosage de la vitamine B6

Les résultats concernant la vitamine B6 ne sont pas significatifs, cependant nous remarquons que le taux de vitamine B6 a une tendance à être plus faible chez les patients qui tremblent sous Lithium à 84nmol/L par rapport aux patients qui ne tremblent pas sous Lithium à 99nmol/L, même si le taux reste dans les normes ( $p=0,11$ ).

Si les résultats ne confirment donc pas notre hypothèse qu'un taux plasmatique bas de vitamine B6 est responsable du tremblement sous lithium, ils suggèrent malgré tout que c'est une piste à explorer.

En effet, sur la base d'une différence de moyenne de 15 nmom/L (ce que nous avons observé) avec un écart type commun à la mesure de la vitamine B6 de 31 nmol/L (ce que nous avons observé chez les patients sous lithium), un calcul du nombre de sujet nécessaire pour obtenir une puissance à 80% et une différence significative en test bilatéral à  $p < 0,05$  indique qu'il faut inclure 68 sujets par groupe, ce qui démontre que notre étude est insuffisamment puissante pour décrire une telle différence pour les patients recevant du lithium.

Il faudrait donc inclure minimum 300 patients du centre expert pour avoir une différence significative.

On remarque également une tendance à l'hypocalcémie et la baisse de la Ferritine chez les patients prenant du Lithium.

- Hypothèses du mécanisme physiopathologique de l'efficacité de la vitamine B6 :

La première hypothèse de baisse de la vitamine B6 serait un défaut apport, hors cette hypothèse est peu probable du fait que le Lithium est plutôt orexigène.

La population de l'étude est essentiellement une population de femmes qui sont susceptibles de prendre la pillule oestroprogestative qui est une des possibles cause de diminution de la vitamine B6.

Un autre mécanisme pourrait être un défaut d'absorption au niveau du tube digestif en sachant que le lithium est responsable de diarrhées.

La vitamine B6 va ensuite dans le foie où elle sera transformée en différentes formes actives, probablement dans les mitochondries. (144)

Nous remarquons que les patients qui présentent des tremblements induits par le lithium ont tendance à consommer plus d'alcool, ce qui pourrait expliquer la perte de vitamine B6.

Une autre des causes possibles de tremblements et effets secondaires serait que les métaboliseurs ultra-rapides pourraient être plus sujets aux effets indésirables du traitement que les bon métaboliseurs, car ceux-ci pourraient atteindre des doses toxiques de lithium plus rapidement.(145)

Un grand nombre de preuves indique que l'altération des mitochondries est un facteur clé dans les différentes maladies liées au stress oxydatif. Les mitochondries endommagées produisent une quantité plus élevée d'espèces réactives de l'oxygène (augmentation du stress oxydatif) et moins d'ATP (énergie cellulaire) que les mitochondries non altérées.(146)

Les Mitochondries servent à réguler l'énergie dans le corps humain et sont des organites indispensables à la vie et à la mort des cellules eucaryotes. Outre leur rôle dans la production d'énergie, elles sont impliquées dans de nombreux processus comme le métabolisme des acides aminés et des lipides, l'homéostasie calcique et l'assemblage des noyaux fer et soufre qui sont des cofacteurs essentiels pour de nombreuses enzymes.(147)

Il est aussi suggéré qu'elles ont un rôle dans le bon fonctionnement et la stabilité des synapses et influx nerveux dans le cerveau.

Une dégénérescence des mitochondries serait possible en cas de stress oxydatif, et pourrait être impliqué à long terme dans les pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, ou Alzheimer.(148)

Chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire, le nombre d'épisodes de manie chez des bipolaires euthymiques apparaît corrélé au taux d'oxyde nitrique (NO), et l'épisode initial de manie est associé à un déséquilibre de la balance entre stress oxydatif et défense antioxydante.

Le lithium serait peut-être capable de faciliter la défense face à un tel stress. (149)

Il a été émis l'hypothèse que les composés de Vitamine B6 peuvent fonctionner comme antioxydants et ainsi offrir une protection contre le stress oxydatif, et que certains des effets protecteurs de Vitamine B6 peuvent se produire via une modification de la fonction mitochondriale. (150)

- Ouvertures :

Le stress oxydant paraît impliqué dans un grand nombre de maladies psychiatriques, neurodéveloppementales, et neurodégénératives.

C'est un concept complexe et en pleine évolution. Il s'agit d'un mécanisme et non d'une maladie.

En pratique les mécanismes inflammatoires servent souvent d'évènement déclenchant au stress oxydatif.

On peut mesurer sinon le stress du moins ses conséquences. On peut mesurer les défenses.

Il est possible de limiter les risques en agissant par voie pharmacologique et/ou nutritionnelle en prenant des antioxydants. (151)

Plus s'intéresser au mécanisme du stress oxydatif et aux mitochondries pourrait être utile, d'autant plus que les mitochondries possèdent de multiples copies de notre génome et que l'ADN mitochondrial est celui qui mute le plus vite en fonction de notre environnement. (149)



## 8. CONCLUSION

Le trouble bipolaire est un trouble de l'humeur défini par la survenue d'épisodes thymiques caractérisés entrecoupé de périodes de rémission.

Le principal risque du trouble bipolaire est le décès par suicide, ou par aggravation de pathologies sous-jacentes (notamment cardiovasculaires).

Le lithium est le traitement de première intention pour prévenir le risque de rechute de l'humeur (apparition d'un nouvel épisode thymique), et limiter le risque suicidaire.

Chez un certain nombre de patient, le lithium est responsable d'effets secondaires invalidants responsables d'un arrêt du traitement.

Parmi les effets secondaires les plus fréquemment responsables d'arrêt du lithium, on retrouve les tremblements, car ils sont la cause d'une gêne sociale pour les patients.

L'enjeu de limiter les effets secondaires est important car il permet de limiter les risques et d'améliorer la qualité de vie des patients.

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

Le mécanisme oxydatif serait impliqué dans l'apparition des effets secondaires induits par le lithium, mais également dans l'évolution du trouble bipolaire, et aussi dans un grand nombre de pathologies psychiatriques et neurodégénératives.

L'hypothèse de correction d'une carence en vitamine B6 n'est pas écartée, et reste possible.

Cette carence proviendrait probablement d'un déséquilibre des défenses antioxydantes de l'organisme contre le stress oxydatif.

Un grand nombre de preuves indique que l'altération des mitochondries est un facteur clé dans les différentes maladies liées au stress oxydatif.

Plus s'intéresser au mécanisme du stress oxydatif et aux mitochondries pourrait être utile, d'autant plus que les mitochondries possèdent de multiples copies de notre génome et que l'ADN mitochondrial est celui qui mute le plus vite en fonction de notre environnement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. . Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5<sup>ème</sup> ed. . Washington:American Psychiatric Association;2013.
2. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires)
3. Scott J, Leboyer M. . Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *L'Encéphale*. déc 2011;37:5173-5175.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mars 2018;20(2):97-170.
5. Belzeaux R, Correard N, Boyer L, et al. . Depressive residual symptoms are associated with lower adherence to medication in bipolar patients without substance use disorder: Results from the FACE-BD cohort. *J Affect Disord*. déc 2013;151(3):1009-1015.
6. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol*. 1 déc 2005;4(12):866-876.
7. Dias Alves M, Varin L, Fiori LM, et al. Efficacy of Vitamin B6 in Lithium-Associated Tremor: A Case Series. *J Clin Psychopharmacol*. avr 2017;37(2): 267-269.
8. Bourgeois ML, Gay C. *Les Troubles Bipolaires*. Paris:Lavoisier;2014.
9. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. . New York Oxford:: Oxford University Press ed;1990;
10. Kraepelin E. . *Cent ans de psychiatrie, suivi de : la folie maniaco dépressive 1899*. . Bordeaux:Mollat;1997.
11. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1985. 1995;146(1):5-16.
12. Perris C. . *A study of bipolar and unipolar recurrent depressive psychosis*. . Acta Psychiatrica Scandinavica. 1966.
13. Winokur G, Coryelle W, Endicott J, et al. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). . *Am J Psychiatry*. 1993;
14. Kessler RC. . Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States: Results From the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1 janv 1994;51(1):8.

15. Regier DA, Kaelber CT. The epidemiologic catchment area (ECA) program studying the prevalence and incidence of psychopathology. New York:Wiley-Liss;1995;
16. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. déc 2009;167(10):793-795.
17. Fiche Mémo. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* [Internet]. déc 2016 [cité 18 oct 2019];174(10):862-870. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003448716301512>
18. C Gay. L'Encéphale, 2008 - [encephale.com](http://encephale.com). J Homepage [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com) locateencep. 2008;
19. Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, et al. A. . Suicide in 406 Mood-Disorder Patients With and Without Long-Term Medication: A 40 to 44 Years' Follow-Up. *Arch Suicide Res*. juill 2005;9(3):279-300.
20. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-Based Health Policy---Lessons from the Global Burden of Disease Study. . *Science*. 1 nov 1996;274(5288):740-743.
21. Geoffroy PA, Etain B, Scott J, et al. Reconsideration of bipolar disorder as a developmental disorder: Importance of the time of onset. *J Physiol-Paris*. sept 2013;107(4):278-285.
22. Geddes JR, Miklowitz DJ. . Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*. mai 2013;381(9878):1672-1682.
23. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). American Psychiatric Association; 2002.
24. Pfennig A, Bschor T, Falkai P, et al. . The Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2 août 2013;
25. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. . Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. déc 2015;49(12):1087-1206.
26. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, et al. . Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord*. 20 déc 2014;2.
27. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *The Lancet*. 30 janv 2010;375(9712):385-95.
28. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al. . Lithium in the Prevention of Suicidal Behavior and All-Cause Mortality in Patients With Mood Disorders: A Systematic Review of Randomized Trials. *Am J Psychiatry*. 1 oct 2005;162(10):1805-1819.

29. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, et al. Recommandations Formalisées d'Experts de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : mise à jour 2014. . L'Encéphale. Fev 2015;41(1):93-102.
30. Ngô TL, Provencher MD, Goulet J, et al. Guide de pratique pour le diagnostic et le traitement du trouble bipolaire [Internet]. 2015. Disponible sur: . Disponibilité sur Internet : <<https://tccmontreal.files.wordpress.com/2015/10/guidedepratiquemaboct2015.pdf>>
31. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. Br J Psychiatry. mars 2009;194(3):260-265.
32. Miziou S, Tsitsipa E, Moysidou S, et al. Psychosocial treatment and interventions for bipolar disorder: a systematic review. Ann Gen Psychiatry. déc 2015;14(1):19.
33. Shorter E. The history of lithium therapy. Bipolar Disord. juin 2009;11 Suppl 2:4-9.
34. Licht RW. . Lithium: Still a Major Option in the Management of Bipolar Disorder. CNS Neurosci Ther. mars 2012;18(3):219-226.
35. Blanco C, Laje G, Olfson M, et al. . Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. Am J Psychiatry. juin 2002;159(6):1005-1010.
36. Moncrieff J. Lithium: evidence reconsidered. Br J Psychiatry. août 1997; 171:113-119.
37. Young AH, Hammond JM. . Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? Br J Psychiatry. déc 2007;191:474-476:474-6.
38. Deshauer D, Fergusson D, Duffy A, et al. . Re-evaluation of randomized control trials of lithium monotherapy: a cohort effect. Bipolar Disord. août 2005;7(4):382-387.
39. Jefferson JW. . Old versus new medications: how much should be taught? Acad Psychiatry. juin 2005;29(2):162-166.
40. Curran G, Ravindran A. Lithium for bipolar disorder: a review of the recent literature. Expert Rev Neurother. sept 2014;14(9):1079-98.
41. Kleindienst N, Greil W. . Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. . Neuropsychobiology. 2000;42(Suppl 1):2-10.
42. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry. 2003;64(Suppl 5):44-52.

43. Grof P. Responders to long-term lithium treatment. *Lithium Neuropsychiatry*. 23 mai 2013;
44. Malhi GS, Tanious M, Das P, et al. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 1 mars 2012;46(3):192-211.
45. Won E, Kim YK. . An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 11 déc 2017;18(12).
46. American Psychiatric Association.
47. VIDAL - TERALITHE LP 400 mg cp séc LP - Synthèse [Internet]. Disponible sur: . [https://www.vidal.fr/Medicament/teralithe\\_lp-16102.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/teralithe_lp-16102.htm)
48. Ng F, Mammen OK, Wilting I, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. sept 2009;11(6):559-595.
49. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care*. . Leicester:British Psychological Society;2006; (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance).
50. Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G, et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *J Affect Disord*. juin 2009;115(3):466-470.
51. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. déc 2016;4(1):27.
52. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lithium>
53. McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. . *The Lancet*. Fev 2012;379(9817):721-728.
54. Koukopoulos A, Reginaldi D, Tondo L, et al. Course sequences in bipolar disorder: Depressions preceding or following manias or hypomanias. *J Affect Disord*. oct 2013;151(1):105-110.
55. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 1 août 2017;217:266-280.
56. Tondo L, Alda M, Bauer M, et al. Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *Int J Bipolar Disord*. 22 juill 2019;7.
57. Post RM. Acquired lithium resistance revisited: discontinuation-induced refractoriness versus tolerance. *J Affect Disord*. sept 2012;140(1):6-13.

58. Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, et al. Does the « Silver Bullet » Lose its Shine Over the Time? Assessment of Loss of Lithium Response in a Preliminary Sample of Bipolar Disorder Outpatients. *Clin Pr Epidemiol Ment Health*. 2016;12:142-157.
59. Tondo L L, Baldessarini RJ, Hennen J. Lithium and Suicide Risk in Bipolar Disorder. *CNS Spectr*. 2000;5(S1):6-11.
60. Baldessarini RJ, Tondo L. Effects of Treatment Discontinuation in Clinical Psychopharmacology. *Psychother Psychosom*. 2019;88(2):65-70.
61. Öhlund L, Ott M, Oja S, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. déc 2018;18(1):37.
62. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord*. 1998;13(S3):2-23.
63. Calne DB, Klawans HL. Pathophysiology and pharmacotherapy of tremor. *Pharmacol Ther Part C Clin Pharmacol Ther*. 1 janv 1977;2(1):113-123.
64. Baek JH, Kinrys G, Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand*. ;129(1)/17-23.
65. Neiman J, Lang AE, Fornazzari L, et al. Movement disorders in alcoholism: A review. *Neurology*. 1 mai 1990;40(5):741-741.
66. Lin CY, Yeh CH, Chang TT, et al. Smoking, Dopamine Transporter, and Hand Tremor. *Clin Nucl Med*. janv 2012;37(1):35.
67. Louis ED. Kinetic tremor: Differences between smokers and non-smokers. *NeuroToxicology*. 1 mai 2007;28(3):569-575.
68. Koller W, Cone S, Herbster G. Caffeine and tremor. *Neurology*. 1 janv 1987;37(1):169-169.
69. Lithium tremor and caffeine intake: two cases of drinking less and shaking more. - Abstract - Europe PMC.
70. Mostile G, Jankovic J. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord*. 2010;25(14):2274-2284.
71. Le Strat Y. Trouble bipolaire et comorbidités addictives. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. oct 2010;168(8):584-587.
72. Peripheral Mechanical Loading and the Mechanism of the Tremor of Chronic Alcoholism | JAMA Neurology | JAMA Network.
73. Anouti A, Koller WC. Tremor disorders. Diagnosis and management. *West J Med*. mai 1995;162(6):510-513.
74. Tremor in chronic alcoholism | Neurology.

75. Zilm DH. Propranolol Effect on Tremor in Alcoholic Withdrawal. *Ann Intern Med.* 8 janv 1975;83(2):234.
76. Changes in the Sensitivity of Dopamine Receptors in the Nucleus Accumbens and in the Striatum Induced by Chronic Ethanol Administration - Liljequist - 1978 - *Acta Pharmacologica et Toxicologica* - Wiley Online Library.
77. Sergent O, Griffon B, Cillard P, et al. Alcohol et stress oxydatif. *Pathol Biol.* 1 janv 2001;49(9):689-695.
78. Lithium treatment during alcoholic withdrawal - Sellers - 1976 - *Clinical Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library.
79. Daras M, Koppel BS, Atos-Radzion E. Cocaine-induced choreoathetoid movements ('crack dancing'). *Neurology.* 1 avr 1994;44(4):751-751.
80. Downey LA LA, Tysse B B, Ford TC TC, et al. AC. Psychomotor Tremor and Proprioceptive Control Problems in Current and Former Stimulant Drug Users: An Accelerometer Study of Heavy Users of Amphetamine, MDMA, and Other Recreational Stimulants. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;57(10):1330-1337.
81. Bauer LO. Resting Hand Tremor in Abstinent Cocaine-Dependent, Alcohol-Dependent, and Polydrug-Dependent Patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(7):1196-1201.
82. Cardoso FEC, Jankovic J. Cocaine-related movement disorders. *Mov Disord.* 1993;8(2):175-178.
83. Side Effects of Methylphenidate and Desipramine Alone and in Combination in Children - ScienceDirect.
84. Finger tremor and cigarette smoking. - Lippold - 1980 - *British Journal of Clinical Pharmacology* - Wiley Online Library.
85. Effects of cigarette smoking and oral nicotine on hand tremor - Shiffman - 1983 - *Clinical Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library.
86. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Cannabis in Movement Disorders. *Complement Med Res.* 1999;6(3):23-27.
87. Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM. Marijuana for parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 mai 1990;53(5):436-436.
88. Fox P, Bain PG, Glickman S, et al. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 13 avr 2004;62(7):1105-1109.
89. Shirlow MJ, Mathers CD. A Study of Caffeine Consumption and Symptoms: Indigestion, Palpitations, Tremor, Headache and Insomnia. *Int J Epidemiol.* 1 juin 1985;14(2):239-248.
90. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. - Abstract - Europe PMC.

91. Rapidly progressive parkinsonism in a self-reported user of Ecstasy and other drugs - O'Suilleabhain - 2003 - Movement Disorders - Wiley Online Library.
92. Kuniyoshi SM, Jankovic J. MDMA and Parkinsonism. 2009.
93. Gelenberg AJ, Jefferson JW. Lithium tremor. *J Clin Psychiatry*. juill 1995;56(7): 283-287.
94. Dunner DL. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 9: 76-81.
95. Bauer M, Gitlin M. . Adverse Effects of Lithium and Their Management. In: . *The Essential Guide to Lithium Treatment*. Cham:Springer International Publishing; 2002.
96. Marshall J. . Observations on essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 1962;25(2):122-125.
97. Tyrer P, Lee L, Trotter C. Physiological Characteristics of Tremor after Chronic Lithium Therapy. *Br J Psychiatry*. juill 1981;139(1):59-61.
98. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. déc 2016;4(1):27.
99. Novellino F, Cherubini A, Chiriaco C, et al. Brain iron deposition in essential tremor: A quantitative 3-tesla magnetic resonance imaging study: Iron Deposition in ET. *Mov Disord*. Fev 2013;28(2):196-200.
100. . Lithium Associated Side Effects and Neurotoxicity: Is Lithium Neurotoxicity Related to Iron Deposition? - ProQuest.
101. Desport JC, Couratier P. Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutr Clin Métabolisme*. déc 2002;16(4):253-259.
102. Faustino PR, Duarte GS, Chendo I, et al. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 1 févr 2020;77(2):192-198.
103. Clinical Measurement of Tremor - Bain - 1998 - Movement Disorders - Wiley Online Library.
104. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. *Acta Psychiatr Scand*. 1988;78(4):434-441.
105. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, et al. Treatment of patients with essential tremor. *Lancet Neurol*. févr 2011;10(2):148-161.
106. Kirk L, Baastrup PC, Schou M. Propranolol treatment of lithium induced tremor. . *The Lancet*. 10 nov 1973;302(7837):1086-1087.
107. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF. Comparison of metoprolol and propranolol in the treatment of lithium tremor. *Psychiatry Res*. févr 1984;11(2):163-164.



108. Schou M,, Vestergaard P. Use of propranolol during lithium treatment: An enquiry and a suggestion. *Pharmacopsychiatry*. 1987;
109. Beta blockade in lithium tremor. | *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: <https://jnnp.bmj.com/content/38/7/719.short>
110. Gaby NS, Lefkowitz DS, Israel JR. . Treatment of lithium tremor with metoprolol. *Am J Psychiatry*. mai 1983;140(5):593-595.
111. Kruse JM, Ereshefsky L, Scavone M. . Treatment of lithium-induced tremor with nadolol. *Clin Pharm*. juin 1984;3(3):299-301.
112. Davé M. Treatment of lithium induced tremor with atenolol. *Can J Psychiatry*. mars 1989;34(2):132-133.
113. Goumentouk AD, Hurwitz TA, Zis AP. Primidone in drug-induced tremor. *J Clin Psychopharmacol*. déc 1989;9(6):451.
114. Marks DM, Pae CU, Patkar AA. Potential role of pregabalin in the treatment of lithium-induced tremor: a case report. *Int J Neuropsychopharmacol*. sept 2008;11(6):879-881.
115. Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in Essential Tremor: Findings from Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trials. *Clin Neuropharmacol*. avr 2008;31(2):97.
116. Lieb J. Linoleic acid in the treatment of lithium toxicity and familial tremor. *Prostaglandins Med*. avr 1980;4(4):275-279.
117. Schou M. Linoleic acid in the treatment of lithium-induced tremor: a pilot trial with negative outcome. *Prostaglandins Med*. nov 1980;5(5):343-344.
118. Miodownik C, Witztum E, Lerner V. Lithium-Induced Tremor Treated with Vitamin B<sub>6</sub>: A Preliminary Case Series. *Int J Psychiatry*. mars 2002;32(1):103-108.
119. Pyridoxal 5 phosphate for neuroleptic-induced tardive dyskinesia - Adelufosi, AO - 2015 | *Cochrane Library*.
120. Rosenberg IH. . A History of the Isolation and Identification of Vitamin B6. . *ANM*. 2012;61(3):236-238.
121. Hellmann H, Mooney S. Vitamin B6: A Molecule for Human Health? . *Molecules*. janv 2010;15(1):442-459.
122. Contestabile R. Biomedical aspects of pyridoxal 5 -phosphate availability. *Front Biosci*. 2012;E4(3):897-913.
123. Bilski P, Li MY, Ehrenshaft M, et al. Vitamin B6 (Pyridoxine) and Its Derivatives Are Efficient Singlet Oxygen Quenchers and Potential Fungal Antioxidants. *Photochem Photobiol*. 2000;71(2):129-134.

124. Vanderschuren H, Boycheva S, Li KT, et al. Strategies for vitamin B6 biofortification of plants: a dual role as a micronutrient and a stress protectant. *Front Plant Sci.* 2013;4.
125. Merrill AH, Henderson JM. Diseases Associated with Defects in Vitamin B6 Metabolism or Utilization. *Annu Rev Nutr.* 1987;7(1):137-156.
126. Guilarte TR. . Effect of vitamin B-6 nutrition on the levels of dopamine, dopamine metabolites, dopa decarboxylase activity, tyrosine, and GABA in the developing rat corpus striatum. *Neurochem Res.* juin 1989;14(6):571-578.
127. Miodownik C, Meoded A, Libov I, et al. Pyridoxal plasma level in schizophrenic and schizoaffective patients with and without tardive dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* août 2008;31(4):197-203.
128. Bonke D, Nickel B. Improvement of fine motoric movement control by elevated dosages of vitamin B1, B6, and B12 in target shooting. *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 1989;30:198-204.
129. Lerner V, Miodownik C, Kapsan A, et al. Vitamin B6 in the Treatment of Tardive Dyskinesia: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Am J Psychiatry.* 1 sept 2001;158(9):1511-1514.
130. Lerner V, Miodownik C, Kapsan A, et al. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychiatry.* nov 2011;68(11):1648-1654.
131. Miodownik C, Cohen H, Kotler M, et al. Vitamin B6 add-on therapy in treatment of schizophrenic patients with psychotic symptoms and movement disorders]. . *Harefuah.* sept 2003;142(8-9):592-647.
132. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, et al. The Effect of Vitamin E Treatment on Tardive Dyskinesia and Blood Superoxide Dismutase: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol.* févr 2004;24(1):83.
133. Vitamine B6 & parkinson.
134. Cohen MG, Bendich A. Safety of pyridoxine—a review of human and animal studies. *Toxicol Lett.* 1986;34(2-3):129-139.
135. Sensory Neuropathy from Pyridoxine Abuse — A New Megavitamin Syndrome | NEJM.
136. Pyridoxine-induced sensory ataxic neuronopathy and neuropathy: revisited | SpringerLink.
137. VIDAL - BECILAN 250 mg cp séc - Interactions [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/becilan\\_250\\_mg\\_cp\\_sec-1933-interactions.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/becilan_250_mg_cp_sec-1933-interactions.htm)
138. Chouinard G, Margolese HC. Manual for the Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS). *Schizophr Res.* 5 juill 2005;76(2):247-265.

139. Pullinger S, Tyrer P. Acute Lithium-Induced Tremor. *Br J Psychiatry*. 1983;143(1):40-41.
140. Tyrer P, Alexander MS, Regan A, et al. An Extrapyrarnidal Syndrome after Lithium Therapy. *Br J Psychiatry*. 1980;136(2):191-194.
141. Lei P, Ayton S, Appukuttan AT, et al. Lithium suppression of tau induces brain iron accumulation and neurodegeneration. *Mol Psychiatry*. mars 2017;22(3): 396-406.
142. Leverve X. Stress oxydant et antioxydants ? *Cah Nutr Diététique*. 1 oct 2009; 44(5):219-224.
143. VIDAL - ABILIFY 10 mg cp - Synthèse [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/abilify-65696.htm>
144. Lui A, Lumeng L, Li TK. . Metabolism of vitamin B6 in rat liver mitochondria. *J Biol Chem*. 25 juin 1981;256(12):6041-6046.
145. Netgen. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le Lent. *Revue Médicale Suisse*.
146. Edeas M, Attaf D, Mailfert AS, et al. Maillard Reaction, mitochondria and oxidative stress: Potential role of antioxidants. *Pathol Biol*. 20 juin 2010;58(3):220-225.
147. Martinou JC. Dynamique mitochondriale : de la géométrie à la fonction des mitochondries. *Med Sci Paris*. 1 oct 2010;26(10):783-786.
148. Gautier CA, Corti O, Brice A. Mitochondrial dysfunctions in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1 mai 2014;170(5):339-343.
149. Krebs MO. . Génétique des troubles bipolaires et environnement. *L'Encéphale*. juin 2008;34:123-126.
150. Kannan K, Jain SK. Effect of vitamin B6 on oxygen radicals, mitochondrial membrane potential, and lipid peroxidation in H2O2-treated U937 monocytes. *Free Radic Biol Med*. 15 févr 2004;36(4):423-428.
151. Mercan D. Le Stress Oxydatif.

**PRISE-M**

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

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

FIGURE 1. CLINICAL RATING SCALE FOR TREMOR (TRS) (Continued)

R / L (circle one)

Dominant Hand

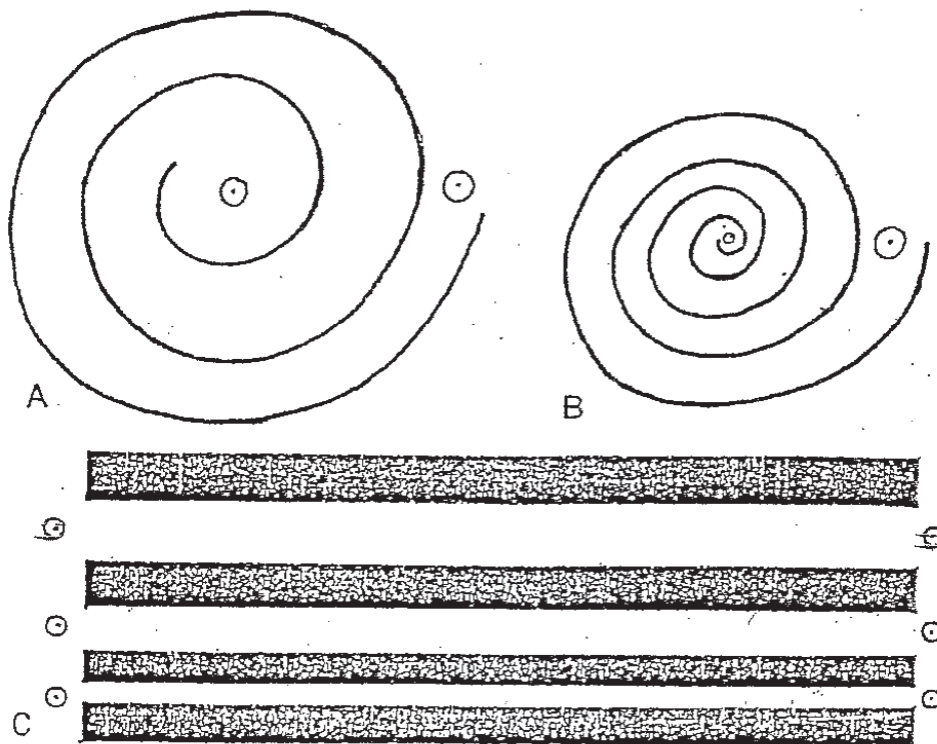
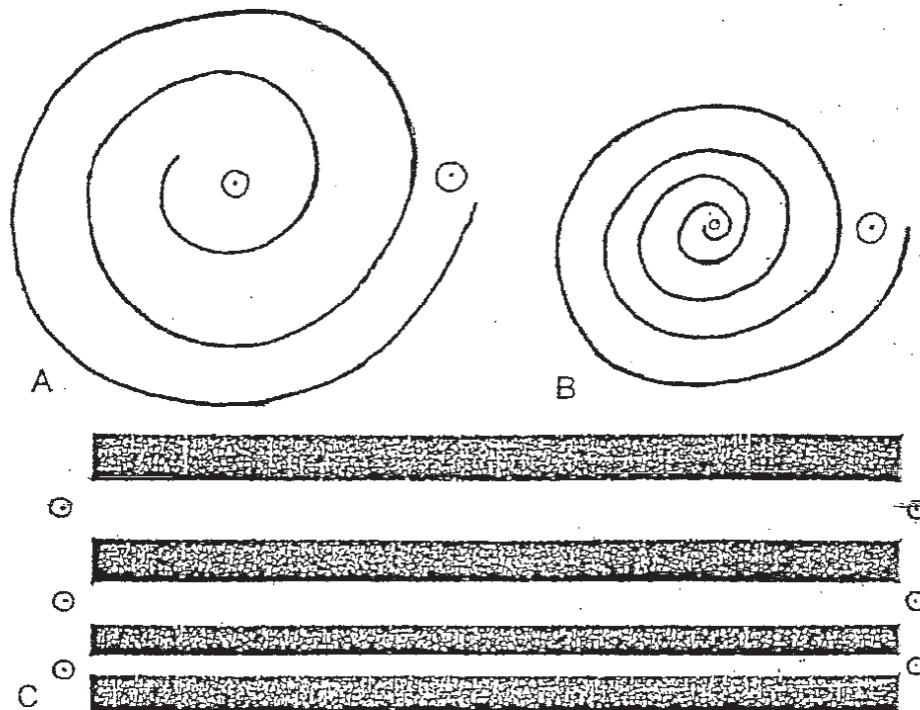


FIGURE 1. CLINICAL RATING SCALE FOR TREMOR (TRS) (Continued)

R / L (circle one)

Nondominant Hand



# ÉCHELLE D'EFFETS SECONDAIRES EXTRA-PYRAMIDAUX DE SIMPSON ET ANGUS

Traduction française: M. LEJOYEUX et al.

NOM

PRÉNOM

SEXE  AGE

EXAMINATEUR

## 1 - Démarche

Le patient est examiné pendant qu'il marche dans la salle d'examen. Sa démarche, le ballant de ses bras, sa posture générale permettent de coter cet item:

- 0 Normal.
- 1 Diminution du ballant des bras à la marche.
- 2 Diminution importante du ballant des bras avec évidente rigidité des bras.
- 3 Démarche raide, les bras maintenus de manière rigide devant l'abdomen.
- 4 Démarche voûtée, traîne les pieds. Progrès par propulsion et rétropropulsion.

## 2 - Chute des bras

Le patient et l'examinateur lèvent tous les deux les bras jusqu'à la hauteur des épaules et les laissent tomber sur leurs côtés. Chez le sujet normal un claquement net est entendu quand les bras frappent les côtes. Chez les patients présentant un syndrome parkinsonien très sévère, les bras retombent très doucement.

- 0 Normal. Chute libre avec fort claquement et rebond.
- 1 Chute légèrement ralentie avec contact moins audible et petit rebond.
- 2 Chute ralentie. Pas de rebond.
- 3 Chute très ralentie. Pas de claquement du tout.
- 4 Les bras tombent comme contre une résistance. Comme à travers de la colle.

## 3 - Mouvements passifs de l'épaule

Les coudes sont maintenus fléchis à angle droit et les bras sont pris l'un après l'autre par l'examinateur. Ce dernier attrape une main du patient et serre avec son autre main le coude du patient. Le bras du sujet est poussé et tiré pendant que l'humérus subit un mouvement de rotation externe. Le degré de rigidité, du normal à l'extrême rigidité, est quantifié ainsi:

- 0 Normal.
- 1 Rigidité et résistance légères.
- 2 Résistance et rigidité moyennes.
- 3 Rigidité importante. Mouvements passifs difficiles.
- 4 Résistance et rigidité extrêmes avec une épaule presque gelée.

## 4 - Rigidité

Les deux articulations du coude sont maintenues l'une après l'autre à angle droit puis étendues et fléchies d'une manière passive. Le biceps du patient est alors observé et palpé en même temps. La résistance à cette manœuvre est cotée (la présence d'une roue dentée est notée indépendamment). Le score de 0 à 4 est déterminé comme pour le test du mouvement passif de l'épaule.

## 5 - Maintien des attitudes ou rigidité du poignet

Le poignet est tenu d'une main et les doigts sont tenus par l'autre main de l'examinateur. Le poignet est mobilisé en flexion, en extension, en déplacement radial et cubital. La résistance à ces mouvements est cotée comme pour les items 3 et 4.

**6 - Mouvement pendulaire de la jambe**

Le patient s'assoit sur une table avec les jambes pendantes et bougeant librement. La cheville est attrapée par l'examineur et élevée jusqu'à ce que le genou soit partiellement étendu. On laisse ensuite la jambe tomber. La résistance à la chute et l'absence de ballant sont à la base de la cotation de cet item.

- 0 La jambe balance librement.
- 1 Légère diminution du ballant des jambes.
- 2 Résistance au ballant moyenne.
- 3 Résistance et limitation du ballant importantes.
- 4 Absence complète de ballant.

**7 - Chute de la tête**

Le patient s'allonge sur une table d'examen bien rembourrée et l'examineur soulève la tête du patient avec sa main. La main est ensuite relâchée et on laisse la tête retomber. Chez le sujet normal, la tête tombera sur la table. Le mouvement est retardé en cas de syndrome extra-pyramidal et il est absent en cas de parkinsonisme extrême : les muscles du cou sont rigides et la tête n'atteint pas la table d'examen. Coter comme suit :

- 0 La tête tombe complètement avec un bruit distinct quand elle touche la table.
- 1 Léger ralentissement dans la chute de la tête, surtout observé par l'absence de claquement quand la tête touche la table.
- 2 Ralentissement modéré de la chute, presque visible à l'œil nu.
- 3 La tête tombe avec résistance et lentement.
- 4 La tête n'atteint pas la table d'examen.

**8 - Percussion de la glabelle (réflexe naso-palpébral)**

On demande au sujet d'ouvrir grand les yeux et de ne pas cligner des yeux. La glabelle est tapée doucement à une vitesse rapide et régulière. Le nombre de fois de suite où le patient cligne des yeux est noté :

- 0 0-5 clignements.
- 1 6-10 clignements.
- 2 11-15 clignements.
- 3 16-20 clignements.
- 4 21 clignements et plus.

**9 - Tremblement**

Le patient est observé alors qu'il entre dans la salle d'examen puis il est réexaminé pour cet item :

- 0 Normal.
- 1 Léger tremblement des doigts, évident à la vue et au toucher.
- 2 Tremblement de la main ou du bras apparaissant de façon intermittente.
- 3 Tremblement persistant d'un ou de plusieurs membres.
- 4 Tremblement de tout le corps.

**10 - Salivation**

Le patient est observé quand il parle puis on lui demande d'ouvrir la bouche et de soulever la langue. Les cotations suivantes sont données :

- 0 Normal.
- 1 Salivation excessive au point qu'une flaque apparaît si la bouche est ouverte et la langue est levée.
- 2 L'excès de salivation est présent et peut parfois gêner la parole.
- 3 Parole difficile en raison d'un excès de salivation.
- 4 Franc bavage.

	0	1	2	3	4
1. Démarche .....					
2. Chute des bras .....					
3. Épaules .....					
4. Coudes .....					
5. Poignets .....					
6. Jambes .....					
7. Tête .....					
8. Réflexe naso-palpébral .....					
9. Tremblement .....					
10. Salivation .....					
<b>Score total:</b>					



## **Toxiques :**

Cochez ce que vous consommez de **manière régulière (et non ponctuelle)** :

### **1. CAFE :**

Si oui : Indiquez le nombre de café par jour : ..... /jour

### **2. TABAC**

Si oui : Indiquez le nombre de cigarette par jour : ..... /jour

### **3. ALCOOL :**

Si oui : Indiquez le nombre de verre par jour et le type d'alcool consommé :  
..... Verres / jour, de .....

### **4. CANNABIS :**

### **5. COCAINE :**

**6. Stimulants :** Ritaline, Amphétamines

**7. Opiacés :** Héroïne, Opium, Méthadone

**8. Hallucinogènes :** MDMA, Ecstasy, LSD, Champignons, Psilocybine

**LISTE ANTIDEPRESSEUR TRICYCLIQUES :**

COCHER SI VOUS AVEZ DEJA PRIS UN DE CES MEDICAMENTS :

- ANAFRANIL® (clomipranil)
- DÉFANYL® (amoxapine)
- ÉLAVIL® (amitriptyline)
- LAROXYL® (amitriptyline)
- LUDIOMIL® (mapotiline)
- PROTHIADEN® (chlorhydrate de dosulépine)
- QUITAXON® (doxépine)
- SURMONTIL® (trimipramine)
- TOFRANIL® (imipramine)
- PERTOFRAN® (désipramine)
- MOTIVAL® (nortriptyline + fluphénazine)
- INSIDON® (opipramol)
- KINUPRIL® (quinupramine)

**LISTE NEUROLEPTIQUES :**

COCHER SI VOUS AVEZ DEJA PRIS UN DE CES MEDICAMENTS :

NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES :

- Abilify® (aripiprazole)
- Risperdal® (rispéridone)
- Zyprexa® (olanzapine)
- Xeroquel® (quétiapine)
- Leponex® (clozapine)
- Solian® (amisulpride)

NEUROLEPTIQUE TYPIQUES :

- Haldol® (halopéridol)
- Clopixol® (zuclopenthixol)
- Fluenxol® (flupentixpol)
- Nozinan® (lévomépromazine)
- Tercian® (cyamémazine)
- Loxapac® (loxapine)
- Largactil® (chlopromazine)
- Modecate® (fluphénazine)
- Piportil® (pipotiazine)

AVEZ VOUS DEJA PRIS CE MEDICAMENT DANS VOTRE VIE : Depakote

# SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

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

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

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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



## RESUME

**Introduction :** Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique fréquente et sévère, ayant pour principal risque le décès par suicide. Ce trouble nécessite un traitement médicamenteux régulateur de l'humeur pour la prise en charge des épisodes thymiques et la prévention des rechutes. Le Lithium est actuellement le meilleur traitement préventif des rechutes, mais il est responsable d'effets secondaires, et notamment de tremblements, qui sont la cause d'une gêne sociale et peuvent amener le patient à arrêter le Lithium. Une des hypothèses du mécanisme physiopathologique du tremblement serait que le Lithium provoquerait un stress oxydatif au niveau des noyaux gris centraux. De nombreux facteurs peuvent favoriser ou aggraver les tremblements induits par le Lithium. Le traitement proposé actuellement par Bêtabloquant pour réduire le tremblement est limité de par ses contre-indications et effets secondaires multiples et son efficacité partielle. Nous étudions une thérapeutique alternative par Vitamine B6, un antioxydant, qui a prouvé son efficacité antérieurement dans cette indication et dans d'autres types de tremblements (tremblements Parkinsoniens, et dyskynésie tardives aux neuroleptiques).

**Objectifs :** Cette étude a pour objectifs de comparer les différents outils de mesures du tremblement, d'étudier les facteurs associés aux tremblements et plus précisément aux tremblements induits par le Lithium, et de comprendre le mécanisme physiopathologique de la piste thérapeutique de la vitamine B6 (pyridoxine) dans cette indication, avec comme première hypothèse la correction d'une carence. Avec comme objectif principal de limiter les tremblements induits par le lithium et donc d'améliorer la qualité des patients et limiter le risque d'arrêt du traitement.

**Matériel et Méthode :** C'est une étude de cas témoin transversale monocentrique. La population étudiée est la population de patients présentant un trouble bipolaire diagnostiqué recrutée au centre expert des troubles bipolaires de Marseille. Le nombre de patient recruté est de 109. Le Critère d'inclusion est les patients majeurs ayant un diagnostic de trouble bipolaire de type 1, 2, ou non spécifié. Il n'y a aucun critère d'exclusion. Les Outils pour mesurer les tremblements sont : PRISE-M, Spirales et lignes, et SEP (ExtraPyramidal Scale). Les facteurs associés ont été récupérés par les données du dossier médical, des auto- et hétéro-questionnaires du logiciel E-bipolar, et par un bilan biologique pratiqué à l'APHM (Assistance Publique Hôpitaux de Marseille). Le dosage de la vitamine B6 a été pratiqué à l'APHM en laboratoire de routine.

**Résultats :** Le lithium est un des principaux médicaments responsable de tremblements. Soixante pourcent des patients tremblent avec le lithium. Les patients qui tremblent se plaignent de plus d'effets secondaires que ceux qui ne tremblent pas. Concernant les facteurs associés aux tremblements induits par le Lithium, une tendance est observée pour: les benzodiazépines principalement ( $p=0,056$ ), et les ISRS ( $p=0,07$ ), l'alcool ( $p=0,22$ ) et le tabac ( $P=0,34$ ). Les résultats concernant la vitamine B6 ne sont pas significatifs, cependant nous remarquons que le taux de vitamine B6 a une tendance à être plus faible chez les patients qui tremblent sous Lithium à  $84\text{nmol/L}$  par rapport aux patients qui ne tremblent pas sous Lithium à  $99\text{nmol/L}$ , même si le taux reste dans les normes ( $p=0,11$ ).

**Conclusion :** L'hypothèse de correction d'une perte de Vitamine B6 dans le mécanisme d'amélioration des tremblements induits par le Lithium n'est pas écartée. Il faudrait un échantillon plus grand pour mettre en évidence une baisse significative de la Vitamine B6.

L'hypothèse serait que la Vitamine B6 de par son effet antioxydant viendrait contre carrer les effets oxydants induits par le Lithium au niveau des noyaux gris centraux responsable de tremblements.

Les effets protecteurs de la Vitamine B6 pourraient se produire via une modification de la fonction mitochondriale.

**Mots-clés :** Tremblement, traitement thymorégulateur, lithium, vitamine B6, trouble bipolaire.