

Pharmacologie des sels de lithium et psychoses maniaco-dépressives

Connues depuis l'Antiquité, typiques par l'alternance de phases d'abattement mélancolique et de périodes de surexcitation, les psychoses maniaco-dépressives [1] constituent un trouble de l'humeur fréquent puisqu'elles représentent un quart des dépressions et touchent de l'ordre de 1% de la population. Ce désordre affectif est très invalidant car il est incompatible avec une vie sociale ou professionnelle normale. En outre, il conduit souvent à des comportements suicidaires; c'est pourquoi une prise en charge s'impose. Considérées comme des dépressions endogènes avec prédisposition héréditaire, elles apparaissent parfois en quelques minutes, sans cause extérieure apparente, même si l'on recherche des antécédents dans l'histoire du patient.

L'évolution conduit en général à une rémission six mois plus tard en moyenne. Néanmoins, la maladie peut s'installer au cours de son évolution naturelle dans la chronicité. Le handicap affectif, socioprofessionnel ainsi que le fort risque morbide nécessitent une surveillance stricte, ce qui conduisait jadis, en l'absence de traitement efficace et durable, à une hospitalisation. Avec l'avènement de la lithiothérapie, les services de psychiatrie ont été très soulagés. Combinée à l'utilisation des antidépresseurs classiques, elle permet de réduire la maladie à moins d'un mois.

Le lithium [2, 3] a deux effets majeurs: curatif de l'accès maniaque et préventif des rechutes dépressives. La dernière propriété explique son utilisation au long cours, parfois toute la vie durant. Cela est rendu possible par la relative faible importance des effets secondaires, l'absence de toxicité à la condition expresse d'une surveillance stricte et régulière du taux plasmatique de lithium, et de la bonne observance de la posologie par les patients. La

lithiothérapie représente le traitement des psychoses maniaco-dépressives le plus simple et généralement le plus efficace. Derrière cette apparente simplicité se cache un mode d'action encore mal connu. Cependant, l'étude de la transduction intracellulaire des signaux nerveux synaptiques, *via* des récepteurs couplés aux protéines G, ainsi que les propriétés pharmacologiques particulières du lithium permettent aujourd'hui de mieux comprendre les effets de ce produit.

L'utilisation des sels de lithium remonte au XIX^e siècle où l'on a constaté que des eaux minérales riches en lithium avaient des effets apaisants et sédatifs. A l'époque, le lithium était préconisé dans le traitement de la goutte, mais dès 1894, Lange le recommandait dans les dépressions. Pourtant, à cause de graves intoxications — surtout aux États-Unis où le chlorure de lithium fut utilisé comme sel de cuisine! — il fallut attendre les travaux de Schou (1954) pour sa réintroduction en thérapie psychiatrique [4]. Ce progrès est essentiellement dû à la détermination précise de l'étroite fenêtre thérapeutique de cet élément naturel. A la moitié de la dose efficace (0,8 mmol/l) le lithium est inopérant, au double il est toxique. Pendant longtemps, la nature ionique du lithium a suscité de nombreuses hypothèses sur son rôle en tant que compétiteur du sodium (au niveau rénal par exemple), sur les pompes Na⁺/K⁺ ATPases, ce qui modifierait l'excitabilité des cellules nerveuses en particulier... Il perturberait aussi les mécanismes dépendants du magnésium.

Tout cela reste très vague et peu étayé. Il faut néanmoins souligner la difficulté d'analyser les structures cérébrales *in vivo*: l'exploration biologique se fait sur les paramètres périphériques. Certains éléments figurés du sang (hématies et pla-

quettes) sont utilisés comme modèles reflétant — plus ou moins! — le comportement cellulaire des neurones. La spectroscopie en résonance magnétique nucléaire permet désormais une approche *in vivo* de la concentration et de la répartition du lithium, ainsi que du métabolisme phospholipidique [5].

Si les thérapies classiques modifient plus ou moins spécifiquement la disponibilité en neurotransmetteurs ou en récepteurs membranaires au niveau synaptique, il est aujourd'hui établi que le lithium a une action intracellulaire, en aval de certains des systèmes ciblés par les autres médicaments. Les problèmes relatifs à la spécificité drogue/récepteur ainsi qu'aux interrelations entre récepteurs différents *via* leurs protéines G [6-8] seraient donc « court-circuités ».

A l'échelon cellulaire, les signaux externes sont détectés et interprétés par des récepteurs qui assurent la spécificité de la réponse et transmettent le signal à des systèmes effecteurs intracellulaires. C'est cette transmission du signal de l'extérieur à l'intérieur de la cellule, souvent appelée transduction, qui en permet l'amplification et entraîne les effets biologiques. Parmi ces mécanismes en cause, la voie des polyphosphoinositides représente un axe majeur de transduction des signaux extracellulaires. De très nombreux récepteurs d'hormones ou de neurotransmetteurs y sont couplés.

Sous l'action d'un agoniste, le récepteur activé induit la dissociation du complexe hétérotrimérique des protéines G. La sous-unité α -GTP peut activer la phospholipase C. Cette enzyme clive le phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate — lipide membranaire rare — (PIP₂) en diacylglycérol (DAG) et inositol 1,4,5 triphosphate (IP₃) hydrosoluble et cytosolique. Par diffusion membranaire, le DAG activera à son tour la

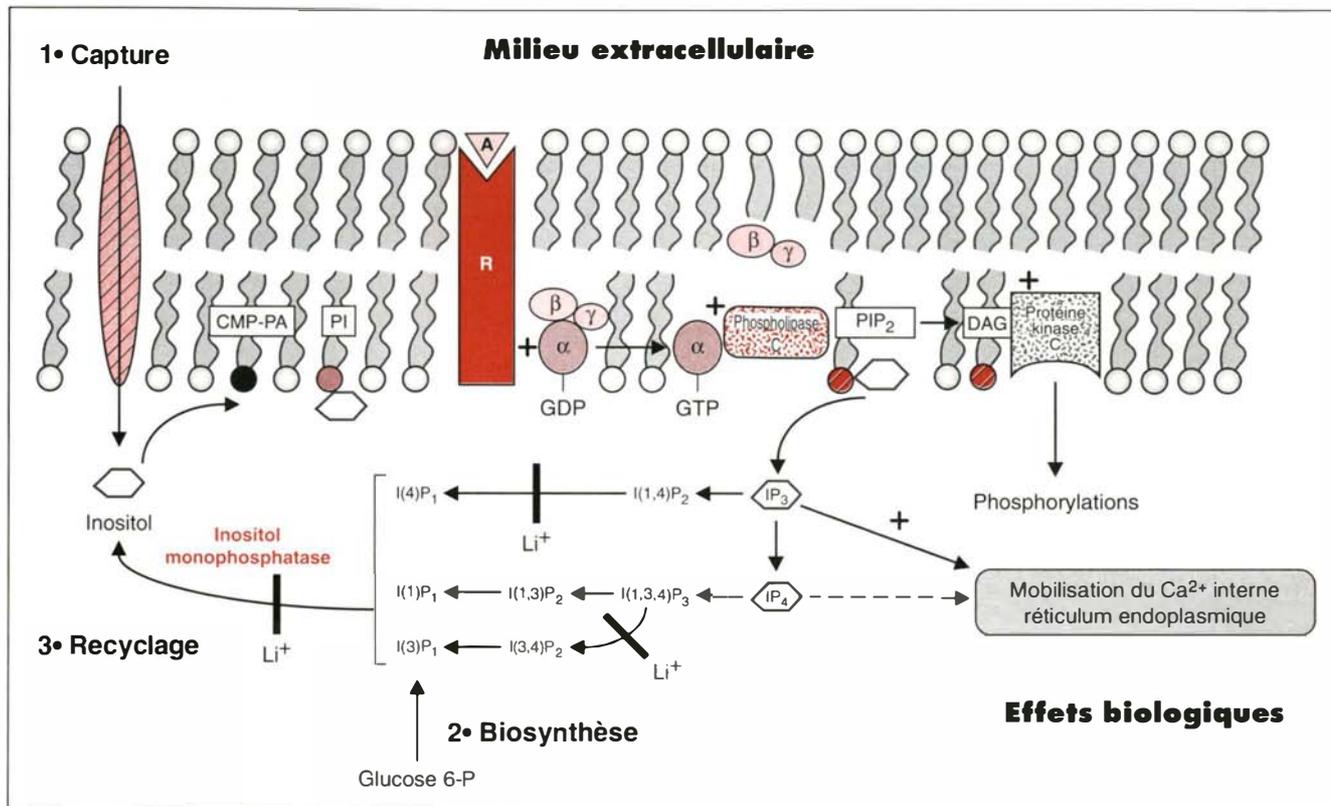


Figure 1. **Cycle de l'inositol.** (1) Capture de l'inositol extracellulaire, inefficace dans le système nerveux central du fait de la barrière hémato-encéphalique, empêchant l'arrivée aux cellules nerveuses de l'inositol sanguin. (2) Voie de biosynthèse endogène de l'inositol, à partir du glucose 6-phosphate. (3) Recyclage de l'inositol, synthèse du phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate (PIP₂). L'inositol se fixe à la cytidine monophosphate phosphatidate (CMP-PA), donnant le phosphatidylinositol (PI) qui est ensuite phosphorylé en PIP₂. La liaison de certains ligands à leurs récepteurs (par exemple, sérotonine et récepteur de la sérotonine), aboutit, par l'intermédiaire d'une protéine G à l'activation de la phospholipase C qui clive le PIP₂ en inositol 1,4,5, triphosphate (IP₃) et diacylglycérol (DAG). Le DAG est un activateur de la protéine kinase C, l'IP₃ un activateur de la libération de Ca²⁺ de ses réserves dans le réticulum endoplasmique. IP₃ peut être transformé en IP₄ dont toutes les fonctions ne sont pas connues. Des déphosphorylations successives conduisent aux inositol monophosphates et à l'inositol déphosphorylé. Le lithium bloque plusieurs de ces réactions de déphosphorylation, notamment l'inositol monophosphatase.

protéine kinase C qui phosphoryle alors de nombreuses protéines cellulaires. Une autre partie des effets biologiques est relayée par l'IP₃ qui permet la mobilisation du calcium interne, lui-même messenger intracellulaire à multiples actions. L'IP₃ est recyclé en inositol libre après trois déphosphorylations. L'inositol peut se complexer alors à la cytidine monophosphate phosphatidate (CMP-PA), réintégrant ainsi la membrane et régénérant le PIP₂ (figure 1).

Tout événement susceptible de modifier le métabolisme des phos-

phoinositides aura des conséquences sur la sensibilité de la cellule au signal extra-cellulaire relayé par cette voie. Les cibles de régulation possibles comprennent : (1) l'approvisionnement en inositol ; (2) la biosynthèse et (3) le recyclage.

Le lithium bloque le recyclage au niveau des déphosphorylations. Il inhibe notamment l'inositol monophosphatase [9], la dernière étape cruciale dans la restauration du stock d'inositol. De ce fait, la voie de biosynthèse du PIP₂ ne peut alors aboutir.

Il faut noter que certains récepteurs

sérotoninergiques (classe 1C et 2) sont couplés positivement à la phospholipase C. Un lien entre thérapie antidépressive par renforcement sérotoninergique [6] et lithiothérapie peut ainsi être envisagé. Malheureusement, l'action principale antimaniaque du lithium ne peut pas encore être corrélée au dysfonctionnement d'un système neurotransmetteur-récepteur précis.

Comment alors faire le lien entre la diminution de sensibilité d'une cellule provoquée par une déplétion du stock d'inositol, et les effets sur le comportement? De façon plus

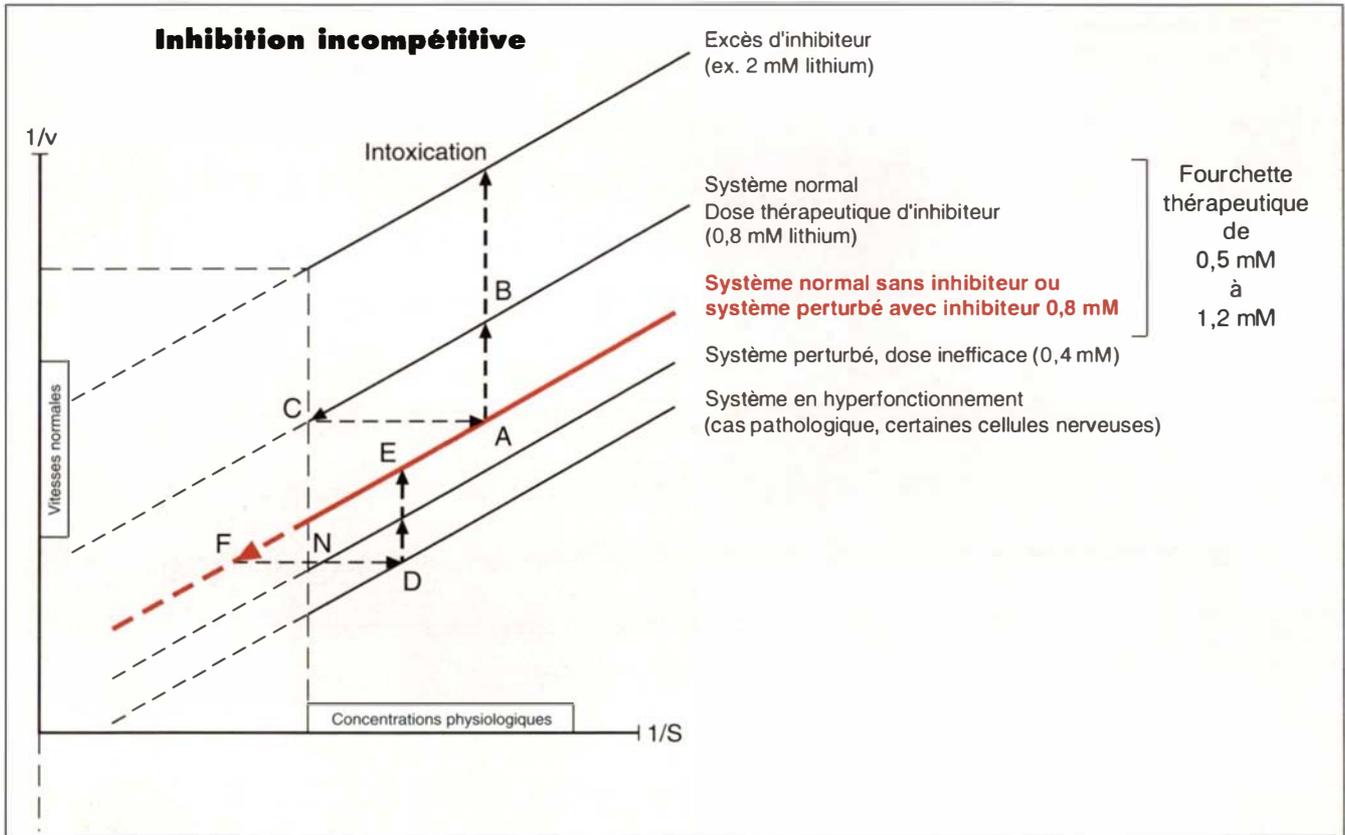


Figure 2. **Inhibition incompétitive.** Contrairement au point A (vitesse normale), où l'inhibition (B) peut être compensée par une modeste augmentation de la concentration de substrat (C), quand la vitesse du système est anormalement élevée (D), — cas pathologique, (dans la psychose maniaco-dépressive, le substrat serait l'inositol monophosphate et l'inhibiteur le lithium) — l'inhibition implique une réduction de vitesse (E) qui ne pourrait être compensée que par une concentration de substrat non physiologique (F). Le blocage est donc physiologiquement effectif, la vitesse est ramenée dans les limites normales. Noter que le segment AB représente une diminution de vitesse VA-VB plus faible que celle de DE (VE-VD), malgré leur longueur égale en coordonnées double inverse. L'inhibition est donc plus efficace aux fortes vitesses. Un excès d'inhibiteur conduit au blocage total pour toute la gamme de concentrations physiologiques en substrat. Par exemple, l'ajout de 2 mM de lithium à partir du point A conduit à l'intoxication car aucune augmentation de concentration du substrat ne peut restaurer la vitesse normale VA. S'il n'y a pas assez d'inhibiteur, une compensation reste possible, même pour le système pathologique (point N), dans le domaine de concentration de substrat physiologique. On comprend ainsi l'étroitesse de la fenêtre thérapeutique.

préoccupante, comment le blocage d'un tel système de transduction, si répandu dans tous les tissus de l'organisme, n'implique-t-il pas un chaos cellulaire ?

Si la première question est toujours en suspens, la deuxième a bénéficié de solides avancées [10]. Ces progrès reposent sur l'hypothèse que le cerveau serait plus sensible à l'inhibition que les autres tissus. Tout d'abord, parce que la barrière hémato-encéphalique est imperméa-

ble à l'inositol. Donc le recyclage (mais aussi la biosynthèse...) jouerait un rôle plus important et son blocage aurait de plus grands retentissements [11]. Mais en fait, les propriétés pharmacologiques du lithium fournissent les arguments les plus solides : le lithium est un inhibiteur incompétitif [10, 12]. Il ne se lie qu'aux complexes enzyme/substrat activés et les inhibe.

Pour mieux appréhender les propriétés très particulières de l'incom-

pétitivité, il est pratique de recourir à la représentation en double inverse de Lineweaver-Burk (1/V en fonction de 1/S). Sur un tel graphe, l'addition de ligand incompétitif apparaît comme une droite parallèle et au-dessus de celle obtenue sans inhibiteur. Il est aisé de constater (figure 2) que plus la vitesse de la réaction était élevée au départ, plus l'inhibition est efficace. Un corollaire est que de tels inhibiteurs sont plus efficaces pour de fortes concen-

trations de substrat. De plus, la vitesse initiale ne peut être recouvrée au prix d'une modeste augmentation compensatrice de substrat, que pour les faibles vitesses. Si le système initial était en hyperfonctionnement, le blocage est définitif. Il existerait donc dans le cerveau, des neurones (surstimulés?) dans lesquels le recyclage en inositol se ferait anormalement rapidement. Ces neurones, responsables des manifestations maniaco-dépressives, seraient les cibles privilégiées du lithium. Il a été récemment montré que la dépolarisation favorisait l'entrée du Li⁺. Les neurones hyperactifs ayant de multiples potentiels d'action seraient ainsi plus vulnérables [10]. Les autres cellules de l'organisme ayant une activité normale de la voie des phosphoinositides, pourraient compenser l'inhibition sans difficulté. Néanmoins, si la quantité de lithium ajoutée est trop importante, le blocage est effectif même pour des vitesses initiales normales, et aucune augmentation de la concentration en substrat ne peut restaurer l'état initial : c'est l'intoxication hyperlithémique. Si la quantité est trop faible, la compensation est possible à toutes les vitesses : le lithium est inefficace. L'étroitesse de la fenêtre thérapeutique trouve là son explication pharmacologique.

Quoique fort cohérent, cet argumentaire ne s'appuie que sur des expériences *in vitro* même si les études sont parfois faites sur des tranches de cerveau. Rien ne prouve que l'inhibition de l'inositol monophosphatase rende compte de la totalité des effets thymiques du lithium, ce dernier étant susceptible d'interagir avec d'autres systèmes (adényl cyclase, flux calcique dépendant des récepteurs NMDA...). Pourtant, les toutes dernières données suggèrent la spécificité de l'inhibition aux doses thérapeutiques : il existe une différence d'un facteur dix entre la sensibilité de l'inositol monophosphatase et celle des autres systèmes [13]. Néanmoins, la controverse est vive, et certains auteurs attribuent les effets physiologiques du lithium à son action sur les protéines

G [8,14], repoussant au second plan le rôle de l'inhibition de l'inositol monophosphatase.

La mise au point d'autres inhibiteurs encore plus ciblés devrait permettre de départager ces hypothèses [15]. Il faut toutefois remarquer l'absence de médicaments interagissant avec les voies de transduction (AMPc, IP₃ et DAG, par exemple). Le lithium est le seul utilisé, et encore, il l'a été avant que l'on connaisse son mode d'action ! Il semble que les pharmacologues répugnent tout particulièrement à introduire des substances qui bouleverseraient les mécanismes de communication intracellulaires quasi-ubiquitaires. L'exemple du lithium devrait cependant encourager de telles recherches ; par ailleurs, il illustre bien le fait qu'un bon médicament n'est pas forcément celui issu d'une recherche rationnelle, surtout en matière d'affections complexes à causalité indéterminée.

Le mode d'action du lithium permet de comprendre pourquoi il ne cause ni accoutumance ni dépendance, même pour des traitements durant une vingtaine d'années. En revanche, de façon surprenante et aujourd'hui inexplicquée, il semble clair qu'une lithiothérapie parfaitement efficace de longues années risque d'être inopérante pour traiter des rechutes après un arrêt intempêtif du traitement. La prudence impliquerait donc un traitement à vie, sauf grave contre-indication [16] ■

RÉFÉRENCES

- Olié JP, Hardy P, Akiskal H, Féline A, Goroy F, Loô H, Poirier MF. Psychoses maniaco-dépressives. Editions techniques. *Encycl Med Chir (Paris), Psychiatrie*, 37220 A10, 4-1990, 32 p.
- Loô H, Olié JP, Gay C, Zarifian E. Le lithium. *Encycl Med Chir (Paris) Psychiatrie*, 37860 D10, 9-1986, 16 p.
- Loô H, Olié JP, Gay Ch. *Le déprimé et son lithium*. Masson, 1989.
- Schou M. Lithium treatment of manic-depressive illness. Past, present and perspectives. *JAMA* 1988 ; 12 : 1834-6.
- Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Inubushi T. Alteration in brain phosphorous meta-

bolism in bipolar disorder detected by *in vivo* 31P and 7Li magnetic resonance spectroscopy. *J Affective Disord* 1993 ; 27 : 53-3.

6. Neurobiology of affective disorders. *The third annual Bristol Myers Squibb symposium on neuroscience research*. In : Raven Health Care Communications, 1993.

7. Eiring A, Hal Manier D, Bieck P, Howells R, Sulser F. The « serotonin/norepinephrine link » beyond the β adrenoceptor. *Mol Brain Res* 1992 ; 16 : 211-4.

8. Avissar S, Schreiber G, Ziskind-Somerfeld research award. The involvement of guanine nucleotide binding proteins in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *Biol Psychiatr* 1992 ; 31 : 435-9.

9. Leech AP, Baker GR, Shute JK, Cohen MA, Gani D. Chemical and kinetic mechanism of the inositol monophosphatase and its inhibition by Li⁺. *Eur J Biochim* 1993 ; 212 : 693-704.

10. Gani D, Downes CP, Batty I, Bramham J. Lithium and myo-inositol homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 1993 ; 1177 : 253-69.

11. Berridge M, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium : a unifying hypothesis. *Cell* 1989 ; 59 : 411-3.

12. Nahorski SR, Ian Ragan C, John Challis RA. Lithium and the phosphoinositide cycle : an example of uncompetitive inhibition and its pharmacological consequences. *Trends Physiol Sci* 1991 ; 12 : 297-303.

13. Sillence DJ, Downes CP. Lithium treatment of affective disorders : effects of lithium on inositol phospholipid and cyclic AMP signalling pathways. *Biochim Biophys Acta* 1992 ; 1138 : 46-52.

14. Mork A, Geisler A, Hollund P. Effects of lithium on 2nd messenger systems in the brain. *Pharmacol Toxicol* 1992 ; 71 (suppl 1) : 14-7.

15. Bone R, Springer JP, Atack JR. Structure of inositol monophosphatase, the putative target of lithium therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 10031-5.

16. Post RM, Leverish GS, Altshuler L, Mikalauskas K. Lithium-discontinuation induced refractoriness : preliminary observations. *Am J Psychiatr* 1992 ; 149 : 1727-9.

Maxime Chireux

Laboratoire de biologie moléculaire eucaryote, Cnrs UPR 9006, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex, France.

TIRÉS A PART

M. Chireux.