anses

Valeurs toxicologiques
de référence

Le lithium

Avis complété de l'Anses
Rapport complété
d'expertise collective

Février 2026

Connaître, évaluer, protéger

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2024-MPEX-0101 »

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 20 février 2026

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'élaboration de valeurs toxicologiques de références (VTR) interne, et externes par voies orale et respiratoire pour le lithium.

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.

Dans le cadre du protocole d'accord entre l'Anses, la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de valeurs toxicologiques de référence (VTR), établi en décembre 2022, il a été convenu de réaliser des travaux d'expertise nécessaires à l'élaboration de VTR par voie respiratoire et VTR interne pour l'ion lithium.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le lithium est un métal dont la demande connaît une croissance soutenue, portée notamment par l'essor de la production de batteries lithium-ion (BLI), aujourd'hui privilégiées pour les véhicules électriques, les équipements électroniques et les dispositifs de stockage d'énergie. Dans ce contexte, la France structure sa propre filière : une première usine nationale d'affinage du lithium est en cours d'installation, et un projet de mine intégrant extraction, raffinage et transformation figure parmi les *projets d'intérêt national majeur*. La production de VTR pour le lithium répond au besoin de repères pour l'évaluation et la gestion des risques liés aux contaminations environnementales par le lithium.

Les dérivés du lithium les plus fréquemment retrouvés dans l'industrie sont le carbonate de lithium (Li_2CO_3), l'hydroxyde de lithium (LiOH), le 12-hydroxystéarate de lithium ($C_{18}H_{35}LiO_3$) et le chlorure de lithium (LiCl) (Lagerkvist et Lindell 2002). Le lithium est utilisé dans de nombreux secteurs allant de la santé humaine à l'industrie.

Avec la perspective de développement de la filière « mobilités électriques », la DGS et la DGPR ont mandaté l'Anses pour améliorer la connaissance des effets sanitaires du lithium et dériver une VTR afin de pouvoir évaluer les risques liés à l'exposition au lithium puis aider à la mise en œuvre de mesures de gestion des risques.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » (VSR). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « VTR lithium ».

Les travaux du GT VTR lithium relatifs à l'élaboration de la VTR interne ont été présentés au GT Indicateurs biologiques d'exposition (GT IBE).

Les travaux ont été présentés au CES VSR tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre avril et décembre 2025. Ils ont été adoptés par le CES VSR réuni le 18 décembre 2025.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : https://dpi.sante.gouv.fr/.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT VTR LITHIUM ET CES VSR

3.1. Définitions et méthode de travail

- Définitions et élaboration de VTR externes

L'Anses définit une VTR comme une appellation générique regroupant tous les types d'indices toxicologiques permettant d'établir une relation entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et un effet néfaste (effet à seuil) ou entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et une probabilité d'effet (effet sans seuil), à l'échelle d'une population. Par définition, elles sont construites pour protéger la population dans son ensemble, y compris les populations sensibles (ex. enfants, personnes âgées, *etc*.), des effets néfastes induits par l'agent chimique (Anses 2025a). Les VTR sont spécifiques d'un agent chimique, d'une voie d'exposition (orale, respiratoire, cutanée) et d'une durée d'exposition (court, moyen ou long terme). Il existe donc des VTR court terme pour les expositions d'une journée à deux semaines, moyen terme pour les expositions supérieures à deux semaines mais inférieures à un an et long terme pour les expositions de plus d'un an.

Les VTR peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées à l'échelle populationnelle uniquement dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent être également utilisées pour

l'élaboration de valeurs guides ou de teneurs maximales règlementaires dans les aliments. Enfin, elles peuvent également servir à prioriser des agents chimiques, ces valeurs permettant souvent d'évaluer leur toxicité (Anses 2025a).

En fonction du corpus des données et des connaissances disponibles sur le ou les mécanismes d'action biologique de l'agent chimique d'intérêt, deux grands types de VTR long terme peuvent être élaborés : des VTR à seuil de dose et des VTR sans seuil de dose. En pratique, la proposition d'une VTR comprend les étapes indiquées dans la Figure 1.

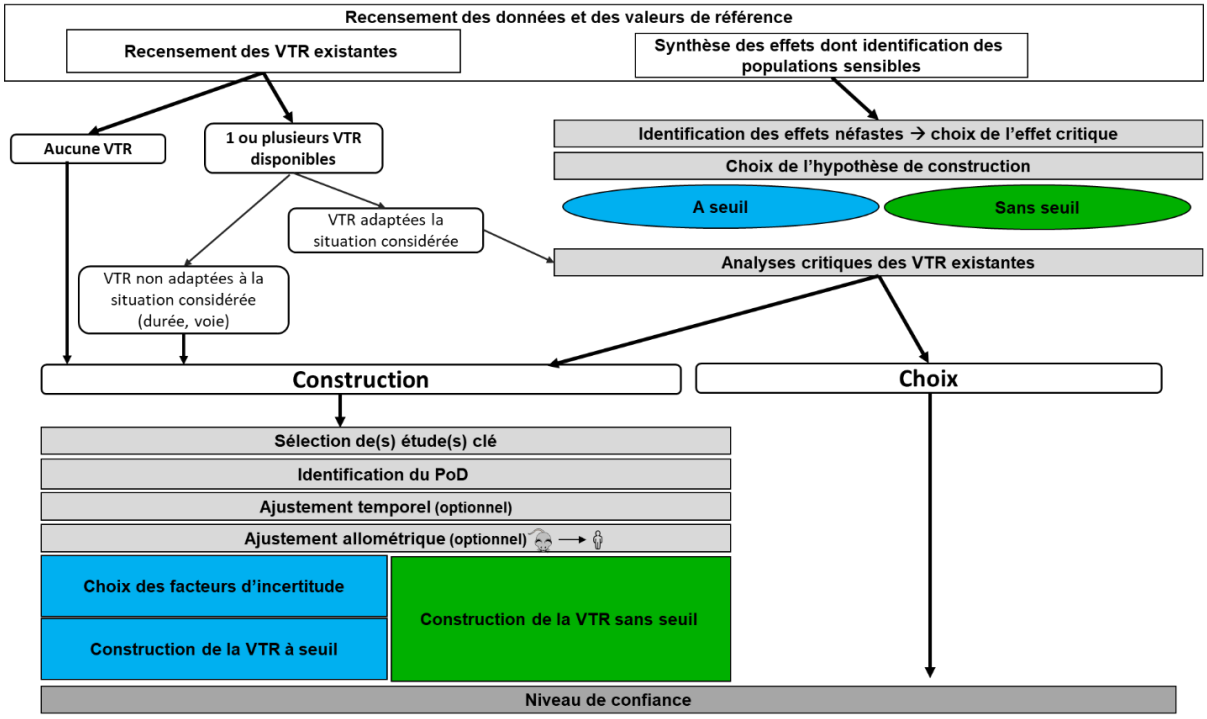


Figure 1 : Schéma des différentes étapes de proposition d'une VTR

- Définitions et élaboration de VTR internes et de VIP

Les VTR utilisées pour l'interprétation sanitaire de la surveillance biologique des expositions à des agents chimiques au niveau populationnel sont intitulées valeurs toxicologiques de référence internes (VTR internes) au sein de l'Anses. Plusieurs approches peuvent être utilisées pour dériver ces valeurs, décrites ci-dessous par ordre de priorité en fonction de la disponibilité des données :

- elles peuvent être dérivées à partir de données caractérisant la relation entre les variations de concentration de l'indicateur biologique d'exposition (IBE) (agent chimique d'intérêt ou l'un de ses métabolites dans la matrice choisie) et les effets sur la santé (à seuil ou sans seuil) dans les populations exposées ;
- si aucune donnée n'est disponible pour identifier une relation avec les effets sur la santé, les VTR internes peuvent être déterminées sur la base d'une VTR externe ou d'un point de départ (PoD), identifié à partir d'une ou plusieurs études clés. Dans ce cas, il est possible d'extrapoler les concentrations de l'IBE correspondant à une VTR externe ou à un PoD externe à partir de paramètres toxicocinétiques obtenus sur des données humaines ou animales en utilisant (selon les données disponibles) :

- des mesures d'association entre un indicateur d'exposition externe (VTR ou PoD) et l'IBE (équations de régression),
- des données toxicocinétiques (modèle PBK *Physiologically based kinetic* ou approche de conservation de la masse).

Les valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) renseignent sur la distribution de l'IBE étudié dans la population d'intérêt. Elles identifient des seuils au-delà desquels le niveau d'exposition d'un individu issu de cette population est considéré comme élevé. La situation d'un individu par rapport à la VIP n'a pas, en elle-même, de signification sanitaire. En règle générale, c'est un percentile élevé de la distribution des concentrations de l'IBE dans la population d'intérêt qui est retenu comme VIP, le plus souvent le 95ème percentile (P95) ou la limite supérieure de son intervalle de confiance à 95 %.

- **Méthode de travail du GT**

Préalablement à l'élaboration des VTR, un recueil des données utiles à la caractérisation du lithium a été réalisé (identification, propriétés physico-chimiques, classifications), ainsi que des informations générales sur les usages, les sources et les expositions (INRS 2021; ECHA 2020; Anses 2024, informations disséminées sur le site de l'ECHA en date d'avril 2025).

Un profil toxicologique a été réalisé afin de définir les effets, observés chez l'Homme et l'animal, liés à différents types d'exposition au lithium, caractérisés par leur durée et voie d'exposition (respiratoire, orale), ainsi que les populations sensibles. Ce profil toxicologique s'appuie sur des rapports de synthèse d'organismes reconnus au niveau international : Nordic Council (Lagerkvist et Lindell 2002), Swedish Council (Montelius 2003), US EPA (US EPA 2008), le rapport de classification harmonisée du carbonate de lithium, du chlorure de lithium et de l'hydroxyde de lithium (ECHA 2020) et l'analyse des options de gestion réglementaire (*Regulatory Management Option Analysis*) (Anses 2025b). Une revue bibliographique couvrant la période du 1er août 2006 (correspondant à la date de la dernière publication référencée par l'US EPA) au 4 février 2025 a été effectuée à partir des bases de données Pubmed et Scopus, à l'exception de la pharmacocinétique[1] et de la génotoxicité, de l'irritation et de la sensibilisation[2].

Par ailleurs, seules les études animales à dose équivalente humaine inférieure aux doses thérapeutiques ont été retenues, sauf pour la génotoxicité, la cancérogénicité et les toxicités sur la reproduction et le développement. Les bornes thérapeutiques inférieures proposées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2006 ont été considérées pour cette sélection : lithémie < 0,5 mmol.L^{-1} ; prise par voie orale < 370 mg Li_2CO_3.j^{-1}, soit 5,29 mg Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,071 mmol Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,143 mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1} (le terme « Eq Li » signifie que cela résulte d'une conversion à partir d'une dose d'un sel de lithium).

Au total, l'ensemble des recherches bibliographiques a permis d'identifier 9467 références. Au terme d'un tri manuel sur les titres et résumés, 275 études ont été retenues. Soixante-treize publications complémentaires issues des références citées dans les articles retenus ont ensuite été ajoutées. Les équations utilisées pour la recherche bibliographique et les modalités de sélection des références identifiées sont présentées en Annexe 1 du rapport.

[1] L'année plancher a été définie à 2002 afin de tenir compte de la date de fin de recherche (juillet 2002) précisée dans le rapport du Nordic Council (2002).
[2] Aucune année plancher n'a été définie en raison du nombre restreint d'articles associés à ces effets, et des données limitées figurant dans le rapport de l'US EPA.

Pour chaque type d'effet, une synthèse des données décrites dans le rapport de l'US EPA (2008) a été rédigée et complétée par une description des publications postérieures à cette évaluation. Seuls les effets indésirables ont été décrits dans la synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques. Les effets thérapeutiques bénéfiques du lithium n'ont pas été documentés. Sauf mention contraire, seuls les résultats statistiquement significatifs ont été décrits.

Dans le cadre de cette expertise et du fait de la multiplicité des formes dérivées du lithium, seules les études permettant de mettre en évidence la **toxicité de l'ion lithium**[3] et de s'affranchir de celle d'anions potentiellement toxiques ont été considérées.

Un recensement des VTR externes existantes pour les voies orale et respiratoire et des VTR internes publiées jusqu'en 2024 par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau supranational, européen ou national/régional ou dans des publications scientifiques accompagnées d'un argumentaire scientifique robuste rédigé en anglais ou en français a été réalisé. Les positions provisoires ou soumises pour consultation publique (*draft*) ont été également décrites.

3.2. Synthèses des données toxicologiques

3.2.1. Toxicocinétique

Le lithium est facilement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal, mais le taux et la cinétique d'absorption dépendent de la solubilité du dérivé du lithium considéré, des excipients associés et éventuellement des aliments présents dans le tube digestif (Lagerkvist et Lindell 2002; Girardi et al. 2016). Le lithium peut également être absorbé par voie respiratoire, mais le passage systémique par cette voie est mal caractérisé (Rosi et al. 1995 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). Le passage transcutané des sels solubles de lithium est très faible (Okawa et Wisseman 1978 ; Weiner 1991 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Celui des sels organiques est possiblement plus élevé, mais il n'a pas été évalué.

Le lithium est distribué dans de nombreux organes dont le foie, les reins, le cerveau, la thyroïde et les os (Baldessarini 1996, Cox et Singer 1981, Price et Heninger 1994, Schou 1991 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Les ions lithium se lient faiblement aux protéines plasmatiques ou tissulaires. Le volume final de distribution est similaire à celui de l'eau corporelle totale (Clarke et al. 1998; Kilts 1998 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Le volume de distribution du lithium est généralement estimé entre 0,7 à 1,0 $L.kg^{-1}$ chez l'adulte comme dans la population pédiatrique et les adolescents.

Le lithium n'est pas métabolisé (Kilts 1998, Marcus 1994, Reynolds 1996 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Il est éliminé presque sans subir de biotransformation (Wang et Ketter 2002; Deligiannidis et al. 2014).

L'excrétion du lithium se fait principalement par filtration glomérulaire rénale. La demi-vie d'élimination du lithium varie de 12 à 30 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Les facteurs qui diminuent le débit de filtration glomérulaire (DFG, maladie rénale, âge avancé) ou augmentent la réabsorption tubulaire proximale du sodium (perte extrarénale de sel, diminution de l'apport en sel ou l'utilisation de diurétiques) diminueront la clairance du lithium (Price et Heninger 1994; Ward 1994; Baldessarini 1996 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Lors d'une administration

[3] A noter que dans la suite des documents, pour des raisons de simplification, le terme « lithium » a été employé pour désigner selon les cas l'ion, le cation ou l'élément chimique.

chronique de lithium, le temps d'élimination est augmenté. Le lithium est également excrété dans le lait maternel.

La cinétique du lithium administré à dose thérapeutique est décrite par des modèles à un ou plusieurs compartiments. Plusieurs modèles pharmacocinétiques ont été proposés afin de prendre en compte les variabilités inter- et intra-individuelles (Lereclus et al. 2024).

3.2.2. Choix de l'indicateur biologique d'exposition (IBE)

Le lithium peut être mesuré dans différentes matrices biologiques tel que le sang, le sérum, l'urine, le liquide céphalorachidien, le sperme, le lait, la salive, l'os, les cheveux ou les ongles. La surveillance des concentrations plasmatiques, sériques, urinaires et dans le lait maternel dans la population générale et chez des patients atteints de pathologies psychiatriques a été fréquemment rapportée. Les phanères (ongles et cheveux) ont également été étudiés dans le cadre d'évaluation d'expositions environnementales dans la population générale. Plus rarement, la salive a été utilisée comme matrice pour le suivi thérapeutique de patients ou pour caractériser l'exposition environnementale de la population générale.

Le lithium sérique ou plasmatique semble être le biomarqueur d'exposition le plus pertinent car :

- il existe des preuves suffisantes d'une association positive entre la concentration sérique de lithium et le risque d'effets sur la santé, avec des NOAEL[4] et LOAEL[5] identifiés chez l'Homme et l'animal pour plusieurs effets sanitaires (atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement) ;
- la concentration sérique ou plasmatique de lithium est corrélée à l'exposition externe ;
- chez les individus ayant une fonction rénale normale, les variabilités inter- et intra-individuelles sont limitées.

Pour tous les autres indicateurs biologiques potentiels de l'exposition au lithium, les associations avec le risque sanitaire sont beaucoup moins bien caractérisées.

En conclusion, le lithium sérique ou plasmatique est l'IBE le plus pertinent pour la surveillance biologique de l'exposition au lithium, sur la base d'une analyse des avantages et des inconvénients des différents biomarqueurs d'exposition identifiés.

3.2.3. Toxicité aiguë

La majorité des effets aigus systémiques sont observés en cas d'intoxications aiguës, associées à des lithémies bien supérieures aux lithémies thérapeutiques cibles (Hoffman et al. 2015; Baud et Garnier 2017; Murphy, Redahan, et Lally 2023). L'intoxication aiguë par le lithium, consécutive à l'ingestion volontaire d'une surdose du médicament, se manifeste par un ensemble de symptômes neurologiques, gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires.

Les études d'irritation disponibles par voies cutanée, oculaire et respiratoire montrent des effets irritants ou corrosifs variables selon le dérivé du lithium considéré. Cette variabilité suggère que ces effets sont dépendants de l'anion associé à l'ion lithium.

3.2.4. Sensibilisation

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'Homme.

[4] *No observed adverse effect level* (= dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
[5] *Lowest observed adverse effect level* (= dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

Seuls quelques dérivés du lithium ont fait l'objet d'études spécifiques chez l'animal (bromure, carbonate, chlorure, fluorure, néodécanoate, nitrate, ricinoléate et tétraborate de lithium). La majorité des dérivés du lithium testés ne présentent pas de propriété sensibilisante par voie cutanée à l'exception du bromure et du tétraborate de lithium. La variabilité de l'effet sensibilisant selon le dérivé du lithium impliqué suggère qu'il est dépendant de l'anion associé à l'ion lithium.

3.2.5. Toxicité subchronique et chronique

D'après le rapport de l'US EPA (2008), les lithémies cibles en thérapeutique au 20e siècle variaient de 0,6 à 1,4 mmol.L^{-1}, bien qu'il soit mentionné que des concentrations de 0,8 à 1,0 mmol.L^{-1} soient généralement acceptées comme fournissant des effets thérapeutiques optimaux pour le traitement des troubles bipolaires. Néanmoins, depuis 2006, en France, la lithémie cible est de 0,5-0,8 mmol.L^{-1} correspondant à des prises de 10 à 20 mmol Eq lithium.j^{-1}, soit 370 à 740 mg.j^{-1} de carbonate de lithium (5,3 à 10,6 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} pour un individu de 70 kg) (HAS 2006), les prises quotidiennes ne devant pas dépasser 1400 mg.j^{-1} [6]. Ainsi, en l'absence de précision de la lithémie mesurée dans les études épidémiologiques postérieures au rapport de l'US EPA, les experts ont considéré par défaut que la lithémie thérapeutique était comprise entre 0,5 et 0,8 mmol.L^{-1}, soit une lithémie thérapeutique minimale[7] égale à 0,5 mmol.L^{-1}. En conséquence, les bornes thérapeutiques inférieures suivantes ont été considérées pour la sélection des études animales à doses inférieures à la dose thérapeutique chez l'Homme : lithémie < 0,5 mmol.L^{-1} ; prise par voie orale < 370 mg Li_2CO_3.j^{-1} chez un adulte humain, soit 5,29 mg Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,071 mmol Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,143 mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1} = 1 mg Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1}.

Par ailleurs, aucune étude par voie respiratoire n'ayant été identifiée, l'ensemble des études présentées dans ce chapitre ont été conduites par voie orale.

- Atteintes rénales

Les études conduites avant 2006 chez l'animal montrent des effets rénaux tubulaires, semblables à ceux observés chez l'Homme, avec des LOAEL de 3,58 à 11,6 mg Li.kg pc^{-1}.j^{-1} (0,55-1,7 mmol Li.kg pc^{-1}.j^{-1}). Dans une étude récente chez l'animal, un LOAEL de 2,7 mmol.kg pc^{-1}.j^{-1} de lithium a été identifié (Tabibzadeh et al. 2024). Aucune des études publiées n'a identifié de NOAEL. Les effets rénaux rapportés dans toutes ces études sont des atteintes tubulaires. Néanmoins, il est incertain que les effets mis en évidence à faible dose chez l'animal soient extrapolables à l'Homme. En effet, toutes ces études ont été conduites exclusivement chez le rat mâle, et les atteintes tubulaires rénales spontanées et induites par de nombreux agents chimiques sont fréquentes chez le rat mâle et généralement non extrapolables à l'Homme, si elles ne sont pas rapportées également chez les femelles et/ou dans une autre espèce (Goyak et al. 2022).

A partir des données chez l'Homme, le LOAEL pour l'élévation de la concentration sérique de créatinine et la diminution du DFG, est une lithémie de 0,47 - 0,51 mmol.L^{-1}. Les lithémies moyennes minimales associées aux risques d'insuffisance rénale chronique et de diminution de la capacité de concentration urinaire sont respectivement de 0,6 mmol.L^{-1} et 0,61 mmol.L^{-1}. Le LOAEL identifiable pour les effets rénaux est donc une lithémie moyenne de 0,47-0,51 mmol.L^{-1} (arrondi à 0,5 mmol.L^{-1}, ce qui correspond à la limite basse de la fourchette thérapeutique).

[6] https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lithium-2117.html, consulté le 25/07/2024
[7] il s'agit de la borne inférieure de la lithémie cible en dans un cadre thérapeutique

- Atteintes thyroïdiennes

Seuls des effets néfastes liés à une utilisation thérapeutique chez l'Homme ont été identifiés, en l'absence de données chez l'animal à dose équivalente humaine inférieure à la dose thérapeutique : augmentation du volume thyroïdien en échographie (goitre), augmentation de la fréquence des hypothyroïdies cliniques ou subcliniques, augmentation de la fréquence des hyperthyroïdies cliniques ou biologiques. L'ensemble des études rapportent des lithémies ≥ 0,5 mmol.L^{-1}. Le LOAEL identifié pour l'apparition d'une hypothyroïdie clinique ou subclinique est de 0,55 mmol.L^{-1}. Les lithémies moyennes associées à l'apparition d'un goitre thyroïdien sont voisines, mais un peu plus élevées.

- Atteintes cardio-vasculaires

Seuls des effets néfastes chez l'Homme ont été mis en évidence : allongements d'intervalles spécifiques sur l'électrocardiogramme (ECG) (QTc, Tp-e) et survenue d'embolies pulmonaires, ainsi que de phlébites et thrombophlébites. Les résultats des études à dose thérapeutique portant sur les modifications observées sur l'ECG sont contradictoires. Cependant, plusieurs études bien conduites (van Noord et al. 2009; Okayasu et al. 2021; Acciavatti et al. 2017) permettent l'identification d'un LOAEL de 0,5 mmol.L^{-1} pour l'allongement du QTc. Cependant, la signification clinique de cet effet de faible amplitude est incertaine. Le LOAEL pour l'augmentation du risque de survenue d'embolies pulmonaires, phlébites et thrombophlébites dans la seule étude disponible sur cet effet est également de 0,5 mmol.L^{-1}.

- Maladies du système nerveux central

Chez l'Homme et l'animal, indépendamment du type de comparaison (par rapport à un groupe témoins sains ou pathologiques avec ou sans traitement), le caractère néfaste des effets rapportés du lithium sur le système nerveux (augmentation de la densité de la matière grise) est incertain. De plus, des défauts méthodologiques dans l'étude expérimentale de Lei et al. et l'absence de relation dose-réponse ne permettent pas de considérer les déficiences motrices et cognitives mises en évidence à dose équivalente humaine inférieure aux doses thérapeutiques comme effets néfastes (Lei et al. 2017). Seule une étude citée par l'US EPA en 2008 suggère un ralentissement de la conduction nerveuse chez l'Homme, identifiant uniquement un LOAEL égal à 0,68 mmol.L^{-1} (Chang et al. 1990 cité dans US EPA 2008).

- Troubles du spectre de l'autisme

Un nombre limité d'études portant sur les associations entre le lithium et le risque de troubles du spectre de l'autisme ont été identifiées. L'ensemble de ces études porte sur des expositions à doses environnementales. Du fait de limites méthodologiques et de résultats discordants, aucune association entre l'exposition au lithium et le risque de troubles du spectre autistique n'est identifiable. Par ailleurs, aucune étude animale n'est disponible.

- Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Seule une étude chez l'Homme est disponible et met en évidence des associations variables, selon les localisations géographiques, entre les concentrations en lithium dans l'eau potable et le TDAH (Thygesen et al. 2021). Aucune relation causale ne peut être établie.

- Troubles métaboliques et variations du poids corporel

La majorité des études chez l'Homme ne met pas en évidence de troubles métaboliques associés au traitement par le lithium. Seules 5 études montrent une augmentation du poids corporel relativement modérée avec un LOAEL de 0,5 mmol.L^{-1}. Chez l'animal, aucun effet sur le poids corporel associé à l'exposition au lithium n'a été rapporté à doses infra-thérapeutiques.

- Os et métabolisme phosphocalcique

L'exposition thérapeutique au lithium n'est pas associée à un effet néfaste osseux. En revanche, elle est associée à une élévation de la calcémie et des taux circulants de parathormone chez l'Homme avec un LOAEL de 0,50 mmol.L^{-1}, correspondant à la lithémie thérapeutique minimale efficace. Par ailleurs, aucune étude animale n'est disponible.

- Autres atteintes

Un certain nombre d'études épidémiologiques et animales ciblent d'autres effets, notamment cutanés, hématologiques et hépatiques, induits par le lithium et sont parues postérieurement au rapport de l'US EPA (2008). Toutes présentent des insuffisances méthodologiques qui ne permettent pas de caractériser la relation dose-effet ou dose-réponse et, en particulier, d'identifier un NOAEL ou un LOAEL.

3.2.6. Reprotoxicité et toxicité sur le développement

- Reprotoxicité

Chez l'Homme, un LOAEL inférieur à la lithémie minimale thérapeutique (0,44 mmol.L^{-1}) est identifiable pour l'augmentation du risque d'accouchement prématuré (Poels et al. 2021) tandis qu'un LOAEL équivalent à la lithémie minimale thérapeutique (0,5 mmol.L^{-1}) est identifiable pour une détérioration du fonctionnement et du désir sexuel (García-Blanco et al. 2020). Cependant, ces études comportent des insuffisances méthodologiques, notamment : la non prise en compte de facteurs de confusion possibles et des résultats nécessitant d'être confirmés pour García-Blanco et al. (2020), l'absence de statistiques descriptives, de dose-réponse, de NOAEL identifiable et des doses orales importantes au regard de la lithémie mesurée pour l'étude de Poels et al. (2021).

Différents effets néfastes ont été mis en évidence chez l'animal tels que :

- des atteintes histologiques (altération de la structure des tubes séminifères, augmentation des cellules germinales apoptotiques, diminution du nombre de cellules de Sertoli et de Leydig, du poids des testicules et du poids relatifs de l'épididyme),
- des atteintes de la production des spermatozoïdes (diminutions du nombre, de la viabilité et de la mobilité des spermatozoïdes, augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux),
- des atteintes hormonales (diminution testostérone, LH/FSH[8], estradiol et progestérone et prolactine).

Des effets dose-dépendants sur la qualité du sperme (nombre, viabilité et mobilité des spermatozoïdes), ainsi que des atteintes histologiques (diminution du poids relatif de l'épididyme, altération de la structure des tubes séminifères), ont été mis en évidence (Thakur et al. 2003; Toghiani et al. 2012; Ommati et al. 2021; Wang et al. 2025) et permettent d'identifier un LOAEL de 0,00472 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Ommati et al. 2021). Bien que l'étude de Van Deun et al. (2021) menée sur deux générations présente des résultats négatifs, l'ensemble des résultats chez l'animal

[8] LH : hormone lutéinisante, FSH : hormone folliculostimulante

suggère des effets sur la fertilité masculine, soutenus par des études transversales d'expositions environnementales chez l'Homme. Néanmoins, en raison des limites méthodologiques, les experts considèrent qu'elles ne peuvent pas être utilisées pour la caractérisation d'une relation dose-réponse.

- Toxicité sur le développement

Chez l'Homme, les méta-analyses publiées indiquent un risque accru de malformations congénitales (tous types confondus) et possiblement de malformations cardiaques associé au traitement par le lithium pendant la grossesse, comparativement à la population générale, mais aussi à des populations de femmes atteintes de psychose bipolaire et ne recevant pas de lithium pendant leur grossesse. Le LOAEL identifiable pour ces effets est la limite inférieure de la lithémie thérapeutique moyenne, soit 0,5 mmol.L^{-1}. De plus, les études épidémiologiques publiées après celles prises en compte dans le rapport de l'US EPA (2008) indiquent un risque accru de divers troubles du développement fœtal (hors malformations), pour des lithémies maternelles à partir de 0,4 mmol.L^{-1} : augmentation du périmètre abdominal fœtal (0,4 mmol.L^{-1} ; Frayne et al. 2018) ; augmentation du périmètre crânien (0,44 mmol.L^{-1} ; Poels et al. 2021) et augmentation du poids fœtal (lithémie minimale thérapeutique). Néanmoins, les experts ont identifié de nombreuses limites méthodologiques pour ces deux études notamment un effectif faible et un test statistique réalisé non précisé dans l'étude de Frayne et al. d'une part et l'absence d'information concernant la distribution des données et l'absence de relation dose-réponse dans l'étude de Poels et al. d'autre part.

Chez l'animal, l'ensemble des études mettent en évidence de nombreuses et diverses atteintes sur le développement à des doses équivalentes humaines égales ou supérieures aux doses thérapeutiques humaines (≥ 0,143 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) :

- des anomalies d'implantation et mortalité (diminution du nombre d'implantations et un nombre plus élevé de résorptions et de la taille de la portée, augmentation de la mortalité),
- des anomalies du développement fœtal (diminution de la taille du fœtus et du poids corporel fœtal, retard à l'ouverture des yeux et à l'apparition de poils),
- des malformations fœtales (retard ou absence d'ossification, hypertrophie du bassinet rénal, hépatomégalie, incidence élevée de fente palatine, liquéfaction cérébrale fœtale, dégénérescence neuronale (spongiforme), gliose, pycnose nucléaire, œdème périvasculaire et une hyperémie méningée),
- des atteintes comportementales chez le nouveau-né (diminution des réflexes moteurs sensoriels, inhibition de l'activité locomotrice, augmentation des comportements anxieux/dépressifs, troubles de la mémoire),
- des atteintes thyroïdiennes fœtales (diminution T3[9] et T4/TT4[7] ; augmentation TSH[7], dégénérescence folliculaire, hyperplasie, oblitération de la lumière et vacuolisation colloïdale dans les glandes thyroïdes fœtales).

En dehors d'une étude sur deux générations rapportant des effets globalement négatifs sur le développement (Van Deun et al. 2021), la forte cohérence des résultats des études chez l'Homme sur le risque de malformations chez les nouveau-nés, ainsi que des résultats sur le développement chez l'animal, attestent clairement d'effets sur le développement.

[9] T3 : triiodothyronine ; (T)T4 : thyroxine (totale) ; TSH : thyréostimuline

3.2.7. Génotoxicité

Le lithium et certains de ses dérivés ont été testés pour la mutagénicité, les aberrations chromosomiques, les échanges de chromatides et les dommages à l'ADN, dans des études *in vitro* et *in vivo*. Des résultats principalement négatifs ont été obtenus, mais des résultats positifs ont également été rapportés, généralement à des doses cytotoxiques élevées. Les résultats positifs au sein de ces études ne permettent pas de conclure en raison de leur faible qualité en termes de nombre de réplicas et de tests statistiques associés mal choisis ou non adaptés. Selon Lagerkvist et Lindell (2002), une explication possible de l'observation d'effets génotoxiques à des doses élevées pourrait être l'augmentation de la survie cellulaire, puisque le lithium inhibe l'apoptose en inhibant l'enzyme glycogène synthase kinase-3 (GSK3). Cependant, un potentiel aneugène des composés de lithium ne peut être exclu compte tenu de certains résultats positifs obtenus lors du test des micronoyaux (Peltzer et al. 2024) et l'absence d'évaluation du potentiel aneugène du lithium en clinique.

La revue de la littérature sur la génotoxicité montre donc des résultats équivoques et ne permet pas de conclure à un effet génotoxique ou mutagène.

3.2.8. Cancérogénicité

Si aucune donnée n'est disponible chez l'animal, les données chez l'Homme concernant le caractère néfaste du lithium quant au risque global du cancer sont équivoques. Ainsi, aucun effet cancérogène ne peut être confirmé et aucun LOAEL identifié pour cet effet.

3.2.9. Populations sensibles

Les populations sensibles sont les sujets présentant des particularités pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, les rendant plus sensibles aux effets du lithium que le reste de la population à exposition égale. Selon le résumé caractéristique du produit (RCP), ces sujets sont les femmes enceintes, les nouveau-nés allaités (passage dans le lait maternel important conduisant à des symptômes de toxicité observés chez les nouveau-nés, tels que la cyanose, l'hypotonie et les atteintes cardiaques), les insuffisants rénaux, les personnes âgées, les enfants, les sujets présentant des pathologies particulières (insuffisants cardiaques, syndrome de Brugada ou antécédent familial de syndrome de Brugada, maladie d'Addison, tumeurs rénales, hypothyroïdie préexistante, épilepsie).

3.3. Proposition de VTR interne

3.3.1. Choix de l'IBE

Le lithium sérique ou plasmatique est retenu comme le biomarqueur d'exposition pertinent pour la surveillance biologique de l'exposition au lithium, sur la base d'une analyse des avantages et des inconvénients des différents biomarqueurs d'exposition identifiés (cf. chapitre 3.2.2).

Le lithium sérique ou plasmatique est le biomarqueur d'exposition le mieux documenté dans la littérature scientifique du fait de son utilisation pour le suivi des patients présentant un trouble bipolaire. Par ailleurs, les associations des concentrations sériques ou plasmatiques de lithium avec les effets thérapeutiques et le risque de survenue d'effets néfastes sont bien caractérisées.

3.3.2. Choix de l'effet critique

De nombreux effets indésirables sont mis en évidence chez l'Homme après exposition au lithium par voie orale à dose thérapeutique, notamment des atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement.

La majorité des études épidémiologiques identifie ces effets à la lithémie minimale thérapeutique (0,5 mmol.L^{-1}), à l'exception de deux études mettant en évidence une toxicité sur la reproduction et le développement à des lithémies inférieures à la lithémie minimale thérapeutique : 0,44 mmol.L^{-1} pour l'augmentation du risque d'accouchement prématuré, l'augmentation du périmètre crânien fœtal et du périmètre abdominal fœtal (Poels et al. 2021) et 0,4 mmol.L^{-1} pour l'augmentation du périmètre abdominal fœtal (Frayne et al. 2018). Une forte convergence entre les effets sur la reproduction et le développement chez l'Homme et chez l'animal est soulignée par les experts. Cependant, compte-tenu des limites méthodologiques de ces deux études (cf. chapitre 3.2.6), les experts ne retiennent pas les effets sur la reproduction et le développement décrits dans ces deux études comme effets critiques.

De nombreuses études mettent en évidence des effets indésirables sur plusieurs organes à dose thérapeutique et pour la lithémie thérapeutique minimale recommandée, soit 0,5 mmol.L^{-1}. Les experts retiennent l'ensemble des effets indésirables (atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement) **rapportés à la lithémie thérapeutique minimale.**

3.3.3. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, les experts considèrent, par défaut et en l'état actuel des connaissances, que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, une VTR à seuil de dose est alors élaborée.

3.3.4. Analyse des VTR internes existantes

Aucun organisme n'a proposé de VTR interne pour le lithium. Seule l'équipe de Ramoju et al. (2020) a proposé une équation de bioéquivalence pour extrapoler des *biomonitoring equivalents* (BE) du sang total à partir d'un PoD par voie orale. Les deux PoD par voie orale identifiés par cette équipe de recherche sont ceux proposés par l'US EPA (2008) et l'EMA (2014), tous les deux fondés sur une dose orale thérapeutique, à laquelle survient un faisceau d'effets indésirables.

Si cette démarche de construction n'est pas remise en cause par les experts, ils ont jugé plus approprié de construire une VTR interne à partir d'un PoD interne, plus représentatif de l'exposition d'un individu, plutôt qu'à partir d'un PoD externe.

3.3.5. Choix de l'étude clé et du PoD

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses 2025a), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal. De nombreuses études chez l'Homme, réalisées à dose thérapeutique, sont disponibles mais ne mettent pas en évidence de relation dose-réponse. De ce fait, les experts ont retenu comme PoD la limite inférieure de la lithémie minimale efficace recommandée, soit 0,5 mmol.L^{-1} équivalent à **3,47 mg.L^{-1}** (HAS 2006) correspondant à une LOAEC[10].

[10] *Lowest observed adverse effect concentration* (= concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)

3.3.6. Ajustements temporel et allométrique

Les effets indésirables ont tous été mis en évidence dans des études long terme. Le GT considère qu'il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement temporel.

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement allométrique, les données étant issues d'études chez l'Homme.

3.3.7. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la LOAEC a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses 2025a) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 1, le faisceau d'arguments étant issu d'effets observés chez l'Homme ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : √10. Les effets indésirables du lithium sont observés dans une population particulière, à savoir des personnes traitées par le lithium pour des pathologies psychiatriques. Cependant, les nombreuses études disponibles mettent en évidence ces effets dans les deux sexes et de nombreuses ethnies, classes d'âge, zones géographiques, *etc.* ;
- utilisation du point de départ ($FI_{L/B}$) : 10 du fait de l'utilisation de la lithémie inférieure thérapeutique à laquelle de nombreux effets indésirables sont déjà observés ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : 1 car une dose thérapeutique est une dose qui prend en compte une exposition long terme ;
- insuffisance des données (FI_D) : √10. Il existe de nombreuses études ciblées sur la plupart des effets systémiques possibles, certaines d'entre elles rapportant des effets à des doses inférieures aux doses thérapeutiques, en particulier concernant la qualité du sperme et de la spermatogénèse. Cependant, ces dernières études présentent des limites méthodologiques tant chez l'Homme que chez l'animal (caractère transversal, effectifs utilisés, statistiques, *etc.*). La prise en compte de l'ensemble de ces éléments conduit le GT à appliquer un FI_D de √10.

Un facteur d'incertitude global de 100 est donc utilisé pour la construction de la VTR interne.

3.3.8. Proposition de VTR interne

La VTR interne (sérum ou plasma) a été calculée en faisant le rapport entre le PoD (LOAEC) et le facteur d'incertitude total :

$$\mathbf{VTR_{interne} = 3{,}47\ mg.L^{-1} / 100 = 3{,}47.10^{-2}\ mg.L^{-1} \approx 0{,}035\ mg.L^{-1}}$$

Cette VTR interne s'applique au lithium et à l'ensemble de ses dérivés inorganiques.

Aucun niveau de confiance n'est proposé, la méthode étant toujours en phase de test.

3.3.9. Accompagnement de la VTR interne

- **Méthodes analytiques**

Les principales méthodes analytiques pour la mesure du lithium dans le sang et le plasma sont décrites dans le Tableau 1. L'objectif est ici d'informer des paramètres métrologiques spécifiques et

de présenter les avantages et les limites de chaque méthode. A noter, les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) décrites sont issues des publications du profil toxicologique.

Tableau 1 : Avantages, limites et LOD/LOQ (limites de détection/quantification) des principales techniques analytiques utilisées pour la mesure du lithium

Méthode analytique	Avantages	Limites	Limite de détection (LOD) ($\mu g.L^{-1}$)	Limite de quantification (LOQ) ($\mu g.L^{-1}$)
AAS	• Bonne sensibilité • Sélectivité élevée • Technique validée et largement utilisée pour les métaux lourds	• Préparation d'échantillon nécessite souvent des solutions ou des échantillons volatils	3,0	9,0
			(Qayyum, Mahmood, et Shah 2018; Qayyum et al. 2024)	
ICP-MS	• Simplicité de préparation des échantillons • Faible volume d'échantillon • Très haute sensibilité • Large gamme analytique	• Expertise technique nécessaire • Sensibilité aux interférences spectrales et non spectrales • Préparation stricte des échantillons requise	0,01–0,04	0,02–0,1
			(Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Guerbet, et al. 2013; Hoet et al. 2013; Yedomon et al. 2017; Wang et al. 2025)	
ICP-OES	• Rapidité d'analyse et débit d'échantillons élevé. • Bonne sensibilité • Large gamme d'éléments détectables	• Limites de détection plus élevées que l'ICP-MS (moins adapté pour les ultra-traces). • Résolution inférieure à l'ICP-MS (pour l'analyse isotopique ou les éléments en très faibles concentrations). • Interférences spectrales possibles dues à la complexité des spectres d'émission.	0,02	1
			(Aslan et al. 2023)	

Au regard des informations présentées Tableau 1, l'ICP-MS est la méthode présentant la meilleure sensibilité pour la surveillance biologique de l'exposition environnementale au lithium.

- **Facteurs pouvant influencer l'interprétation de la mesure du lithium**

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'interprétation des mesures de lithium sérique ou plasmatique dans la population générale en impactant les paramètres pharmacocinétiques du lithium :

- la prise alimentaire : l'ingestion concomitante de nourriture peut moduler l'absorption du lithium (Girardi et al. 2016). Une diminution de la consommation de sodium augmentera la réabsorption tubulaire de ce dernier, ce qui s'accompagne d'une augmentation parallèle de la réabsorption du lithium et une élévation de la lithémie. L'augmentation des apports sodés aura l'effet inverse (Balkhi et al. 2009). De même, les méthylxanthines (en particulier, la caféine et la théophylline, donc les consommations de café et/ou de thé) augmentent la clairance du lithium et diminuent la lithémie (et la diminution ou l'arrêt de leur consommation ont l'effet inverse). De plus, le taux d'excrétion de lithium peut varier au cours de la journée, notamment en cas de déshydratation, même si la quantité de lithium excrétée sur 24 heures

à l'état d'équilibre est essentiellement égale à la dose quotidienne ingérée (Cooper 1987 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002).

- la prise de médicaments : les médicaments les plus couramment prescrits pouvant interagir avec la fonction rénale en diminuant l'élimination du lithium sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), les diurétiques thiazidiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Balkhi et al. 2009; Malhi et al. 2020). Le lithium interférant avec l'homéostasie du sodium (Timmer et Sands 1999 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002), toutes les situations diminuant la charge corporelle de sodium (dont l'utilisation de diurétiques thiazidiques et de diurétiques de l'anse, comme le furosémide) augmentent la réabsorption tubulaire de lithium. Inversement, les inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose 2 (SGLT2)diminuent la réabsorption tubulaire du lithium, augmentent sa clairance rénale et diminuent la lithémie (Uwai et Nabekura 2025). Bien que les résultats soient contradictoires, il est suggéré dans la littérature que la co-prescription de neuroleptiques (en particulier de première génération) pourrait diminuer le rapport de lithium globules rouges/plasma (LiR). Deux études anciennes et non répliquées ont rapporté un LiR plus élevé chez des patients traités par des neuroleptiques (Kim et al. 1978, Ryan et al. 1989 citées dans Coyac et al. 2024).
- les comorbidités : diverses pathologies et certains états physiologiques peuvent, à exposition égale, être à l'origine d'une augmentation de la lithémie chez les personnes qui en sont porteuses : l'insuffisance rénale, le vieillissement qui diminuent la clairance rénale du lithium, toutes les causes de déplétion volumique (pertes hydriques, diminution des apports hydriques, saignement....), l'insuffisance cardiaque, et tout événement augmentant la réabsorption proximale du sodium et de l'eau (Balkhi et al. 2009).

- **Echantillonnage, collecte, et stockage des échantillons sanguins**

Les conditions d'échantillonnage, de collecte et de stockage des échantillons sanguins sont résumées Tableau 2.

Tableau 2 : Conditions d'échantillonnage, de collecte et de stockage des échantillons sanguins

IBE	**Lithium dans le sérum ou plasma**	
Moment du prélèvement	Indifférent	Indifférent
Matrice de prélèvement	Sérum	Plasma
Méthode de prélèvement	Tube sec sans gel pour le sérum	Tube EDTA pour le plasma
Précautions, conservation, transport des prélèvements	entre 2 et 8°C (congélation si temps de transport > 24 h)	entre 2 et 8°C (congélation si temps de transport > 24 h)

EDTA : acide éthylène-diamine-tétra-acétique

3.4. Proposition de VTR long terme par voie orale

3.4.1. Choix de l'effet critique

Comme pour la construction de la VTR interne, les experts retiennent l'ensemble des effets indésirables rapportés à la lithémie thérapeutique minimale, suite à une administration par voie orale du lithium. En effet, de nombreuses études mettent en évidence des effets indésirables sur plusieurs organes à dose thérapeutique et pour la lithémie thérapeutique minimale recommandée, soit 0,5 $mmol.L^{-1}$.

3.4.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, les experts considèrent par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. En conséquence, une VTR à seuil de dose est proposée.

3.4.3. Analyse des VTR long terme par voie orale existantes

Une seule VTR long terme par voie orale de 2 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est disponible, construite par l'US EPA en 2008. Cette valeur est fondée sur la limite inférieure de la plage de concentration sérique thérapeutique de lithium (aux Etats-Unis en 2008) de 0,6 $mmol.L^{-1}$ correspondant à une dose externe quotidienne de 2,1 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, à laquelle survient un faisceau d'effets indésirables auquel un FI de 1000 a été appliqué (FI_H = 10 ; $FI_{L/B}$ = 10 ; FI_D = 10). Même si le rapport est mentionné comme étant une version provisoire, il s'agit de la version la plus récente de VTR proposée par l'organisme.

Si cette démarche de construction n'est pas remise en cause par les experts, ils ont jugé plus approprié de construire une VTR long terme orale à partir d'un PoD interne, plus représentatif de l'exposition d'un individu, plutôt qu'à partir d'un PoD externe.

3.4.4. Choix de l'étude clé et PoD

Le PoD retenu est celui utilisé pour établir la VTR interne, soit un LOAEC de 0,5 $mmol.L^{-1}$ correspondant à 3,47 mg Eq $Li.L^{-1}$ (cf. section 3.3).

La lithémie identifiée comme PoD est convertie en exposition orale long terme à l'aide d'un modèle cinétique. Parmi les modèles cinétiques disponibles, le modèle à 2 compartiments de Couffignal et al. (2019) est jugé le plus pertinent. Les patients de cette étude étaient traités pendant au moins 2 ans. Le modèle présente une très bonne capacité prédictive, telle qu'évaluée par Lereclus et al. (2023), et présente l'avantage d'avoir évalué la variabilité inter-individuelle des différents paramètres cinétiques. Ceci permet une évaluation probabiliste de l'exposition long terme d'une population adulte au lithium à partir du PoD interne (lithémie).

Les experts jugent plus pertinent de retenir la valeur médiane[11] **de la distribution comme PoD.** Par dosimétrie inverse (*reverse dosimetry*), une lithémie de 0,5 $mmol.L^{-1}$ correspond à une exposition orale long terme de 1,8 mg $Li.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ ($IC_{95\%}$ = 1,5 - 2,0 mg $Li.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$).**Ainsi, le PoD oral long terme retenu est de 1,8 mg $Li.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$.**

A noter, des résultats équivalents sont obtenus en appliquant l'équation de bioéquivalence proposée par Ramoju et al. (2020)[12].

3.4.5. Ajustements temporel et allométrique

Les effets indésirables ayant tous été mis en évidence dans des études long terme, les experts considèrent qu'il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement temporel.

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement allométrique, les données étant issues d'études chez l'Homme.

[11] La médiane est retenue car elle représente une valeur centrale robuste, moins sensible aux extrêmes, et constitue ainsi une valeur appropriée pour identifier un PoD.

[12] $PoD_{\text{voie orale}}$ (mg $Li.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$) = (Lithémie $mg.L^{-1}$ x Clairance) / Fraction absorbée
Avec clairance = 0,5 $L.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$; fraction absorbée = 100%
Soit $PoD_{\text{voie orale}}$ calculé par Ramoju et al (2020) = (3,47 x 0,5) / 100 % = 1,735 mg Eq $Li.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$

3.4.6. Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir du LOAEL a été effectué à l'aide d'un FI global de 100, correspondant aux mêmes FI que pour la VTR interne (FI_A = 1 ; FI_H = √10 ; $FI_{L/B}$ = 10 ; FI_S = 1 ; FI_D = √10).

3.4.7. Proposition de VTR long terme à seuil par voie orale et niveau de confiance

La VTR long terme par voie orale a été calculée en faisant le rapport entre le PoD (LOAEL) et le facteur d'incertitude total :

VTR_{orale} = 1,8 mg Eq Li .kg $pc^{-1}.j^{-1}$/ 100 = $1,8.10^{-2}$ mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ≈ 0,02 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

Cette valeur étant exprimée en équivalent lithium (Eq Li), la valeur correspondante pour un dérivé spécifique du lithium est égale à :

0,02 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$/6,94 (PM de l'ion lithium) x PM du dérivé du lithium

Avec PM : poids moléculaire.

Cette VTR long terme par voie orale s'applique au lithium et à l'ensemble de ses dérivés inorganiques.

Un niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 4/5, soit un niveau de confiance **moyen-fort**.

3.5. Proposition de VTR long terme par voie respiratoire

3.5.1. Choix de l'effet critique

Aucune étude long terme par voie respiratoire n'a été identifiée.

Comme pour la construction de la VTR interne, les experts retiennent l'ensemble des effets indésirables rapportés à la lithémie thérapeutique minimale, suite à une administration par voie orale du lithium. En effet, de nombreuses études mettent en évidence des effets indésirables sur plusieurs organes à dose thérapeutique et pour la lithémie thérapeutique minimale recommandée soit 0,5 $mmol.L^{-1}$.

3.5.2. Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, les experts considèrent par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. En conséquence, une VTR à seuil de dose est proposée.

3.5.3. Analyse des VTR long terme par voie respiratoire

Aucune VTR par voie respiratoire n'est disponible**.**

3.5.4. Construction de la VTR long terme par voie respiratoire

En l'absence d'étude par voie respiratoire, une extrapolation voie à voie de la voie orale vers la voie respiratoire a été réalisée à partir du PoD par voie orale retenu pour dériver la VTR long terme par voie orale (cf. chapitre 3.4).

Les modèles cinétiques disponibles n'incluent pas la voie respiratoire et ne peuvent donc pas être utilisés pour réaliser l'extrapolation voie à voie. Ainsi, celle-ci a été réalisée à partir de l'équation

suivante en considérant une absorption par voie orale de 80% et une absorption par défaut de 100% par voie respiratoire chez l'Homme des particules inhalables :

$$PPPPPP\ vvvvvvvv\ rrvvrrrrvvrrrrrrvvvvrrvv = \frac{PPPPPP\ vvvvvvvv\ vvrrrroovv\ xx\ 7777\ kkkk}{WvvooWWvv\ \ rrvvrrrrvvrrrrrrvvvvrrvv} * \frac{ffrrrrffrrvvvvff\ rraarrvvrraaévv\ vvvvvvvv\ vvrrrroovv}{ffrrrrffrrvvvvff\ rraarrvvrraaévv\ vvvvvvvv\ rrvvrrrrvvrrrrrrvvvvrrvv}$$

Avec volume respiratoire = 20 m^3/personne et par jour pour la population générale (Anses, 2025) ; fraction absorbée par voie respiratoire = 100% (par défaut) ; fraction absorbée par voie orale = 80%, PoD oral = LOAEL = 1,8 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

Ainsi, PoD voie respiratoire = ((1,8 mg Eq Li .kg $pc^{-1}.j^{-1}$* 70 kg)/20 $m^3.j^{-1}$) * 0,8/1 = 5,04 mg Eq Li.m^{-3}

Ainsi, les experts retiennent une LOAEC de 5,04 mg Eq Li.m^{-3} comme PoD.

Le calcul de la VTR à partir du LOAEL a été effectué à l'aide d'un FI global de 100, correspondant aux mêmes FI que pour la VTR interne (FI_A = 1 ; FI_H = √10 ; $FI_{L/B}$ = 10 ; FI_S = 1 ; FI_D = √10). Les experts ont conservé un FI_D de √10 malgré l'absence de données disponibles par voie respiratoire. En effet, il est très probable que les effets systémiques du lithium soient similaires à ceux retrouvés par voie orale.

3.5.5. Proposition de VTR long terme à seuil par voie respiratoire et niveau de confiance

La VTR long terme par voie respiratoire a été calculée en faisant le rapport entre le PoD (LOAEC) et le facteur d'incertitude total :

$VTR_{respiratoire}$ = 5,04 mg Eq Li.m^{-3} / 100 = 5,04.10^{-2} mg Eq Li.m^{-3} ≈ 0,05 mg Eq Li.m^{-3}

Cette valeur étant exprimée en équivalent lithium (Eq Li), la valeur correspondante pour un dérivé spécifique du lithium est égale à :

0,05 mg.m^{-3} Eq Li /6,94 (PM de l'ion lithium) x PM du dérivé du lithium

Avec PM : poids moléculaire.

Cette VTR long terme par voie respiratoire s'applique au lithium et à l'ensemble de ses dérivés inorganiques.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 3,8/5, soit un niveau de confiance moyen-fort. Cependant, par jugement d'expert, **le niveau de confiance est abaissé à moyen en l'absence d'étude par voie respiratoire.**

Bien que pour répondre à la saisine, une VTR par voie respiratoire ait été élaborée, les experts soulignent le caractère inadapté de la surveillance des concentrations atmosphériques du lithium. En effet, l'exposition de la population au lithium dans l'environnement n'est jamais exclusivement ou majoritairement respiratoire, y compris dans les situations où des composés du lithium sont initialement émis dans l'atmosphère. De plus, la VTR long terme par voie respiratoire proposée repose uniquement sur les effets systémiques du lithium. En conséquence, elle ne prend pas en considération les effets locaux irritants ou corrosifs (cutanés, oculaires et respiratoires) induits par certains composés du lithium, effets locaux qui ne sont pas imputables à l'ion lithium mais à l'anion associé.

3.6. Proposition de VTR court terme par voie respiratoire

Aucune étude chez l'Homme ou l'animal mettant en évidence des effets systémiques de l'ion lithium suite à une exposition à court terme par voies respiratoire ou orale n'a été identifiée. Seuls des effets d'irritation et de sensibilisation, causés par divers composés inorganiques du lithium, ont été mis en évidence. Ces effets irritants et/ou sensibilisants sont très variables d'un dérivé du lithium à l'autre : ils dépendent principalement de l'anion associé plutôt que du lithium. En conséquence, il n'est pas possible d'élaborer une VTR respiratoire court terme basée sur les effets irritants ou sensibilisants et qui soit applicable à l'ensemble des dérivés du lithium.

3.7. Proposition de valeurs d'imprégnation populationnelle

En général, lors de la sélection d'un niveau d'exposition interne populationnel pour établir la VIP, le 95ème percentile de la distribution dans la population générale d'une étude de référence est utilisé. De plus, il est préférable de sélectionner une étude réalisée dans des échantillons représentatifs de la population résidant sur le territoire français (Anses 2025a). Dans le cas du lithium, les niveaux urinaires de l'étude Esteban, qui devraient normalement servir d'étude de référence pour la population française, ne peuvent pas être interprétés (différence entre les concentrations de lithium urinaires dans la population française et les autres pays pouvant s'expliquer par la non prise en compte d'interférences analytiques ou par une contamination potentielle des échantillons par le lithium dans l'étude Esteban). De plus, si un certain nombre d'études ont été menées en France et en Europe, leurs résultats semblent difficilement extrapolables du fait de la faible taille des échantillons et de l'étude de populations spécifiques (personnels hospitaliers, femmes enceintes, enfants), non représentatives de la population générale.

En conclusion, les experts ne recommandent pas de valeur d'imprégnation populationnelle pour le lithium.

3.8. Conclusion du CES

Plusieurs VTR ont été construites par les experts pour le lithium : une VTR interne et des VTR long terme par voies orale et respiratoire (Tableau 3).

La VTR interne de 0,035 mg.L^{-1} pour la concentration sérique/plasmatique de lithium (lithémie) est fondée sur un ensemble d'effets indésirables observés chez des patients traités, dès la plus faible lithémie thérapeutique cible de 0,5 mmol.L^{-1}, correspondant à une prise par voie orale de 1,8 mg Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1} (obtenue par modélisation cinétique).
A partir de cette VTR interne, une VTR long terme par voie orale de 0,02 mg Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1} a été dérivée. Un niveau de confiance moyen-fort a été attribué à cette VTR.
En l'absence de données par voie respiratoire, une VTR long terme par voie respiratoire a été élaborée en réalisant une extrapolation voie à voie. Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR.

Il n'a été possible d'élaborer une VTR court terme par voie respiratoire :

- ni pour l'ion lithium, en l'absence d'étude mettant en évidence des effets systémiques,
- ni pour l'ensemble des dérivés du lithium, les effets locaux (irritants ou sensibilisants), étant très variables d'un dérivé à l'autre car ils dépendent principalement de l'anion associé plutôt que du lithium.

Les experts soulignent que ces VTR sont établies pour le lithium. Les VTR étant exprimées en équivalent lithium (Eq Li), les valeurs correspondantes pour un dérivé spécifique du lithium sont égales à :

$$\text{VTR dérivé du lithium} = \frac{\text{VTR ion lithium x PM dérivé lithium}}{\text{PM ion lithium}}$$

avec $VTR_{ion\ lithium}$ en mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; PM : poids moléculaire ; $PM_{ion\ lithium}$ = 6,94 $g.mol^{-1}$

Les VTR proposées s'appliquent au lithium et à l'ensemble de ses dérivés inorganiques.

Bien que pour répondre à la saisine, une VTR par voie respiratoire ait été élaborée, les experts soulignent le caractère inadapté de la surveillance des concentrations atmosphériques du lithium. En effet, l'exposition de la population au lithium de l'environnement (dont celui émis par les installations industrielles) n'est jamais exclusivement ou majoritairement respiratoire, y compris quand des composés du lithium sont initialement émis dans l'atmosphère. En effet, les composés émis sont solides et quelle que soit la granulométrie des particules émises, la gravité implique leur dépôt sur les surfaces, les sols, les végétaux et dans les eaux superficielles. Ainsi, l'exposition des personnes résidant au voisinage d'installations émettrices provient majoritairement de ces dépôts atmosphériques et de leur ingestion (de végétaux ou d'eau contaminés, par contamination des mains par les poussières déposées et manuportage à la bouche des mains contaminées...). De plus, la VTR long terme par voie respiratoire proposée se fonde exclusivement sur les effets systémiques du lithium. Cette VTR ne prend pas en compte les effets locaux irritants ou corrosifs (cutanés, oculaires et respiratoires) de certains des composés du lithium. Ces effets locaux qui ne sont pas imputables à l'ion lithium, mais à l'anion associé, pourraient justifier d'établir des VTR pour la voie respiratoire et les composés irritants ou corrosifs du lithium les plus utilisés. Dans ce cas, la surveillance des expositions devrait coupler surveillance atmosphérique et biométrologie individuelle.

La revue de la littérature effectuée dans le cadre de cette saisine a identifié plusieurs études conduites chez l'animal et chez l'Homme montrant des effets sur la reproduction masculine à des doses faibles ou très faibles (inférieures aux doses thérapeutiques habituelles). Cependant, ces études, peu nombreuses, souffrent toutes d'insuffisances méthodologiques qui ont conduit à devoir exclure leurs résultats pour l'élaboration de valeurs sanitaires de référence.

Les experts recommandent :

- d'encourager le développement d'études de la toxicité du lithium à plus faibles doses (infra-thérapeutiques, expositions environnementales) afin d'identifier des NOAEL pour les différents effets sur la santé du lithium, en particulier les effets sur la reproduction et le développement. En effet, plusieurs études conduites chez l'animal et chez l'Homme montrent des effets sur la reproduction masculine à des doses faibles ou très faibles (inférieures aux doses thérapeutiques habituelles). Cependant, ces études, peu nombreuses, souffrent toutes d'insuffisances méthodologiques qui ont conduit à ne pas prendre en compte leurs résultats pour l'élaboration de VTR ;
- l'établissement de VTR courts termes par voie respiratoire spécifiques aux dérivés du lithium les plus irritants ou corrosifs tels que l'oxyde, l'hydroxyde et l'hydrure de lithium.

Tableau 3 : VTR interne et long terme à seuil par voies orale et respiratoire, VTR court terme par voie respiratoire et VIP pour le lithium

VTR	Type	VTR interne	VTR LT orale	VTR LT respiratoire	VTR CT respiratoire	VIP
	Valeur	**0,035 mg.L^{-1}**	**0,02 mg Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1} #**	**0,05 mg Eq Li.m^{-3} #**	**Pas de VTR** Aucune étude identifiée chez l'Homme ou l'animal n'indique d'effets systémiques du lithium après une exposition aiguë par voie respiratoire ou orale. Seuls des effets d'irritation ou de sensibilisation, variables selon le composé et principalement liés à l'anion associé, ont été observés.	**Pas de VIP** Si un certain nombre d'études ont été identifiées, leurs résultats semblent difficilement extrapolables de la population générale
	IBE	Lithium plasmatique ou sérique	/	/		
Effet critique		Ensemble des effets indésirables				
Étude clé	**Référence**	/				
	Espèce	Homme				
	Exposition	Voie orale				
Point de départ		LOAEC = 3,47 mg.L^{-1}	LOAEL = 1,8 mg Eq Li .kg pc^{-1}.j^{-1}			
Extrapolation voie à voie		/	/	$\text{POD voie respiratoire} = \frac{\text{POD voie orale x 70 kg}}{\text{Volume respiratoire}} * \frac{\text{fraction absorbée voie orale}}{\text{fraction absorbée voie respiratoire}}$ $LOAEC_{respiratoire}$ = 5,04 mg Eq Li.m^{-3}		
Ajustement allométrique		/	/	/		
Facteurs d'incertitude (FI)		100 (FI_A 1; FI_H √10; $FI_{L/B}$ 10; FIs 1; FI_D √10)				
Niveau de confiance		/*	Moyen-fort	Moyen		

* aucun niveau de confiance n'a été établi pour la VTR interne.

Ces VTR étant exprimées en équivalent lithium (Eq Li), la valeur correspondante pour un dérivé spécifique du lithium est égale à : VTR en Eq Li /6,94 (PM de l'ion lithium) x PM du dérivé du lithium avec PM : poids moléculaire

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Valeurs sanitaires de référence » relatives à la proposition de VTR pour l'ion lithium et ses dérivés inorganiques.

Ces VTR interne et externes par voies orale et respiratoire proposées sont fondées sur un faisceau d'effets observés à dose thérapeutique, chez des patients présentant un trouble bipolaire, dose qui reste très supérieure aux expositions environnementales susceptibles d'être rencontrées en population générale.

Compte tenu de la multiplicité des sources et voies d'exposition (voie orale, inhalation), l'Anses recommande d'être attentif aux limites que présenterait une surveillance basée exclusivement sur des mesures dans l'air. En fonction des motifs et contextes de surveillance, elle devrait faire l'objet de compléments – en première intention la biosurveillance - et/ou de l'emploi de seuils de gestion adaptés.

Les VTR proposées par l'Anses sont construites à partir d'un point de départ commun à de nombreux effets systémiques indésirables, sur la base d'une dose minimale entraînant un effet néfaste (LOAEL) résultant des travaux sur les dossiers d'évaluation du lithium en tant que médicament. Compte tenu du caractère reprotoxique avéré, traduit par la classification confirmée par le RAC (Reprotoxique 1A - H306d - ; ECHA, 2024), l'agence recommande le développement d'études de la toxicité du lithium à plus faibles doses (infra-thérapeutiques, plus proches des expositions environnementales) afin de déterminer un ou des NOAEL robustes correspondant aux effets sur la reproduction et le développement. Ces résultats permettraient de conforter ou réviser les VTR proposées dans le présent avis.

L'Anses souligne que ces travaux d'expertise contribuent à répondre aux recommandations émises dans le cadre de l'analyse des options de gestion réglementaire (*Regulatory Management Option Analysis* ou RMOA) préparée par l'Anses pour le lithium (Anses 2025b).

Elle indique que, dans le cadre du partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques (PARC), des valeurs guides de biosurveillance humaine (HBM-GV) seront recommandées pour la population générale et les travailleurs. Ces valeurs sont proposées pour des substances d'intérêt prioritaire, telles que le lithium et ses dérivés inorganiques. Ces travaux d'expertise feront donc l'objet d'une valorisation dans le cadre de l'élaboration de HBM-GV dans Parc.

Gilles Salvat

MOTS-CLÉS

Valeur toxicologique de référence, VTR, lithium, voie respiratoire, voie orale, court terme, long terme, aiguë, chronique, interne, indicateur biologique d'exposition, IBE.

Toxicological reference value, TRV, lithium, respiratory route, oral route, short term, long term, acute, chronic, intern, biological indicator of exposure.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2026). Avis relatif à l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence (VTR) interne, et externes par voies orale et respiratoire pour le lithium. (saisine n°2024-MPEX-0101). Maisons-Alfort : Anses, 23 p.

Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

Élaboration de VTR interne et externes par voies orale et respiratoire pour le lithium

Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »
Saisine « 2024-MPEX-0101 »

RAPPORT
d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »
Groupe de travail « VTR lithium »

Décembre 2025

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : +33 (0)1 49 77 13 50 — www.anses.fr

Citation suggérée

Anses. (2025). Valeur toxicologique de référence (VTR). Élaboration de VTR interne et externes par voies orale et respiratoire pour le lithium. (saisine n°2024-MPEX-0101). Maisons-Alfort : Anses, 248 p.

Mots clés

Valeur toxicologique de référence, VTR, lithium, voie respiratoire, voie orale, court terme, long terme, aiguë, chronique, interne, biomarqueur d'exposition, IBE.

Key words

Toxicological reference value, TRV, lithium, respiratory route, oral route, short term, long term, acute, chronic, intern, biomarkers of exposure.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae,* et ne représentent pas leurs organismes d'appartenance.

Groupe de travail « Valeur Toxicologique de Référence du lithium » (2024-2025)

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Nicolas CHEVALIER – Professeur des universités, praticien hospitalier au CHU de Nice – Compétences : médecine, endocrinologie, thyroïde, métabolisme, épidémiologie, diabète

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

M. Samuel CHOCHOY – Toxicologue industriel (TOXILIST) – Expertise : Biosurveillance, Exposition professionnelle, Prévention des risques chimiques

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique.

Groupe de travail « Indicateurs biologiques d'exposition » (mandat 2024-2028)

Président

Mme. Sophie NDAW – Chargée de recherche et d'études en biosurveillance (INRS) – Expertise : Évaluation de l'exposition - Biosurveillance - Toxicologie analytique

Vice-président

M. Benoît ATGE – Médecin toxicologue du travail, AHI33 – Expertises : Toxicologie, Médecine, Médecine du travail, Biosurveillance, Cytotoxiques, Évaluation de l'exposition, Contamination de surface

Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC – Ingénieur de recherche (INRAE) – Expertises : Chimie analytique - Biosurveillance - Biomarqueurs d'exposition - Perturbateurs endocriniens - Contaminants émergents - Santé environnementale

M. Samuel CHOCHOY – Toxicologue industriel (TOXILIST) – Expertise : Biosurveillance, Exposition professionnelle, Prévention des risques chimiques

M. Raphaël DELEPEE – Professeur des Universités (Université de Caen Normandie) – Expertise : Toxicologie analytique - Biomarqueurs d'exposition - Chimie analytique

M. Robert GARNIER - Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

M. Sami HADDAD – Professeur titulaire à l'Université de Montréal – Expertise : Modélisation PBPK - Toxicocinétique - Exposition aux polluants chimiques - IBE

Mme. Nolwenn NOISEL – Professeur adjointe, Département de santé environnementale et au travail - École de santé publique - Université de Montréal – Expertises : Biosurveillance - Santé publique - Santé environnementale - Santé au travail – Toxicologie

Mme. Marie PECHEUX – Épidémiologiste (Santé Publique France) – Expertises : Biomonitoring, Epidémiologie, Chimie

M. Nicolas VENISSE – Praticien Hospitalier en Pharmacologie et Toxicologie (CHU de Poitiers) – Expertises : Toxicologie - Pharmacocinétique - Toxicocinétique - Perturbateurs Endocriniens - Santé Environnementale - Bioanalyse

Mme. Florence ZEMAN – Ingénieur de recherche (Ineris) – Expertises : Toxicocinétique - Modélisation PBPK - Biologie-surveillance - Écotoxicologie - Chimie

Comité d'experts spécialisé

- Valeurs sanitaires de référence – mandat 2024-2028 - dates de passage : 10 avril 2025, 25 septembre 2025, 13 novembre 2025, 18 décembre 2025.

Président

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Vice-président

Mme Maylis TELLE-LAMBERTON – Epidémiologiste, statisticienne – Compétences : épidémiologie, risques professionnels, statistiques

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'Ineris – Compétences : pharmacien toxicologue, valeurs toxicologiques de référence, évaluation des risques sanitaires

M. Nicolas CHEVALIER – Professeur des universités, praticien hospitalier au CHU de Nice – Compétences : médecine, endocrinologie, thyroïde, métabolisme, épidémiologie, diabète

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Retraitée du Centre International de Recherche sur le Cancer – Compétences : biochimie, spécialisée en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé – École de santé publique, Université de Montréal, Département de santé environnementale et santé au travail – Compétences : toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Retraitée de Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

Mme Christelle MONTEIL – Professeure de Toxicologie à l'Université de Rouen Normandie – Compétences : impact sanitaire, toxicologie expérimentale, toxicologie cardio-respiratoire

M. Johnny MORETTO – Maître de conférences en Physiologie Université de Franche-Comté – Compétences : pharmacocinétique, physiologie, pharmacologie, biochimie

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 à l'IRSET – Compétences : épidémiologie, perturbateurs endocriniens, pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie médicale, indicateurs biologiques d'exposition

Mme Magali OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines

M. Stéphane PERSONNE – Evaluateur pharmacovigilance à l'ANSM – Compétences : toxicologie générale, toxicologie expérimentale, toxicocinétique, PBPK

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble et Enseignant à l'Université Grenoble Alpes – Compétences : surveillance biologique, toxicologie, analyses de toxiques, métrologie

M. Julien ROUSSEL – Enseignant chercheur à l'Université de Montpellier – Compétences : pharmacologie, physiopathologie, neurobiologie, électrophysiologie, métabolisme

M. Rachid SOULIMANI – Professeur des Universités et responsable du site Neurotox, Université de Lorraine – Compétences : Neurotoxicologie, exposome, multi-exposition, risque sanitaire

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie, biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques – démission en juin 2025

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique.

Participation Anses

Coordination scientifique

Mme Noémie BONNEAU – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Noémie BONNEAU – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

M. Keyvin DARNEY – Coordinateur d'expertises scientifiques – Anses

Mme Maria TANNOUS – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Adjointe à la cheffe d'unité - Anses

Secrétariat administratif

Mme Agnès BRION – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants....2
Sigles et abréviations....10
Liste des tableaux....13
Liste des figures....15

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.... 16
1.1 Contexte....16
1.2 Objet de la saisine....16
1.2.1 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation....16
1.3 Prévention des risques de conflit d'intérêt....17

2 Méthode.... 18
2.1 Définitions....18
2.2 Recherche bibliographique pour l'élaboration du profil toxicologique....22
2.3 Recensement des VTR existantes....23

3 Informations générales.... 24
3.1 Identification de la substance....24
3.2 Propriétés physico-chimiques....26
3.3 Classification....32
3.4 Sources et utilisations....33

4 Synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques.... 42
4.1 Données de toxicocinétique....42
4.1.1 Absorption....42
4.1.2 Distribution....43
4.1.3 Métabolisme....45
4.1.4 Excrétion....45
4.1.5 Modélisation cinétique....47
4.2 Biomarqueurs d'exposition....54
4.2.1 Identification des biomarqueurs d'exposition....54
4.2.1.1 Lithium dans le sang (sang total, sérum, plasma, érythrocytes)....54
4.2.1.2 Lithium dans les urines....55
4.2.1.3 Lithium dans les phanères (cheveux, ongles)....56
4.2.1.4 Lithium dans la salive....56
4.2.1.5 Avantages et limites de chaque matrice....56
4.2.2 Choix de l'indicateur biologique d'exposition (IBE)....57
4.3 Toxicité aiguë....58
4.3.1 Effets aigus systémiques....58

4.3.2 Irritation 59
4.3.2.1 Données chez l'Homme 59
4.3.2.2 Données chez l'animal 60
4.4 Sensibilisation 68
4.4.1 Données chez l'Homme 68
4.4.2 Données chez l'animal 68
4.5 Toxicités subchronique et chronique 72
4.5.1 Atteinte rénale 72
4.5.1.1 Evaluation de la toxicité rénale du lithium par l'US EPA (2008) 72
4.5.1.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA 2008 78
4.5.1.3 Conclusion 89
4.5.2 Atteintes thyroïdiennes 89
4.5.2.1 Evaluation de la toxicité thyroïdienne du lithium par l'US EPA (2008) 89
4.5.2.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 90
4.5.2.3 Conclusion 95
4.5.3 Atteintes cardio-vasculaires 95
4.5.3.1 Evaluation de la toxicité cardio-vasculaire du lithium par l'US EPA (2008) 95
4.5.3.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 95
4.5.3.3 Conclusion 101
4.5.4 Maladies du système nerveux central 101
4.5.4.1 Evaluation de la toxicité neurologique induite du lithium par l'US EPA (2008) 101
4.5.4.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 103
4.5.4.3 Conclusion 110
4.5.5 Troubles du spectre de l'autisme 110
4.5.5.1 Evaluation des troubles du spectre de l'autisme associés à l'exposition au lithium par l'US EPA (2008) 110
4.5.5.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 110
4.5.5.3 Conclusion 112
4.5.6 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) 112
4.5.6.1 Evaluation des déficits de l'attention associés à l'exposition au lithium par l'US EPA (2008) 112
4.5.6.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 112
4.5.6.3 Conclusion 113
4.5.7 Troubles métaboliques et variations du poids corporel 113
4.5.7.1 Evaluation des troubles métaboliques et du gain de poids corporel associés à l'exposition au lithium par l'US EPA (2008) 113
4.5.7.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 113
4.5.7.3 Conclusion 118
4.5.8 Os et métabolisme phosphocalcique 119
4.5.8.1 Evaluation de l'impact d'une exposition au lithium sur les os et le métabolisme phosphocalcique par l'US EPA (2008) 119
4.5.8.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 119
4.5.8.3 Conclusion 123
4.5.9 Autres atteintes (cutanée, oculaire, hématologique, hépatique, immunitaire) 123
4.5.9.1 Evaluation des autres effets systémiques du lithium par l'US EPA (2008) 123
4.5.9.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 124
4.6 Effets sur la reproduction et le développement 130
4.6.1 Effets sur la reproduction 130
4.6.1.1 Evaluation de la reprotoxicité du lithium par l'US EPA (2008) 130
4.6.1.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA de 2008 131
4.6.1.3 Conclusion 138

4.6.2 Effets sur le développement 139
4.6.2.1 Evaluation de la toxicité développementale du lithium par l'US EPA (2008) 139
4.6.2.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA de 2008 142
4.6.2.3 Conclusion 152
4.7 Génotoxicité et mutagénicité 154
4.7.1 Données *in vitro* 154
4.7.1 Données *in vivo* 159
4.7.1 Données chez l'Homme 162
4.7.2 Conclusion 164
4.8 Cancérogénicité 164
4.8.1 Evaluation de la cancérogénicité du lithium par l'US EPA (2008) 164
4.8.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008) 165
4.8.1 Conclusion 168
4.9 Populations sensibles 168
5 Recueil des valeurs de référence pour la population générale . 170
5.1 VR par voie orale 170
5.2 VR par voie respiratoire 171
5.3 VR interne 173
6 Proposition de VTR interne 175
6.1 Choix de l'IBE 175
6.2 Choix de l'effet critique 175
6.3 Choix de l'hypothèse de construction 175
6.4 Analyse des VTR internes existantes 175
6.5 Construction de la VTR interne 176
6.5.1 Choix de l'étude clé et du PoD 176
6.5.2 Ajustement temporel 176
6.5.3 Ajustement allométrique 176
6.5.4 Choix des facteurs d'incertitude 176
6.6 Proposition de VTR interne 177
6.7 Accompagnement de la VTR interne 177
6.7.1 Méthode analytique 177
6.7.2 Facteurs pouvant influencer l'interprétation de la mesure du lithium 180
6.7.3 Echantillonnage, collecte, et stockage des échantillons sanguins 181
6.7.3.1 Moment du prélèvement 181
6.7.3.2 Méthodes de prélèvement 181
6.7.3.3 Conservation, transport des prélèvements 181
6.7.4 Choix du biomarqueur d'exposition et du moment d'échantillonnage 181
7 Proposition de VTR long terme par voie orale 182
7.1 Choix de l'effet critique 182

7.2 Choix de l'hypothèse de construction 182
7.3 Analyse des VTR long terme par voie orale existantes 182
7.4 Construction de la VTR long terme par voie orale 182
7.4.1 Ajustement temporel 183
7.4.2 Ajustement allométrique 183
7.4.3 Choix des facteurs d'incertitude 183
7.5 Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance..... 184

8 Proposition de VTR long terme par voie respiratoire 186
8.1 Choix de l'effet critique 186
8.2 Choix de l'hypothèse de construction 186
8.3 Analyse des VTR long terme par voie respiratoire existantes 186
8.4 Construction de VTR 186
8.5 Proposition de VTR long terme par voie respiratoire et niveau de confiance 187

9 Proposition de VTR court terme par voie respiratoire 189

10 Proposition de valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP).. 190
10.1 Lithium dans les différentes matrices dans la population générale..... 190
10.1.1 Sang total, plasma, sérum, érythrocytes 190
10.1.2 Urine 192
10.2 Proposition de VIP 196

11 Conclusions du groupe de travail 197

12 Bibliographie..... 201
12.1 Publications..... 201
12.2 Législation et réglementation..... 228

Annexe 1 : Recherche bibliographique 230

Annexe 2 : VR recensées pour les travailleurs 242

Annexe 3 : Niveau de confiance pour la VTR long terme par voie orale 246

Annexe 4 : Niveau de confiance pour la VTR long terme par voie respiratoire 247

Sigles et abréviations

ACGIH	*American conference of governmental industrial hygienists*
ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	Alanine aminotransférase
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATP	Adénosine triphosphate
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
AUC	Aire sous la courbe concentration-sérique en fonction du temps
AVC	Accident vasculaire cérébral
BAR	*biological reference value* (= valeur biologique de référence)
BE	*Biomonitoring equivalents*
$C_{18}H_{35}LiO_3$	12-hydroxystéarate de lithium
CAS	*Chemical abstract service*
CE	Commission européenne
CES	Comité d'experts spécialisé
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer (= IARC : *International agency for research on cancer*)
Cl	Clairance plasmatique
CLP	Classification, labelling and packaging
C_{max}	Concentration plasmatique maximale
CV	Coefficient de variation
DeDuct	*Database of endocrine disrupting chemicals and their toxicity profiles*
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGPR	Direction générale de la prévention des risques
DGS	Direction générale de la santé
DIN	Diabète insipide néphrogénique
DMEM	Milieu de Eagle modifié par Dulbecco (= *Dulbecco's Modified Eagle Medium*)
DMO	Densité minérale osseuse
DMSO	Diméthyle sulfoxide
EAT2	Etude alimentation totale n°2
ECF	Compartiment fluide extracellulaire
ECG	Electrocardiogramme
ECHA	*European chemicals agency* (= Agence européenne des substances chimiques)
ECMS	*Canadian Health Measures Survey*
EDTA	Acide éthylène-diamine-tétraacétique
Efsa	*European food safety authority* (= Autorité européenne de sécurité des aliments)
EMA	*European medicines agency* (= Agence européenne du médicament)
ENNS	Etude nationale nutrition santé
EQRS	Evaluations quantitatives de risques sanitaires
ERU	Excès de risque unitaire
ET	Ecart-type
FDR	*False discovery rate*
FI	Facteur d'incertitude global
FI_A	Facteur d'incertitude inter-espèces
FI_D	Facteur d'incertitude lié à l'insuffisance de données
FI_H	Facteur d'incertitude intra-espèce ou interindividuelle
$FI_{L/B}$	Facteur d'incertitude lié au point de départ
FI_S	Facteur d'incertitude lié à la durée de l'étude clé
FSH	Hormone folliculostimulante
GD	*Gestation day* (= Jour de gestation)

GDH/GSSG	Glutathion réduit / glutathion oxydé
GeRES	*German Environmental Survey*
GT	Groupe de travail
GSH	Glutathion
GSK3	Glycogène synthase kinase-3
HAS	Haute autorité de santé
Hb1Ac	Hémoglobine glyquée
HBM4EU	*European Human Biomonitoring Initiative*
HDL	*High density lipoprotein*
HR	Hazard ratio
HRR	Hazard rate ratio
HTA	Hypertension artérielle
IBE	Indicateur biologique de référence
$IC_{95\%}$	Intervalle de confiance à 95 %
ICH	*International council on harmonization*
ICP-MS	Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif
ICP-OES	Spectrométrie d'émission optique à couplage inductif
IEHR	*Institute for Evaluating Health Risk*
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
LBW	Masse maigre
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LD	*Lactation day* (= Jour de lactation)
LDL	*Low density lipoprotein*
LES	Lupus érythémateux systémique
LH	Hormone lutéinisante
Li	Lithium
LI	Libération immédiate
Li_2CO_3	Lithium carbonate
LiCl	Chlorure de lithium
$LiClO_4$	Perchlorate de lithium
$LiCoO_2$	Dioxyde de cobalt et de lithium
$LiFePO_4$	Ferrophosphate de lithium
LiH	Hydrure de lithium
LiOH	Hydroxyde de lithium
$LiBF_4$	Tetrafluoroborate de lithium
$LiPF_6$	Hexafluorophosphate de lithium
LiR	Rapport de lithium globules rouges/plasma
$LiSO_2$	Dioxyde de soufre lithiumé
LOAEL/C	*Lowest observed adverse effect level/concentration* (= dose/concentration minimale entraînant un effet néfaste observé)
LOD	Limite de détection
LOQ	Limite de quantification
LP	Libération prolongée
LT	Lithémie thérapeutique
MADPE	Médiane de l'erreur absolue de performance
MAK	Commission allemande pour l'établissement de *Maximum workplace concentrations*
MAP	Menace de travail prématuré
MDPE	Médiane de l'erreur de prédiction
MFIU	Mort fœtale *in utero*
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
NOAEL/C	*No observed adverse effect level/concentration* (= dose/concentration maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
OAB	Obstruction des artères coronaires

OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OEHHA	California Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
P95/P90	95/90ème percentile
PAL	Phosphatase alcaline
PBK	*Physiologically based kinetic* (= pharmacocinétique à base physiologique)
PBS	*Phosphate buffered saline*
PC	Poids corporel
PDE	*Permitted daily exposure*
PE	Perturbateur endocrinien
PMD	Psychose maniaco-dépressive (bipolarité)
PND	Jour postnatal
PoD	Point de départ
RBC	*Red blood cells* (= hématies)
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RCP	Résumé caractéristique du produit
REACh	Règlement Enregistrement, Évaluation, Autorisation et Restriction des Produits Chimiques
RfD	*Reference dose* (= Dose de référence)
RIVM	*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
RR	Risque relatif
SAA	Spectrométrie d'absorption atomique
SCE	Echanges de chromatides sœurs
SCOEL	*Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*
SD	*Standard deviation* (= écart-type)
SDS	*Sodium dodecyl sulphate*
SVHC	*Substances of Very High Concern* (=substances extrêmement préoccupantes)
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TG	triglycérides
T_{max}	Temps d'atteinte de la concentration maximale C_{max}
TNFα	*Tumor necrosis factor* (= facteur de necrose tumorale) alpha
TSH	Thyréostimuline
$t_{1/2}$	Demi-vie d'élimination
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
US EPA	*US Environmental protection agency* (= Agence américaine de protection de l'environnement)
Vd	Volume de distribution
VGAI	Valeur guide de qualité d'air intérieur
VGS EDCH	Valeur guide sanitaire pour les Eaux destinées à la consommation humaine
VIP	Valeur d'imprégnation populationnelle
VLCT-15min	Valeur limite court terme (15 minutes)
VLEP	Valeur limite d'exposition professionnelle
VTR	Valeur toxicologique de référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification du lithium et de ses principaux dérivés (ECHA)..... 24
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du lithium élémentaire et de ses principaux dérivés (INRS 2021 ; ECHA ; PubChem)..... 28
Tableau 3 : Classification et étiquetage CLP du lithium élémentaire (ECHA)..... 32
Tableau 4 : Tonnages et utilisations enregistrées pour le lithium élémentaire et ses principaux dérivés (ECHA)..... 35
Tableau 5 : Résultats de l'évaluation externe des modèles cinétiques du lithium (d'après Lereclus et al. 2024)..... 51
Tableau 6. Résumé des modèles cinétiques du lithium..... 53
Tableau 7 : Synthèse des avantages et limites des matrices évaluées..... 57
Tableau 8 : Identification des études d'irritation cutanée et oculaire dans les dossiers d'enregistrement (données *in vitro/ex vivo/in vivo*, ECHA)..... 61
Tableau 9 : Identification des études de sensibilisation par voie cutanée dans les dossiers d'enregistrement (données *in vitro/in vivo*, ECHA)..... 69
Tableau 10 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes rénales associées au traitement par le lithium..... 79
Tableau 11 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes thyroïdiennes associées au traitement par le lithium..... 91
Tableau 12 : Synthèse des données épidémiologiques sur les troubles cardio-vasculaires associés au traitement par le lithium..... 97
Tableau 13 : Synthèse des données épidémiologiques sur les pathologies neurologiques centrales associées au traitement par le lithium..... 104
Tableau 14 : Synthèse des données épidémiologiques sur les troubles du spectre de l'autisme associés à l'exposition environnementale au lithium..... 111
Tableau 15 : Synthèse des données épidémiologiques sur les troubles métaboliques et les variations de poids associés au traitement par le lithium..... 114
Tableau 16 : Synthèse des données épidémiologiques sur les risques d'ostéoporose et de fractures associés au traitement par le lithium..... 120
Tableau 17 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes cutanées associées au traitement par le lithium..... 125
Tableau 18 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes hématologiques associées au traitement par le lithium..... 127
Tableau 19 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes reprotoxiques associées au traitement par le lithium..... 133
Tableau 20 : Synthèse des données animales sur les atteintes reprotoxiques associées au traitement par le lithium*..... 139
Tableau 21 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes développementales associées au traitement par le lithium..... 144
Tableau 22 : Synthèse des données animales sur les atteintes reprotoxiques associées au traitement par le lithium*..... 152
Tableau 23 : Synthèse des données *in vitro* de génotoxicité..... 155
Tableau 24 : Synthèse des données de génotoxicité *in vivo*..... 160
Tableau 25 : Synthèse des données de génotoxicité en clinique..... 163

Tableau 26 : Synthèse des données épidémiologiques sur les risques cancérogènes associés au traitement par le lithium 166

Tableau 27 : VR par voie orale 171

Tableau 28 : VR par voie respiratoire 172

Tableau 29 : Valeurs de références internes 174

Tableau 30 : Avantages, limites et LOD/LOQ des principales techniques analytiques utilisées pour la mesure du lithium 179

Tableau 31 : Concentrations de lithium dans le sang (sang total, plasma, sérum, érythrocytes) ($\mu g.L^{-1}$) chez des sujets sains issues de plusieurs publications 191

Tableau 32 : Distribution des concentrations de lithium urinaire ($\mu g.L^{-1}$) d'adultes de 18 à 74 ans, en France Métropolitaine (2014-2016) (extrait de Fillol et al. 2021) 192

Tableau 33 : Distribution des concentrations de lithium urinaire ($\mu g.g^{-1}$ de créatinine) d'adultes de 18 à 74 ans, en France Métropolitaine (2014-2016) (extrait de Fillol et al. 2021) 193

Tableau 34 : Distribution des concentrations de lithium urinaire ($\mu g.L^{-1}$) d'enfants de 6 à 17 ans, en France Métropolitaine (2014-2016) (extrait de Fillol et al. 2021) 193

Tableau 35 : Distribution des concentrations de lithium urinaire ($\mu g.g^{-1}$ de créatinine) d'enfants de 6 à 17 ans, en France Métropolitaine (2014-2016) (extrait de Fillol et al. 2021) 193

Tableau 36 : Concentrations de lithium dans les urines chez des sujets sains issues de plusieurs publications 195

Tableau 37 : VTR interne et long terme à seuil par voies orale et respiratoire, VTR court terme par voie respiratoire et VIP pour le lithium 199

Tableau 38 : Valeurs de référence externes par voie respiratoire 243

Tableau 39 : Valeur de référence biologique sur le lieu de travail 244

Liste des figures

Figure 1 : Différentes étapes de proposition d'une VTR externe 20
Figure 2 : Niveau de confiance de la VTR (Anses 2025a)..... 20
Figure 3 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance (Anses 2025a)..... 21
Figure 4 : Voies d'émission possibles dans l'environnement des batteries lithium-ions (modifié de Mrozik et al. 2021)..... 41
Figure 5 : Erreur de prédiction des modèles cinétiques comparés aux données observées lors d'un essai clinique (d'après Lereclus et al. 2023) 51
Figure 6 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie orale (Anses 2025a)..... 185
Figure 7 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie respiratoire (Anses 2025a)..... 188

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Le lithium est un métal dont la demande connaît une croissance soutenue, portée notamment par l'essor de la production de batteries lithium-ion (BLI), aujourd'hui privilégiées pour les véhicules électriques, les équipements électroniques et les dispositifs de stockage d'énergie. Dans ce contexte, la France structure sa propre filière : une première usine nationale d'affinage du lithium est en cours d'installation, et un projet de mine intégrant extraction, raffinage et transformation figure parmi les *projets d'intérêt national majeur*. La production de VTR pour le lithium répond au besoin de repères pour l'évaluation et la gestion des risques liés aux contaminations environnementales par le lithium.

Les dérivés du lithium les plus fréquemment retrouvés dans l'industrie sont le carbonate de lithium (Li_2CO_3), l'hydroxyde de lithium (LiOH), le 12-hydroxystéarate de lithium ($C_{18}H_{35}LiO_3$) et le chlorure de lithium (LiCl) (Lagerkvist et Lindell 2002). Le lithium est utilisé dans de nombreux secteurs allant de la santé humaine à l'industrie.

Avec la perspective de développement de la filière mobilités électriques, la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) ont mandaté l'Anses pour améliorer la connaissance des effets associés et dériver une valeur toxicologique de référence (VTR) afin de pouvoir évaluer les risques liés à l'exposition au lithium puis aider à la mise en œuvre de mesures de gestion des risques.

1.2 Objet de la saisine

Dans le cadre du protocole d'accord entre l'Anses, la DGS et la DGPR pour la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de VTR, établi en décembre 2022, il a été convenu de réaliser des travaux d'expertise nécessaires à l'élaboration de VTR du lithium par voie respiratoire et d'une VTR interne.

1.2.1 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail (GT) « VTR lithium », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR), l'instruction de cette saisine.

Les travaux du GT VTR lithium relatifs à l'élaboration de la VTR interne ont été présentés au GT Indicateurs biologiques d'exposition (GT IBE).

Les travaux d'expertise du GT VTR lithium ont été soumis régulièrement au CES VSR, pour leur validation tant méthodologique que scientifique. Le rapport produit par le GT tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES VSR.

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

1.3 Prévention des risques de conflit d'intérêt

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet https://dpi.sante.gouv.fr/.

2 Méthode

2.1 Définitions

Dans son guide méthodologique, l'Anses définit une VTR comme une appellation générique regroupant tous les types d'indices toxicologiques permettant d'établir une relation entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et un effet néfaste (effet à seuil) ou entre une quantité ou concentration d'un agent chimique et une probabilité d'effet (effet sans seuil), à l'échelle d'une population. Par définition, elles sont construites pour protéger la population dans son ensemble, y compris les populations sensibles (ex. enfants, personnes âgées, *etc*.), des effets néfastes induits par l'agent chimique (Anses 2025a). Les VTR sont spécifiques d'un agent chimique, d'une voie d'exposition (orale, respiratoire, cutanée) et d'une durée d'exposition (court, moyen ou long terme). Il existe donc des VTR :

- « court terme » pour les expositions d'une journée à deux semaines,
- « moyen terme » pour les expositions supérieures à deux semaines mais inférieures à un an,
- « long terme » pour les expositions de plus d'un an.

Néanmoins, si cela est jugé pertinent, ces durées d'application pourront être différentes pour certains agents chimiques spécifiques et, dans ce cas, les durées retenues devront être justifiées. À noter que pour les substances irritantes, comme le lithium et certains de ses composés, il est proposé de retenir une durée d'application de la VTR court terme limitée à 24h.

Les VTR peuvent être utilisées dans le cadre des évaluations quantitatives de risques sanitaires (EQRS) réalisées à l'échelle populationnelle uniquement dans un contexte d'exposition donné et aider ainsi au choix de mesures de gestion des risques. Elles peuvent être également utilisées pour l'élaboration de valeurs guides (ex. : VGAI, VGS EDCH) ou de teneurs maximales réglementaires dans les aliments. Enfin, elles peuvent servir à prioriser des agents chimiques, ces valeurs permettant souvent d'évaluer leur toxicité (Anses 2025a).

En fonction du corpus des données et des connaissances disponibles sur le ou les mécanismes d'action biologique de l'agent chimique d'intérêt, deux grands types de VTR long terme peuvent être élaborés :

- les VTR « à seuil de dose » correspondant à une estimation de la quantité ou de la concentration maximale de l'agent chimique à laquelle un individu ou une population peuvent théoriquement être exposés, sans risque d'effet néfaste sur la santé au cours d'une durée déterminée et sur la base de toutes les informations disponibles au moment de son élaboration. Elles sont construites dans le cas d'agents chimiques provoquant, au-delà d'une certaine dose, des effets dont la sévérité augmente avec la dose absorbée ;
- les VTR « sans seuil de dose » construites dans le cas d'agents chimiques pour lesquels l'effet néfaste peut apparaître quelle que soit la dose reçue, la probabilité de survenue d'effets néfastes augmentant avec la dose. Il s'agit, pour l'essentiel, des effets cancérogènes résultant d'un mécanisme génotoxique direct. Les VTR « sans seuil de dose » correspondent soit à la probabilité supplémentaire par unité de dose d'exposition à l'agent chimique (excès de risque unitaire : ERU), de développer l'effet critique pour un individu ou une population exposé(e) durant sa vie entière, soit à des

concentrations/doses correspondant à un niveau de risque déterminé (habituellement 10^{-4},10^{-5} et 10^{-6}).

Parmi les VTR, il existe des VTR externes correspondant à des valeurs généralement exprimées en concentration dans un milieu d'exposition ou en quantité ajustée sur le poids corporel, pour une voie d'exposition donnée, et des VTR internes exprimées en concentration dans une matrice biologique de l'organisme humain.

Afin de construire des VTR, l'Anses s'appuie sur son guide d'élaboration des VTR (Anses 2025a).

- **Méthode d'élaboration des VTR externes**

L'élaboration des VTR suit une approche structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes d'experts spécialisés en toxicologie, épidémiologie, pharmacologie, médecine et autres disciplines pertinentes. La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose et une VTR à seuil de dose est alors proposée (Anses 2025a). Pour les effets cancérogènes, il est possible d'établir des VTR à seuil ou sans seuil selon le mode d'action de la substance étudiée. Un schéma décisionnel fondé sur les résultats des tests de mutagénicité et génotoxicité *in vitro* et *in vivo* permet d'aboutir à la sélection de l'hypothèse de construction des VTR fondées sur des effets cancérogènes (Anses 2025a).

En pratique, la construction d'une VTR externe comprend les étapes suivantes (Figure 1) :

- identifier le ou les organes cibles et l'effet critique sur la base du profil toxicologique ;
- identifier l'hypothèse de construction, à seuil ou sans seuil de dose, en fonction du mode d'action de la substance ;
- réaliser une analyse critique de chacune des VTR recensées afin d'identifier si l'une d'elles peut être retenue (choix). Cette analyse a été réalisée en prenant en compte différents critères d'analyse décrits dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses 2025a) tels que la transparence et l'argumentation, les différents choix de construction (choix de l'effet critique, de l'étude clé et du point de départ (PoD), l'utilisation d'ajustements temporel et allométrique, le choix des facteurs d'incertitude pour les effets à seuil de dose ou la méthode d'extrapolation aux faibles doses pour les VTR sans seuil) et l'année d'élaboration ou de révision de la VTR. Si aucune des VTR disponibles n'est jugée pertinente, la construction de la VTR est nécessaire avec les étapes suivantes :
    - choisir une (ou plusieurs) étude(s) clé de bonne qualité scientifique la (ou les) plus pertinente(s) parmi les études épidémiologiques ou toxicologiques permettant d'établir une relation dose-réponse ;
    - identifier un point de départ (PoD) chez l'Homme ou l'animal à partir de cette(ces) étude(s) ;
    - réaliser des ajustements temporels et allométriques, si nécessaire ;
    - pour une VTR à seuil, appliquer des facteurs d'incertitude (FI) à ce PoD de manière à dériver une VTR applicable à l'ensemble de la population ;

- pour une VTR sans seuil, déterminer une pente et/ou des concentrations/doses associées à plusieurs niveaux de risque ;
- fixer un niveau de confiance.

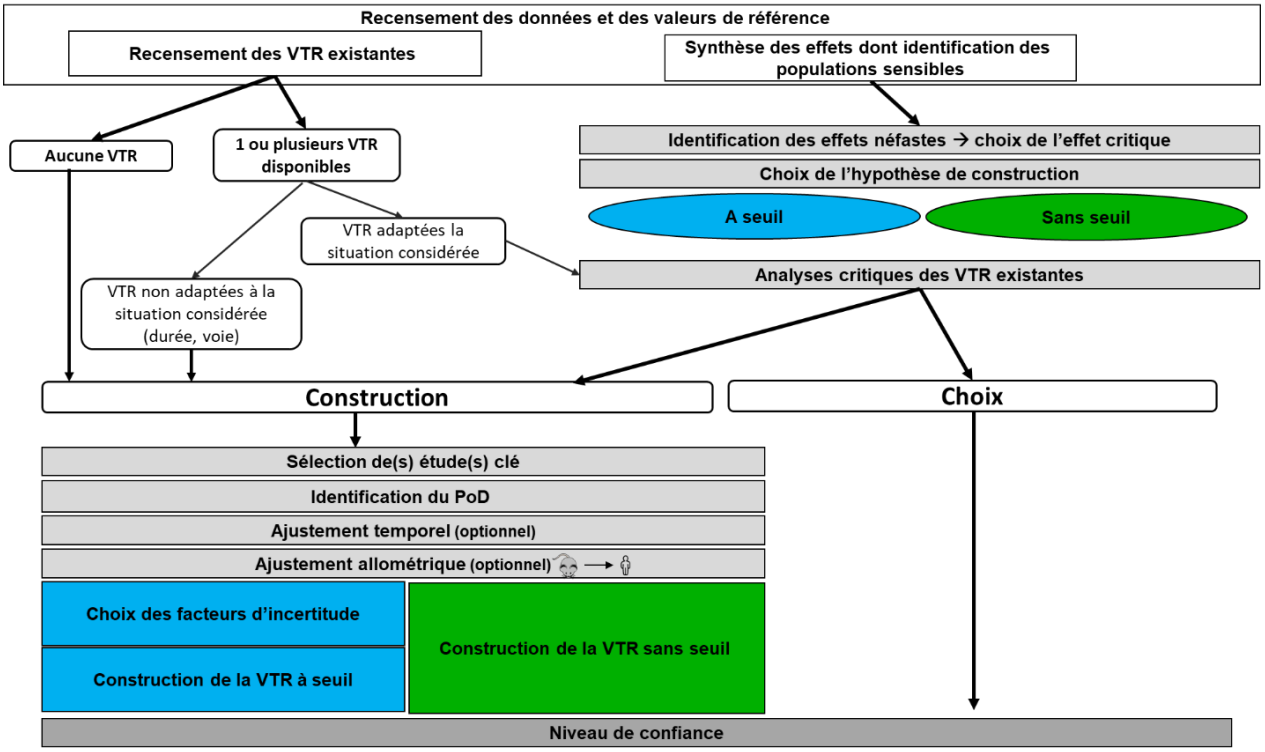


Figure 1 : Différentes étapes de proposition d'une VTR externe

Un niveau de confiance global est attribué à chaque VTR externe qu'elle soit élaborée ou choisie. Cinq niveaux de confiance correspondant à cinq couleurs sont possibles : fort, moyen-fort, moyen, moyen-faible ou faible (Figure 2).



Figure 2 : Niveau de confiance de la VTR (Anses 2025a)

Le niveau de confiance global des VTR externes est estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Figure 3), tels que mentionnés dans le guide méthodologique de l'Anses (Anses 2025a). Cet outil doit être utilisé en aveugle par trois évaluateurs au minimum ayant participé à la construction ou à la sélection de la VTR ou ayant des connaissances sur le sujet. Le niveau de confiance globale est fixé collégialement sur la base des niveaux de confiance attribués par ces 3 évaluateurs et des arguments associés.

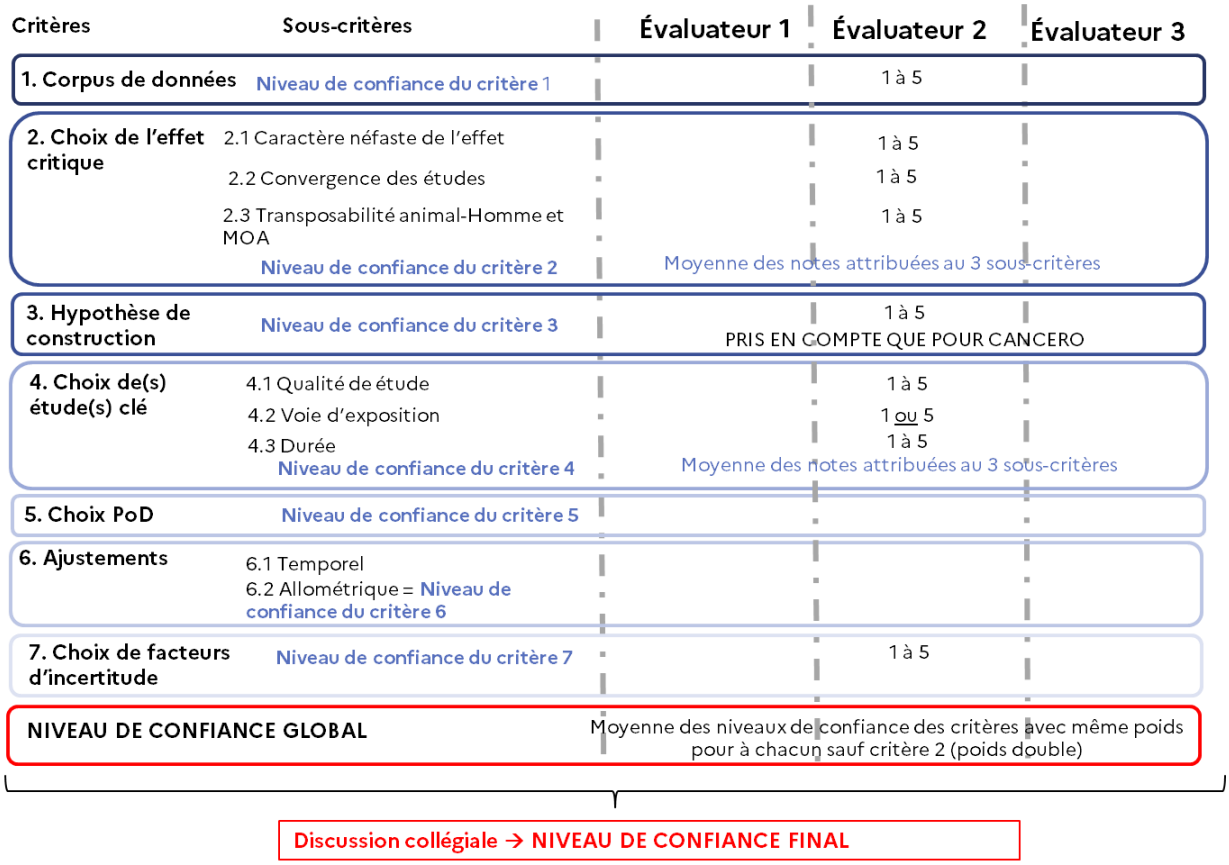


Figure 3 : Logigramme explicitant l'attribution des niveaux de confiance (Anses 2025a)

- **Méthode d'élaboration des VTR internes et des VIP**

Les VTR utilisées pour l'interprétation sanitaire de la surveillance biologique des expositions à des agents chimiques au niveau populationnel sont intitulées VTR internes au sein de l'Anses. Plusieurs approches peuvent être utilisées pour dériver ces valeurs, décrites ci-dessous par ordre de priorité en fonction de la disponibilité des données :

- elles sont dérivées à partir de données caractérisant la relation entre les variations de concentration de l'indicateur biologique d'exposition (IBE) (agent chimique d'intérêt ou l'un de ses métabolites dans la matrice choisie) et les effets sur la santé (à seuil ou sans seuil de dose) dans les populations exposées ;
- si les données disponibles ne permettent pas de caractériser la relation des variations de l'IBE avec les effets sur la santé, les VTR internes peuvent être déterminées par extrapolation à partir d'une VTR externe ou d'un PoD externe par modélisation toxicocinétique (équations de régression, modèles pharmacocinétique à base physiologique ou PBK) :
  - des mesures d'association entre un indicateur d'exposition externe (VTR ou PoD) et l'IBE (équations de régression),
  - des données toxicocinétiques (modèle PBK ou équation de conservation de masse).

Les valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP) renseignent sur la distribution de l'IBE étudié dans la population d'intérêt. Elles identifient des seuils au-delà desquels le niveau d'exposition d'un individu issu de cette population est considéré comme élevé. La situation d'un individu par rapport à la VIP n'a pas, en elle-même, de signification sanitaire. En règle

générale, c'est un percentile élevé de la distribution des concentrations de l'IBE dans la population d'intérêt qui est retenu comme VIP, le plus souvent le 95ème percentile (P95) ou la limite supérieure de son intervalle de confiance à 95 %.

2.2 Recherche bibliographique pour l'élaboration du profil toxicologique

Préalablement à l'élaboration des VTR, un recueil des données utiles à la caractérisation du lithium a été réalisé (identification, propriétés physico-chimiques, classifications), ainsi que des informations générales sur les usages, les sources et les expositions (INRS 2021; ECHA 2020; Anses 2024, informations disséminées sur le site de l'ECHA en date d'avril 2025). En novembre 2024, l'Anses a sollicité l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), afin qu'elle fournisse les données nécessaires au travail d'expertise collective au regard des connaissances existantes sur le lithium et les différentes spécialités à base de lithium disponibles sur le marché français. Cette sollicitation est cependant restée sans réponse.

Un profil toxicologique a été réalisé afin de définir les effets, observés chez l'Homme et l'animal, liés à différents types d'exposition au lithium, caractérisés par leur durée et voie d'exposition (respiratoire, orale), ainsi que les populations sensibles. Les éventuels effets bénéfiques du lithium ne sont pas décrits dans ce profil toxicologique.

Ce profil toxicologique s'appuie sur des rapports de synthèse d'organismes reconnus au niveau international : Nordic Council (Lagerkvist et Lindell 2002), Swedish Council (Montelius 2003), US EPA (US EPA 2008), classification harmonisée du carbonate de lithium, chlorure de lithium et hydroxyde de lithium (ECHA 2020), *Regulatory Management Option Analysis* (Anses 2025b). Une revue bibliographique couvrant la période du 1er août 2006 (correspondant à la date de la dernière publication référencée par l'US EPA) au 4 février 2025 a été effectuée à partir des bases de données Pubmed et Scopus, à l'exception de :

- la pharmacocinétique où l'année plancher a été définie à 2002 afin de tenir compte de la date de fin de recherche (juillet 2002) précisée dans le rapport du Nordic Council (2002),
- la génotoxicité, de l'irritation et de la sensibilisation où aucune année plancher n'a été définie en raison du nombre restreint d'articles associés à ces effets, et à des données limitées dans le rapport de l'US EPA.

Sauf mention contraire, seuls les résultats statistiquement significatifs ont été décrits.

Par ailleurs, seules les études animales à dose équivalente humaine inférieure aux doses thérapeutiques ont été retenues, sauf pour la génotoxicité, la cancérogénicité, les toxicités sur la reproduction et le développement. Les bornes thérapeutiques inférieures proposées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2006 ont été considérées pour cette sélection : lithémie < 0,5 mmol.L^{-1} ; prise par voie orale < 370 mg Li_2CO_3.j^{-1}, soit 5,29 mg Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,071 mmol Li_2CO_3.kg pc-^{1}.j^{-1} = 0,143 mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1}.

Au total, l'ensemble des recherches bibliographiques a permis d'identifier 9467 références. Au terme d'un tri manuel sur les titres et les résumés, 274 études ont été retenues et 73 publications complémentaires issues des références citées dans les articles retenus ont ensuite été ajoutées. Les équations utilisées pour la recherche bibliographique et les modalités de sélection des références identifiés sont présentées en Annexe 1.

Pour chaque type d'effet, une synthèse des données décrites dans le rapport de l'US EPA (2008) a été rédigée complétée par une description des publications postérieures à cette

évaluation. Seuls les effets indésirables ont été décrits dans la synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques (cf. chapitre 4). Les effets thérapeutiques bénéfiques du lithium n'ont pas été documentés.

Dans le cadre de cette expertise et du fait de la multiplicité de formes dérivées du lithium, seules les études permettant de mettre en évidence la **toxicité de l'ion lithium**[1] et de s'affranchir de celle d'anions potentiellement toxiques ont été considérées.

2.3 Recensement des VTR existantes

Un recensement des VTR externes existantes pour les voies orale et respiratoire et des VTR internes publiées jusqu'en 2024 par les principaux organismes de sécurité sanitaire reconnus au niveau supranational (OMS), européen (Efsa) ou national/régional (US EPA, ATSDR, OEHHA, Santé Canada, RIVM, *etc*.) ou dans des publications scientifiques accompagnées d'un argumentaire scientifique robuste rédigé en anglais ou en français a été réalisé. Les positions provisoires ou soumises pour consultation publique (*draft*) ont été également décrites. Lorsque plusieurs VTR ont été produites au fil du temps par un organisme, seule la VTR la plus récemment publiée a été prise en compte.

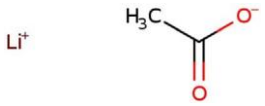
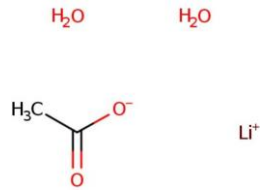
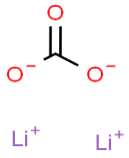
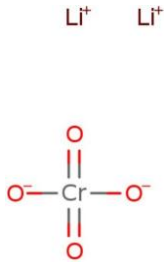
[1] A noter que dans la suite des documents, pour des raisons de simplification, le terme « lithium » a été employé pour désigner selon les cas l'ion, le cation ou l'élément chimique.

3 Informations générales

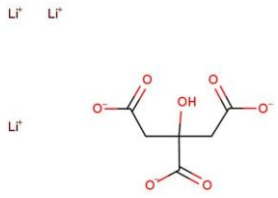
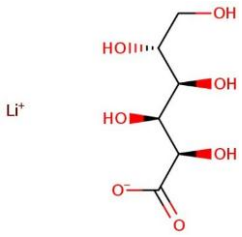
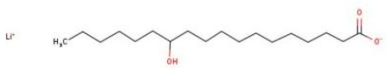
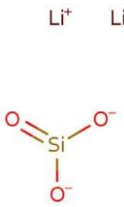
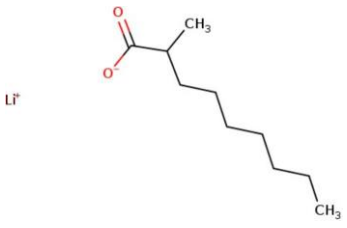
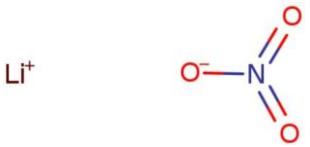
3.1 Identification de la substance

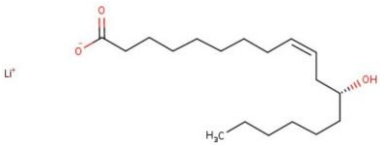
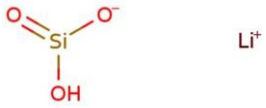
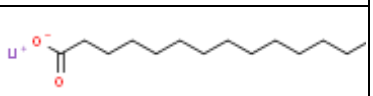
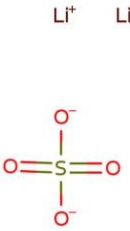
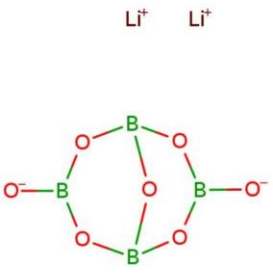
Le lithium est le plus petit atome métallique du tableau périodique des éléments. Il est léger et très réactif, réagissant avec l'eau, l'oxygène, le dioxyde de carbone et l'azote à température ambiante. Les dérivés du lithium les plus fréquemment retrouvés dans l'industrie sont le carbonate de lithium (Li_2CO_3), l'hydroxyde de lithium (LiOH), le 12-hydroxystéarate de lithium ($C_{18}H_{35}LiO_3$) et le chlorure de lithium (LiCl). Une liste non exhaustive du lithium et de ses dérivés est présentée dans le Tableau 1 (Lagerkvist et Lindell 2002).

Tableau 1 : Identification du lithium et de ses principaux dérivés (ECHA[2])

Nom	N°CAS	Numéro CE	Formule brute	Formule développée
Lithium élémentaire	7439-93-2	231-102-5	Li	Li
Acétate de lithium	546-89-4	208-914-3	$C_2H_3LiO_2$	
Acétate de lithium dihydrate	6108-17-4	612-081-5	$C_2H_3LiO_2$ $(H_2O)_2$	
Amide de lithium	7782-89-0	231-968-4	H_2LiN	
Bromure de lithium	7550-35-8	231-439-8	BrLi	
Carbonate de lithium	554-13-2	209-062-5	Li_2CO_3	
Chlorure de lithium	7447-41-8	231-212-3	LiCl	
Chromate de lithium	14307-35-8	238-244-7	$CrLi_2O_4$	

[2] https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals, consulté le 19/11/2024

Citrate de trilithium	919-16-4	213-045-8	$C_6H_5Li_3O_7$	
Fluorure de lithium	7789-24-4	232-152-0	FLi	
Gluconate de lithium	60816-70-8	262-443-8	$C_6H_{11}LiO_7$	
Hydroxyde de lithium	1310-65-2	215-183-4	LiOH	
Hydroxyde de lithium monohydrate	1310-66-3	603-454-3	LiOH H_2O	
Hydrure de lithium	7580-67-8	231-484-3	H_4Li_4	
12-Hydroxystéarate de lithium	7620-77-1	231-536-5	$C_{18}H_{35}LiO_3$	
Hypochlorite de lithium	13840-33-0	237-558-1	ClLiO	
Métasilicate de dilithium	10102-24-6	233-270-5	Li_2O_3Si	
Néodécanoate de lithium	27253-30-1	248-372-5	$C_{10}H_{19}LiO_2$	
Nitrate de lithium	7790-69-4	232-218-9	$LiNO_3$	
Nitrure de lithium	26134-62-3	247-475-2	Li_3N	
Nitrure de bore et de lithium	99491-67-5	/	Li_3BN_2	/

Oxyde de bore et de lithium	13453-69-5	236-631-5	$BLiO_2$	
Oxyde de lithium	12057-24-8	235-019-5	Li_2O	
Ricinoléate de lithium	15467-06-8	239-481-9	$C_{18}H_{33}LiO_3$	
Silicate de lithium	12627-14-4	235-730-0	$HLiO_3Si$	
Stéarate de lithium	4485-12-5	224-772-5	$C_{18}H_{35}LiO_2$	
Sulfate de lithium	10377-48-7	233-820-4	Li_2O_4S	
Sulfite de dilithium	13453-87-7	236-636-2	Li_2O_3S	
Tétraborate de lithium	12007-60-2	234-514-3	$B_4Li_2O_7$	
Tétrahyoaluminate de lithium	16853-85-3	240-877-9	AlH_4L	
Tétrahydroborate de lithium	16949-15-8	241-021-7	BH_4Li	

3.2 Propriétés physico-chimiques

Le lithium appartient au groupe des métaux alcalins. C'est un métal mou, blanc argenté. Le lithium élémentaire est léger (masse molaire = 6,941 $g.mol^{-1}$) et très réactif, réagissant avec l'eau, l'oxygène, le dioxyde de carbone et l'azote à température ambiante. En effet, au contact de l'eau, le lithium conduit à la formation de dihydrogène inflammable :

$2\ Li + 2\ H_2O \rightarrow 2\ LiOH + H_2$. Similairement, en présence d'oxygène, le lithium peut brûler spontanément à l'air libre : $4\ Li + O_2 \rightarrow 2\ Li_2O$.

Outre le risque d'incendie, le lithium peut conduire à un risque d'explosion en présence de dioxyde de carbone, générant une réaction exothermique avec formation de carbonate de lithium : $4\ Li + 3\ CO_2 \rightarrow 2\ Li_2CO_3$.

Le risque d'explosion peut également être associé à un risque de libération de fumées irritantes et toxiques, comme dans les réactions du lithium avec le chlore ($2\ Li + Cl_2 \rightarrow 2\ LiCl$), le fluor ($2\ Li + F_2 \rightarrow 2\ LiF$), ou le brome ($2\ Li + Br_2 \rightarrow 2\ LiBr$).

Le lithium peut également former des composés particulièrement réactifs, notamment avec l'azote : $6\ Li + N_2 \rightarrow 2\ Li_3N$. Le nitrure de lithium réagit avec l'humidité de l'air pour former de l'hydroxyde de lithium et de l'ammoniac. Cette réaction, qui est exothermique, peut générer suffisamment de chaleur pour augmenter le risque d'incendie.

Les propriétés physico-chimiques du lithium et de ses dérivés varient selon l'anion associé. L'hydroxyde et les sels de lithium tels que le carbonate, le chlorure sont, quant à eux, très stables et ils ne sont pas volatils, tandis que l'hydrure de lithium, très instable, se transforme en hydroxyde de lithium et en hydrogène, au contact d'humidité : $LiH + H_2O \rightarrow LiOH + H_2$.

Concernant les dérivés les plus fréquemment retrouvés dans l'industrie, le carbonate de lithium, l'hydroxyde de lithium et le 12-hydroxystéarate de lithium se présentent sous la forme de solides (poudre ou cristaux) blancs tandis que le chlorure de lithium se retrouve sous forme de cristaux transparents. Le 12-hydroxystéarate de lithium a la particularité d'être légèrement odorant. Il a une masse molaire importante (306,4 $g.mol^{-1}$) comparé à l'hydroxyde de lithium (41,06 $g.mol^{-1}$), au chlorure de lithium (42,4 $g.mol^{-1}$) et au carbonate de lithium (73,89 $g.mol^{-1}$). Les points de fusion des dérivés du lithium sont généralement bien plus élevés que celui du lithium élémentaire (178 à 186 °C), étant compris entre 422 à 471 °C pour l'hydroxyde de lithium, entre 605 à 614 °C pour le chlorure de lithium, et 618 à 732 °C pour le carbonate de lithium. Le point de fusion du 12-hydroxystéarate de lithium est plus proche de celui du lithium élémentaire (216 °C). Concernant la solubilité de ces composés, le chlorure de lithium et l'hydroxyde de lithium sont les plus solubles dans l'eau (539 à 835 $g.L^{-1}$ et 128 à 223 $g.L^{-1}$ à 20°C respectivement), tandis que le 12-hydroxystéarate de lithium est quasiment insoluble dans l'eau. A noter, le chlorure de lithium est également soluble dans les solvants organiques polaires tels que les alcools et les cétones.

Les propriétés physico-chimiques du lithium élémentaire et d'une liste non exhaustive de dérivés du lithium sont présentées dans le Tableau 2 (Lagerkvist et Lindell 2002). En l'absence de donnée sur le site de l'Agence européenne des substances chimiques (ECHA), de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) ou de PubChem, des sites commerciaux et des fiches de sécurité ont été consultés[3].

[3] https://www.samaterials.fr/, https://www.americanelements.com/, https://www.chemos.de/, et https://www.merckmillipore.com/, https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/, consultés le 31/01/2025.

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du lithium élémentaire et de ses principaux dérivés (INRS 2021 ; ECHA[4] ; PubChem)

Nom	N°CAS	Forme physique	Masse molaire ($g.mol^{-1}$)	Température d'ébullition (°C) à 101 325 Pa	Température de fusion (°C) à 101 325 Pa	Solubilité dans l'eau	Solubilité dans les solvants organiques	Densité ($g.cm^{-3}$) à 20 °C
Lithium élémentaire	7439-93-2	Solide, métal mou blanc argenté	6,941	1327 à 1351	178 à 186	Réaction dangereuse avec l'eau	Soluble dans l'ammoniac liquide. Réaction dangereuse avec les alcools	0,534
Acétate de lithium *	546-89-4	Solide, poudre ou cristaux blancs à jaunes	65,99	Décompositionà 379,12	280	408 $g.L^{-1}$ (20°C)	Incompatible avec les agents oxydants forts	1,3
Acétate de lithium dihydrate *	6108-17-4	Solide, poudre ou cristaux blancs	102,02	/	58	190 $g.L^{-1}$ (20°C)	/	1,3
Amide de lithium	7782-89-0	Solide, particules blanches – grises, avec une odeur d'ammoniac	23	> 300	380	Réagit avec l'eau	Légèrement soluble dans l'éthanol, l'ammoniac, l'alcool ; insoluble dans l'éther anhydre, le benzène et le toluène	1,18
Bromure de lithium	7550-35-8	Solide, cristaux blancs	86,85	1265	547	1450 $g.L^{-1}$ (4° C), 2110 $g.L^{-1}$ (40° C)	/	3,464
Carbonate de lithium	554-13-2	Solide, poudre blanche	73,89	Décompositionà 1200	618 à 732	8,4 à 13,3 $g.L^{-1}$ (20°C)	Insoluble dans l'éthanol, l'acétone et l'ammoniac	2,11
Chlorure de lithium	7447-41-8	Solide, cristaux transparents	42,40	1325-1382	605 à 614	539 à 835 $g.L^{-1}$ (20°C)	Solubles dans les solvants organiques	2,1

[4] https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals, consulté le 19/11/2024

							polaires (alcools, acétone, *etc.*)	
Chromate de lithium	14307-35-8	Solide, poudre cristalline jaune	129,9	/	844	94,6 $g.L^{-1}$ (25°C)	Soluble dans le méthanol et l'éthanol	2,15
Citrate de trilithium *	919-16-4	Solide, poudre ou cristaux blancs	210	/	Décompositionà 105	210 $g.L^{-1}$ (20°C)	/	1,12
Fluorure de lithium	7789-24-4	Solide, poudre blanche	25,94	1676	845	2,7 $g.L^{-1}$ (18° C)	/	2,635
Gluconate de lithium *	60816-70-8	Solide, poudre blanche	202,1	/	131	/	/	1,76
Hydroxyde de lithium	1310-65-2	Solide, cristaux blancs	41,06	Décompositionà 924	422 à 471	128 à 223 $g.L^{-1}$ (20°C)	Légèrement soluble dans l'éthanol	1,46 à 1,51
Hydroxyde de lithium monohydrate	1310-66-3	Solide, petits cristaux transparents	42,0 *(modélisée par PubChem 2.2)*	Décompositionà 924	450-471	191 $g.L^{-1}$ (20 °C)	/	1,51
Hydrure de lithium	7580-67-8	Solide, masse cristalline ou poudre blanche ou translucide	7,95	Décompositionà 850	680	Réaction dangereuse avec l'eau	Réaction dangereuse avec les alcools. Insoluble dans le benzène et le toluène. Soluble dans l'éther	0,78 à 0,82
12-Hydroxystéarate de lithium	7620-77-1	Solide, poudre blanche légèrement odorante	306.4	/	166 à 231	Pratiquement insoluble dans l'eau (≤ 0,046 $mg.L^{-1}$ à 20 °C)	/	1,025 à 1,07
Hypochlorite de lithium *	13840-33-0	Solide, poudre blanche à odeur de chlore	58,4	/	135	400,00 $g.L^{-1}$ (20°C)	/	0,531
Métasilicate de dilithium *	10102-24-6	Solide, poudre blanche	89,94	/	1201	/	/	2,52
Néodécanoate de lithium	27253-30-1	Solide, poudre blanche	178,2	/	Décompositionà 230	482 $g.L^{-1}$ (20,9 °C)	/	1,007

Nitrate de lithium	7790-69-4	Solide, cristaux blancs	69	Décompositionà 450	255	1020 $g.L^{-1}$ (20 °C)	/	2,38
Nitrure de lithium	26134-62-3	Solide, fine poudre rouge-marron	36,9	> 300	840-845	/	Insoluble dans la majorité des solvants organiques	1,27
Nitrure de bore et de lithium	99491-67-5	/	48,7	/	/	/	/	/
Oxyde de lithium *	12057-24-8	Solide, cristaux blancs	29,88	> 300	1438	/	Réagit violemment pour former du LiOH	2,013
Oxyde de bore et de lithium	13453-69-5	Solide, cristaux blancs	49,8	> 300	849	141,2 $g.L^{-1}$ (20 °C)	/	2,18
Ricinoléate de lithium	15467-06-8	Solide, particules jaunes	304,4	416	187	3,46 $g.L^{-1}$ (25 °C)	/	0,997
Silicate de lithium	12627-14-4	Solide, poudre blanche	84,03	/	> 1100	Pratiquement insoluble dans l'eau	/	2,03
Stéarate de lithium	4485-12-5	Solide, poudre blanche	290,41	/	220	Pratiquement insoluble dans l'eau (0,1 $g.L^{-1}$ à 18°C)	Pratiquement insoluble avec les alcools	1,025
Sulfate de lithium	10377-48-7	Solide blanc	109,9	> 300	860	342 $g.L^{-1}$ (25° C)	/	2,21
Sulfite de dilithium	13453-87-7	/	94	/	/	/	/	/
Tétraborate de lithium	12007-60-2	Solide, poudre blanche	169,2	>300	500	141,2 $g.L^{-1}$ (20 °C)	/	2,349
Tétrahydridoaluminate de lithium *	16853-85-3	Solide, poudre	37,95	/	125	Réaction dangereuse au contact de l'eau	/	0,92
Tétrahydroborate de lithium	16949-15-8	Solide, cristaux blancs	17,8	/	258,6 - 293	/	/	0,666 (à 25 °C)

/ : Non renseigné

* : substance pour laquelle des données issues de sites commerciaux et de fiches de sécurité ont été référencées.

3.3 Classification

Le lithium est enregistré dans le règlement (CE) n°1907/2006 (REACh) et n'est soumis à aucune restriction. Cette substance est produite ou importée dans l'Union Européenne entre ≥ 1 000 et < 10 000 de tonnes par an.

Au titre du règlement (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, dit « CLP », le lithium élémentaire dispose une classification harmonisée (données disséminées de l'ECHA, 2025) (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification et étiquetage CLP du lithium élémentaire (ECHA[5])

Numéro CE du lithium : 231-102-5			
ATP du CLP	Classes et catégories de danger	Mentions de danger	Pictogrammes
CLP00	Substances et mélanges qui, au contact de l'eau, dégagent des gaz inflammables	H260 – Dégage au contact de l'eau des gaz inflammables qui peuvent s'enflammer spontanément	 GHS02
	Toxicité cutanée cat 1B	H314 – Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves	 GHS05
		EUH014 – Réagit violemment avec l'eau	Mention d'avertissement : Dgr

ATP : adaptation au progrès technique

Une proposition de classification harmonisée en tant que reprotoxique de catégorie 1A (GHS08 – H360 : peut nuire à la fertilité ou au fœtus), soumise par la France, est en cours de validation pour le carbonate de lithium, le chlorure de lithium et l'hydroxyde de lithium (ECHA 2020).

Concernant les effets cancérogènes, le lithium et ses principaux dérivés n'ont pas été évalués par le CIRC[6] et l'US EPA.

[5] https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals, consulté le 19/11/2024

[6] Classification CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications, consulté le 24/12/2024.

Concernant les effets perturbateurs endocriniens (PE), les bases de données suivantes ont été consultées : ED List[7], SVHC[8], DeDuct[9]. Seuls le carbonate de lithium, l'hydroxyde de lithium et le chlorure de lithium sont présents sur la liste III de l'ED List (substances considérées, par l'Autorité nationale d'évaluation, comme ayant des propriétés perturbatrices endocriniennes).

3.4 Sources et utilisations

- **Tonnages et utilisations**

Entre 2019 et 2022, la production de lithium émanait pour majorité d'Amérique du Sud (51 % Argentine ; 43 % Chili), à 3 % de la Chine, 2 % de la Russie et 1 % d'autres pays. Alors que la production de lithium était seulement de 28 100 tonnes en 2010[10], elle est passée en 2022 à une production estimée à 146 000 tonnes et en 2023 à 180 000 tonnes (hors production des US) (U.S. Geological Survey 2024).

Depuis 2020, une mine de lithium basée au Portugal (Barroso) est exploitée par la compagnie minière Savannah. Environ 348 tonnes de $Li_2O.an^{-1}$ ont été extraites, ce qui représente 0,4% de la quantité totale de lithium extraite dans le monde en 2020 (82 500 kT) (Mines&Carrières, 2022 cité dans Anses 2025b). En France, la première usine française d'affinage de lithium est en cours d'installation à Lauterbourg (Bas-Rhin). Le projet porté par la société alsacienne Viridian Lithium vise à installer une raffinerie de lithium, avec une production de 28 500 tonnes d'hydroxyde de lithium monohydraté (soit $1{,}2.10^9$ moles de lithium) par an à partir de 2027[11]. Le projet de mine de lithium porté par le groupe Imerys à Echassières (Allier) est l'un des plus gros projets européens d'extraction et de transformation du lithium et a été inclus à la liste des "projets d'intérêt national majeur", permettant le déclenchement d'une procédure d'implantation accélérée (décret n° 2024-740 publié en juillet 2024). Le groupe Imerys estime que ce projet, nommé Emili, permettra de produire 34 000 tonnes d'hydroxyde de lithium par an (soit $1{,}4.10^9$ moles de lithium)[12]. Ces deux projets s'inscrivent dans la stratégie globale de la France pour s'affranchir de l'importation de lithium, notamment en provenance de Chine.

Le lithium est utilisé dans de nombreux secteurs allant de la santé humaine à de nombreuses applications industrielles. Ainsi, le lithium a un large éventail d'utilisations, qui sont largement dominées, en terme de tonnages, par le secteur des batteries rechargeables depuis 2015 (BRGM, Infoterre 2018 cité dans Anses 2025b). Dans le monde, en moyenne, 80 % du lithium sont utilisés dans les piles et batteries (principalement carbonate de lithium, hydroxyde de

[7] ED List, réalisée dans le cadre de REACh, https://edlists.org/the-ed-lists, consulté le 24/12/2024. Cette classification fait suite au dossier de classification porté par la France en 2024.

[8] Classification SVHC, réalisée dans le cadre de REACh, https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table , consulté le 24/12/2024.

[9] https://cb.imsc.res.in/deduct/, consulté le 24/12/2024

[10] https://fr.statista.com/statistiques/702647/production-lithium-en-mine-monde/, consulté le 31/01/2025.

[11] https://www.viridianlithium.com/news/viridian-lithium-confirms-its-establishment-at-the-port-of-lauterbourg-to-build-frances-first-lithium-production-plant-for-batteries/, consulté le 31/01/2025.

[12] https://emili.imerys.com/presentation-du-projet-emili, consulté le 31/01/2025.

lithium, lithium élémentaire), 7 % dans les céramiques (principalement carbonate de lithium), 3 % dans les graisses lubrifiantes (principalement 12-hydroxystéarate de lithium, hydroxyde de lithium), 2 % dans les flux de coulée continue (principalement carbonate de lithium) et 7 % dans d'autres domaines (chiffres de 2022 - site du gouvernement du Canada[13], site de l'ECHA). Le lithium peut également être utilisé comme agent d'assainissement dans les piscines, les bains à remous et les spas (Butt et al. 2022; US EPA 2008). Ces dernières années, la consommation de lithium a particulièrement augmenté du fait de la forte demande en batterie lithium-ion.

Le Tableau 4 résume les tonnages de production, ainsi que les utilisations grand public et industrielles d'une liste non exhaustive de sels de lithium (liste issue du rapport du Nordic Council) (Lagerkvist et Lindell 2002).

[13] https://ressources-naturelles.canada.ca/nos-ressources-naturelles/mines-materiaux/donnees-statistiques-et-analyses-sur-lexploitation-miniere/faits-mineraux-metaux/faits-sur-le-lithium/24010, consulté le 18/11/2024.

Tableau 4 : Tonnages et utilisations enregistrées pour le lithium élémentaire et ses principaux dérivés (ECHA[14])

Nom	N°CAS	Tonnages (en tonnes par an)	Utilisations grand public	Utilisations industrielles
Lithium élémentaire	7439-93-2	≥ 1 000 - < 10 000	Aucune donnée publique enregistrée indique dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	Fabrication de produits pharmaceutiques, produits chimiques, métaux, machines et véhicules
Acétate de lithium	546-89-4	≥ 10 - < 100	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	Produits chimiques, produits en plastique et textiles, cuir ou fourrure Cette substance est utilisée dans la fabrication des produits suivants : fluides caloporteurs, auxiliaires de fabrication, systèmes fermés avec rejet minimal, dans la production d'articles et comme étape intermédiaire dans la fabrication ultérieure d'une autre substance (utilisation d'intermédiaires)
Acétate de lithium dihydrate	6108-17-4	/	/	/
Amide de lithium	7782-89-0	≥ 10 - < 100	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	Fabrication de produits chimiques et en plastique
Bromure de lithium	7550-35-8	≥ 100 - < 1 000	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	Fluides caloporteurs, produits antigel et produits d'exploration ou de production de pétrole et de gaz Utilisé dans l'approvisionnement (par exemple, électricité, vapeur, gaz, eau), le traitement des eaux usées et les travaux de construction
Carbonate de lithium	554-13-2	≥ 10 000 - < 100 000	Adhésifs et produits d'étanchéité, mastics, enduits, pâte à modeler, produits de soudure et de brasage, produits de traitement des textiles	Adhésifs et produits d'étanchéité, mastics, enduits, pâte à modeler, produits de revêtement, produits de traitement des surfaces

[14] https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals, consulté le 19/11/2024

			et colorants, adsorbants, régulateurs de pH et produits de traitement de l'eau, produits pharmaceutiques et produits de revêtement	non métalliques, produits de soudage et de brasage, produits chimiques de laboratoire, produits chimiques et colorants pour le papier et produits de traitement et colorants pour le textile Fabrication de produits minéraux (par ex. plâtre, ciment), textiles, cuir ou fourrure, produits chimiques, produits métalliques, batteries et équipements électriques, électroniques et optiques
Chlorure de lithium	7447-41-8	≥ 1 000 - < 10 000	Produits de revêtement, produits de traitement des surfaces métalliques, produits de traitement des surfaces non métalliques, adhésifs et mastics, encres et toners, régulateurs de pH et produits de traitement de l'eau, produits photochimiques, encaustiques et cires et produits de soudage et de brasage	Produits de soudage et de brasage, produits chimiques de laboratoire, agents de purification d'air, encres et toners, régulateurs de pH et produits de traitement de l'eau, fluides pour le travail des métaux, produits pharmaceutiques, polymères et produits chimiques pour le traitement de l'eau
Chromate de lithium	14307-35-8	/	/	/
Citrate de trilithium	919-16-4	/	/	/
Fluorure de lithium	7789-24-4	≥ 10	Produits et métaux de soudage et de brasage	Produits de soudage et de brasage, produits chimiques et métaux de laboratoire Utilisé dans la production d'équipements électriques, électroniques et optiques, de machines et véhicules, de produits métalliques, de meubles et de produits chimiques
Gluconate de lithium	60816-70-8	/	/	/
Hydroxyde de lithium	1310-65-2	≥ 10 000 - < 100 000	Adhésifs et produits d'étanchéité, lubrifiants et graisses, fluides hydrauliques, fluides pour le travail des métaux, mastics, enduits, pâtes à modeler et biocides	Lubrifiants et graisses, fluides pour le travail des métaux, fluides hydrauliques, encres et toners, polymères, adhésifs et mastics, mastics, plâtres, pâte à modeler Fabrication de produits chimiques, produits minéraux (ex. plâtre, ciment), textiles, cuir ou fourrure, batteries, équipements électriques, électroniques et optiques, machines et véhicules

Hydroxyde de lithium monohydrate	1310-66-3	/	/	/
Hydrure de lithium	7580-67-8	/ (pour un usage intermédiaire uniquement)	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	L'ECHA ne dispose pas de donnée publique disponible sur les types de fabrication utilisant cette substance
12-Hydroxystéarate de lithium	7620-77-1	≥ 10 000	Lubrifiants et graisses	Lubrifiants, graisses et fluides hydrauliques
Hypochlorite de lithium	13840-33-0	/	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	L'ECHA ne dispose pas de donnée publique disponible sur les types de fabrication utilisant cette substance
Métasilicate de dilithium	10102-24-6	/	/	/
Néodécanoate de lithium	27253-30-1	≥ 10 - < 100	Produits de revêtement, encres et toners	Lubrifiants et graisses, métaux, produits de revêtement, fluides caloporteurs, encres et toniques et polymères Fabrication de produits chimiques et produits en caoutchouc
Nitrate de lithium	7790-69-4	≥ 10 - < 100	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	Fluides caloporteurs, polymères et produits de traitement de surface métallique Fabrication de produits en caoutchouc, métaux et équipements électriques, électroniques et optiques
Nitrure de lithium	26134-62-3	≥ 1 - < 10	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	Fabrication de produits chimiques
Nitrure de bore et de lithium	99491-67-5	/	/	/
Oxyde de lithium	12057-24-8	/ (pour un usage intermédiaire uniquement)	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	L'ECHA ne dispose pas de donnée publique disponible sur les types de fabrication utilisant cette substance
Oxyde de bore et de lithium	13453-69-5	≥ 1 - < 10	Lubrifiants et graisses	Lubrifiants et graisses, fluides caloporteurs et fluides hydrauliques

Ricinoléate de lithium	15467-06-8	≥ 1 - < 10	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	Produits de revêtement, charges, mastics, enduits, pâte à modeler, peintures au doigt et encres et toniques Fabrication des produits suivants : produits en caoutchouc, produits en plastique, produits minéraux (par exemple plâtres, ciment), produits métalliques, équipements électriques, électroniques et optiques, machines, véhicules et meubles
Silicate de lithium	12627-14-4	≥ 10 - < 100	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	Régulateurs de pH et produits de traitement de l'eau Utilisé dans la formulation de mélanges et/ou reconditionnement
Stéarate de lithium	4485-12-5	≥ 10	Lubrifiants et graisses	Lubrifiants, graisses et produits de revêtement
Sulfate de lithium	10377-48-7	≥ 100 - < 1 000	Charges, mastics, enduits, pâte à modeler et produits de revêtement	Produits chimiques de laboratoire, régulateurs de pH et produits de traitement de l'eau, photochimiques et polymères Fabrication de produits chimiques, en caoutchouc et en plastique
Sulfite de dilithium	13453-87-7	/	/	/
Tétraborate de lithium	12007-60-2	≥ 10 - < 100	Lubrifiants et graisses	Lubrifiants et graisses, fluides caloporteurs, fluides hydrauliques, régulateurs de pH et produits de traitement de l'eau et produits chimiques de laboratoire
Tétrahydridoaluminate de lithium	16853-85-3	/ (pour un usage intermédiaire uniquement)	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	L'ECHA ne dispose pas de donnée publique disponible sur les types de fabrication utilisant cette substance
Tétrahydroborate de lithium	16949-15-8	/ (pour un usage intermédiaire uniquement)	Aucune donnée publique enregistrée n'indique si / dans quels produits chimiques la substance pourrait être utilisée	L'ECHA ne dispose pas de donnée publique disponible sur les types de fabrication utilisant cette substance

/ : non renseigné

- **Sources environnementales et alimentaires**

Le lithium ne se trouve jamais sous sa forme élémentaire dans l'environnement. Ses dérivés peuvent se trouver en solution, dans des fluides (salars, saumures, nappes géothermiques, *etc*.) ou sous forme solide dans un réseau cristallin minéral[15]. A noter, certaines sources géochimiques peuvent être contaminées par des sources anthropiques.

Les méthodes actuellement disponibles pour l'extraction, la séparation et la récupération du lithium s'effectuent à partir des sources primaires (salars, saumures, nappes géothermiques, *etc*.) ou secondaires (recyclage des composés des batteries lithium-ions) (Butt et al. 2022; Kavanagh et al. 2018). Le lithium sous forme ionique (Li^+) est couramment trouvé dans les eaux usées des usines de batteries, en particulier celles produisant des batteries lithium-ions (Blair et al. 2024; Kszos et Stewart 2003).

L'ECHA indique que le rejet de lithium dans l'environnement peut se produire à partir d'utilisations industrielles. Ces rejets sont susceptibles de se produire à l'intérieur ou à l'extérieur entraînant son inclusion dans, ou sur, un matériau (ex. agent liant dans les peintures et les revêtements ou les adhésifs) et à l'extérieur dans des systèmes fermés (ex. liquides hydrauliques dans les suspensions automobiles, lubrifiants dans les huiles moteur et les liquides de frein) (Anses 2024). De ce fait, les sels de lithium vont principalement se retrouver dans les poussières, se déposant sur les sols, faisant de la voie orale, la voie d'exposition principale.

Le lithium peut être présent dans les eaux destinées à la consommation humaine et l'alimentation. Parmi les échantillons alimentaires analysés dans l'étude alimentation totale n°2 (EAT2), les plus fortes teneurs moyennes ont été mesurées dans les mollusques et crustacés (0,07 $mg.kg^{-1}$), les légumes secs (0,07 $mg.kg^{-1}$), les eaux (0,07 $mg.kg^{-1}$), le café (0,04 $mg.kg^{-1}$), les pâtes (0,04 $mg.kg^{-1}$), le riz et blé dur ou concassé (0,0365 $mg.kg^{-1}$) et dans les légumes (0,04 $mg.kg^{-1}$) (Anses 2011). Les autres groupes d'aliments analysés présentaient tous des teneurs moyennes inférieures à 0,04 $mg.kg^{-1}$ (Anses 2011). Par ailleurs, le taux de détection global du lithium était de 97 % dans l'EAT2 (hors eau du robinet). Enfin, dans les eaux destinées à la consommation humaine, la teneur en lithium était de 0,0685 $mg.kg^{-1}$ (Anses 2011).

Dans l'EAT2, l'apport moyen de lithium par l'alimentation de la population française était de 48,2 $\mu g.j^{-1}$ chez les adultes (min = 38,1 ; max = -55,1) et de 19,8 $\mu g.j^{-1}$ chez les enfants (min = 16,9 ; max = 22,0). Au 5ème percentile (P5), cet apport était estimé à 14,9 $\mu g.j^{-1}$ chez les adultes (min = 11,3 ; max = 19,8) et à 9,0 $\mu g.j^{-1}$ chez les enfants (min = 7,58 ; max = 12,1). Au 95ème percentile (P95), il était estimé à 93,6 $\mu g.j^{-1}$ chez les adultes ($IC_{95\%}$ = 81,5-102,7) et 38,6 $\mu g.j^{-1}$ chez les enfants (min = 26,7 ; max = 47,4). Le niveau d'apport moyen en lithium pour les enfants de 3 à 6 ans estimé dans l'EAT2 était de 16,25 $\mu g.j^{-1}$, avec un P5 à 7,72 $\mu g.j^{-1}$ (Anses 2011). Un P95 à 28,47 $\mu g.j^{-1}$, ce qui est supérieur aux apports observés chez ceux de moins de 3 ans (Anses 2016). Chez les adultes comme chez les enfants, le contributeur majoritaire à l'apport de lithium était l'eau de consommation (66 % et 34 %, respectivement) (Anses 2011).

[15] https://www.mineralinfo.fr/fr/ecomine/marche-du-lithium-2020-enjeux-paradoxes, consulté le 25/07/2024.

- **Cas particulier des utilisations médicales**

Dans le domaine médical en France, le lithium est présent sous plusieurs formes[16].

La forme principale commercialisée est le carbonate de lithium 250 mg (6,8 mmol Eq Li) ou LP 400 mg (10,8 mmol Eq Li) (Téralithe®) qui est utilisé pour le traitement de fond des troubles bipolaires (thymorégulateur). La posologie recommandée pour un adulte est de 2 à 3 prises par jour pour le lithium 250 mg et d'une prise le soir pour le lithium LP 400 mg (comprimé sécable), avec une posologie maximale de 1400 mg.j^{-1} sous forme LP (libération prolongée). La posologie est adaptée pour atteindre une lithémie cible (concentration de lithium dans le sérum ou le plasma idéalement comprise entre 0,5 et 0,8 mEq.L^{-1} ou mmol.L^{-1}). Habituellement, la dose initiale utilisée est généralement de 12 à 24 mmol.j^{-1} (450 à 900 mg) de carbonate de lithium, selon l'âge et le poids (Grandjean et Aubry 2009 cité dans Schaller 2021). Comme dose d'entretien, Grandjean et Aubry (2009) décrivent 25 à 35 mmol (925 à 1300 mg) de carbonate de lithium pour les patients de moins de 40 ans, 20 à 25 mmol (740 à 925 mg) pour les patients âgés de 40 à 60 ans et de 15 à 20 mmol (550 à 740 mg) pour les patients de plus de 60 ans.

Selon les données de cumul mobile annuel de mai 2011, les spécialités Téralithe® ont fait l'objet de 332 000 prescriptions en France sur un an[17].

Les autres formes pharmacologiques comprennent :

- gluconate de lithium :
  - forme cutanée : 8 % (Lithioderm® gel soit 82,44 mg de lithium élément par tube de 30 g) qui est indiqué dans le traitement d'appoint de la dermite séborrhéique du visage. La posologie adulte est d'une application matin et soir ;
  - forme orale : 279,6 µg (Oligosol® lithium, 8,14 mg de gluconate de lithium par ampoule de 2 mL, soit 279,6 µg de lithium élément par ampoule) qui est indiqué en cas de troubles du sommeil/insomnie. La posologie pour les adultes est de 560 µg à 1120 µg par jour par voie sublinguale ;
- le citrate de lithium 1 mg (Granions® de lithium, 13,54 mg de citrate de lithium par ampoule de 2 mL, soit 1 mg de lithium élément par ampoule) qui est indiqué en cas de troubles du sommeil/insomnie. La posologie pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans est de 1 à 2 mg par jour.

- **Cas particulier des batteries lithium-ions**

Le lithium joue un rôle fondamental dans le développement de batteries à haute performance. Les batteries lithium-ions ont actuellement la plus grande capacité de stockage d'énergie par unité de masse. Les estimations des tonnages de lithium nécessaires pour cette application, varient selon les analyses, mais pourraient atteindre 300 ktonnes de lithium en 2030[18].

[16] https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lithium-2117.html, consulté le 25/07/2024.

[17] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/teralithe_-_ct8470.pdf, consulté le 25/07/2024.

[18] https://www.mineralinfo.fr/fr/ecomine/marche-du-lithium-2020-enjeux-paradoxes, consulté le 06/07/2024

Plusieurs dérivés du lithium sont utilisés dans la fabrication des batteries lithium-ions. En effet, les batteries lithium-ions sont généralement constituées d'une électrode positive (cathode) et d'une électrode négative (anode), d'un séparateur, d'un électrolyte et d'une enveloppe en acier inoxydable. Dans cette structure, le lithium entre dans la composition :

- des cathodes : oxydes métalliques (Co, Mn, Ni) de lithium, ferrophosphate de lithium ($LiFePO_4$) (Al-Thyabat et al. 2013; Wang et al. 2023; Davis et Demopoulos 2023; Leal et al. 2023; Smical et al. 2023),
- des électrolytes utilisés dans les batteries lithium-ions : sels de lithium (ex. $LiPF_6$, $LiBF_4$, $LiClO_4$, $LiSO_2$) (Al-Thyabat et al. 2013; Wang et al. 2023; Davis et Demopoulos 2023; Leal et al. 2023; Smical et al. 2023). En outre, certaines substances émises par ces industries peuvent être issues de la décomposition de composés des batteries lithium-ions comme le $LiCoO_2$ qui peut conduire au relargage de cobalt (Chen et al. 2022).

Outre des événements accidentels conduisant à l'émission de chaleur, d'un feu ou d'un nuage de vapeur toxique et potentiellement explosif, il existe également un risque de transport aérien de substances émises par ces industries du lithium, puis un risque majeur de dépôt sur les sols et dans les eaux, parfois dans des lieux éloignés du site émetteur. Une exposition environnementale par voie respiratoire n'est notable que lorsque la granulométrie des poussières émises est faible (diamètre aérodynamique < 5 µm) ; c'est, par exemple, le cas des particules qui constituent les fumées. Les particules plus volumineuses ne parviennent pas jusqu'aux alvéoles pulmonaires qui constituent le principal site d'absorption de l'arbre respiratoire. Quelle que soit la granulométrie initiale des poussières émises, elles vont s'agréger et finalement se déposer sur les sols et les végétaux qui les couvrent, ainsi que dans les eaux superficielles. La contamination des personnes va, *in fine*, principalement résulter de l'ingestion de poussières (par portage à la bouche des mains ou d'objets contaminés par les poussières) et de celle de végétaux contaminés. Les principales voies d'émission possibles dans l'environnement des batteries lithium-ions sont résumées Figure 4 (Mrozik et al. 2021).

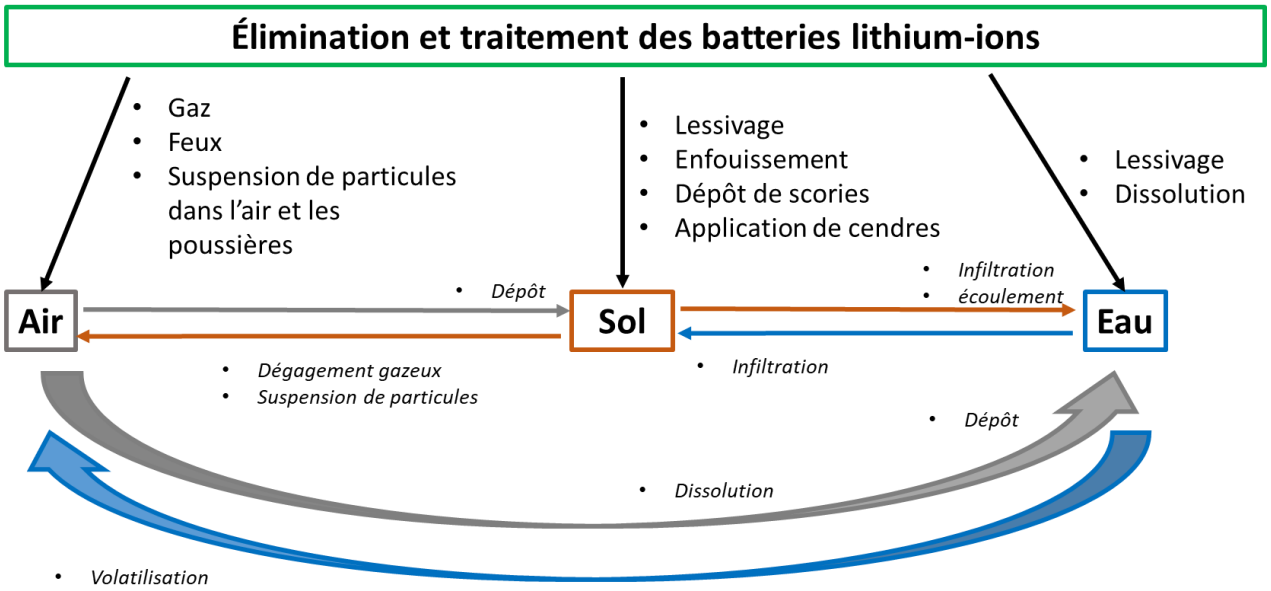


Figure 4 : Voies d'émission possibles dans l'environnement des batteries lithium-ions (modifié de Mrozik et al. 2021)

4 Synthèse des données toxicologiques et pharmacologiques

4.1 Données de toxicocinétique

4.1.1 Absorption

Les sels de lithium solubles sont facilement absorbés par le tractus gastro-intestinal. La solubilité du sel de lithium détermine le temps nécessaire pour atteindre le pic et le plateau de concentration (Lagerkvist et Lindell 2002). L'ingestion concomitante de nourriture peut moduler l'absorption du lithium (Girardi et al. 2016).

Chez l'Homme, la vitesse d'absorption varie en fonction du sel de lithium considéré. En effet l'administration d'une dose orale unique (Tmax) de comprimés à libération immédiate de carbonate de lithium conduit à des concentrations plasmatiques maximales (Cmax) au bout de 1 à 4 heures et l'absorption complète a été observée dans un délai d'environ 8 heures (Amdisen 1975; Thornhill 1981 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). La biodisponibilité (que l'on peut assimiler à l'absorption digestive, s'agissant du lithium, car il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique, le lithium n'étant pas métabolisé (Kilts 1998; Marcus 1994; Reynolds 1996 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002) est généralement considérée comme comprise entre 80 et 100 %. Elle est probablement plus proche de 100 % car les études les plus anciennes sous-estimaient l'aire sous la courbe (AUC) du fait de suivis insuffisamment prolongés des concentrations sériques/plasmatiques (Girardi et al. 2016; Grandjean et Aubry 2009). En revanche, l'administration orale d'une solution diluée de chlorure de lithium entraîne un pic de concentration sérique de lithium entre 30 et 60 minutes post-administration et en cas d'administration répétée, un plateau en 12 à 24 heures (Amdisen 1975 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002).

Ces différences entre sels de lithium ont également été mises en évidence dans les études de Grandjean et Aubry (2009) et d'Allain et al. (1994) : le T_{max} des préparations de chlorure de lithium, de sulfate de lithium et de gluconate de lithium était d'environ 1 h après administration orale, contre 4 h pour la préparation de carbonate de lithium, ceci pouvant être expliqué par le fait que le carbonate de lithium est le moins soluble dans l'eau parmi les différents sels.

En thérapeutique, des différences sont à mentionner entre formulations à libération immédiate (LI) et à libération prolongée (LP). En effet, les formulations LI de lithium sont rapidement absorbées et atteignent des concentrations sériques maximales (C_{max}) environ 1 à 2 heures après l'administration orale (T_{max}), alors que les valeurs de T_{max} pour les formulations LP de lithium sont d'environ 4 à 5 heures. Malgré une C_{max} 30 à 50 % plus basses avec la formulation LP par rapport à la formulation LI, les valeurs de l'AUC pour des schémas posologiques comparables à l'état d'équilibre sont généralement similaires entre les formulations LI et LP (Girardi et al. 2016; Grandjean et Aubry 2009).

Le lithium peut également être absorbé par les poumons. En effet, les données d'absorption après exposition par inhalation de 27 patients en soins intensifs ventilés mécaniquement avec des échangeurs de chaleur et d'humidité recouverts de chlorure de lithium pendant au moins 5 jours ont montré que le lithium est également absorbé par inhalation. La concentration sérique indétectable initialement atteignait 0,01 à 0,1 $mmol.L^{-1}$ après plusieurs jours (Rosi et al. 1995 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). Les auteurs ont calculé que pour les adultes, la quantité quotidienne de chlorure de

lithium inhalée à partir d'un nouvel échangeur de chaleur et d'humidité (80 % de la teneur en lithium) peut être considérée comme équivalente à une dose orale de 100 mg.j^{-1} de chlorure de lithium ou de 16 mg Li.j^{-1}. C'est environ 1/10 de la dose recommandée de carbonate de lithium chez les patients (Rosi et al. 1995 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). Cette étude montre une absorption respiratoire d'un sel soluble de lithium, mais ne permet pas de la quantifier ou de caractériser sa cinétique.

L'absorption cutanée des sels de lithium est quant à elle considérée comme faible (Okawa et Wisseman 1978; Weiner 1991 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Des examens effectués sur des volontaires sains exposés au chlorure de lithium dans l'eau du bain (concentration dans l'eau égale à 40 mg Li.L^{-1}, exposition de 20 min par jour, 4 jours par semaine, pendant 2 semaines) n'ont pas montré de différences de concentrations sériques entre volontaires exposés et non exposés (McCarty 1994 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude menée chez des patients adultes souffrant de dermatite séborrhéique et traités pendant 4 semaines avec une pommade contenant 8 % de succinate de lithium (Efalith Multicenter Trial Group 1992 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). L'absorption transcutanée des sels organiques de lithium, en particulier celle du 12-hydroxystérate n'est pas caractérisée. Par analogie avec les sels de sodium ou de potassium d'acides gras à longueur de chaîne voisine, le GT suppose qu'elle n'est pas nulle.

Chez l'animal, après une dose orale unique de chlorure ou de carbonate de lithium chez le rat, une augmentation des niveaux plasmatiques pendant les 15 à 30 premières minutes suivie d'un plateau pendant 12 à 24 heures, en fonction de la dose administrée, a été observée (ECHA 2020 ; Morrison et al. 1971 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002).

L'absorption de lithium à partir d'un aérosol (granulométrie non précisée) obtenu à partir d'une solution de chlorure de lithium à 1 %, sel facilement soluble, était également d'environ 17 % chez les rats exposés pendant 3 heures (Höbel et al. 1972 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002).

En conclusion, le lithium est facilement et presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal, mais le taux et la cinétique d'absorption dépendent de la solubilité du dérivé du lithium considéré, des excipients associés et éventuellement des aliments présents dans le tube digestif. Le lithium peut également être absorbé par voie respiratoire, mais le passage systémique par cette voie est mal caractérisé. Le passage transcutané des sels solubles de lithium est très faible. Celui des sels organiques est possiblement plus élevé, mais il n'a pas été évalué.

4.1.2 Distribution

Chez l'Homme, après absorption systémique et distribution dans le liquide extracellulaire, le lithium se distribue de façon variable dans les différents organes. L'ion lithium ne se lie pas beaucoup aux protéines plasmatiques ou tissulaires et le volume de distribution est similaire à celui de l'eau corporelle totale (Clarke et al. 1998; Kilts 1998 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Néanmoins, le lithium peut se substituer au sodium ou au potassium dans plusieurs protéines de transport, fournissant ainsi une voie d'entrée du lithium dans les cellules (Timmer et Sands 1999 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). Le volume de distribution (Vd) du lithium rapporté varie de 0,5 à 1,2 L.kg^{-1} (Allain et al. 1994; Walcher et al. 2004), mais est généralement estimé à environ 0,7 à 1,0 L.kg^{-1} chez l'adulte (Girardi et al. 2016). Les demi-vies de distribution rapportées dans le sérum et le plasma sont comprises entre 2 à 6 heures (Attias et al. 1992; Timmer et Sands 1999 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Dans la population pédiatrique et adolescents, les Vd totaux ont été

estimés, à partir des modèles non linéaires à effets mixtes, entre 0,8 et 0,9 $L.kg^{-1}$, Vd du même niveau que ceux observés chez des patients adultes (Findling et al. 2010; Landersdorfer et al. 2017 cités dans Methaneethorn 2018).

Afin d'établir un modèle pharmacocinétique pour une formulation LP de lithium en utilisant une approche populationnelle, le suivi de 17 patients atteints de bipolarité et traités par lithium a permis d'estimer les Vd ainsi que les clairances (Cl) dans un compartiment sérique (V_S = 23,0 L, Cl_S = 1,21 $L.h^{-1}$) et un compartiment érythrocytaire (V_E = 64,7 L, Cl_{SE} = 3,63 $L.h^{-1}$, Cl_{ES} = 9,46 L h^{-1}). Les rapports des concentrations du lithium dans les érythrocytes par rapport au sérum sont estimés à 0,38 avec une variabilité inter-sujets de 27 % (Couffignal et al. 2019). Cette variabilité se retrouve également dans les ratios érythrocytes/plasma étant rapportés comme compris entre 40 et 59 % (White et al. 1979; Ryan, Richards, et Lee 1989; Camus et al. 2003). Un coefficient de partition sang total:plasma de 0,65 a été rapporté pour le lithium sur la base de données dans le sang total et le plasma de sept volontaires sains (Clarke et al. 2004 cité dans Ramoju et al. 2020).

Les concentrations de lithium dans le plasma et les érythrocytes suivent des déclins parallèles après un surdosage (Balkhi et al. 2009). À l'état d'équilibre, la concentration de lithium est plus faible dans le foie, les érythrocytes et le liquide céphalo-rachidien (LCR) que dans le sérum. En revanche, elle est plus élevée dans les reins, la thyroïde et les os (Baldessarini 1996; Cox et Singer 1981; Price et Heninger 1994; Schou 1991 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002).

En cas d'administration répétée, les concentrations de lithium dans le cerveau, organe cible pour l'efficacité, sont généralement inférieures à celles du sérum après une administration unique et à l'état d'équilibre. Dans la plupart des études, le pic de concentration de lithium dans le cerveau est plus tardif et la vitesse d'élimination plus lente que dans le sérum (Kilts 1998 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002; Plenge et al. 2001 cité dans Luo et al. 2021). Les concentrations maximales de lithium dans le cerveau ont été rapportées comme retardées de 0 à 2 heures après les concentrations maximales dans le sérum (Komoroski et al. 1993 cité dans Luo et al. 2021). La distribution du lithium dans le cerveau, évaluée par spectroscopie par résonance magnétique du ^{7}Li, a montré que les concentrations cérébrales étaient d'environ la moitié de celles dans le sérum. Les concentrations cérébrales étaient faiblement corrélées aux concentrations sériques (Girardi et al. 2016; Grandjean et Aubry 2009).

Chez l'animal, des études (chez les rats, les chiens et les singes) ont montré que le lithium est distribué dans tous les tissus après administration orale (Birch et Philips 1992; Cox et Singer 1981 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002).

Une étude chez le rat mâle Wistar (130-160 g) a mis en évidence une accumulation du lithium dans les érythrocytes après 3 semaines de traitement par le lithium à 2,7 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 0,57 mg $Li_2CO_3.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0077 mmol $Li_2CO_3.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0154 mmol Eq $Li.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$) *via* une sonde gastrique (0,0389 ± 0,0196 $\mu g.g^{-1}$ (témoin) vs 0,1639 ± 0,0657 $\mu g.g^{-1}$ (traités) ; $p < 0,001$) (Kiełczykowska et al. 2018).

D'autres études ont rapporté que les concentrations de lithium dans les os et les glandes endocrines (thyroïde, hypophyse et surrénales) étaient plus élevées que dans les autres tissus (Birch 1991; Birch et Philips 1992 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002).

Plusieurs études sur la concentration de lithium dans différentes zones du cerveau ont été réalisées (Birch et Philips 1992 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). Des études avec activation neutronique de coupes histologiques de cerveau de souris traitées par le lithium ont montré que la concentration

de lithium est la plus élevée et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) plus longue dans le thalamus ($t_{1/2}$ = 21 h), légèrement inférieure dans le striatum et le néocortex ($t_{1/2}$ environ 18 h) et plus faible dans l'hippocampe ($t_{1/2}$ = 14,7 h) (Wissocq et al. 1983 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). Chez le rat, les concentrations de lithium dans le cerveau 24 heures après le traitement par des doses uniques de chlorure de lithium par voie orale étaient les plus élevées dans le noyau caudé et diminuaient dans l'ordre suivant : noyau caudé > cortex cérébral > thalamus > hippocampe > cervelet (ce qui est sensiblement différent de ce que rapportait l'étude précédente, chez la souris). Après des administrations répétées de 7 ou 14 doses quotidiennes de chlorure de lithium, les concentrations de lithium étaient les plus élevées dans le cortex cérébral et le noyau caudé, et les plus faibles dans le cervelet (Hirvonen et Savolainen 1991; Savolainen et al. 1990 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Des expériences de perfusion cérébrale de rat *in situ* ont montré que le transport du lithium à travers la barrière hémato-encéphalique est faible, suggérant indirectement l'existence de mécanismes de transport du lithium différents entre la barrière hémato-encéphalique et la barrière choroïdienne (Luo et al. 2018 cité dans Luo et al. 2021). Un transport actif du lithium à travers la barrière hémato-encéphalique pourrait expliquer des variations non parallèles des concentrations dans le sang et le cerveau (Luo et al. 2021). L'augmentation plus rapide des concentrations de lithium dans le LCR par rapport au parenchyme cérébral pourrait également être attribuée à l'étendue de la diffusion paracellulaire du lithium à travers la barrière choroïdienne.

Enfin, une étude menée chez des souris 129SvSl gestantes (Smithberg 1984 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002) a montré que le chlorure de lithium présent dans l'eau potable à 1 et 2 $mg.mL^{-1}$ était absorbé et traversait le placenta. Des concentrations plasmatiques de 0,46 $mmol\ Li.L^{-1}$ ont été observées chez des souris gravides qui avaient bu de l'eau contenant 1 $mg.mL^{-1}$ de LiCl. Environ la moitié de ce niveau (0,22 $mmol\ Li.L^{-1}$) a été mesurée chez leurs fœtus. L'augmentation de la concentration de LiCl dans l'eau potable de 1 à 2 $mg.mL^{-1}$ a entraîné des augmentations de 2,4 et 3,4 fois des concentrations plasmatiques de la mère et de la progéniture, respectivement.

En conclusion, le lithium est distribué dans de nombreux organes dont le foie, les reins, le cerveau, la thyroïde, les os. Les ions lithium se lient faiblement aux protéines plasmatiques ou tissulaires. Le Vd final est similaire à celui de l'eau corporelle totale. Le Vd du lithium est généralement estimé entre 0,7 à 1,0 $L.kg^{-1}$ chez l'adulte comme dans la population pédiatrique et les adolescents. Les concentrations de lithium dans le cerveau présentent des pics décalés dans le temps et varient selon les zones du cerveau.

4.1.3 Métabolisme

Le lithium n'est pas métabolisé (Kilts 1998; Marcus 1994; Reynolds 1996 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Il est éliminé presque sans subir de biotransformation (Wang et Ketter 2002; Deligiannidis et al. 2014).

4.1.4 Excrétion

Chez l'Homme comme chez l'animal, le lithium est principalement excrété par les reins par filtration glomérulaire sous forme d'ion libre. Une fraction importante du lithium filtré (environ 80 %) est ensuite réabsorbée dans les tubules proximaux avec l'eau et de sodium (Lagerkvist et Lindell 2002; Montelius 2003; Deligiannidis, Byatt, et Freeman 2014; Methaneethorn 2018). En raison de la compétition du sodium et du lithium pour leur réabsorption tubulaire, la clairance (Cl) du lithium est étroitement liée à l'équilibre sodique : plus les apports sodiques sont élevés et plus la réabsorption

tubulaire rénale est faible, donc plus son excrétion urinaire est élevée (Cox et Singer 1981; Radomski et al. 1950; Schou 1958 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002).

Chez l'Homme, plus de 95 % d'une dose orale unique d'ion lithium est excrétée sous forme inchangée par les reins (Baldessarini 1996; Cox et Singer 1981 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002; Keck et McElroy 2002; Wen et al. 2019). Moins de 1 % est éliminé dans les fèces et 4-5 % sont excrétés dans la sueur. Au cours d'une phase initiale de 6 à 12 heures, environ un à deux tiers de la dose sont excrétés (Cohen et al. 1994 cité dans Montelius 2003). Cette phase est suivie d'une phase d'excrétion plus lente au cours des 10 à 14 jours suivants. La Cl du lithium rapportée varient de 0,6 à 2,4 $L.h^{-1}$ (10-40 $mL.min^{-1}$), avec une importante variabilité inter-individuelle (Grandjean et Aubry 2009; Allain et al. 1994). En revanche, la Cl corporelle du lithium (comme son Vd) est relativement stable chez un même patient (Attias et al. 1992; Baldessarini 1996 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). La Cl du lithium diminue avec l'âge et plus généralement, avec le débit de filtration glomérulaire. Elle a également été évaluée à l'aide de modélisation non linéaire à effets mixtes, modèles à un et deux compartiments (Methaneethorn 2018). Les prédicteurs significatifs de la Cl du lithium identifiés dans la plupart des études étaient le débit de filtration glomérulaire et la taille corporelle. Les valeurs typiques de la Cl du lithium variaient de 0,41 à 9,39 $L.h^{-1}$ avec une variabilité inter-individuelle de 12,7 à 25,1 %. Dans la population pédiatrique et d'adolescents, les valeurs typiques estimées de clairance étaient de 1,79 et 1,64 $L.h^{-1}$, ce qui est, en moyenne, plus élevé que ce qui est rapporté chez des patients adultes (Findling et al. 2010 ; Landersdorfer et al. 2017 cités dans Methaneethorn 2018). Cependant, ces Cl estimées se situent dans la fourchette des paramètres pharmacocinétiques adultes issus d'études pharmacocinétiques chez les patients. Dans la population adulte, la Cl du lithium chez les patients adultes obtenue à partir d'un modèle à deux compartiments utilisant des données d'échantillonnage éparses était relativement inférieure à celle d'un modèle à un compartiment (0,41 et 0,51 $L.h^{-1}$ contre 1,2 et 1,49 $L.h^{-1}$).

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du lithium varie de 12 à 30 h chez les sujets ayant une fonction rénale normale (Grandjean et Aubry 2009; Allain et al. 1994; Attias et al.1992; Timmer et Sands 1999 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Chez les personnes âgées, les personnes ayant une consommation chronique de lithium et plus généralement celles dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue, la demi-vie augmente (Attias et al.1992; Timmer et Sands 1999 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002).

En cas d'administration répétée, l'excrétion du lithium augmente au cours des 5-6 premiers jours jusqu'à ce qu'un état d'équilibre soit atteint (ingestion équivalente à l'excrétion) (Ghosh et al. 1991; Timmer et Sands 1999 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002; Ward et al. 1994 cité dans Grandjean et Aubry 2009; Girardi et al. 2016).

La Cl du lithium est de 20 à 30 % du DFG et varie donc avec le DFG. A noter, pendant la grossesse, elle augmente de 30 à 50 % en raison d'une augmentation du débit sanguin rénal et du DFG, en particulier au cours des derniers mois de gestation, ce qui entraîne une diminution substantielle des niveaux plasmatiques de lithium, augmentant le risque de rechute maternelle (Grandjean et Aubry 2009; Deligiannidis et al. 2014). Au moment de l'accouchement, le volume vasculaire diminue rapidement, et la Cl du lithium chute rapidement à des niveaux pré-grossesse (Deligiannidis et al. 2014).

Le lithium est également excrété dans le lait maternel où sa concentration est d'environ 40-50 % de la lithémie maternelle (Thornhill 1981, Ullrich 1980 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002 ; *Drugs and Lactation Database* LactMed® 2006). Les concentrations sériques de lithium chez les nourrissons

allaités sont de 10 à 50 % de celles de leurs mères (Llewellyn 1998; Schou 1998 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002), avec une importante variabilité interindividuelle (Moretti et al. 2003). En effet, dans une étude chez 10 paires mères-enfants, après exposition des mères à des doses par voie orale comprises entre 400-1200 mg.j^{-1} de carbonate de lithium pendant la grossesse et l'allaitement, les concentrations dans le lait maternel était compris entre 11 et 56 % des concentrations sériques et les concentrations de lithium dans le sérum maternel, le lait maternel et dans le sérum des nouveau-nés étaient respectivement de 0,76, 0,35 et 0,16 mmol Li.L^{-1} respectivement (Viguera et al. 2007). Dans une seconde étude, seules 3 paires mères-enfants ont été étudiées. Après exposition des mères à 600-1350 mg.j^{-1} de lithium pendant la grossesse et l'allaitement, les lithémies maternelles étaient comprises entre 0,12-0,97 mmol Li.L^{-1} tandis que les lithémies chez les nourrissons étaient comprises entre 0,08-0,11 mmol Li.L^{-1} (correspondant à 10-17 % des lithémies maternelles) (Bogen et al. 2012).

Chez l'animal, deux études ont quant à elles rapporté l'excrétion lactée du lithium. Une étude menée chez des souris 129SvSl allaitantes (Smithberg 1984 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002) a montré que le chlorure de lithium présent dans l'eau potable à 1 et 2 mg.mL^{-1} était excrété dans le lait maternel. Les souris allaitantes avaient une concentration plasmatique de lithium égale à de 0,8 mmol.L^{-1}, soit environ six fois le niveau mesuré chez leur progéniture allaitée (0,13 mol.L^{-1}). Dans une seconde étude, des rates Sprague-Dawley (n = 12) ont été exposées par gavage à du carbonate de lithium à 1000 mg.j^{-1} pour 50 kg pc (dose équivalente humaine = 5,5 mg Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,074 mmol Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,149 mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1}) pendant la phase d'allaitement (Ahmed et al. 2023). Douze ratons par rate gestante ont été étudiés (n = 144 petits). Le lithium a été détecté dans le sang des nourrissons au 18ème jour postnatal pendant l'allaitement (PND18, lithémie = 0,0804 ± 0,031 mmol.L^{-1}). En revanche, à PND25, après l'allaitement, le lithium n'était plus détecté.

En conclusion, l'excrétion du lithium se fait principalement par filtration glomérulaire rénale. La demi-vie d'élimination du lithium varie de 12 à 30 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Les facteurs qui diminuent le DFG (maladie rénale, âge avancé) ou augmentent la réabsorption tubulaire proximale du sodium (perte extrarénale de sel, diminution de l'apport en sel ou l'utilisation de diurétiques) diminueront la clairance du lithium (Price et Heninger 1994; Ward 1994; Baldessarini 1996 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002). Lors d'une administration chronique de lithium, le temps d'élimination est augmenté. Le lithium est également excrété dans le lait maternel.

4.1.5 Modélisation cinétique

La cinétique du lithium administré à dose thérapeutique est décrite par des modèles à un ou plusieurs compartiments. Plusieurs modèles pharmacocinétiques de population ont été proposés afin de prendre en compte les variabilités inter- et intra-individuelles.

Swann et al. ont élaboré un modèle à trois compartiments, compartiment globules rouges (RBC), compartiment tissus hétérogènes désigné sous l'appellation « muscle » dans la publication et compartiment fluide extracellulaire (ECF) (Swann et al. 1990). Le modèle considère que la concentration dans le compartiment ECF est identique à la concentration plasmatique. La variabilité inter-individuelle est exprimée en utilisant la masse maigre comme variable (LBW). Ainsi, le volume du compartiment muscle et de l'ECF sont respectivement :

$$VV_{mmmmmm\,m\,mm\,m\,mm} = 0{,}3 \times LLLLLL$$

$$VV_{EEEEEE} = 0{,}4 \times LLLLLL - VV_{RRRREE}$$

où V_{RBC} est le volume du compartiment globules rouges dont la valeur est fixée à 2,475 L pour les femmes (5,5 L de sang et 55% d'hématocrite) et 3,25 L pour les hommes (6,5 L de sang et 50% d'hématocrite). Les paramètres cinétiques ont été estimés (moyenne et standard déviation SD) à partir d'une étude pharmacocinétique chez des patients (10 hommes et 4 femmes, 23-62 ans) après ingestion d'une dose unique de 900 mg de carbonate de lithium Des prélèvements sanguins et urinaires ont été réalisés jusqu'à 24 heures après ingestion. L'excrétion du lithium est exprimée par une constante d'élimination (0.09 h^{-1}) (Swann et al. 1990).

Dans une étude rétrospective de 90 patients (44 hommes et 46 femmes, 303 prélèvements sanguins), Yukawa et al. ont mesuré les concentrations de lithium dans le sérum à l'équilibre (carbonate de lithium) (Yukawa et al. 1993). Les données ont été ajustées à l'aide d'un modèle à un compartiment à l'équilibre :

$$CCCCCC = DD / (CCCC \times TT)$$

où Css est la concentration à l'équilibre (mEq.L^{-1}), D la dose de lithium (mEq), Cl la clairance (L.j^{-1}) et T l'intervalle de temps entre les doses.

Les auteurs ont estimé l'impact de l'âge, du poids corporel (PC) et de la concentration sérique de la créatinine sur la Cl du lithium, la régression suivante est proposée :

$$CCCC = 31{,}6 - 0{,}634 \times (âgggg - 50) \times FF + (-7{,}79 + 0{,}225 \times PPCC) \times SSSSSS$$

où l'âge est en année, F = 0 si l'âge est inférieur à 50 ans et F = 1 autrement et Scr la concentration sérique de créatinine (mg.dL^{-1}).

La variabilité inter-individuelle de la Cl a été estimée à environ 25% avec une variabilité intra-individuelle (ou erreur résiduelle) de 14,3% (Yukawa et al. 1993).

Un modèle à deux compartiments (central et périphérique) a été développé afin de modéliser la cinétique du lithium chez des patients (39 hommes et 21 femmes) recevant 400 mg.$12h^{-1}$ (n = 42) ou 200 mg.$12h^{-1}$ (n = 8) de carbonate de lithium (ElDesoky et al. 2008). Les paramètres du modèle sont fixés hormis la Cl qui est exprimée en fonction de la Cl de la créatinine :

$$CCCC = 0{,}51 \times (CCCC_{EECC}/105{,}30)^{0{,}438}$$

où Cl_{cr} est la clairance de la créatinine (mL.min^{-1}) et Cl la clairance du lithium (L.h^{-1}). La Cl_{cr} chez les patients analysés était en moyenne de 105,29 mL.min^{-1} (SD = 20,31).

La capacité prédictive du modèle a été évaluée à partir de données de cinétique chez 12 patients recevant 400 mg.$12h^{-1}$ (n = 8) ou 200 mg.$12h^{-1}$ (n = 4) de carbonate de lithium. La Cl_{cr} était en moyenne de 90,18 mL.min^{-1} et le pourcentage d'erreur de la prédiction variait de -35 à 65% (*root mean squared prediction error* = 26,78%) (ElDesoky et al. 2008).

Un modèle à deux compartiments a été développé à partir d'une étude chez 54 patients (246 prélèvements). Les auteurs indiquent que les données n'ont pas permis de caractériser la phase d'absorption et ont par conséquent testé deux approches, soit en utilisant les paramètres d'absorption issus de El Desoky et al. (2008), soit en considérant une absorption totale et rapide. Cette dernière approche est retenue par les auteurs au vu de la stabilité du modèle et des résultats. La variabilité inter-individuelle est appliquée aux paramètres cinétiques (Cl et volumes, %CV coefficient de variation). L'impact de la Cl de la créatinine est indiqué par les auteurs sans précisions (Cl du lithium = 0,41 L.h^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,22-0,67) (Pérez-Castelló et al. 2016).

La cinétique du carbonate de lithium chez de jeunes hommes sains a été modélisée par un modèle à deux compartiments. L'étude incluait 20 volontaires sains (22-31 ans) recevant une dose unique de 250 mg de carbonate de lithium (tablette). Les prélèvements sanguins ont été réalisés avant administration et jusqu'à 72 heures après. Les paramètres cinétiques sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95%, ainsi que la variabilité inter-individuelle (Yu et al. 2016).

Dans un modèle à un compartiment proposé par Yoshida et al., la Cl du lithium a été estimée à 1,236 $L.h^{-1}$ (SD = 0,504 ; min-max = 0,252-4,296), à partir d'une étude incluant 82 patients (44 hommes et 38 femmes) ayant reçu un traitement stable pendant au moins une semaine. La capacité prédictive a été évaluée en comparant les prédictions avec un ensemble de données issues de 30 autres patients (Yoshida et al. 2018).

La mesure de la concentration de lithium dans le sérum, les érythrocytes et les urines chez des patients traités pendant au moins 2 ans (n = 17, 6 hommes et 11 femmes, 600-1600 mg) a permis d'estimer les paramètres cinétiques pour un modèle à deux compartiments (sérum et érythrocytes). Ce modèle présente l'absorption par voie orale, les échanges entre sérum et érythrocytes ainsi que l'excrétion urinaire du lithium. La biodisponibilité est estimée à 62%, la Cl est estimée à 1,21 $L.h^{-1}$. La variabilité inter-individuelle est rapportée pour l'ensemble des paramètres (Couffignal et al. 2019).

Methaneethorne et Sringam ont développé un modèle à un compartiment à partir de données provenant de 222 patients (114 hommes et 108 femmes) (Methaneethorn et Sringam 2019). Ici, les auteurs ont estimé les paramètres influençant la Cl du lithium et ont proposé l'équation suivante :

$$CCCC = 1{,}43 \times (PPCC/65)^{0{,}425} \times (âgggg/38)^{-0{,}242}$$

où Cl est la clairance du lithium ($L.h^{-1}$), PC le poids corporel (kg) et l'âge en année.

Le Vd et la vitesse d'absorption sont fixés (respectivement à 54 L et 0,426 h^{-1}). La capacité prédictive du modèle a été évaluée à partir de données indépendantes (40 patients, 17 hommes et 23 femmes). La variabilité inter-individuelle de la Cl est estimée à 37,5% (Methaneethorn et Sringam 2019).

Alqahtani et al. ont proposé un modèle à deux compartiments à partir des données issues de 31 patients (7 hommes et 24 femmes) (Alqahtani et al. 2020). La Cl est exprimée en fonction de la Cl_{cr} :

$$CCCC = 1{,}15 \times (CCCCSSSS/119{,}2)^{0{,}117}$$

où Cl est la clairance du lithium ($L.h^{-1}$), Clcr est la clairance de la créatinine (moyenne = 119,2 $mL.min^{-1}$, SD = 32,8).

L'ensemble des paramètres cinétiques sont fixés, bien que la variabilité inter-individuelle soit rapportée, hormis pour la Cl (CV 42%) (Alqahtani et al. 2020).

Jin et al. ont analysé les données de 268 patients sous traitement (en phase d'entretien, 89 hommes et 179 femmes) afin d'étudier l'influence du poids, de la Cl_{cr} et de la dose journalière de lithium sur sa Cl (Jin et al. 2022). Un modèle à un compartiment a été élaboré pour décrire la cinétique du

lithium. La Cl moyenne est estimée à 0,909 L.h^{-1} pour un individu de 62 kg avec une variabilité inter-individuelle de 16,4%. Celle-ci est corrigée en fonction de trois co-variables :

$$CCCC = 0.909 \times (DDDD/600)^{0,354} \times (PPCC/62)^{0.33} \times (CCCCSSSS/116)^{0,186} \times gg^{0,027}$$

où Cl est la clairance du lithium (L.h^{-1}), DJ la dose journalière de lithium, PC le poids corporel et Clcr est la clairance de la créatinine (Jin et al. 2022).

En outre, deux modèles spécifiques à la population pédiatrique ont été développés. Tout d'abord, Landersdorfer et al. ont développé un modèle pharmacocinétique de population pédiatrique pour le lithium basé sur un modèle à deux compartiments (Landersdorfer et al. 2017). La population de l'étude comportait 41 sujets ayant complété les différentes phases (initialement 32 garçons et 29 filles, âgés de 8 à 18 ans). Les paramètres cinétiques sont exprimés en moyenne et pourcentage de variabilité. La Cl, le volume du compartiment central et périphérique, ainsi que le transfert entre les compartiments ont été allométriquement ajustés sur la masse maigre standard de 53 kg, soit la Cl en L.h^{-1}.53 kg$^{-0,75}$ ou les volumes de compartiments en L.53 kg^{-1} (Landersdorfer et al. 2017). Un autre modèle de population pédiatrique est proposé par Yuan et al. (deux compartiments), à partir des données d'une étude incluant 52 enfants (4-10 ans) pour une administration orale unique de carbonate de lithium (Yuan et al. 2021). La concentration de lithium dans le sérum a été mesurée sur 48 heures après ingestion. Les paramètres cinétiques ont été ajustés sur le poids corporel et présentés pour un poids 20 kg. Les auteurs rapportent que la Cl estimée à partir de cette étude est plus élevée en comparaison avec d'autres estimations, notamment le modèle de Landersdorfer et al., respectivement 0,98 L.h^{-1} et 0,63 L.h^{-1} (Yuan et al. 2021).

Lereclus et al. ont comparé la capacité prédictive de 10 modèles (Swann et al. 1990; Landersdorfer et al. 2017; Yoshida et al. 2018; ElDesoky et al. 2008; Yu et al. 2016; Couffignal et al. 2019; Methaneethorn et Sringam 2019; Alqahtani et al. 2020; Yuan et al. 2021; Jin et al. 2022). Deux bases de données ont été utilisées, une issue de la littérature et l'autre d'un essai clinique (Lereclus et al. 2024). La base de données de la littérature a été construite par les auteurs à partir de 11 études correspondant à 89 patients ou volontaires sains (62 hommes et 27 femmes, 65 patients présentant un trouble bipolaire) après une exposition unique au lithium (le moment exact du prélèvement n'était pas disponible). Les patients étaient âgés de 8 à 87 ans (médiane = 19 ans, moyenne ± SD = 24,76 ± 14,68 ans) et leur poids de 27 à 125 kg (médiane = 65 kg, moyenne ± SD = 66,30 ± 22,94 kg). La filtration glomérulaire était également très variable, allant de 66 à 218 mL.min^{-1} (n = 39, médiane = 105,50 mL.min^{-1}, moyenne ± SD 120,61 ± 88,54 mL.min^{-1}). La médiane de la dose de lithium administrée était de 12,16 mg (min-max = 4,05-32,43). La base de données issue de l'essai clinique contient les concentrations à l'équilibre de 46 patients (20 hommes et 26 femmes) âgés de 16 à 68 ans (médiane = 42 ans, moyenne ± SD = 41,15 ± 14,88 ans) et dont le poids variait de 61 à 127 kg (médiane = 71,5 kg, moyenne ± SD = 74,99 ± 18,40 kg). Ici, la filtration glomérulaire allait de 61 à 127 mL.min^{-1} (n = 46, médiane = 102 mL.min^{-1}, moyenne ± SD = 99,80 ± 16,05 mL.min^{-1}). La médiane de la dose de lithium administrée était de 16,22 mg (min-max = 3,38-54,05).

A partir de la simulation de la cinétique du lithium à partir de ces 10 modèles et des bases de données, deux indicateurs de la prédictivité ont été identifiés : la médiane de l'erreur de prédiction (MDPE) et la médiane de l'erreur absolue de performance (MADPE). Les critères d'acceptabilité sont un MDPE compris entre -20 et 20% et un MADPE inférieur à 30%. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 5 (médianes) et la Figure 5 (Lereclus et al. 2024).

Tableau 5 : Résultats de l'évaluation externe des modèles cinétiques du lithium (d'après Lereclus et al. 2024)

%	MDPE (littérature)	MADPE (littérature)	MDPE (essai clinique)	MADPE (essai clinique)
Swann et al.	**-16,7**	**29,5**	**-13,5**	**26,7**
Landersdorfer et al.	-50,9	52,4	-30,2	35,8
Yoshida et al.	17,4	37,4	-4,5	30,5
El Desoky et al.	99,8	99,8	137,6	137,6
Yu et al.	-85,7	85,7	-42,7	44,2
Couffignal et al.	-8,7	31,5	**-4.5**	**29,9**
Methaneethorne et Sringam	-36,5	40,4	-14,4	24,9
Alqahtani et al.	**-5,5**	**24,4**	7,8	32,4
Yuan et al.	-58,4	59,7	-70,0	70
Jin et al.	12,7	47,9	**18,6**	**28,7**

* Valeurs remplissant les critères d'acceptabilité des auteurs en gras ; MDPE : médiane de l'erreur de prédiction ; MADPE : médiane de l'erreur absolue de performance

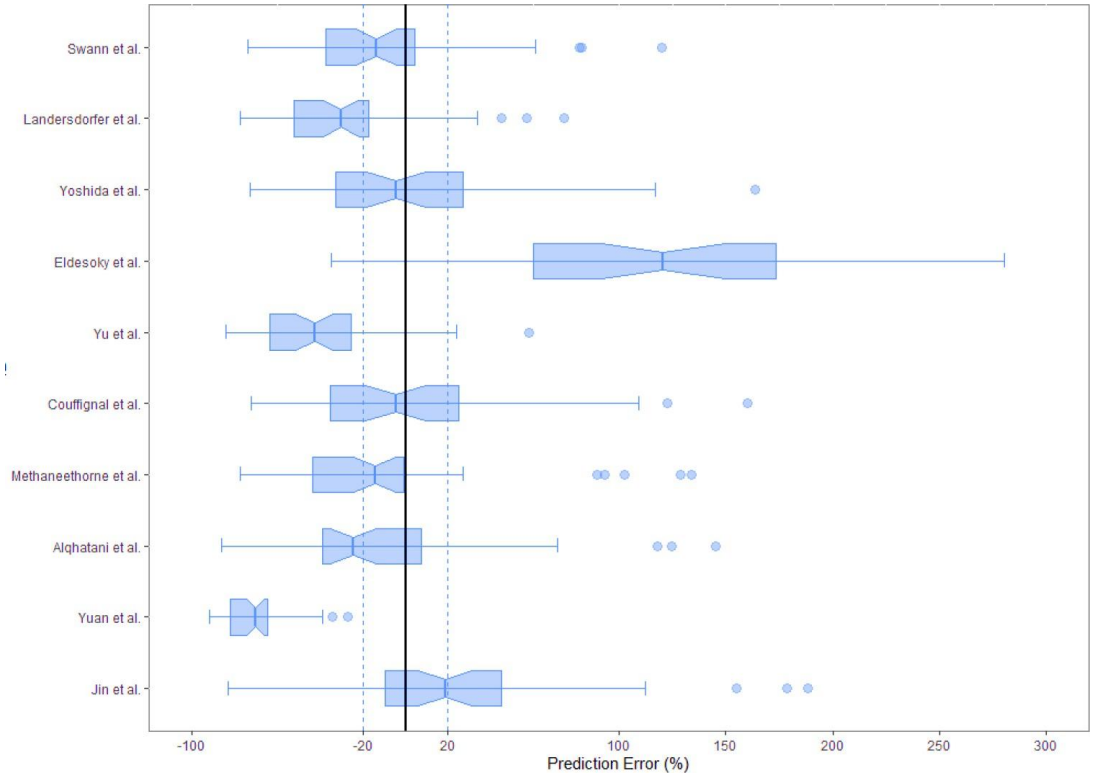


Figure 5 : Erreur de prédiction des modèles cinétiques comparés aux données observées lors d'un essai clinique (d'après Lereclus et al. 2023)

En dehors des modèles de El Desoky et al. et Jinn et al., ces modèles cinétiques sous-estiment la concentration sérique en lithium.

Un méta-modèle a par la suite été développé (Lereclus et al. 2024) en utilisant le modèle de Swann et al. comme modèle source et celui Alqahtani et al. comme modèle cible (apprentissage Bayésien). Ainsi, un modèle à deux compartiments est développé dont la Cl est estimée en fonction de la Cl_{cr} et de la masse maigre :

$$CCCC = 0{,}0734 + 0{,}117 \times (CCCCSSSS/90) + 1{,}01 \times (LLLLLL/50)$$

$$LLLLLL_{MM} = 9270 \times PPCC/(6680 + 216 \times IIIICC)$$

$$LLLLLL_{EE} = 9270 \times PPCC/(8780 + 244 \times IIIICC)$$

où Cl est la clairance du lithium ($L.h^{-1}$), Clcr la clairance de la créatinine, LBW la masse maigre chez les hommes ou les femmes, PC le poids corporel et IMC l'indice de masse corporelle.

La valeur de la Cl moyenne du lithium (valeur populationnelle) est de 0,0734 $L.h^{-1}$. L'erreur de prédiction est diminuée par rapport aux données de l'essai clinique décrit par Lereclus et al. (MDPE = 1,6% et MADPE = 21,5%) (Lereclus et al. 2024).

Un modèle PBK du lithium par voie orale est disponible pour la femme enceinte au premier trimestre. Ce modèle décrit la distribution du lithium dans le plasma, le cerveau, la thyroïde, le tractus gastro-intestinal, les reins, les os, l'utérus et le fœtus. Les échanges entre l'utérus et le fœtus sont modélisés en considérant le débit sanguin vers le fœtus (300 $mL.min^{-1}$), le coefficient de partage utérus/plasma de 0,4 et celui fœtus/plasma de 0,8 mais ce dernier a été fixé de façon arbitraire. L'élimination du lithium est modélisée en considérant une Cl rénale de 20 $mL.min^{-1}$. Aucune donnée humaine n'est utilisée par les auteurs afin d'évaluer la prédictivité du modèle (ex. lithémie de la mère au cours du premier trimestre) (Horton et al. 2012). De plus, il est recommandé de substituer le lithium par d'autres substances au cours du premier trimestre du fait du risque accru de malformations cardiaques lors de cette période de la grossesse[19].

Les modèles cinétiques disponibles sont résumés dans le Tableau 6.

[19] https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/trouble-bipolaire/grossesse.html, consulté le 30/11/2025.

Tableau 6. Résumé des modèles cinétiques du lithium

Référence	Type de modèle	Type de population / contexte	Paramètres clés	Variabilité interindividuelle (CV%)
Swann et al. (1990)	3 compartiments	14 patients (10 hommes, 4 femmes, 23–62 ans), dose unique 900 mg Li_2CO_3	V_{muscle} = 0,3×LBW ; V_{ECF} = 0,4×LBW – V_{RBC} ; V_{RBC} = 2,475 L (F) / 3,25 L (H) ; $k_{élimination}$ = 0,09 h^{-1}	Non précisé
Yukawa et al. (1993)	1 compartiment	90 patients (44 hommes, 46 femmes), données rétrospectives	Css = D / (Cl×T) ; Cl = 31,6 – 0,634 ×(âge–50) ×F + (– 7,79+0,225×PC) ×Scr	Cl 25%
ElDesoky et al. (2008)	2 compartiments	60 patients (39 hommes, 21 femmes), traitement 200–400 mg.12h^{-1} Li_2CO_3	$Cl = 0,51×(Cl_{cr}/105,30)^{0,438}$	Cl 12,77%
Pérez-Castelló et al. (2016)	2 compartiments	54 patients	Cl = 0,41 L·h^{-1} ($IC_{95\%}$ = 0,22–0,67)	Cl 24%
Yu et al. (2016)	2 compartiments	20 volontaires sains (22–31 ans), dose unique 250 mg Li_2CO_3	Cl = 9,39 L·h^{-1} ($IC_{95\%}$ = 8,827–9,953) ; paramètres avec $IC_{95\%}$; variabilité inter-individuelle rapportée	Cl 13,2% V1 84,2% V2 19,7% Transfer V1-V2 12,7%
Yoshida et al. (2018)	1 compartiment	82 patients (44 hommes, 42 femmes), traitement stable ≥1 semaine	Cl = 1,236 L·h^{-1} (SD = 0,504 ; min–max = 0,252–4,296)	Cl 40%
Couffignal et al. (2019)	2 compartiments	17 patients (6 hommes, 11 femmes), traitement chronique 600–1600 mg Li_2CO_3	Cl = 1,21 L·h^{-1}	Cl 20% V1 30% Transfer V1-V2 27% k_a 72%
Methaneethorn & Sringam (2019)	1 compartiment	222 patients (114 hommes, 108 femmes), validation sur 40 patients	$Cl = 1,43×(PC/65)^{0,425}×(âge/38)^{-0,242}$; Vd = 54 L ; k_a = 0,426 h^{-1} ; Variabilité inter = 37,5%	Cl 3,11%
Alqahtani et al. (2020)	2 compartiments	31 patients (7 hommes, 24 femmes)	$Cl = 1,15×(Cl_{cr}/119,2)^{0,117}$	Cl 42% ka 22,8% V1 22,8% Transfer V1-V2 9% V2 9%
Jin et al. (2022)	1 compartiment	268 patients (89 hommes, 179 femmes), phase d'entretien	$Cl = 0,909×(DJ/600)^{0,354}×(PC/62)^{0,33}×(Cl_{cr}/116)^{0,186}×e^{0,027}$	Cl 20,8% V 40,4%
Lereclus et al. (2024)	2 compartiments	Modèle adapté de Swann et Alqahtani (méta-modèle Bayésien)	$Cl = 0,0734 + 0,117×(Cl_{cr}/90) + 1,01×(LBW/50)$	Non précisé
Landersdorfer et al. (2017)	2 compartiments (population pédiatrique)	41 enfants/adolescents (8–18 ans)	Cl = 0,63 L·h^{-1} ; ajusté sur poids 20 kg	Cl 20,7% V1 11,6% V2 40,3% Transfer V1-V2 31,1% ka 21%
Yuan et al. (2021)	2 compartiments (population pédiatrique)	52 enfants (4–10 ans), dose unique	Cl = 0,98 L·h^{-1} ; ajusté sur poids 20 kg	Cl 4,6% V1 7,2% V2 17,7% Transfer V1-V2 9,5%
Horton et al. (2012)	PBPK (femme enceinte, 1er trimestre)	Modèle physiologique (plasma, cerveau, thyroïde, reins, os, utérus, fœtus)	Cl = 1,2 L.h^{-1}	Non précisé

Cl = clairance du lithium ; Clcr = clairance de la créatinine ; Css = concentration à l'équilibre ; D = dose de lithium; DJ = dose journalière ; F = codage pour l'âge (= 0 si l'âge est inférieur à 50 ans, = 1 autrement) ; IC = intervalle de confiance ; LBW = masse maigre ; Li_2CO_3 = carbonate de lithium ; Scr = concentration sérique de créatinine ; T = intervalle de temps entre les doses; PC = poids corporel ; V_{ECF} = volume du compartiment "liquide extracellulaire"; V_{muscle} = volume du compartiment "muscle"; V_{RBC} = volume du compartiment "globules rouges"

La majorité des modèles populationnels utilisent des paramètres cinétiques ajustés sur des données individuelles telles que la filtration glomérulaire, l'âge, le sexe, la masse maigre, le poids corporel ou l'IMC. Ces ajustements permettent, dans un contexte médical, d'optimiser le traitement de chaque patient. Afin d'évaluer la lithémie ou l'exposition orale au lithium par dosimétrie inverse au niveau populationnel et non individuel, il est préférable d'utiliser un modèle cinétique intégrant des paramètres décrits de façon probabiliste et indépendant de constantes individuelles. Ainsi, et en considérant les résultats de l'évaluation de la prédictivité des modèles (Tableau 5), le modèle de Couffignal et al. (2019) est le plus adapté pour une évaluation au niveau populationnel.

4.2 Biomarqueurs d'exposition

4.2.1 Identification des biomarqueurs d'exposition

Le lithium peut être mesuré dans différentes matrices biologiques (par exemple : sang, sérum, urine, liquide céphalorachidien, sperme, lait, salive, os, cheveux ou ongles). La surveillance des concentrations plasmatiques, sériques, urinaires et dans le lait maternel dans les populations générale et de patients atteints de pathologies psychiatriques a été fréquemment rapportée. Les phanères (ongles et cheveux) ont également été étudiés dans le cadre d'évaluation d'expositions environnementales dans la population générale. Plus rarement, la salive a été utilisée comme matrice pour le suivi thérapeutique de patients ou pour caractériser l'exposition environnementale de la population générale.

4.2.1.1 Lithium dans le sang (sang total, sérum, plasma, érythrocytes)

Pour le suivi thérapeutique des patients traités, la concentration de lithium est habituellement déterminée dans le plasma ou le sérum, la dose quotidienne de lithium administrée étant significativement corrélée à la concentration sérique/plasmatique de lithium (Balkhi et al. 2009; Grandjean et Aubry 2009). Cette mesure reflète l'exposition actuelle d'un individu. De même, de très nombreux travaux permettent de caractériser les relations dose-réponse entre la concentration sérique ou plasmatique de lithium et ses effets sur la santé (cf. chapitre 4.5). Dans une étude chez des travailleurs d'une entreprise de production de piles (n = 41), une corrélation entre les concentrations de lithium dans les échantillons d'air et dans le sérum a été mise en évidence (Kawamoto 1999 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002).

Il a été suggéré que les niveaux de lithium dans les érythrocytes pourraient être un reflet plus précis des concentrations tissulaires (Simard 1989 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002). Le rapport érythrocytes/plasma de lithium a notamment été recommandé comme marqueur d'observance chez les patients traités au lithium, car il changerait peu dans des conditions d'équilibre (Cooper 1987 cité Lagerkvist et Lindell 2002). Une revue suggère que les concentrations de lithium dans les érythrocytes et le ratio de lithium érythrocytes/plasma pourraient être d'un intérêt pour le suivi de la tolérance. Cependant, l'hétérogénéité des méthodes et des résultats, couplée à la quantité limitée de données, ne permet pas de tirer des conclusions claires (Coyac et al. 2024). Sur la base des données disponibles, la mesure de la concentration de lithium dans les hématies et le calcul du rapport lithium des érythrocytes au lithium plasmatique n'offrent aucun avantage clinique par rapport à la mesure de la concentration de lithium plasmatique, qui reste la variable la plus importante à surveiller chez les patients traités ou intoxiqués par le lithium (Balkhi et al. 2009). La concentration de lithium dans les globules rouges peut être calculée en utilisant l'équation ci-dessous ou mesurée après la séparation et l'hémolyse des érythrocytes (Balkhi et al. 2009).

$$[LLLLLLhLLiiii\ \acute{e}SSrrLLhSSrrSSrrLLrrLLSSgg] = \frac{[LLLLLLhLLiiii\ CCrrssgg\ LLrrLLrrCC] - [(1 - h\acute{e}iirrLLrrSSSSLLLLgg)\ xx\ CCLLLLLhLLiiii\ ppCCrrCCiirrLLLLppiigg]}{[h\acute{e}iirrLLrrSSSSLLLLgg]}$$

L'utilité de la mesure du lithium dans les hématies des patients traités ou intoxiqués reste discutable en raison d'une grande et complexe variabilité inter- et intra-individuelle, ainsi que d'une variabilité méthodologique entre les études publiées pour estimer la concentration du lithium dans les hématies, allant d'un simple calcul basé sur la concentration plasmatique à une mesure directe (Balkhi et al. 2009).

Le sang total est utilisé de manière plus anecdotique dans certaines études, sans rationnel apparent. Sa composition reflète l'ensemble du compartiment sanguin mais la présence de cellules sanguines peut compliquer la mesure et la stabilité de l'échantillon est moindre du fait d'une coagulation rapide[20].

Le dosage du lithium dans le sérum ou le plasma du sang de cordon peut servir à documenter l'imprégnation des nouveau-nés de femmes exposées pendant la grossesse (Molenaar et al. 2021).

4.2.1.2 Lithium dans les urines

L'analyse d'urine est privilégiée pour la quantification des expositions professionnelles ou environnementales (Schaller 2021). Dans la littérature, il existe de nombreuses données disponibles sur le lithium dans l'urine comme marqueur de l'exposition environnementale (Abou-Shakra et al. 1989; Dol et al. 1992; Heitland et Köster 2004, 2006; Iguchi et al. 1999 cités dans Schaller 2021; Heitland et Köster 2021). Cette mesure reflète l'exposition actuelle d'un individu. En revanche, les données disponibles ne permettent pas de caractériser une association entre la concentration urinaire de lithium et le risque d'effets sanitaires (cf. chapitre 4.5)

Dans une étude menée sur un échantillon de 39 participants (24 femmes et 15 hommes, âgés de 20 à 59 ans, employés ou étudiants de l'Université catholique de Louvain en Belgique), la concentration de lithium mesurée dans des prélèvements d'urine ponctuels, ajustée ou non, a été comparée à la quantité totale de lithium excrétée sur 24 heures. Les résultats ont montré que l'ajustement à la concentration de créatinine ou à la densité urinaire des concentrations de lithium dans ces prélèvements ponctuels améliore la corrélation avec l'excrétion sur 24 heures, avec des coefficients de corrélation de ≥ 0,45 sans ajustement, ≥ 0,72 après ajustement à la créatinine, et ≥ 0,82 après ajustement à la gravité spécifique ($p \leq 0,0001$). Par ailleurs, cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les concentrations en lithium en fonction du moment de prélèvement des échantillons d'urine ponctuels (matin ou après-midi) (Hoet et al. 2016).

Le fait que plus de 90 % du lithium absorbé soit éliminé par voie rénale constitue un argument en faveur de l'utilisation du lithium dans l'urine comme paramètre biologique (Arancibia et al. 1986 cité dans Schaller 2021). Lorsque la concentration urinaire de lithium est mesurée sur un échantillon, l'ajustement des concentrations de lithium à celle de la créatinine ou à la densité urinaire permet de limiter les variabilités inter- et intra-individuelles de la concentration des urines résultant des apports et des pertes d'eau. Cependant, selon Ramoju et al. (2020), l'urine ne serait pas la matrice la plus adaptée à la biosurveillance du lithium, les reins étant l'une des cibles de toxicité de ce dernier (cf. chapitre 4.5.1). En effet, les atteintes rénales induites par le lithium peuvent affecter la clairance

[20] https://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF_FR/FT-Serum-plasma.pdf, consulté le 04/07/2025

rénale, qui sera réduite, ce qui ajoute un biais à l'interprétation des résultats de la biosurveillance (sous-estimation de l'exposition).

4.2.1.3 Lithium dans les phanères (cheveux, ongles)

Les cheveux et les ongles sont des matrices alternatives utilisées en toxicologie pour le suivi de l'exposition à diverses substances. Leur principal intérêt réside dans leur capacité à refléter une exposition chronique, sur plusieurs semaines ou mois, contrairement au sang ou à l'urine qui renseignent sur une exposition plus récente (Labat 2010). L'analyse des cheveux et des ongles permet donc théoriquement de surveiller une exposition chronique.

Le dosage du lithium dans les cheveux et dans les ongles est possible. Les données disponibles sur ces indicateurs biologiques d'exposition potentiels sont peu nombreuses.

Le lithium peut être incorporé dans les phanères du fait de son passage systémique. Une contamination des phanères par dépôt, avec migration secondaire partielle vers l'intérieur de l'ongle ou du cheveu, est également possible dans le cadre de l'exposition professionnelle ou environnementale. Dans ces circonstances, l'utilisation des phanères comme modalité de biosurveillance individuelle n'est pas adaptée car les diverses techniques de lavage du prélèvement mises en œuvre avant l'analyse ne permettent pas l'élimination de tout le lithium déposé à la surface des phanères (Goullé et al. 2008).

4.2.1.4 Lithium dans la salive

L'utilisation de la salive comme matrice pour la détection du lithium est sujette à débat (Obach et al. 1988 cité dans Schaller 2021). En effet, l'utilisation des concentrations salivaires de lithium est restreinte par la forte variabilité inter-individuelle du rapport salive/plasma, tandis que la stabilité intra-individuelle de ce rapport demeure controversée (Cooper 1987; Thornhill 1981 cités dans Lagerkvist et Lindell 2002).

4.2.1.5 Avantages et limites de chaque matrice

Le Tableau 7 résume les avantages et limites identifiés pour chaque matrice.

Tableau 7 : Synthèse des avantages et limites des matrices évaluées

Matrice	Avantages	Limites
Sérum, plasma	Reflète l'exposition externe actuelle (orale et par inhalation) Association positive avec les effets sanitaires (cf. chapitre 4.5)	Invasif Prélèvement par du personnel qualifié et avec du matériel spécifique Pour le sang de cordon, disponibilité et indications restreintes et peu de données sur les associations avec les effets néfastes sur la santé
Erythrocytes	Reflète l'exposition externe actuelle Bon reflet des concentrations tissulaires Associations avec effets sanitaires caractérisées (mais moins bien que celles des concentrations sériques/plasmatiques)	Invasif Prélèvement par du personnel qualifié et avec du matériel spécifique Variabilité inter- et intra-individuelle Absence de méthode validée et standardisée Peu de données sur les associations avec les effets néfastes sur la santé
Urine	Reflète l'exposition externe actuelle Non invasif Prélèvement simple Voie d'élimination majoritaire du lithium	Variabilités intra- et inter-individuelles de la concentration des urines nécessitant un ajustement sur l'excrétion de créatinine ou densité urinaire Non validé en cas de maladie rénale chronique Pas d'association caractérisée avec les effets sanitaires
Cheveux Ongles	Non invasif Prélèvement simple (ainsi que le stockage et transport) et facile d'accès Information sur l'exposition des mois précédents pour les cheveux longs	Risque de contamination externe (mal contrôlé, par le lavage des échantillons) Impossible pour les personnes chauves et à cheveux très courts, teints ou décolorés Variabilité en fonction du type et de la longueur des cheveux, de la couleur ou des soins capillaires utilisés Pas d'association caractérisée avec les effets sanitaires
Salive	Non invasif Prélèvement simple et facile d'accès	Concentrations généralement très faibles (comparées aux concentrations sanguines) Risque majeur de contamination externe si lithium présent dans l'environnement Variabilités inter- et intra-individuelles importantes Pas d'association caractérisée avec les effets sanitaires

4.2.2 Choix de l'indicateur biologique d'exposition (IBE)

Lors de la sélection d'un biomarqueur d'exposition (ou IBE), plusieurs critères sont généralement pris en compte : l'association entre les concentrations du biomarqueur potentiel et les effets sur la santé et/ou les concentrations ou doses externes, la demi-vie d'élimination (importante pour choisir

le moment de l'échantillonnage), la spécificité du biomarqueur, la variabilité intra-individuelle et/ou inter-individuelle de l'association entre l'exposition et le biomarqueur (en termes de co-expositions, pathologies ou prédispositions), les conditions d'échantillonnage et la disponibilité des méthodes analytiques (Anses 2025a).

Comme indiqué dans le Tableau 7, le lithium sérique ou plasmatique semble être le biomarqueur d'exposition le plus pertinent :

- il existe des preuves suffisantes d'une association positive entre la concentration sérique de lithium et le risque d'effets sur la santé, avec des doses maximales n'entraînant pas d'effet néfaste observé (NOAEL) et doses minimales entraînant un effet néfaste observé (LOAEL) identifiés chez l'Homme et les animaux pour plusieurs effets sanitaires (cf. chapitre 4.5) ;
- la concentration sérique ou plasmatique de lithium est corrélée à l'exposition externe (cf. chapitre 4.2.1) ;
- chez les individus ayant une fonction rénale normale, les variabilités inter- et intra-individuelles sont limitées.

Pour tous les autres indicateurs biologiques potentiels de l'exposition au lithium, les associations avec le risque sanitaire sont beaucoup moins bien caractérisées (cf. chapitre 4.2.1).

En conclusion, le lithium sérique ou plasmatique est l'IBE le plus pertinent pour la surveillance biologique de l'exposition au lithium, sur la base d'une analyse des avantages et des inconvénients des différents biomarqueurs d'exposition identifiés (Tableau 7).

4.3 Toxicité aiguë

4.3.1 Effets aigus systémiques

La majorité des effets aigus systémiques sont observés en cas d'intoxications aiguës, associées à des lithémies bien supérieures aux lithémies thérapeutiques cibles (Hoffman et al. 2015; Baud et Garnier 2017; Murphy, Redahan, et Lally 2023). L'intoxication aiguë par le lithium, consécutive à l'ingestion volontaire d'une surdose du médicament, se manifeste par un ensemble de symptômes neurologiques, gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires. Dans les formes mineures, la symptomatologie clinique est dominée par un tremblement fin des extrémités. Il peut s'y associer une anorexie, des nausées, des vomissements et une diarrhée. Des troubles de l'élocution, une modification de l'écriture ou une maladresse lors de la manipulation d'objets sont fréquents. Si le diagnostic n'est pas fait à ce stade, les troubles neurologiques peuvent s'aggraver : apparition de troubles de conscience, hypertonie extra-pyramidale, fasciculations musculaires, myoclonies, convulsions. Les complications cardiovasculaires, bien que rares, peuvent inclure une hypotension artérielle, des troubles de la conduction (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire) et de la repolarisation associés à des anomalies électrocardiographiques (inversion de l'onde T, allongement de l'intervalle QT, sous-décalage du segment ST). Une atteinte rénale est souvent présente, mais d'interprétation délicate : elle peut être induite par une modification des apports hydrosodés, d'une affection intercurrente (infection, insuffisance cardiaque, etc.) ou par une interaction médicamenteuse. Elle est parfois la cause plutôt que la conséquence de l'intoxication par le lithium chez les patients traités au long cours. Le lithium est néphrotoxique et potentiellement à l'origine d'altérations de la capacité de concentration urinaire et du débit de filtration glomérulaire (cf. chapitre 4.5.1), mais dans le cadre d'une intoxication aiguë, il est souvent difficile de faire les

parts respectives du traitement au long cours par le lithium et du surdosage ponctuel, dans la genèse des atteintes rénales observées.

Les intoxications aiguës par le lithium se présentent selon deux schémas d'exposition — aiguë chez un sujet naïf ou aiguë sur fond chronique — dont dépendent les manifestations cliniques observées. La toxicité aiguë au lithium chez un sujet naïf fait référence à l'ingestion d'une surdose de lithium sans exposition antérieure. Dans ce cas, les manifestations sont modérées malgré une ingestion importante et une lithémie élevée. Les symptômes gastro-intestinaux sont précoces et sévères, tandis que les troubles neurologiques sont souvent légers ou retardés en raison de l'absence de concentration tissulaire préalable et de la lente distribution cérébrale qui peut prendre jusqu'à 24 heures après l'ingestion.

La toxicité aiguë sur fond chronique fait référence à l'ingestion d'une surdose de lithium chez des patients traités ou à un mauvais contrôle du traitement, d'une diminution de l'élimination rénale du lithium, liée à une affection intercurrente (déshydratation, infection, insuffisance cardiaque ou rénale, etc.) ou à une interaction médicamenteuse (anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc.). Dans ce cas, les symptômes sont graves, de survenue rapide, pour des lithémies modérément augmentées. En raison d'une concentration tissulaire importante, la symptomatologie neurologique est marquée, avec encéphalopathie et convulsions. Les troubles neurologiques peuvent être très prolongés (plusieurs semaines) et la récupération est parfois incomplète. Il existe par ailleurs des complications rénales qui comprennent une néphropathie tubulo-interstitielle chronique et un diabète insipide néphrogénique. Des anomalies électrocardiographiques peuvent également être observées. Contrairement à l'intoxication aiguë, les signes digestifs sont généralement absents ou peu marqués.

Une étude prospective rapporte des signes aigus d'irritation oculaire chez l'Homme après exposition par voie orale pendant une semaine à du carbonate de lithium à dose thérapeutique (Pakes 1980). Cependant, dans cette étude, seuls 5 patients sur 21 se sont plaints d'une sensation d'irritation oculaire accrue. Cet effet du lithium pourrait être expliqué par l'augmentation de la teneur en sodium du film lacrymal, un phénomène probablement lié à la présence d'un co-transport sodium-chlorure dans les cellules épithéliales du cristallin (Richa et Yazbek 2010). De plus, cette irritation semble transitoire puisque les symptômes de larmoiement, de sensation de brûlure et de démangeaisons ont disparu après deux semaines de traitement. Cependant, aucune mesure de lithémie n'est précisée et les symptômes décrits sont fondés sur les déclarations des patients.

4.3.2 Irritation

4.3.2.1 Données chez l'Homme

- ***Par voie cutanée***

Aucune étude d'irritation cutanée chez l'Homme n'a été identifiée à l'issue de la recherche bibliographique. Seule l'étude de Salisbury et Keenlyside (1981) a montré une fréquence plus importante des plaintes concernant les irritations cutanées chez les travailleurs les plus exposés à l'hydroxyde de lithium (n = 21) par rapport à ceux « moins exposés » (n = 23) (sans précision du niveau d'exposition) (38,0 % contre 13,0 %). Plusieurs travailleurs se sont plaints de brûlures cutanées douloureuses et de sensation d'irritation dues à l'exposition à l'hydroxyde de lithium lors de l'opération de mise en sachet. Les concentrations de lithium dans la poussière totale obtenue lors de l'échantillonnage individuel dans les zones d'ensachage d'hydroxyde de lithium et de carbonate de lithium étaient de 0,02 à 0,05 et de 0,54 à 1,84 mg $Li.m^{-3}$, respectivement, et de 0,02 à 0,07 et de 0,46 à 0,51 mg $Li.m^{-3}$, respectivement. Dans la zone de broyage du carbonate de lithium,

les concentrations étaient de 1,08 à 3,53 mg.m^{-3} lors de l'échantillonnage individuel et de 1,31 mg Li.m^{-3} lors de l'échantillonnage stationnaire.

- ***Par voie oculaire***

Aucune étude par voie oculaire chez l'Homme n'a été identifiée.

- ***Par voie respiratoire***

Dans l'étude de Beliles et al. (1994 cité dans SCOEL 2010), chez des travailleurs exposés par voie respiratoire à de l'hydrure de lithium (LiH), aucune irritation n'a été observée de 0 à 0,025 mg LiH.m^{-3}. De 0,025 à 0,10 mg LiH.m^{-3}, des picotements dans le nez étaient ressentis, accompagnés d'un écoulement nasal. Au-dessus de 0,10 mg LiH.m^{-3}, une nette irritation nasale accompagnée de toux a été décrite, parfois associée à de l'irritation oculaire (0,50-1,0 mg LiH.m^{-3}) ou à de l'irritation cutanée (1,0-5,0 mg LiH.m^{-3}). Dans le rapport de l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH), les auteurs précisent que la concentration maximale tolérable dans l'air pendant de brèves périodes est de 0,5 mg LiH.m^{-3} et que les travailleurs s'adaptent facilement à 0,05 mg LiH.m^{-3}, une concentration mal tolérée par les personnes non acclimatées. Les travailleurs se sont plaints d'une irritation des yeux et du nez à des concentrations supérieures à 0,1 mg LiH.m^{-3} et de démangeaisons des zones cutanées exposées supérieures à environ 0,2 mg LiH.m^{-3}.

L'hydroxyde de lithium (LiOH) est irritant à peu près aux mêmes concentrations dans l'air que le LiH. Des symptômes d'irritation des voies respiratoires supérieures et une irritation cutanée ont été observés à environ 0,02-0,05 mg LiOH.m^{-3} dans la poussière totale. Une irritation des voies respiratoires supérieures a également été observée lors de l'exposition au carbonate de lithium à des concentrations de 0,54 à 1,84 mg Li_2CO_3.m^{-3} dans la poussière totale (Salisbury et Keenlyside 1981). Dans cette même étude, une comparaison entre 21 travailleurs considérés comme « exposés » et 23 travailleurs « moins exposés » (sans précision du niveau d'exposition) a montré que les plaintes concernant les problèmes de sinus (42,8 % contre 39,1 %), l'écoulement nasal (38,0 % contre 17,3 %), les saignements de nez (14,2 % contre 0 %), la sécheresse de la gorge (52,3 % contre 4,3 %) étaient plus fréquentes chez les travailleurs les plus exposés (à noter, 57,1 % contre 39,1 % étaient fumeurs). Les signes d'irritation, en particulier des problèmes de sinus et un écoulement nasal, étaient les plus marqués pour les personnes impliquées dans l'ensachage d'hydroxyde (pH = 12,6) et de carbonate (pH = 11,2) de lithium.

En conclusion, peu de données chez l'Homme sont disponibles. Les études présentées dans ce chapitre, par voies cutanée et respiratoire, tendent à mettre en évidence les propriétés irritantes à des degrés divers de certains dérivés du lithium (hydrure, hydroxyde, carbonate et succinate de lithium). Ces effets irritants, voire corrosifs, semblent dépendants de l'anion associé au lithium.

4.3.2.2 Données chez l'animal

- ***Par voies cutanée et oculaire***

Aucune étude publiée dans une revue scientifique n'a été identifiée chez l'animal, concernant les effets irritants après exposition par voies cutanée et oculaire. Afin de compléter la recherche bibliographique, les études suivant les lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) issues des dossiers d'enregistrement sont résumées dans le tableau ci-dessous (données disséminées de l'ECHA 2025).

Tableau 8 : Identification des études d'irritation cutanée et oculaire dans les dossiers d'enregistrement (données *in vitro/ex vivo/in vivo*, ECHA[21])

Type de test	Effectif	Résultats	Conclusion des auteurs
Lithium élémentaire (n° CAS 7439-93-2)			
Au contact de l'air et de l'humidité, le lithium élémentaire est transformé en oxyde et en hydroxyde de lithium, qui sont respectivement irritants ou corrosifs (cf. ci-dessous), ce qui justifie son classement comme agent corrosif.			
Acétate de lithium (n° CAS 546-89-4)			
Ligne directrice OCDE 439 Test sur épiderme humain reconstruit (EPISKIN®)	10 mg non dilué Témoin négatif : PBS 1X Témoin positif : 5 % aq. SDS	Acétate de lithium : 90 % de viabilité Témoin négatif : 100 % de viabilité Témoin positif : 8 % de viabilité	Irritant pour la peau
Ligne directrice OCDE 438 Méthode d'essai isolée sur œil de poulet pour identifier les corrosifs oculaires et les irritants sévères (ICE)	0,03 mg non dilué Témoin négatif : NaCl 9 $g.L^{-1}$, 30 µL Témoin positif : 0,03 g d'imidazole n = 3 yeux/groupe	Aucune corrosion oculaire ni potentiel d'irritation sévère n'ont été observés pour la substance d'essai Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Non irritant pour les yeux
Ligne directrice OCDE 492 Test sur épithélium reconstruit de cornée humaine (RhCE, EpiOcular™)	51 mg : sans précision Témoin négatif : 50 µL, eau Témoin positif : 50 µL, sans précision n = 2/groupe	Acétate de lithium : ≤ 60 % de viabilité Témoin négatif : 100 % de viabilité Témoin positif : < 50 % de viabilité	Irritant oculaire de catégorie 2
Acétate de lithium dihydrate (n° CAS 6108-17-4)			
Aucune donnée disponible			
Amide de lithium (n° CAS 7782-89-0)			
Aucune donnée disponible			
Bromure de lithium (n° CAS 7550-35-8)			
Ligne directrice OCDE 404 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	3 lapins exposés à 0,5 g	Erythème léger et œdème léger à modéré (n = 2/3) Erythème sévère, œdème sévère, escarre, exfoliation et zones brûlées (n = 1/3) ➔ Non réversibles au jour 14 (n = 2/3)	Irritant cutané de catégorie 2
Ligne directrice OCDE 435 Méthode d'essai *in vitro* de barrière membranaire pour la corrosion cutanée (Corrositex™)	Bromure de lithium : sans précision Témoin positif : sans précision Témoin négatif : sans précision n = 4/groupe	Moyenne du temps de percée de 4 répétitions > 60 minutes, sous-tendant l'absence de corrosion Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Non corrosif

[21] https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals, consulté le 05/02/2025

Ligne directrice OCDE 405 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	4 lapins exposés à 0,1 g (œil droit) Témoin négatif (œil gauche)	Opacité cornéenne, rougeur et chémosis de la conjonctive (n = 4/4) ➔ Effets entièrement réversibles au jour 16	Irritant oculaire de catégorie 2A
Ligne directrice OCDE 405 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	4 lapins exposés à 0,1 g (œil droit) Témoin négatif (œil gauche)	Conjonctivite légère à sévère associée à des zones blanches, brunes et hémorragiques (n = 4/4). Opacités cornéennes légères (n = 4/4) ➔ Effets entièrement réversibles au jour 16	Irritant oculaire de catégorie 2
Carbonate de lithium (n° CAS 554-13-2)			
Ligne directrice OCDE 404 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	3 lapins exposés à 0,5 g	Léger érythème entièrement réversible au jour 5 (n = 3/3)	Irritant pour la peau
Ligne directrice OCDE 405 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	4 lapins exposés à 0,1 g	Opacité cornéenne, rougeur et chémosis de la conjonctive entièrement réversibles au 7ème jour (n = 4/4).	Irritant oculaire de catégorie 2
Chlorure de lithium (n° CAS 7447-41-8)			
Ligne directrice OCDE 404 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	3 lapins exposés à 0,5 g	Erythèmes légers à modérés 30 min après la fin de l'exposition (n = 3/3), entièrement réversibles dans les 72 heures (n = 2/3 ; le 3e lapin a développé une escarre non réversible au 14ème jour). Les auteurs indiquent que ces résultats ne remplissent pas les conditions pour classer le chlorure de lithium comme irritant selon la définition du GSH. Cependant, au regard des données humaines connues, les auteurs concluent tout de même que le LiCl est irritant cutané.	Irritant pour la peau
Ligne directrice OCDE 405 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	4 lapins exposés à 0,1 g	Opacité cornéenne, rougeur et chémosis de la conjonctive entièrement réversibles au 7ème jour (n = 4/4, à l'exception de l'atteinte conjonctivale réversible au 13ème jour chez un lapin)	Irritant oculaire de catégorie 2
Chromate de lithium (n° CAS 14307-35-8)			
Aucune donnée disponible			
Citrate de trilithium (n° CAS 919-16-4)			
Aucune donnée disponible			
Fluorure de lithium (n° CAS 7789-24-4)			
Ligne directrice OCDE 439 Test sur épiderme humain reconstruit (EPISKIN®)	10 mg non dilué Témoin négatif : PBS 1X ; 10µL Témoin positif : 5 % aq. SDS ; 10 µL n = 3 / groupe	Fluorure de lithium : 91 % de viabilité Témoin négatif : 100 % de viabilité Témoin positif : 8 % de viabilité	Non irritant pour la peau
Ligne directrice OCDE 435 Méthode d'essai *in vitro* de barrière membranaire pour la corrosion cutanée (Corrositex™)	Fluorure de lithium : sans précision Témoin positif : sans précision Témoin négatif : sans précision n = 4 / groupe	Moyenne du temps de percée de 4 répétitions > 60 minutes, sous-tendant l'absence de corrosion Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs.	Non corrosif

Ligne directrice OCDE 438 Méthode d'essai isolée sur œil de poulet pour identifier les corrosifs oculaires et les irritants sévères (ICE)	0,03 mg non dilué Témoin négatif : solution saline NaCl (9 g.L^{-1}, 30 µL) Témoin positif : 0,03 g d'imidazole n = 3 yeux/groupe	Aucune corrosion oculaire ni potentiel d'irritation sévère n'ont été observés pour la substance d'essai Critères d'acceptation remplis pour les témoins négatifs et positifs	Non irritant pour les yeux
Ligne directrice OCDE 405 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	Utilisation des données du chlorure et bromure de lithium		Irritant oculaire de catégorie 2
Gluconate de lithium (n° CAS 60816-70-8)			
Aucune donnée disponible			
Hydroxyde de lithium (n° CAS 1310-65-2)			
Ligne directrice OCDE 435 Modèle de barrière à membrane artificielle (Corrositex®)	Hydroxyde de lithium monohydrate : sans précision Témoin négatif : véhicule Témoin positif : sans précision n = 4/groupe	Deux études similaires aboutissant à des résultats similaires : moyenne du temps de percée de 4 répétitions < 30 minutes, sous-tendant un effet corrosif Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Irritant cutané de catégorie 1B (corrosif)
« Il n'est pas nécessaire de mener l'étude parce que les renseignements disponibles indiquent que les critères sont remplis pour être classés comme irritants pour les yeux »			Irritant oculaire
Hydroxyde de lithium monohydrate (n° CAS 1310-66-3)			
« Il n'est pas nécessaire de mener l'étude parce que les renseignements disponibles indiquent que les critères sont remplis pour être classés comme corrosifs pour la peau ou irritants pour les yeux »			
Hydrure de lithium (n° CAS 7580-67-8)			
Aucune donnée disponible			
12-Hydroxystéarate de lithium (n° CAS 7620-77-1)			
Ligne directrice OCDE 439 Test sur épiderme humain reconstruit (EPISKIN®)	Utilisation des données sur le myristate de lithium : le 12-hydroxystéarate de lithium serait non irritant pour la peau		
Ligne directrice OCDE 492 Test sur épithélium cornéen humaine reconstruit (RhCE)	*Études en cours*		
Ligne directrice OCDE 437 Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (BCOP)	*Études en cours*		
Hypochlorite de lithium (n° CAS 13840-33-0)			
Aucune donnée disponible			
Métasilicate de dilithium (n° CAS 10102-24-6)			
Aucune donnée disponible			
Néodécanoate de lithium (n° CAS 27253-30-1)			

Ligne directrice OCDE 435 Modèle de barrière à membrane artificielle (Corrositex®)	500 mg Témoin négatif : 500µL d'acide citrique à 10 % dilué dans l'eau Témoin positif : 500 µL d'acide phosphorique à 85 % n = 4/groupe	Temps de pénétration moyen du néodécanoate de lithium et du témoin négatif > 60 minutes, sous-entendant l'absence de corrosion. Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Non corrosif pour la peau
Ligne directrice OCDE 439 Test sur épiderme humain reconstruit (EPISKIN®)	10 mg non dilué, Témoin négatif : PBS 1X Témoin positif : 5 % aq. SDS	Néodécanoate de lithium : 2,6 % de viabilité Témoin négatif : 100 % de viabilité Témoin positif : 3,3 % de viabilité	Irritant cutané de catégorie 1 ou 2
Ligne directrice OCDE 437 Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (BCOP)	Néodécanoate de lithium 10 % (w/v) dilué dans du NaCl à 0,9 % Témoin négatif : NaCl à 0,9 % Témoin positif : sans précision n = 3/groupe	Les 3 cornées traitées avec du néodécanoate de lithium ont montré une opacité intense du tissu et une augmentation de la perméabilité. Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Irritant oculaire de catégorie 1
Nitrate de lithium (n° CAS 7790-69-4)			
Ligne directrice OCDE 404 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	3 lapins/sexe exposés à 0,5 g	Scores d'œdème à 24h, 48h et 72h : 0 (n = 6/6) Erythème : score 1 (n = 2/6) entièrement réversibles à 48h ; absence (n = 4/6)	Non irritant pour la peau
Ligne directrice OCDE 405 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	3 lapins/sexe exposés à 0,1 g dans l'œil droit. Témoin négatif : œil gauche	Cornée : opacités légères, réactivité positive à la fluorescéine à 1h et 24h (n = 6/6) Conjonctive : légère rougeur, chémosis léger, zones grises à 1h (n = 6/6) Ecoulement lacrymal sévère (n = 6/6) et myosis (n = 3/6) à 1h Inflammation de l'iris à 24h (n = 3/6) ➔ Effets entièrement réversibles à 7 jours.	Irritant oculaire de catégorie 2
Nitrure de lithium (n° CAS 26134-62-3)			
« Aucune étude n'a besoin d'être menée car les données disponibles indiquent que les critères sont remplis pour être classés comme corrosifs pour la peau ou irritants pour les yeux »			
Nitrure de bore et de lithium (n° CAS 99491-67-5)			
Aucune donnée disponible			
Oxyde de bore et de lithium (n° CAS 12057-24-8)			
Utilisation des données sur le tétraborate de lithium : l'oxyde de bore et de lithium ne présenterait aucune propriété irritante pour la peau et les yeux			
Oxyde de lithium (n° CAS 13453-69-5)			
Au contact avec l'humidité, l'oxyde de lithium es hydrolysé en hydroxyde de lithium qui est une base forte, corrosive (cf. ci-dessus)			
Ricinoléate de lithium (n° CAS 15467-06-8)			
Aucune donnée disponible			
Silicate de lithium (n° CAS 12627-14-4)			

Ligne directrice OCDE 431 Test *in vitro* sur épithélium reconstruit avec kératinocytes non transformés (EpiDerm Skin Model™)	25 µg de silicate de lithium dilué dans 25 µL de PBS Témoin négatif : 25 µL de PBS Témoin positif : sans précision	Silicate de lithium : 111,5 % de viabilité Témoin négatif : 100 % de viabilité Témoin positif : 15,8 % de viabilité	Non irritant pour la peau
Ligne directrice OCDE 404 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	3 lapins exposés à du silicate de lithium (0,5 mL, sans précision)	Erythème très léger (score 1) : n = 2/3 (entièrement réversible à 48 h).	Non irritant pour la peau
Ligne directrice OCDE 405 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	3 lapins exposés à 0,1 g dans l'œil droit. Témoin négatif : œil gauche	<u>Etude 1</u> Animal #1 : gonflement de la cornée au jour 4 et au jour 7 ; néovascularisation cornéenne entre le jour 7 et le jour 14, le jour 11 et le jour 15. Animal #2 : gonflement de la cornée entre le jour 2 et le jour 4 Animal #3 : sécrétion blanche nécessitant un rinçage physiologique le jour 1 et le jour 2 ; gonflement de la cornée entre le jour 2 et le jour 18 ; néovascularisation cornéenne entre le jour 10 et le jour 21 (effet non réversible). <u>Etude 2 :</u> Une heure après l'instillation de la substance d'essai, les trois yeux traités présentaient une opacité cornéenne, une inflammation de l'iris et une conjonctivite. L'incidence globale et la gravité de l'irritation ont diminué avec le temps. Tous les animaux n'avaient plus d'irritation oculaire au jour 7 (fin de l'étude).	<u>Etude 1 :</u> Irritant oculaire de catégorie 1 (corrosif) <u>Etude 2 :</u> Irritant oculaire
Stéarate de lithium (n° CAS 4485-12-5)			
Utilisation des données sur le myristate de lithium : le stéarate de lithium ne présenterait aucune propriété irritante pour la peau			
Sulfate de lithium (n° CAS 10377-48-7)			
Utilisation des données sur le carbonate de lithium : le sulfate de lithium ne présenterait aucune propriété irritante pour la peau mais serait un irritant oculaire de Catégorie 2B.			
Ligne directrice OCDE 435 Modèle de barrière à membrane artificielle (Corrositex®)	Sulfate de lithium monohydraté (véhicule sans précision), Témoin négatif : véhicule Témoin positif : sans précision n = 4/groupe	Deux études similaires aboutissent aux mêmes résultats : • Moyenne du temps de percée de 4 répétitions > 60 minutes, sous-tendant l'absence de corrosion • Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Non corrosif
Sulfite de dilithium (n° CAS 13453-87-7)			
Aucune donnée disponible.			
Tétraborate de lithium (n° CAS 12007-60-2)			
Ligne directrice OCDE 431 Test *in vitro* sur épithélium reconstruit avec kératinocytes non transformés (EpiDerm Skin Model™)	34,3 à 42,0 mg dilué dans 25µL d'eau ultra-pure Témoin négatif : 50 µL d'eau ultra-pure Témoin positif : 50 µL de 8N KOH	Tétraborate de lithium : 93 % de viabilité à 3min et 99 % à 1h d'exposition Témoin négatif : 100 % de viabilité à 3min et 1h d'exposition Témoin positif : 13 % de viabilité à 3min et 12 % à 1h d'exposition	Non irritant pour la peau
Ligne directrice OCDE 431 Test *in vitro* sur épithélium humain reconstruit (EPISKIN Small Model™)	14,2 à 22,2 mg dilué dans 5 µL d'eau ultra-pure Témoin négatif : sans précision Témoin positif : sans précision	Après 15 minute d'exposition : Tétraborate de lithium : 89 % de viabilité Témoin négatif : 100 % de viabilité Témoin positif : 11 % de viabilité	Non irritant pour la peau

Ligne directrice OCDE 437 Méthode d'essai d'opacité et de perméabilité de la cornée bovine (BCOP)	Tétraborate de lithium non dilué (sans précision) Témoin négatif : sans précision Témoin positif : sans précision n = 3/groupe	Valeurs d'opacité cornéenne variables : scores d'irritation *in vitro* variaient de 7,4 à 60 (1er set d'expérience) et de -0,8 à 39 (2e set). Les deux tests n'ayant pas donné de résultats concluants, aucune conclusion n'a pu être tirée quant à une irritation oculaire ou à des lésions oculaires graves	L'étude ne permet pas de conclure
Ligne directrice OCDE 405 Test de Draize (Lapin blanc *New Zealand*)	n = 3 lapins exposés à 61,4 mg de tétraborate de lithium dans 0,1 mL du véhicule (sans précision) dans l'œil droit	Cornée : opacité et des lésions épithéliales réversibles en 7 jours (n = 2/3) ou persistant (n = 1/3). Iris : irritation réversible dans les 48 heures (n = 1/3), 7 jours (n = 1/3) et 14 jours (n = 1/3). Conjonctive : rougeur, chémosis et écoulement complètement réversibles en 7 jours (n = 1/3), 21 jours (n = 1/3) ou persistant (n = 1/3). Paupières : réduction de l'élasticité notée chez un animal après 72 heures et 7 jours et chez un animal après 7, 14 et 21 jours.	Irritant oculaire de catégorie 1 (corrosif)
Tétrahyoaluminate de lithium (n° CAS 16853-85-3)			
Aucune donnée disponible			
Tétrahydroborate de lithium (n° CAS 16949-15-8)			
Aucune donnée disponible			

BCOP : *Bovine Corneal Opacity and Permeability* ; GSH : glutathion ; ICE : *isolated chicken eye* ; LiCl : chlorure de lithium ; PBS : *phosphate buffered saline* ; SDS : sodium dodécyl sulphate

Seuls quelques dérivés du lithium ont fait l'objet d'études spécifiques, au travers de tests *in vivo* de Draize, de tests *ex vivo* ou *in vitro*. La majorité des dérivés testés ont présenté des propriétés irritantes, voire corrosives, pour la peau et/ou les yeux, venant corroborer les auto-classifications proposées par les industriels. Néanmoins, quelques discordances sont à souligner :

- pour l'acétate de lithium, le test sur œil isolé de poulet conclut à l'absence de propriétés irritantes oculaires tandis que le test sur épithélium reconstruit conclut que ce dérivé serait un irritant oculaire de catégorie 2,
- pour le tétraborate de lithium,
    - le test d'opacité et de perméabilité de cornée bovine (BCOP) réalisé a abouti à des résultats non interprétables tandis que le test de Draize *in vivo* conclut que ce dérivé serait un irritant oculaire de catégorie 1 (corrosif),
    - les tests sur épithélium reconstruits concluent à l'absence de propriétés irritantes cutanées.

De plus, parmi l'ensemble des dérivés du lithium évalués, l'hydroxyde de lithium semble présenter le potentiel irritant le plus important, s'étant montré corrosif à la fois pour la peau et les yeux.

A noter, des tests sont toujours en cours de réalisation pour le 12-hydroxystéarate de lithium.

Cette variabilité de l'effet irritant, voir corrosif, selon le dérivé du lithium impliqué indique qu'il est dépendant de l'anion associé à l'ion lithium.

- ***Par voie respiratoire***

Quatre études par voie respiratoire ont été identifiées. Dans l'étude Spiegl et al. (1956, cité dans ACGIH 2018), des groupes de rats, de souris, de hamsters et de lapins ont été exposés à 5 à 55 $mg.m^{-3}$ de LiH à 50 % d'humidité relative pendant 4 à 7 heures. Toutes les concentrations étudiées ont conduit à l'observation d'éternuements et de toux chez ces animaux. Les concentrations supérieures à 10 $mg.m^{-3}$ LiH se sont montrées irritantes pour les yeux et les voies respiratoires et corrodaient certaines parties du corps, telles que de la fourrure et la peau des pattes. Chez certains animaux, une ulcération du septum nasal et des pattes antérieures, une inflammation sévère des yeux, une desquamation partielle de l'épithélium de la muqueuse de la trachée et, dans certains cas, un emphysème pulmonaire, ont été observés, après une exposition à environ 5 $mg.m^{-3}$ de LiH, 4 heures par jour pendant 5 jours (observations faites juste après ou jusqu'à 14 jours après la fin de l'exposition). Aucun changement histopathologique dans les poumons attribuable à l'exposition à l'hydrure de lithium n'a été observé 2 à 5 mois après l'exposition. Cet effet irritant de l'hydrure de lithium est imputable à sa rapide transformation, au contact de l'air et de l'humidité, en hydroxyde, oxyde et carbonate de lithium.

Dans une autre étude, des lapins ont été exposés à des aérosols de chlorure de lithium contenant 0,6 et 1,9 $mg.m^{-3}$ de LiH pendant 4 à 8 semaines, 5 jours par semaine, 6 heures par jour. Aucun effet significatif sur les poumons n'a été observé mais les voies aériennes supérieures n'ont pas été étudiées (Johansson et al. 1988).

Dans deux autres études, des rats ont été exposés pendant 4 heures (dose unique) à des aérosols contenant des mélanges de dérivés inorganiques du lithium en proportions variables : 80 % de carbonate de lithium et 20 % d'hydroxyde de lithium ou d'oxyde de lithium (concentration en aérosol : 620, 1400, 2300 ou 2600 $mg.m^{-3}$), principalement de l'hydroxyde de lithium et environ 23 % de carbonate de lithium (concentration en aérosol : 570, 840, 1200 ou 1500 $mg.m^{-3}$) ou principalement du monoxyde de dilithium avec un peu d'hydroxyde de lithium et 12 % de carbonate de lithium (concentration en aérosol : 500, 750, 1000 ou 1500 $mg.m^{-3}$). Les changements histopathologiques

les plus importants étaient une laryngite ulcéreuse ou nécrotique, une rhinite érosive à ulcéreuse souvent accompagnée de zones de métaplasie squameuse et, dans certains cas, de lésions pulmonaires, suggérées comme étant secondaires aux lésions des voies respiratoires supérieures (Greenspan et al. 1986; Rebar et al. 1986 cités dans US EPA 2008). Les lésions ont été observées principalement dans les deux groupes les plus exposés (pour les trois aérosols), ce qui indique une relation dose-réponse. Cependant, le carbonate de lithium a produit des lésions à la fois moins nombreuses et moins graves que les deux autres régimes d'exposition à des concentrations similaires. Aucun des animaux (n = 0/16) exposés à 620 $mg.m^{-3}$ de l'aérosol contenant 80 % de carbonate de lithium n'a souffert de rhinite, de laryngite ou d'alvéolite, alors que ces lésions ont été observées chez quelques animaux exposés aux deux autres aérosols, aux deux concentrations les plus faibles.

- ***Par voie orale***

Aucune étude n'a mis en évidence de symptômes d'irritation chez l'animal par voie orale.

En conclusion, peu de données chez l'animal sont disponibles. Les études disponibles par voies cutanée, oculaire, et respiratoire montrent que les effets locaux irritants ou corrosifs semblent variables selon le dérivé du lithium considéré. Cette variabilité suggère que ces effets locaux sont dépendants de l'anion associé à l'ion lithium.

4.4 Sensibilisation

4.4.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'Homme.

4.4.2 Données chez l'animal

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'animal. Afin de compléter la recherche bibliographique, les données issues des dossiers d'enregistrement sont résumées dans le tableau ci-dessous (données disséminées ECHA 2025). Seules des données de sensibilisation par voie cutanée sont disponibles.

Tableau 9 : Identification des études de sensibilisation par voie cutanée dans les dossiers d'enregistrement (données *in vitro/in vivo*, ECHA[22])

Type de test	Effectif	Résultats	Conclusion des auteurs
Lithium élémentaire (n° CAS 7439-93-2)			
Utilisation des données du chlorure et carbonate de lithium			
Acétate de lithium (n° CAS 546-89-4)			
Utilisation des données du chlorure et du carbonate de lithium			
Acétate de lithium dihydrate (n° CAS 6108-17-4)			
Aucune donnée disponible			
Amide de lithium (n° CAS 7782-89-0)			
Aucune donnée disponible			
Bromure de lithium (n° CAS 7550-35-8)			
Ligne directrice OCDE 406 Test de Buehler (Cobaye)	10 animaux exposés au bromure de lithium (0,5 mL, véhicule non précisé) (phase d'induction et de challenge) 10 témoins négatifs : véhicule, 0,5 mL 10 témoins positifs : 0,4 % de DNCB dans de l'éthanol à 80 %	24h après la phase de challenge, érythème modéré (n = 1/10), érythème important (n = 3/10) 48h après la phase de challenge, érythème modéré (n = 1/10), érythème important (n = 3/10) Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs.	Sensibilisant cutané de catégorie 1
Carbonate de lithium (n° CAS 554-13-2)			
Ligne directrice OCDE 406 Test de Buehler (Cobaye)	10 animaux exposés à 0,3 g de carbonate de lithium non dilué (phase d'induction et de challenge) 10 témoins positifs : 0,3 g de carbonate de lithium + 0,3 mL de DNCB à 0,15 % dans de l'éthanol à 80 %	Aucun effet n'a été observé chez les animaux d'essai lors de la phase de challenge Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs.	Aucune propriété sensibilisante
Chlorure de lithium (n° CAS 7447-41-8)			
Ligne directrice OCDE 406 Test de Buehler (Cobaye)	10 animaux exposés au chlorure de lithium (0,5 mL) 10 témoins négatifs : 0,5 mL 9 témoins positifs : 0,025 % de DNCB	3 animaux/10 exposés au chlorure de lithium et 4/10 témoins négatifs présentent un érythème très faible, généralement non confluant, 24h après le challenge. Aucun effet observé dans les deux groupes 48h après le challenge Critères d'acceptation remplis pour le contrôle positif	Aucune propriété sensibilisante
Chromate de lithium (n° CAS 14307-35-8)			
Aucune donnée disponible			
Citrate de Trilithium (n° CAS 919-16-4)			
Aucune donnée disponible			
Fluorure de lithium (n° CAS 7789-24-4)			

22 https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals, consulté le 05/02/2025

Ligne directrice EPA OPP 81-6 Test de Buehler (Cobaye)	10 animaux exposés au fluorure de lithium à 95 % (w/w) dilué dans de l'eau distillée 5 témoins négatifs : 0,5 mL 10 témoins positifs : 0,08 % de DNCB dilué dans l'éthanol à l'induction, 0,04 % dans l'acétone au challenge	Aucun effet n'a été observé chez les animaux d'essai lors de la phase de challenge Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Aucune propriété sensibilisante
Utilisation des données du chlorure et du carbonate de lithium : le fluorure de lithium ne présenterait aucune propriété sensibilisante			
Gluconate de lithium (n° CAS 60816-70-8)			
Aucune donnée disponible			
Hydroxyde de lithium (n° CAS 1310-65-2)			
Utilisation des données du chlorure de lithium Il est mentionné qu'« aucune étude n'a besoin d'être menée parce que la substance présente des propriétés de corrosion cutanée »			
Hydroxyde de lithium monohydrate (n° CAS 1310-66-3)			
Aucune donnée disponible			
Hydrure de lithium (n° CAS 7580-67-8)			
Aucune donnée disponible Il est mentionné qu'« aucune étude n'a besoin d'être menée parce que la substance présente des propriétés de corrosion cutanée »			
12-Hydroxystéarate de lithium (n° CAS 7620-77-1)			
Ligne directrice OCDE 442D Test *in vitro*: ARE-Nrf2 Luciferase	Test d'activation de kératinocytes en cours de réalisation		
Hypochlorite de lithium (n° CAS 13840-33-0)			
Aucune donnée disponible			
Métasilicate de dilithium (n° CAS 10102-24-6)			
Aucune donnée disponible			
Néodécanoate de lithium (n° CAS 27253-30-1)			
Ligne directrice OCDE 406 Test de Buehler (Cobaye)	20 animaux exposés à 0,3 g de néodécanoate de lithium non dilué 10 témoins négatifs : 0,5 mL 10 témoins positifs : 0,15 % de DNCB dilué dans de l'éthanol à 80 %	Aucun effet n'a été observé chez les animaux d'essai lors de la phase de challenge Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Aucune propriété sensibilisante
Nitrate de lithium (n° CAS 7790-69-4)			
Ligne directrice OCDE 406 Test de Buehler (Cobaye)	20 cobayes exposés à 100 % ou 25 % (w/v) de nitrate de lithium dilué dans l'eau du robinet durant la phase d'induction et 25 % (w/v) pendant la phase de challenge (diminution de la concentration du fait d'irritations importantes à l'induction) 10 témoins négatifs : 0,5 mL 10 témoins positifs : 0,05 % de DNCB dilué dans l'acétone ; 0,5 mL	Aucun effet n'a été observé chez les animaux d'essai lors de la phase de challenge Critères d'acceptation remplis pour les contrôles négatifs et positifs	Aucune propriété sensibilisante
Nitrure de lithium (n° CAS 26134-62-3)			

« Aucune étude n'a pas besoin d'être menée car les informations disponibles indiquent que la substance doit être classée pour la sensibilisation respiratoire ou la corrosivité. »			
Nitrure de bore et de lithium (n° CAS 99491-67-5)			
Aucune donnée disponible			
Oxyde de bore et de lithium (n° CAS 12057-24-8)			
Utilisation des données sur une gamme de substances borates, notamment l'acide borique, le tétraborate disodique anhydre, le tétraborate disodique pentahydraté et le tétraborate disodique décahydraté, qui n'ont signalé aucun signe de sensibilisation cutanée : l'oxyde de bore et de lithium ne présentera it aucune propriété sensibilisante			
Oxyde de lithium (n° CAS 13453-69-5)			
Aucune donnée disponible			
Ricinoléate de lithium (n° CAS 15467-06-8)			
Ligne directrice OCDE 406 Test de Buehler (Cobaye)	20 animaux exposés à 0,3 g de ricinoléate de lithium à l'induction puis à 0,15 g à la phase de challenge 10 témoins positifs : alpha-hexylcinnamaldéhyde ; contrôle historique	Aucun effet n'a été observé chez les animaux d'essai lors de la phase de challenge Critères d'acceptation remplis pour le témoin positif	Aucune propriété sensibilisante
Silicate de lithium (n° CAS 12627-14-4)			
Utilisation des données du silicate de Potassium et du métasilicate de disodium : le silicate de lithium ne présenterait aucune propriété sensibilisante			
Stéarate de lithium (n° CAS 4485-12-5)			
Aucune donnée disponible			
Sulfate de lithium (n° CAS 10377-48-7)			
Utilisation des données du carbonate de lithium : le sulfate de lithium ne présenterait aucune propriété sensibilisante.			
Sulfite de dilithium (n° CAS 13453-87-7)			
Aucune donnée disponible.			
Tétraborate de lithium (n° CAS 12007-60-2)			
Ligne directrice OCDE 442D Test *In Vitro* d'activation des kératinocytes : ARE-Nrf2 Luciferase (KeratinoSens™)	0,49 à 1000 µM de tétraborate de lithium. Témoin négatif : véhicule soit 1 % DMSO dilué dans le milieu de culture DMEM) Témoin positif : 7,8 à 250 µM de diméthacrylate d'éthylène glycol	Pas d'altération de la viabilité. En revanche, activation des kératinocytes à 250, 500 et 1000 µM de tétraborate de lithium ($p < 0,001$; test t de Student). Résultats similaires du contrôle positif à 125 et 250 µM	Sensibilisant cutané
Tétrahyoaluminate de lithium (n° CAS 16853-85-3)			
Aucune donnée disponible			
Tétrahydroborate de lithium (n° CAS 16949-15-8)			
Aucune donnée disponible			

DNCB : dinitrochlorobenzène ; DMEM : *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (= Milieu de Eagle modifié par Dulbecco); DMSO : diméthyle sulfoxide

Seuls quelques dérivés du lithium ont fait l'objet d'études spécifiques (bromure, carbonate, chlorure, fluorure, néodécanoate, nitrate, ricinoléate, et tétraborate de lithium). La majorité des dérivés du lithium testés ne présentent pas de propriété sensibilisante par voie cutanée à l'exception du bromure et du tétraborate de lithium. Ces effets sensibilisants ont été mis en évidence respectivement par un test de Buehler sur cobaye (ligne directrice OCDE 406) et par un test *in vitro* ARE-Nrf2 Luciferase (KeratinoSens™) inclus dans l'*adverse outcome pathway* (AOP) de la sensibilisation cutanée. La variabilité de l'effet sensibilisant selon le dérivé du lithium impliqué suggère qu'il est dépendant de l'anion associé à l'ion lithium.

4.5 Toxicités subchronique et chronique

D'après le rapport de l'US EPA (2008), les lithémies cibles au 20e siècle variaient de 0,6 à 1,4 mmol.L^{-1}, bien qu'il soit mentionné que des concentrations de 0,8 à 1,0 mmol.L^{-1} soient généralement acceptées comme fournissant des effets thérapeutiques optimaux pour le traitement des troubles bipolaires. Néanmoins, depuis 2006, en France, la lithémie cible est de 0,5-0,8 mmol.L^{-1} correspondant à des prises de 10 à 20 mmol Eq lithium.j^{-1}, soit 370 à 740 mg.j^{-1} de carbonate de lithium (5,3 à 10,6 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} pour un individu de 70 kg) (HAS 2006), les prises quotidiennes ne devant pas dépasser 1400 mg.j^{-1} [23]. Ainsi, en l'absence de précision de la lithémie mesurée dans les études épidémiologiques postérieures au rapport de l'US EPA, les experts ont considéré par défaut que la lithémie thérapeutique était comprise entre 0,5 et 0,8 mmol.L^{-1}. En conséquence, les bornes thérapeutiques inférieures suivantes ont été considérées pour la sélection des études animales à doses inférieures à la dose thérapeutique chez l'Homme : lithémie < 0,5 mmol.L^{-1} ; prise par voie orale < 370 mg Li_2CO_3.j^{-1} chez un adulte humain, soit 5,29 mg Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,071 mmol Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,143 mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1} = 1 mg Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1}.

Par ailleurs, aucune étude par voie respiratoire n'ayant été identifiée, l'ensemble des études présentées dans ce chapitre ont été conduites par voie orale.

4.5.1 Atteinte rénale

4.5.1.1 Evaluation de la toxicité rénale du lithium par l'US EPA (2008)

En 2008, l'US EPA a réalisé une analyse des données publiées jusqu'en août 2006, sur les effets sanitaires associés à l'exposition au lithium, en particulier ses effets rénaux, qui étaient, à l'époque, les mieux caractérisés, du fait de nombreuses études cliniques et expérimentales publiées.

- **Données chez l'Homme**

L'US EPA, en introduction de son analyse des études rapportant des effets indésirables rénaux associés au traitement par le lithium, soulignait que l'interprétation des résultats des études cliniques était souvent difficile, en raison de nombreuses insuffisances des études publiées, notamment le manque de données de base avant l'utilisation du lithium, l'absence de groupes témoins, la présence de maladies rénales et autres préexistantes et l'utilisation concomitante d'autres médicaments. De plus, dans beaucoup d'études, les concentrations sériques de lithium et/ou les doses quotidiennes réellement administrées ne sont pas précisément rapportées : il est seulement indiqué qu'elles sont

[23] https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lithium-2117.html, consulté le 25/07/2024

thérapeutiques. Cependant, considérées dans leur ensemble, les études cliniques publiées apportaient, selon l'US EPA, des preuves cohérentes que le rein est un des principaux organes cibles du lithium, chez les hommes et les femmes.

Les études cliniques retenues par l'US EPA pour la caractérisation de la toxicité rénale du lithium sont les suivantes :

- dans une étude prospective, une cohorte de 373 patients ayant commencé à recevoir un traitement au lithium à divers moments entre 1979 et 1987 ont bénéficié d'un bilan avant l'initiation du traitement afin d'établir les niveaux de base des paramètres rénaux (Schou et Vestergaard 1988; Vestergaard et Schou 1988 cités dans US EPA 2008). Les patients ont été examinés une fois avant et en moyenne 3,3 fois pendant le traitement par le lithium. Les patients qui avaient été traités par le lithium avant leur entrée dans la cohorte et les patients prenant des neuroleptiques pendant le traitement par le lithium ont été exclus de l'analyse. Les jours de bilan rénal, la totalité des urines émises en 24 heures a été prélevée et les données n'ont pas été prises en compte si moins de 75 % de la dose quotidienne de lithium étaient récupérés. Le test à la désamino-8-D-arginine vasopressine a été utilisé pour déterminer la capacité de concentration rénale. La dose moyenne de lithium était de 23,2 mmol Li.j^{-1} (161 mg.j^{-1}) et la lithémie moyenne de 0,68 mmol.L^{-1}. En raison d'un taux d'abandon élevé (pour diverses raisons), notamment chez les hommes et parce que les durées d'administration pour la cohorte complète variaient de 5 mois à 7 ans, les données d'une sous-cohorte de 39 patients ayant reçu un traitement par le lithium en continu pendant 4 ans ont été comparées aux données de la cohorte entière afin de se prémunir contre les erreurs dues à l'attrition sélective de l'échantillon. Le ratio hommes/femmes dans la cohorte entière et dans la sous-cohorte est resté constant. Chez les patients de l'ensemble de la cohorte et dans la sous-cohorte, il a été observé une augmentation modérée du volume urinaire et une baisse modérée de la capacité de concentration rénale. Le volume urinaire a augmenté de 7 % (non statistiquement significatif) pour l'ensemble de la cohorte et de 23 % pour la sous-cohorte ($p = 0,05$). Pour l'ensemble de la cohorte, le volume urinaire était positivement corrélé à la dose de lithium administrée ($r = 0,29$; $p < 0,001$). La capacité de concentration rénale a diminué de 7 % ($p < 0,01$) pour l'ensemble de la cohorte et de 10 % pour la sous-cohorte ($p < 0,01$). L'altération de la capacité de concentration rénale est apparue au cours des 1 à 2 premières années de traitement par le lithium pour les membres de l'ensemble de la cohorte, sans aggravation ultérieure lorsque le traitement était prolongé au-delà de 2 ans. Il n'y avait aucune corrélation entre la capacité de concentration et la dose de lithium reçue, dans l'ensemble de la cohorte. La fonction glomérulaire, déterminée par la mesure des concentrations de créatinine sérique et urinaire, n'a pas été affectée par le traitement au lithium dans l'ensemble de la cohorte. De plus, il n'y a eu aucun changement associé au traitement par le lithium, dans l'incidence de la protéinurie. Les patients traités se sont plaints d'augmentation de la soif, de mictions fréquentes et de nycturie, plus souvent pendant le traitement par le lithium qu'avant ce traitement, tant dans la cohorte que dans la sous-cohorte. Au total, les résultats dans la sous-cohorte corroboraient ceux observés dans l'ensemble de la cohorte. En supposant que le poids corporel moyen des patients était de 70 kg, ils ont été exposés à 2,32 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Cette étude identifie un LOAEL de 2,32 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour une augmentation du volume urinaire et une diminution de la capacité de concentration de l'urine ;
- dans une autre étude, un groupe de 53 patients (20 hommes et 33 femmes) a été examiné avant le début d'un traitement par le lithium, puis après 4 et 12 mois de traitement (Smigan et al. 1984 cité dans US EPA 2008). Vingt-cinq patients de cette cohorte avaient déjà reçu

du lithium, mais le traitement avait été interrompu pendant 27 mois avant le début du présent traitement. Au cours de l'étude, 13 à 28 % des 53 patients ont reçu des neuroleptiques. Les doses de carbonate de lithium administrées n'ont pas été précisées, mais les lithémies ont été maintenues à environ 0,6 mmol.L^{-1}. Une diminution cliniquement significative de la capacité de concentration rénale (définie comme une osmolalité urinaire inférieure à 600 mosm.kg^{-1} d'eau) a été observée dans un petit groupe (n = 6) de patients, après 12 mois de traitement par le lithium. Parmi ces six patients, cinq avaient déjà été traités par le lithium et présentaient déjà une altération de la capacité de concentration rénale au début de l'étude. L'analyse par régression multiple a déterminé que le traitement concomitant par neuroleptiques ne contribuait pas au déclin de la fonction rénale ;

- dans une étude rétrospective de Vestergaard et al. (1979 cité dans US EPA 2008), une polyurie et/ou une diminution de la capacité de concentration de l'urine ont été observées chez 112 femmes et 125 hommes (poids moyen = 76,2 kg) exposés à 12-57 mmol.j^{-1} de lithium (dose moyenne = 32,6 mmol.j^{-1} de lithium ou 3,0 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 0,5 à 17 ans (durée moyenne = 5,2 ans). La concentration sérique de lithium était comprise entre 0,2 et 2,0 mmol.L^{-1}. La fonction rénale de base avant le début du traitement par le lithium n'a pas été évaluée, car tous les patients étaient sous traitement d'entretien par le lithium avant le début de l'étude. La majorité des patients recevaient également un traitement concomitant par d'autres médicaments, tels que des neuroleptiques et/ou des antidépresseurs, des hypnotiques ou des anxiolytiques. Dans une étude de suivi, 184 des 237 patients initiaux ont été réexaminés 2 ans plus tard (Vestergaard et Amdisen 1981 cité dans US EPA 2008). Les 184 patients ont été divisés en deux groupes : ceux qui ont continué le lithium (n = 147) et ceux qui l'ont arrêté (n = 37). Les patients traités par le lithium ont été comparés à 68 patients maniaco-dépressifs qui n'avaient pas encore reçu de lithium. Leur fonction glomérulaire n'a pas changé au cours de la période de 2 ans. Chez les patients qui avaient interrompu le traitement par le lithium, une amélioration de la capacité de concentration rénale a été observée par rapport aux patients qui ont poursuivi le traitement par le lithium. Cependant, l'osmolalité urinaire maximale n'a pas atteint le niveau trouvé dans le groupe témoin (avant tout traitement par le lithium), bien que le volume urinaire se soit approché des niveaux du groupe témoin. Les auteurs ont observé une nouvelle augmentation du volume urinaire et une diminution de l'osmolarité urinaire chez les patients qui ont poursuivi le traitement par le lithium ;
- dans une étude portant sur 116 hommes et 152 femmes qui ont pris en moyenne 1 322 mg.j^{-1} de carbonate de lithium (3,57 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant une durée moyenne de 37,6 mois, la capacité de concentration rénale maximale était plus faible chez tous les patients recevant du lithium que chez 59 patients témoins n'en recevant pas (Gelenberg et al. 1987 cité dans US EPA 2008). Cependant, les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Une limite majeure de cette étude est l'absence des données de base sur la capacité de concentration rénale ;
- les résultats d'une étude histologique de biopsies rénales chez des patients recevant un traitement d'entretien par le lithium apportent la preuve de modifications histopathologiques induites par le lithium au niveau du rein (Hestbech et al. 1977 cité dans US EPA 2008). Quatorze patients maniaco-dépressifs ont reçu en moyenne 42 mmol Li.j^{-1} sous forme de carbonate de lithium (4,2 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 1,5 à 15 ans. Les concentrations sériques de lithium variaient de 0,6 à 1,3 mmol.L^{-1}. Treize patients du même âge sans maladie rénale ont servi de source d'échantillons de biopsie rénale pour les observations de contrôle. Une altération de la capacité de concentration de l'urine et une polyurie ont été observées chez

les patients sous lithium. L'examen histopathologique des échantillons de biopsie rénale a montré un degré prononcé d'atrophie focale du néphron et/ou de fibrose interstitielle chez 13 des 14 patients examinés. L'évaluation semi-quantitative des lésions rénales a mis en évidence des degrés significativement plus élevés de fibrose corticale focale, de fibrose médullaire diffuse, d'infiltration de cellules mononucléaires et de dilatation tubulaire distale chez les patients traités par le lithium que chez les témoins. L'évaluation quantitative a montré des pourcentages significativement plus élevés de glomérules totalement sclérosés, de tissu cortical fibreux et de tubules rénaux non identifiables et atrophiés chez les patients traités par le lithium que chez les témoins ;

- Hansen et al. (1979 cité dans US EPA 2008) ont également observé une altération de la capacité de concentration rénale chez 14 patients (n = 7/sexe) traités par 36 mmol.j^{-1} de lithium (3,6 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 1,3 à 12 ans. Les concentrations sériques de lithium variaient de 1,75 à 4,50 mmol.L^{-1}. Les résultats de la biopsie rénale ont montré une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire. Les niveaux de base de la capacité de concentration rénale n'étaient pas disponibles et aucun contrôle n'a été utilisé. Il y avait une corrélation négative significative entre le degré d'atrophie tubulaire et la capacité de concentration rénale ;
- Walker et al. (1982 cité dans US EPA 2008) ont examiné la fonction rénale et les échantillons de biopsie chez 47 patients (18 hommes et 29 femmes) qui recevaient en moyenne 1250 mg.j^{-1} de carbonate de lithium (3,38 mg mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 5 ans en moyenne. La concentration sérique médiane de lithium était de 0,84 mmol.L^{-1}. Trente-deux patients ne recevant pas de traitement par le lithium ont été utilisés comme témoins. Une diminution de la capacité de concentration de l'urine et une altération de l'acidification urinaire, indiquant un dysfonctionnement du néphron distal, ont été observées chez les patients recevant du lithium, comparativement aux témoins. Les patients traités par le lithium présentaient également une diminution du débit de filtration glomérulaire, mesurée par une augmentation significative de la créatinine sérique et une diminution de la clairance du Cr-EDTA (chrome-acide éthylènediaminetétraacétique), par rapport aux témoins. L'examen histologique des échantillons de biopsie rénale n'a pas montré d'anomalies ;
- Hansen et Amdisen (1978 cité dans US EPA 2008) ont rapporté des effets rénaux associés au traitement par le lithium dans une étude de cas portant sur 23 patients hospitalisés pour une intoxication aiguë par le lithium, dont 21 exposés à des doses thérapeutiques de 24 à 56 mmol Li.j^{-1} (2,4 à 5,6 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 6,1 à 8,5 ans. Les niveaux de base de la fonction rénale, avant l'exposition, n'étaient pas disponibles. Une altération de la capacité de concentration rénale a été observée chez tous les patients une constatation constante. Il n'y avait aucune relation entre la gravité des symptômes d'intoxication aiguë par le lithium et la concentration sérique de lithium à l'admission à l'hôpital.

En 2008, l'US EPA a commenté ces observations comme suit : les effets indésirables rénaux associés au traitement par le lithium ont fait l'objet d'une attention particulière en raison de leur gravité et de leur fréquence d'apparition. L'effet indésirable rénal le plus courant est le diabète insipide néphrogénique (DIN), qui survient dans la gamme des concentrations sériques thérapeutiques de lithium (elles variaient, avant 2008, entre 0,6 et 1,4 mmol.L^{-1}). Le développement du DIN implique une régulation négative induite par le lithium du canal aquaporine-2 régulé par la vasopressine, qui est exprimé sur la membrane plasmique apicale des cellules principales du canal collecteur (3ème partie du néphron, qui est l'émonctoire du tubule) (Markowitz et al. 2000 cité dans US EPA 2008). La conséquence de cet effet est de réduire la capacité des reins à conserver l'eau libre, ce qui entraîne une altération de la capacité de concentration rénale et la production d'urine

excessivement diluée. Cliniquement, cela se manifeste par une polyurie, avec soif secondaire et déplétion volémique. Bien que d'autres mécanismes puissent également contribuer à la polyurie, l'interférence avec l'antidiurèse induite par la vasopressine est considérée comme la cause la plus importante du DIN induit par le lithium (Gitlin 1999 cité dans US EPA 2008). L'US EPA estime que la capacité de concentration rénale est altérée chez au moins 50 % des patients soumis à un traitement par le lithium, avec une polyurie et une polydipsie chez environ 20 % d'entre eux (Presne et al. 2003; Gitlin 1999; McIntyre et al. 2001 cités dans US EPA 2008). Dans une revue des données de plusieurs études publiées entre 1979 et 1986, une altération de la capacité de concentration a été observée chez au moins 54 % des 1 105 patients sous traitement chronique par le lithium, avec une polyurie observée pour des concentrations sériques de lithium comprises entre 0,6 et 1,2 mmol.L^{-1} (Boton et al. 1987 cité dans US EPA 2008).

Le DIN semble être réversible au début du traitement, mais peut s'aggraver progressivement au cours de la première décennie du traitement par le lithium et devenir irréversible (Gitlin 1999 cité dans US EPA 2008). Un faible pourcentage de patients présente une insuffisance rénale progressive indiquée par une diminution prononcée du débit de filtration glomérulaire (DFG) et une insuffisance rénale, avec peu ou pas de protéinurie (Markowitz et al. 2000 cité dans US EPA 2008). Des diminutions sévères du DFG ont entraîné la nécessité d'une hémodialyse d'entretien, généralement après 10 ans ou plus de traitement par lithium. Les résultats de la biopsie rénale chez les patients souffrant d'affections rénales chroniques ont montré une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire, une sclérose focale, une maladie kystique rénale acquise et un gonflement cytoplasmique avec dépôts de glycogène dans les cellules des tubules contournés distaux et des canaux collecteurs (Markowitz et al. 2000; Gitlin 1999 cités dans US EPA 2008). Des facteurs de confusion (autres troubles médicaux tels que l'hypertension, les maladies cardiaques) peuvent contribuer à la susceptibilité individuelle à cette atteinte rénale et à la gravité des lésions irréversibles (Gitlin 1999 cité dans US EPA 2008).

- **Données chez l'animal**

Une insuffisance rénale chronique a été induite chez des rats Wistar mâles et femelles nourris avec des aliments contenant 0 ou 40 mmol de LiCl.kg^{-1} (0 ou 3,58 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) dès la naissance et pendant 55 à 56 semaines (Christensen et Ottosen 1986 cité dans US EPA 2008). La concentration plasmatique de lithium variait de 0,6 à 0,7 mmol.L^{-1} après 16 semaines et de 1,0 à 1,1 mmol.L^{-1} après 48 semaines de traitement. La mortalité a été de 51 % chez les rats traités par le lithium contre seulement 6 % chez les rats témoins. L'azotémie était augmentée de 74 % après 16 semaines et de 175 % après 48 semaines, par rapport aux témoins. Après 55 semaines de traitement, la clairance de l'inuline était réduite de 62 % et la clairance du lithium était réduite de 39 % par rapport aux témoins. Les rats traités par le lithium présentaient également une polyurie et une diminution de la capacité de concentration rénale (évaluée par l'absence de réponse à la vasopressine exogène). Aucun effet lié au traitement sur la pression artérielle systolique ou diastolique n'a été observé. L'examen morphologique des reins des rats traités par le lithium a mis en évidence de gros kystes corticaux, une dilatation des tubules distaux et des canaux collecteurs, ainsi qu'une fibrose interstitielle généralisée. Le volume glomérulaire et la masse tubulaire proximale étaient significativement réduits. Un LOAEL de 3,58 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour les effets indésirables rénaux a été identifiée. Cette étude ne permet d'identifier un NOAEL.

Deux groupes de six rats mâles Wistar SPF ont été exposés à un régime alimentaire contenant 0 ou 40 mmol de LiCl.kg^{-1} (0 ou 4,5 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 3 semaines, puis 0 ou 60 mmol de LiCl.kg^{-1} (0 ou 6,7 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 18 semaines supplémentaires (Christensen et al. 1982 cité dans US EPA 2008). La dose quotidienne moyenne pondérée sur toute la durée de l'étude était de

6,4 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, avec des concentrations sériques moyennes de lithium de 0,7 à 0,8 $mmol.L^{-1}$. Les rats exposés au lithium ont développé une polyurie et une diminution de la capacité de concentration rénale après 2 semaines d'exposition. Des modifications microscopiques focales des tubes contournés distaux et des canaux collecteurs ont également été observées. Une vacuolisation basale focale du cytoplasme a été observée après 2 à 4 semaines d'exposition au lithium. Après 8 semaines de traitement, tous les rats présentaient un polymorphisme nucléaire sévère, une hyperchromasie nucléaire et un polymorphisme cellulaire avec des cellules géantes tubulaires. Outre ces modifications cellulaires, des dilatations de la lumière tubulaire et une atrophie focale des cellules tubulaires ont été observées chez des rats exposés au lithium pendant 21 semaines. La capacité de concentration rénale était significativement diminuée après 2 semaines d'exposition. Après l'arrêt du lithium pendant 8 semaines, les modifications structurelles ont persisté, mais la capacité de concentration s'est normalisée. Sur la base de leurs résultats expérimentaux, les auteurs ont conclu que l'utilisation de la capacité de concentration urinaire comme indice des dommages structurels induits par le lithium pourrait sous-estimer les effets induits par le lithium sur les reins. Un LOAEL de 4,5 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour les effets indésirables rénaux observés après 2 semaines de traitement a été identifié ; un NOAEL n'a pas été établi.

Une polyurie et un diabète insipide résistant à la vasopressine se sont développés dans les 3 semaines suivant l'exposition de rats au lithium (Kling et al. 1984 cité dans US EPA 2008). Deux groupes de 12 rats Wistar mâles ont été exposés à 0 ou 90 $mmol.kg^{-1}$ d'aliment de carbonate de lithium (0 ou 11,6 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 126 jours. La concentration sérique de lithium a été maintenue à 0,8 $mmol.L^{-1}$. Des lésions précoces ont été observées au niveau des tubes collecteurs corticaux et des tubules distaux, s'étendant aux tubes collecteurs médullaires dès la 3ème semaine de traitement. Kling et al. ont observé des altérations de la taille et de la forme du noyau et de la basophilie cytoplasmique des cellules tubulaires, une dilatation et un amincissement focal de l'épithélium tubulaire, ainsi qu'une desquamation occasionnelle de cellules dans la lumière tubulaire. Dans cette étude, les lésions tubulaires précoces étaient corrélées à la polyurie. Cependant, la polyurie est restée constante, tandis que les modifications morphologiques se sont aggravées pendant plusieurs semaines supplémentaires d'exposition au lithium. Un LOAEL de 11,6 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$pour les effets indésirables rénaux a été identifié ; cette étude n'identifie pas de NOAEL.

Deux groupes de sept rats Wistar mâles ont été exposés à un régime témoin ou à un régime contenant du lithium pendant 112 jours (Marcussen et al. 1969 cité dans US EPA 2008). Les données présentées dans l'article ne permettent pas de déterminer les doses reçues et la lithémie pendant l'étude. Les rats exposés au lithium ont développé une hyperazotémie et une perte de poids. Tous les reins étaient polykystiques dans les zones corticales, et les tubules distaux et les canaux collecteurs corticaux étaient dilatés. Une fibrose sévère a été observée dans l'espace interstitiel. Des glomérules tubulaires (67 %) et quelques glomérules hypertrophiés ont également été observés. Les glomérules hypertrophiés n'ont pas compensé adéquatement les autres fonctions glomérulaires altérées, comme l'indique une diminution globale du DFG. Cette étude ne permet d'identifier ni NOAEL, ni LOAEL.

- **Evaluation globale par l'US EPA des effets rénaux de l'exposition au lithium**

Les effets rénaux indésirables de l'exposition au lithium se produisent dans les études cliniques publiées à concentrations sériques thérapeutiques (0,6-1,4 mmol $Li.L^{-1}$). Les données cliniques disponibles identifient la limite inférieure de la plage thérapeutique de concentration sérique de lithium (0,6 $mmol.L^{-1}$) comme LOAEL, sans identifier de NOAEL. Les données issues d'études humaines ne suffisent pas à définir la relation entre les concentrations sériques de lithium et l'apparition ou la gravité des effets indésirables, bien qu'il soit généralement admis que la gravité des effets indésirables augmente avec la concentration sérique de lithium.

Les effets indésirables rénaux associés au traitement par le lithium ont fait l'objet d'une attention particulière en raison de leur gravité et de leur fréquence d'apparition. L'effet indésirable rénal le plus fréquent est une altération de la capacité de concentration des urines. Cliniquement, cela se manifeste par une polyurie, avec soif secondaire et déplétion volémique. L'altération de la capacité de concentration rénale apparaît généralement dans les deux premières années de traitement. Bien que l'altération de la fonction rénale semble réversible en début de traitement, elle peut progresser au cours de la première décennie de traitement au lithium, entraînant des lésions irréversibles à terme.

Les données animales disponibles corroborent l'hypothèse selon laquelle le lithium produit des effets indésirables rénaux à des concentrations sériques de lithium comparables à celles ciblées pour un usage thérapeutique chez l'homme. Cependant, les études disponibles ne permettent pas d'identifier de NOAEL pour ces effets.

4.5.1.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA 2008

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport provisoire de l'US EPA en 2008, 54 études épidémiologiques ciblant la toxicité rénale du lithium ont été analysées dont 1 seule ciblée sur l'exposition environnementale au lithium, 2 méta-analyses et 51 études liées à l'usage thérapeutique du lithium.

Une seule étude publiée depuis 2006 a rapporté une association entre l'exposition environnementale au lithium et l'altération de la fonction rénale (Enderle et al. 2020). Cette étude transversale, conduite en Allemagne du nord, a analysé l'association entre le DFG et la lithémie chez 928 adultes âgés de 25 à 82 ans. Les lithémies mesurées étaient comprises entre 0,70 et 1,37 $\mu g.L^{-1}$ et en moyenne de 0,96 $\mu g.L^{-1}$, soit 14 $nmol.L^{-1}$ ($1,4.10^{-5}$ $mmol.L^{-1}$). Il existait une association négative entre la lithémie et le DFG, restant statistiquement significative ($p = 0,0006$) après ajustement sur les facteurs de confusion identifiés (pression artérielle, tabagisme et consommation d'alcool). En fait, la représentation graphique de l'association et la stratification de lithémie en quartiles, montraient qu'une corrélation entre la lithémie et le DFG n'existait que lorsque le DFG était inférieur à 75 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$ et surtout lorsqu'il était inférieur à 60 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$, seuil définissant l'insuffisance rénale. En d'autres termes, c'est l'altération de la fonction rénale qui expliquait l'élévation de la lithémie, plutôt que le contraire.

Le Tableau 10 présente les résultats des études épidémiologiques de la toxicité rénale liée à l'utilisation thérapeutique du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 10 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes rénales associées au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie ; traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) ($mmol.L^{-1}$)*	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
McCann et al. (2008) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	38 (PMD ; < 65 a) 21 (PMD ; > 65 a)	21 (PMD ; 65 a ; ∅)	< 65 a : 0,64 ± 0,12 > 65 a : 0,68 ± 0,14	Association positive entre durée d'exposition au Li et **créatinine sérique** (p = 0,001), après ajustement sur les facteurs confusion	0,64	Ajustements sur l'âge, HTA, diabète, traitements associés et lithémie
Van Melick et al. (2008) (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	48 (PMD : ≥ 65 a)	/	0,61 ± 0,14	Association négative entre la durée du d'exposition au Li et la **capacité de concentration urinaire** (p < 0,05), après ajustement sur facteurs de confusion (âge, maladies cardiovasculaires, traitement par inhibiteurs calciques)	0,61	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes
Bendz et al. (2010) (Suède)	Etude transversale (étude sur registre)	3369	2 684 157	0,59 ± 0,17	**IRC** (créatinine sérique > 150 $\mu mol.L^{-1}$) plus fréquente chez les personnes traitées par Li (p < 0,05)	/	Inférence causale impossible (étude transversale)
Tredget et al. (2010) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	61 (troubles psychiatriques)	53 (patients psychiatriques ; jamais traités par Li)	0,66 ± 0,09	**DFG** plus faible chez patients traités par Li et ↘ DFG avec durée traitement (p = 0,0006), après ajustements sur âge et sexe.	0,66	Pas d'ajustement sur les antécédents médicaux et les traitements associés
Janowsky et al. (2011) (Etats-Unis)	Cas-témoin	Cas : 16 cas d'IRC (créatinine sérique > 133 $\mu mol.L^{-1}$) chez patients traités par Li Témoins : 36 patients appariés sur âge et sexe, traités par Li et sans IRC	/	0,8 (cas) et 0,85 (témoins)	Pas d'association du risque d'IRC avec lithémie ou durée du traitement	/	
Rybakowsky et al. (2012) (Pologne)	Etude rétrospective	80 (PMD)	/	0,65 ± 0,14	Pas d'effet rapporté sur le DFG, associé à la durée du traitement ou à la lithémie	/	
Bocchetta et al. (2013) (Italie)	Cohorte rétrospective	139 (PMD traités depuis au moins 12 mois)	70 (PMD ; jamais traités par Li ; recevant autres psychotropes)	Thérapeutique	**IRC** (DFG < 60 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$) plus fréquent chez les patients traités par Li (p = 0,0002) ↘ **DFG** avec ↗ durée traitement (p < 0,001)	LT	Ajustements sur âge, sexe, tabagisme, HTA, diabète, dyslipidémie
Minay et al. (2013) (Royaume-Uni)	Etude transversale	330 (PMD)	659 (patients psychiatriques/ recevant autres psychotropes)	Thérapeutique	↗ **créatinine sérique** (p < 0,001), ↘ **DFG** (p < 0,001) et **IRC** (DFG < 60 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$) plus fréquente (p = 0,02) chez patients traités par Li	/	Ajustement sur facteurs de confusion (non précisés)

							Inférence causale impossible (étude transversale)
Rej et al. (2013a) (Canada)	Cohorte rétrospective	17 (PMD avec IRC : DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) poursuivant traitement par Li après diagnostic	10 (PMD avec IRC et arrêt Li au diagnostic)	Thérapeutique	Pas de différence pour créatinine sérique et DFG, entre exposés et non exposés à l'arrêt du Li et 21 puis 60 mois plus tard	/	Petits effectifs (à l'inclusion + nombreux perdus de vue)
Rej et al. (2013b) (Canada)	Cohorte rétrospective	42 suivis pendant 11,1 ± 10,0 ans	/	0,52 ± 0,18	Pas d'association du DFG à la lithémie ou à la durée du traitement	/	
Aiff et al. (2014) (Suède)	Etude transversale	3836 dont 30 insuffisants rénaux dialysés	2 819 790 dont 614 insuffisants rénaux dialysés	Thérapeutique	↗ prévalence IRC terminale (RR = 7,8 ; IC$_{95\%}$ = 5,4-11,1) chez les patients traités par Li	/	Inférence causale impossible (étude transversale)
Aprahamian et al. (2014) (Brésil)	Essai thérapeutique en double aveugle (2 ans) puis en simple aveugle (2 ans)	32 (> 60 a ; troubles cognitifs légers)	27 (> 60 a ; troubles cognitifs légers ; placebo)	0,25 - 0,50	Pas d'effet détecté sur le DFG	/	Nombreux perdus de vue. Pas d'ajustements sur les co-médications dans l'analyse.
Close et al. (2014) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	2496 (PMD) avec au moins 1 mois de traitement par le Li (entre 1990 et 2007)	3864 (PMD) sans traitement par Li pendant la même période	Thérapeutique	↗ risques d'**IRC modérée** (60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2} > DFG > 30 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) et d'**IRC sévère** (DFG < 30 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) HR = 2,7 (IC$_{95\%}$ = 2,2-3,4) et 2,5 (IC$_{95\%}$ = 1,6-4,0), respectivement	LT	Ajustement sur âge, sexe, consommation d'alcool, tabagisme, IMC, maladies cardio-vasculaires, diabète, HTA, traitements associés)
Rej et al. (2014a) (Canada)	Cohorte rétrospective	19 (> 65 a ; troubles psychiatriques)	63 (> 65 a ; troubles psychiatriques ; traités par autres psychotropes) 200 (> 65 a ; sans trouble psychiatrique /ø traitement par psychotropes)	0,71 ± 0,28	↘ DFG chez patients psychiatriques, quel que soit le traitement (après ajustement sur âge, HTA, diabète, traitements par diurétiques, inhibiteurs enzyme de conversion, AINS) ↘ DFG avec la durée du traitement par le Li, statistiquement significative seulement chez les patients avec IRC (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2})	0,71	
Rej et al. (2014b) (Canada)	Cas-témoins	2136 sans et 344 avec IRC (DFG< 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2})	/	Thérapeutique	Facteurs de risque d'IRC chez patients traités par Li : HTA, diabète de type 2, cardiopathie ischémique, traitement par le Li pendant plus de 2 ans (OR = 1,71 ; IC$_{95\%}$ = 1,05-2,81)	LT	Ajustements sur âge, sexe, HTA, diabète, cardiopathie ischémique, médicaments associés

Rodrigo et al. (2014) (Sri Lanka)	Etude transversale	48 (PMD)	48 (PMD/∅)	Thérapeutique	↘ DFG plus faible chez patients traités par Li, mais statistiquement significative seulement dans le sous-groupe sans HTA, ni diabète	/	Traitement statistique des données inapproprié Inférence causale impossible (étude transversale)
Aiff et al. 2015 (Suède)	Cohorte rétrospective	630 avec créatinine sérique normale à l'inclusion et traités pendant plus de 10 ans	/	Thérapeutique	↗ créatinine sérique avec la durée du traitement, mais pas d'ajustement sur l'âge	/	Résultats ininterprétables, en l'absence d'ajustement sur l'âge.
Bocchetta et al. (2015) (Italie)	Cohorte rétrospective	953	/	0,5-1	↘ DFG avec ↗ durée de l'exposition au Li, après ajustement sur l'âge et le sexe	0,5-1	
Clos et al. (2015) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	305 (troubles affectifs)	Quétiapine : 526 Olanzapine : 241 Valproate : 48 (troubles affectifs)	Thérapeutique	Pas de différence inter-groupes des diminutions du DFG	/	
Kessing et al. (2015) (Danemark)	Cohorte rétrospective (à partir de registres)	26 731 indépendamment du diagnostic 10 591 patients avec PMD	Anticonvulsivants : 420 959	Thérapeutique	↗ risque d'IRC avec le nombre de prescriptions de Li, tant sur l'ensemble des patients traités que sur le sous-groupe avec PMD Pas d'augmentation du risque d'IRC avec les prescriptions d'anticonvulsivants, d'antidépresseurs ou d'antipsychotiques pour l'ensemble de la population, mais augmentation de ce risque avec le nombre de prescriptions d'anticonvulsivants pour les patients avec PMD	LT	
Shine et al. (2015) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	2487	501 675	Médiane = 0,6	↗ risque d'IRC (DFG < 60 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$) associé au traitement par Li : HR = 1,93 ; $IC_{95\%}$ = 1,76-2,12), après ajustement âge, sexe et diabète.	0,6	
Castro et al. (2016) (Etats-Unis)	Cas-témoin	Cas : 1445 avec IR Témoins : 4306	/	Thérapeutique	Facteurs de risque d'IR : prise pluriquotidienne de Li, lithémie > 6 $mmol.L^{-1}$ (p = 0,003). ↗ risque d'IR avec la lithémie : - 0,6-0,8 $mmol.L^{-1}$: OR = 1,42 ($IC_{95\%}$ = 1,14-1,70) - 0,8-1 $mmol.L^{-1}$: OR = 2,03 ($IC_{95\%}$ = 1,56-2,65) - > 1$mmol.L^{-1}$: OR = 2,20 ($IC_{95\%}$ = 1,43-3,38)	0,6	Ajustements sur âge, sexe, tabagisme, comorbidités, co-médications. Ambiguïté de l'interprétation des résultats : ↗ risque d'IR avec la lithémie ou élévation de la lithémie, du fait du risque augmenté d'IR
Hayes et al. (2016)	Cohorte rétrospective	2148 cas de PMD	Olanzapine : 1477 (PMD)	Thérapeutique	↘ risque d'IRC (DFG < 60 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$) chez patients traités par olanzapine, quétiapine ou valproate	LT	

(Royaume-Uni)			Quétiapine : 1376 (PMD) Valproate ; 1670 (PMD)		vs ceux traités par Li (OR = 0,56, 0,57 et 0,62, respectivement)		
Bocchetta et al. (2017) (Italie)	Cohorte prospective	79 patients avec début traitement avant 65 a 31 patients avec début traitement après 65 a	/	0,55	↘ DFG avec la durée du traitement, après ajustements sur l'âge et le sexe	0,55	
Dineen et al. (2017) (Irlande)	Cohorte rétrospective	580 dont 70 avec au moins une lithémie > 1,2 mmol.L^{-1}	/	0,82	IRC (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) plus fréquente (51,4 % vs 24,5 %) chez patients avec au moins une lithémie > 1,2 mmol.L^{-1} (p < 0,0001)	1,2	Ambiguïté de l'interprétation des résultats : augmentation du risque d'IRC quand lithémie élevée ou lithémie élevée, du fait de l'IRC.
Rej et al. (2017) (Canada)	Cas-témoins dans une cohorte	Cas : 21 741 cas incidents d'IRC dans une cohorte de patients psychiatriques Témoins : 86 930 patients sans IRC dans la même cohorte, appariés sur âge et sexe	/	Thérapeutique	Excès de risque d'IRC associé au traitement par Li (OR = 1,76 ; $IC_{95\%}$ = 1,41-2,19), mais pas au traitement par valproate	LT	Ajustements sur comorbidités et sur co-médications
Tondo et al. (2017) (Allemagne, Argentine, Canada, Espagne, Italie, Pologne, Suisse)	Cohorte rétrospective	312 (PMD)	/	0,656 ± 0,184	↗ risque d'IRC (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) avec durée du traitement par Li (p < 0,0001), ↗ lithémie (p < 0,0001)	0,656	Ajustement sur comorbidités, co-médications, âge, sexe
Iwagami et al. (2018) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective (registre)	4295 (maladie psychiatrique)	24 101 (maladie psychiatrique/ø) 387 988 (sans maladie psychiatrique/ø)	Thérapeutique	↗ prévalence IRC (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) chez patients traités par Li (14,6 %) que chez patients psychiatriques n'ayant jamais reçu de Li (3,3 %) et chez patients non psychiatriques (2,1 %) (p< 0,001)	LT	Ajustements sur âge, sexe, origine ethnique, statuts socio-économique, région, IMC, comorbidités

Doornebal et al. (2019) (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	98 (troubles de l'humeur)	/	Thérapeutique	↘ capacité de concentration urinaire ($p < 0,0001$) et du DFG ($p < 0,01$) associées à ↗ durée du traitement par Li	LT	Ajustements sur âge, sexe, diagnostic psychiatrique, psychotropes associés (mais pas sur les comorbidités somatiques ou les co-médications non psychiatriques)
Kuman-Tunçel et al. (2019) (Turquie)	Etude transversale	87	65 appariés sur âge et sexe	0,7 ± 0,1	↘ clairance créatinine chez patients traités par Li	/	Pas d'ajustement sur facteurs de confusion Inférence causale impossible (étude transversale)
Rej et al. (2020) (Canada)	Cohorte rétrospective	3113	3113 traités par valproate, appariés sur âge, sexe, domiciliation, comorbidités, co-médications.	Stratification en 2 groupes : ≤ 0,7 et > 0,7 $mmol.L^{-1}$	↘ d'au moins 30 % du DFG au cours du suivi significativement plus fréquente chez patients dont lithémie > 0,7 $mmol.L^{-1}$ vs patients traités par valproate (pas de différence, quand lithémie plus faible)	0,7	
Hayes et al. (2021) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	2543 (PMD avec DFG normal en début traitement et au moins 3 mesures postérieures du DFG)	/	Thérapeutique	Pas d'identification de facteurs de risque d'IRC (DFG < 60 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$) associés aux modalités du traitement par le Li	/	Pas d'effet néfaste identifié
Pahwa et al. (2021) (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	154 (MP)	/	0,68 ± 0,27	Pas d'identification de facteurs de risque d'IRC (DFG < 60 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$) associés aux modalités du traitement par le Li	/	Pas d'effet néfaste identifié
van Alphen et al. (2021) (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	1012	/	0,71 ± 0,12 pour patients avec IRC 0,70 ± 0,11 pour patients sans IRC	↗ risque d'IRC (DFG < 60 $mL.min^{-1}.1,73\ m^{-2}$) avec la durée du traitement par Li ($p = 0,003$)	0,71	
Cho et al. (2022) (Corée du sud)	Cohorte rétrospective	242 (troubles psychiatriques)	524 (troubles psychiatriques / valproate)	0,6 ± 0,2	Pas de différence des diminutions du DFG entre les patients traités par Li et ceux recevant du valproate	/	
Fransson et al. (2022) (Suède)	Cohorte rétrospective	785	1549	Thérapeutique	↗ décroissance annuelle du DFG (ajustée sur l'âge) après 10 ans de traitement par le Li vs pas d'exposition au Li ($p < 0,0001$), traitement de moins de 1 an ($p < 0,0001$), 1 à 5 ans de traitement ($p < 0,0001$), 5 à 10 ans de traitement ($p = 0,00086$)	LT	

Günes et al. (2022) (Turquie)	Cohorte rétrospective	143 (100 PMD, 43 autre pathologie psychiatrique)	/	0,92 ± 0,22	↗ créatinine sérique après 3 mois et 12 mois de traitement (mais pas 6 mois) vs évaluation en début de traitement, mais pas de dépassement de la fourchette des valeurs normale	/	Pas de prise en compte des facteurs de confusion. Pas d'effet néfaste identifié
Højlund et al. (2022) (Danemark)	Cas-témoin	Cas : 210 cas d'IRC Témoins : 528 appariés sur âge, sexe et période d'inclusion	Cas : 21 213 cas d'IRC Témoins : 85 004	Thérapeutique	IRC (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) plus fréquente en cas de traitement par Li (OR = 1,57 ; $IC_{95\%}$ = 1,33-1,85) ; excès de risque plus marqué quand le traitement a été prolongé plus de 10 ans (OR = 3,02 ; $IC_{95\%}$ = 2,00-4,56)	LT	Ajustements sur âge, sexe, comorbidités et co-médications, niveau d'études
Osterland et al. (2022) (Allemagne)	Cohorte prospective	29 (dépression unipolaire ; ≥ 65 a) 172 (dépression unipolaire ; < 65 a)	/	≥ 65 a : 0,4-0,8 < 65 a : 0,5-0,8	↘ DFG dans les deux groupes au cours des 2 à 6 premières semaines de traitement (↗ progressive des doses administrées et de la lithémie pour atteindre la cible) Pas d'information sur l'évolution ultérieure.	/	Données rapportées pas interprétables comme un effet néfaste
Bocchetta et al. (2023) (Italie)	Cohorte rétrospective	82 avec IRC de stade 3b (DFG < 45 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2})	/	Thérapeutique	↘ annuelle du DFG plus forte chez les patients dont le traitement par Li a été interrompu vs ceux chez lesquels il a été poursuivi	/	Données rapportées ininterprétables en termes d'effets néfastes du Li. Incohérences dans la présentation des résultats (82 patients inclus résultats pour 99 patients)
Boivin et al. (2023) (France)	Cohorte rétrospective	248	/	0,9 ± 0,8	↘ DFG avec ↗ durée d'exposition au Li. DFG plus faible dans le sous-groupe avec lithémie > 0,8 mmol.L^{-1} (vs celui avec lithémie < 0,8 mmol.L^{-1})	0,9	Ajustements sur l'âge, le sexe, les comorbidités, la prise d'autres médicaments néphrotoxiques. Association DFG lithémie ininterprétable en termes de causalité : ↘ DFG peut expliquer ↗ lithémie, et inversement.
Bosi et al. (2023) (Suède)	Cohorte rétrospective	5308 Première lithémie pendant la période de l'étude	Valproate :5638 Premier dosage sanguin pendant la période de l'étude	Thérapeutique	Incidence IRC (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) pas significativement différent dans les deux groupes (HR = 1,11 ; $IC_{95\%}$ = 0,86-1,45). ↗ risque IRC avec dose cumulée Li (pas avec dose cumulée valproate) ↗ risque d'IRC avec la lithémie	LT	Ajustements sur âge, sexe, comorbidités, co-médications Association DFG lithémie ininterprétable en termes de causalité : ↘ DFG peut expliquer

							↗ lithémie, et inversement.
Golic et al. (2023a) (Suède)	Cohorte rétrospective 3 sous-cohortes selon décennie du début de traitement	Années 1980 : 2169 Années 1990 : 874 Années 2000 : 672	/	1980 : 0,64 ± 0,11 1990 : 0,60 ± 0,10 2000 : 0,58 ± 0,09	Risque d'IRC sévère (DFG < 30 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) identique dans les 3 sous-cohortes	/	Pas d'effet néfaste identifié
Golic (2023b) (Suède)	Cas-témoin dans une cohorte	2381 traités par Li : Cas : 103 cas IRC sévère Témoins : 412 appariés sur âge au diagnostic IRC et sur sexe	/	Cas : 0,61 ± 0,09 Témoins : 0,59 ± 0,1	↗ risque d'IRC sévère (DFG < 30 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) avec la durée du traitement (p < 0,001)	0,61	
Ponzer et al. (2023) (Finlande)	Cohorte rétrospective (registre)	9698 traités par Li dont 8762 avec troubles humeur	96507 appariés sur âge, sexe, lieu de résidence dont 8769 avec troubles de l'humeur	Thérapeutique	Maladies rénales (CIM10 N14, N17, N18, N19) significativement plus fréquentes en cas de traitement par le Li dans l'ensemble de la cohorte (HR = 4,86 ; IC$_{95\%}$ = 4,3-5,5) et en cas de troubles de l'humeur (HR = 3,28 ; IC$_{95\%}$ = 2,63-4,08). Néphropathies tubulaires et tubulo-interstitielles (CIM 10 N14) significativement plus fréquentes en cas de traitement par le Li dans l'ensemble de la cohorte (HR = 80,36 ; IC$_{95\%}$ = 23,54-274,32) et en cas de troubles de l'humeur (HR = 36,41 ; IC$_{95\%}$ = 2,67-496,08). Insuffisance rénale aiguë (CIM 10 N17) significativement plus fréquente en cas de traitement par le Li dans l'ensemble de la cohorte (HR = 3,50 IC$_{95\%}$ = 2,86-4,29) et en cas de troubles de l'humeur (HR = 1,80; IC$_{95\%}$ = 1,32-2,45). Néphropathies chroniques (CIM 10 N18) significativement plus fréquentes en cas de traitement par le Li dans l'ensemble de la cohorte (HR = 5,42 ; IC$_{95\%}$ = 4,62-6,36) et en cas de troubles de l'humeur (HR = 4,58 ; IC$_{95\%}$ = 3,33-6,29).	LT	
Gislason et al. (2024) (Islande)	Cohorte rétrospective	2025 (PMD)	1173 (PMD)	Moyenne individuelle 0,3-0,99	↗ risque d'IRC (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) chez patients traités par lithium (HR 1,90 ; IC$_{95\%}$ = 1,32-2,75)	0,6	Ajustements sur âge, sexe et comorbidités

					Après stratification en 3 groupes selon lithémie moyenne : - 0,8-0,99 mmol.L^{-1} : HR = 4,31 ; IC$_{95\%}$ = 2,66-6,99) - 0,6-0,79 mmol.L^{-1} : HR = 2,93 ; IC$_{95\%}$ = 1,97-4,36) - 0,3-0,59 mmol.L^{-1} ; HR = 1,22 ; IC$_{95\%}$ = 0,78-1,90)		
Harada et al. (2024) (Japon)	Cohorte rétrospective	35 (PMD ; une prise par jour) 37 (PMD ; plusieurs prises par jour)	/	Une prise/jour : 0,47 ± 0,17 Plusieurs prises/jour : max : 0,51 ± 0,23	↘ plus importante du DFG, si plusieurs prises par jour Pour l'ensemble des patients : ↘ DFG et ↗ créatinine sérique, avec ↗ durée du traitement par Li	0,47-0,51	Ajustements sur âge, sexe et comorbidités
Parsaik et al. (2024) (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	1603 (troubles de l'humeur ; traités pendant au moins un an et avec fonction rénale normale en début traitement)	/	max : 0,6 ± 0,4	↘ DFG avec ↗ durée du traitement par Li Durée traitement plus longue du traitement en cas d'IRC (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2}) qu'en son absence	0,6	Ajustement sur âge, maladie psychiatrique traitée, sexe, comorbidités, consommation alcool et toxicomanies
Qian et al. (2024) (Australie, Nouvelle-Zélande)	Cohorte rétrospective (registre)	IRC terminales (dialysées) 437	IRC terminales (dialysées) 1280	Thérapeutique	Pas d'identification de facteurs de risque spécifiques d'IRC associés au traitement par Li	/	
Wiuff et al. (2024) (Danemark)	Cohorte rétrospective	1646 (PMD)	5013 (PMD appariés sur âge, sexe, concentration sérique de créatinine à l'inclusion)	Thérapeutique	Pas d'augmentation du risque d'IRC (CIM 10 N11-8C, N18, N19) associé au traitement par le Li	/	Ajustement sur comorbidités Pas d'effet néfaste identifié
Fransson et al. (2025) (Suède)	Etude rétrospective	168 traités pendant au moins 4,5 ans par Li avant arrêt (plus traités au moment de l'étude)	/	0,64	↘ annuelle du DFG plus faible après l'arrêt du traitement (p < 0,0001) En cas de réintroduction du Li ↘ DFG augmentée par rapport à la période de sevrage (p < 0,001) et décroissance pas significativement différente de celle observée pendant la période avant sevrage (p = 0,51)	0,64	

* médiane ou moyenne individuelle est précisé le cas échéant

a : ans ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; CIM : code of practice ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; ET : écart-type ; HR : *hazard ratio* ; HTA : hypertension artérielle ; IC$_{95}$% : intervalle de confiance à 95 % ; IMC : indice de masse corporelle ; IR : insuffisance rénale ; IRC : insuffisance rénale chronique ; Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; LT : lithémie thérapeutique ; OR : *odds ratio* ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; RR : risque relatif ; Sains : témoins sans pathologie ; / : absent ou non identifiable ; ∅ : pas de traitement

Deux méta-analyses sur la toxicité rénale du lithium à dose thérapeutique ont été identifiées postérieurement au rapport de l'US EPA, incluant chacune des études antérieures à 2006 exclusivement (Paul et al. 2010; McKnight et al. 2012).

La méta-analyse de 6 études cas-témoins met en évidence une diminution statistiquement significative de la capacité de concentration des urines (–158,43 $mOsm.kg^{-1}$; $IC_{95\%}$ = –229,78 à –87,07 ; p < 0,0001) et diminution non statistiquement significative du DFG (–6,22 $mL.min^{-1}$; $IC_{95\%}$ = –14,65 à 2,20 ; p = 0,148) induites par le traitement par le lithium (McKnight et al. 2012).

La méta-analyse de Paul et al. inclut 23 études (Paul et al. 2010). Elle montre :

- une augmentation significative de la créatinine sérique de 5,7 $\mu mol.L^{-1}$ ($IC_{95\%}$ = 1,7 - 9,9 $\mu mol.L^{-1}$) associé au traitement par le lithium (9 études transversales),
- une augmentation de 2,9 $\mu mol.L^{-1}$ ($IC_{95\%}$ = -1,4 - 7,4 $\mu mol.L^{-1}$), statistiquement non significative, de la créatinine sérique dans 6 études comparant les concentrations avant le début du traitement et après, en moyenne 86 mois de traitement par le lithium (étendue = 16,5 - 141 mois) ; une augmentation statistiquement significative de la créatinine sérique de 7,0 $\mu mol.L^{-1}$ ($IC_{95\%}$ = 0,2 - 13,8 $\mu mol.L^{-1}$) dans 8 études comparant la concentration sérique de créatinine à 64 mois de distance en moyenne (étendue = 14 - 132 mois), chez des patients traités par le lithium avant le début de la surveillance.

Sur les 51 études épidémiologiques (hors les deux méta-analyses) identifiées qui sont ciblées sur les effets rénaux du traitement par le lithium, 4 ont des résultats non interprétables, du fait d'insuffisances méthodologiques (Rodrigo et al. 2014; Harald Aiff et al. 2015; Osterland et al. 2023; Alberto Bocchetta et al. 2023), 4 autres sont des études transversales dont les résultats ne permettent pas d'établir une inférence causale (Bendz et al. 2010; Minay et al. 2013; Aiff et al. 2014; Kuman Tunçel et al. 2019) et 13 ne montrent pas d'association entre l'exposition au lithium et les effets néfastes rénaux ciblés (Janowsky et al. 2011; Rybakowski et al. 2012; Rej et al. 2013; Rej, Looper, et Segal 2013; Aprahamian et al. 2014; Clos et al. 2015; Hayes et al. 2021; Pahwa et al. 2021; Cho et al. 2022; Güneş et al. 2022; Golic et al. 2023b; Qian, Sud, et Lee 2024; Wiuff et al. 2024).

Les études ciblées sur les effets indésirables rénaux du lithium chez des patients traités identifient divers effets néfastes associés au traitement. Dans tous les cas, les effets observés l'ont été chez des patients recevant des doses thérapeutiques de lithium et dont la lithémie était dans la fourchette thérapeutique. Certaines des publications informent sur les doses thérapeutiques utilisées et/ou les lithémies observées dans l'étude. D'autres indiquent seulement qu'elles étaient thérapeutiques : la fourchette thérapeutique de la lithémie recommandée depuis les années 2000 est de 0,5 - 0,8 $mmol.L^{-1}$, correspondant à des prises de 10 à 20 $mmol.j^{-1}$ de lithium, soit 370 à 740 $mg.j^{-1}$ de carbonate de lithium (5,3 à 10,6 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ pour un individu de 70 kg) (HAS 2006). Le GT a considéré que dans les études postérieures à 2006, lorsqu'elles ne sont pas précisées dans les publications, les doses et lithémies thérapeutiques moyennes se situent généralement dans ces fourchettes.

Les effets néfastes rénaux identifiés par les études épidémiologiques publiées après le rapport de l'US EPA (2008) sont :

- la **diminution de la capacité de concentration des urines** : deux des études rétrospectives, décrites dans le Tableau 10, rapportent ce type d'effet (van Melick et al. 2008; Doornebal et al. 2019). Seule l'étude de van Melick et al. précise la lithémie thérapeutique moyenne associée à cet effet, soit 0,61 $mmol.L^{-1}$;

- une **augmentation de la concentration sérique de créatinine,** rapportée dans 2 études de cohorte rétrospectives (McCann, Daly, et Kelly 2008; Harada et Kato 2024) avec des lithémies thérapeutiques moyennes associées à cet effet respectivement de 0,64 mmol.L^{-1} et 0,47 - 0,51 mmol.L^{-1} ;
- une **diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)**, caractérisée dans 11 études (Tredget, Kirov, et Kirov 2010; Bocchetta et al. 2013; Rej, Li, et al. 2014; Bocchetta et al. 2015; Bocchetta et al. 2017; Rej et al. 2020; Fransson et al. 2022; Boivin et al. 2023; Harada et Kato 2024; Parsaik et al. 2024; Fransson et al. 2025) avec des lithémies thérapeutiques moyennes associées à cet effet, entre 0,47 et 0,9 mmol.L^{-1}, précisées que dans 9 publications (Tredget, Kirov, et Kirov 2010; Rej, Li, et al. 2014; Bocchetta et al. 2015; Bocchetta et al. 2017; Rej et al. 2020; Boivin et al. 2023; Harada et Kato 2024; Parsaik et al. 2024; Fransson et al. 2025) ;
- une **augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2})** rapportée dans 14 publications (Bocchetta et al. 2013; Close et al. 2014; Rej, Shulman, et al. 2014; Lars Vedel Kessing et al. 2015; Shine et al. 2015; Hayes et al. 2016; Rej et al. 2017; Tondo et al. 2017; Iwagami et al. 2018; Doornebal et al. 2019; Van Alphen et al. 2021; Højlund et al. 2022; Gislason et al. 2024; Parsaik et al. 2024) avec des lithémies thérapeutiques moyennes associées à cet effet précisées dans 5 publications (Shine et al. 2015; Tondo et al. 2017; Van Alphen et al. 2021; Gislason et al. 2024; Parsaik et al. 2024) : elles étaient respectivement de 0,6 mmol.L^{-1}, 0,66 mmol.L^{-1}, 0,71 mmol.L^{-1}, 0,6 mmol.L^{-1} et 0,6 mmol.L^{-1} ;
- une **augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 mL.min^{-1}.1,73 m^{-2})** caractérisée dans une étude (Golic et al. 2023b) associée à une lithémie thérapeutique moyenne de 0,61 mmol.L^{-1} ;
- une **augmentation des atteintes rénales tous types confondus et principalement des néphropathies tubulaires et tubulo-intestitielles,** rapportée dans une seule publication (Ponzer et al. 2023) qui ne précise pas la dose et la lithémie thérapeutiques moyennes associées.

- **Données chez l'animal**

Deux études font état d'atteintes rénales après exposition subchronique à du lithium à des doses équivalentes inférieures à la dose thérapeutique humaine (Shvartsur et al. 2021; Tabibzadeh et al. 2024). Cependant, l'étude de Shvartsur et al. ne précisant pas le sel de lithium utilisé dans l'étude, ne sera pas décrite.

Des altérations histologiques rénales sont mises en évidence dans une étude récente conduite chez le rat mâle Sprague-Dawley (100-125 g, n = 8/groupe) recevant du carbonate de lithium par l'alimentation à 0,1 % de nourriture sèche (correspondant à 0,05 % de nourriture humide, indiqué par les auteurs comme équivalent à 2,7 mmol.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de lithium), pendant 4, 5 et 6 mois, aboutissant à une lithémie égale à 0,25 ± 0,06 mmol.L^{-1} (Tabibzadeh et al. 2024). Cette exposition à de faibles concentrations plasmatiques de lithium n'a pas conduit au développement d'un diabète insipide néphrogénique, mais les auteurs ont observé des dilatations microkystiques des tubules rénaux et des hypertrophies (caractérisées par une augmentation du rapport de noyaux par surface tubulaire). Le rapport entre les cellules principales et les cellules intercalaires était plus élevé dans les tubules microkystiques que dans les tubules hypertrophiés. Cependant, ces effets, n'ayant été

montrés que chez des rats mâles, pourraient être des atteintes spécifiques d'espèce et de sexe, non extrapolables à l'Homme.

4.5.1.3 Conclusion

Des effets néfastes rénaux sont identifiés chez l'Homme et l'animal.

Les études conduites avant 2006 chez l'animal montrent des effets rénaux tubulaires semblables à ceux observés chez l'Homme avec des LOAEL de 3,58 à 11,6 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (0,55 - 1,7 mmol Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Dans l'étude supplémentaire postérieurement identifiée, le LOAEL est de 2,7 mmol.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de lithium (Tabibzadeh et al. 2024). Aucune des études publiées n'a identifié de NOAEL. Les effets rénaux rapportés dans toutes ces études sont des atteintes tubulaires. Néanmoins, il est incertain que les effets mis en évidence à faible dose chez l'animal soient extrapolables à l'Homme. En effet, toutes ces études ont été conduites exclusivement chez le rat mâle, et les atteintes tubulaires rénales spontanées et induites par de nombreux agents chimiques sont fréquentes chez le rat mâle et généralement non extrapolables à l'Homme, si elles ne sont pas rapportées également chez les femelles et/ou dans une autre espèce (Goyak et al. 2022).

A partir des données chez l'Homme, le LOAEL pour l'élévation de la concentration sérique de créatinine et la diminution du DFG, est une lithémie de 0,47 - 0,51 $mmol.L^{-1}$. Les lithémies moyennes minimales associées aux risques d'insuffisance rénale chronique et de diminution de la capacité de concentration urinaire sont respectivement de 0,6 $mmol.L^{-1}$ et 0,61 $mmol.L^{-1}$. Le LOAEL identifiable pour les effets rénaux est donc une lithémie moyenne de 0,47-0,51 $mmol.L^{-1}$ (arrondi à 0,5 $mmol.L^{-1}$, ce qui correspond à la limite basse de la fourchette thérapeutique).

4.5.2 Atteintes thyroïdiennes

4.5.2.1 Evaluation de la toxicité thyroïdienne du lithium par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Dans son rapport, l'US EPA (2008) mentionne la thyroïde comme un organe cible potentiel du lithium, avec un risque d'hypothyroïdie clinique ou subclinique chez les patients traités par carbonate de lithium pendant au moins trois mois. Ils suggèrent que les effets thyroïdiens observés sont liés à une modification de la clairance rénale de l'iode (elle-même secondaire à la toxicité rénale du lithium), plutôt qu'à une toxicité directe du lithium sur la thyroïde. Leurs conclusions reposent sur l'interprétation de quatre études, relativement anciennes, à partir de petites cohortes :

- Bocchetta et al. (1998) rapportent une prévalence de goitre clinique cinq fois plus importante (51 % vs 9,5 % ; $p < 0,01$) et d'hypothyroïdie subclinique, définie par une élévation isolée de la thyréostimuline (TSH), deux fois plus importante (19 % vs 9,5 %) chez les patients traités par lithium à dose thérapeutique (0,5-1,0 $mmol.L^{-1}$) (n = 129) comparativement aux patients contrôles (n = 21) ;
- Joffe et al. (1988) rapportent une prévalence d'hypothyroïdie clinique ou subclinique de 20 % chez 42 patients traités par carbonate de lithium pendant plus de trois mois ;
- Cowdry et al. (1983) rapportent une prévalence d'hypothyroïdie de 50 % chez 24 patients traités par carbonate de lithium pendant plus d'un an avec une lithémie > 0,6 $mmol.L^{-1}$;
- Bartalena et al. (1988) rapportent une prévalence d'hypothyroïdie subclinique de 32 % chez 22 patientes traitées par carbonate de lithium pendant plus de deux ans.

Les études utilisées par l'US EPA (2008) ne permettent pas de déterminer un LOAEL autre que la lithémie thérapeutique minimale (0,5 $mmol.L^{-1}$).

- **Données chez l'animal**

Chez l'animal, les experts de l'US EPA (2008) rapportent deux études considérées comme pivot pour proposer un LOAEL par voie orale :

- Dhawan et al. (1985) rapportent les effets d'une exposition par voie alimentaire chez le rat Wistar mâle à la dose équivalente de 0 et 20 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (1100 mg de carbonate de lithium.kg^{-1} de nourriture) pendant 120 jours (n = 10/groupe), permettant d'observer une lithémie allant de 0,44 à 0,65 mmol.L^{-1}. Les auteurs rapportent une diminution significative des concentrations circulantes de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) à un mois et à 4 mois de traitement ($p < 0,001$) permettant de déterminer un LOAEL de 20 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (sans détermination possible de NOAEL compte tenu du design de l'étude) ;
- Etling et al. (1987) rapportent une diminution des concentrations circulantes de T4 et T3 chez des rats exposés, pendant 5 semaines, dans leur eau de boisson à 600 mg de carbonate de lithium.L^{-1} (dose équivalente de 25,6 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), ce qui n'est pas décrit à une dose de 300 mg de carbonate de lithium.L^{-1} (dose équivalente de 12,8 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) permettant aux auteurs de proposer un LOAEL de 25,6 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (3,7 Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) et un NOAEL de 12,8 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (1,8 mmol Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pour les effets thyroïdiens.

4.5.2.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 30 études épidémiologiques ciblant la toxicité thyroïdienne du lithium ont été analysées dont 3 études d'exposition environnementale au lithium, 1 méta-analyse et 26 études liées à l'usage thérapeutique du lithium.

Ainsi, trois études portaient sur l'effet du lithium lors d'expositions environnementales. Tout d'abord, dans une étude transversale impliquant 202 femmes des Andes argentines, Broberg et al. ont rapporté que la concentration de lithium dans les urines était inversement associée à la T4 libre avant et après ajustement (sur des éléments élevés dans l'eau de la même région, l'âge, la parité, et l'IMC) et positivement associée à la TSH (Broberg et al. 2011). La concentration médiane urinaire dans cette étude était de 3910 µg.L^{-1}.

Par ailleurs, deux études longitudinales ont été menées par Harari, Bottai et al. dans une cohorte de femmes enceintes exposées au lithium *via* l'eau consommée (Harari, Bottai, et al. 2015). Les résultats montrent que cette exposition était associée à une altération de la fonction thyroïdienne (élévation de la TSH, diminution de la T3 totale et T3 libre, sans modification de la T4 totale et T4 libre). Cependant, dans ces études, l'évaluation des expositions se fonde exclusivement sur les concentrations de lithium mesurées dans l'eau potable à proximité du lieu de résidence, ne permettant qu'une évaluation approximative des expositions individuelles.

Enfin, l'étude de He et al. (2021) examine les concentrations urinaires d'éléments traces (contamination par voie alimentaire) dans une population chinoise en comparant 338 patients atteints de goitre thyroïdien à 338 patients indemnes de pathologies thyroïdiennes. Les auteurs montrent que l'augmentation de la concentration urinaire de lithium élément est inversement corrélée à l'observation d'un goitre (quartile 1 lithium urinaire ≤ 2,05 µg.g^{-1} créatinine vs quartile 4 lithium urinaire ≥ 2,86 µg.g^{-1} créatinine ; $p < 0,001$), qui n'est donc pas un effet néfaste.

Le Tableau 11 présente les résultats des études épidémiologiques de la toxicité thyroïdienne liée à l'utilisation thérapeutique du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 11 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes thyroïdiennes associées au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie ; traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) ($mmol.L^{-1}$)	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
Fagiolini et al. (2006) (USA)	Cohorte rétrospective	135 (PMD)	8 (PMD)	Thérapeutique	Association positive entre durée d'exposition au Li et développement d'une anomalie du bilan thyroïdien de type hypothyroïdie (p = 0,004)	LT	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes
Bauer et al. (2007) (Allemagne)	Cas-Témoins	96 (PMD, Dépression sévère, schizophrénie)	96 (contrôles sains non traités)	Thérapeutique	Association positive du traitement par Li à l'existence d'un goitre (p < 0,001), une élévation de la concentration de TSH (p < 0,01), et une diminution de la concentration de T4 totale (p < 0,05)	0,6	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes
Bocchetta et al. (2007) (Italie)	Cohorte prospective	45 (PMD)	/	Thérapeutique	Association positive entre durée d'exposition au Li et développement d'une anomalie du bilan thyroïdien de type hypothyroïdie ou hyperthyroïdie, en particulier si anticorps antithyroïdiens présents	0,5	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes
Gau et al. (2010) (Taïwan)	Cas-Témoins	557 (PMD avec hypothyroïdie ; 401 Li ; 271 valproate ; 244 carbamazépine)	2228 (PMD sans hypothyroïdie ; 1448 Li ; 922 valproate ; 730 carbamazépine)	Thérapeutique	Association positive entre exposition à un traitement stabilisateur de l'humeur et survenue d'une hypothyroïdie, avec relation dose-réponse entre le nombre de traitements et le risque d'hypothyroïdie	LT	Ajustements sur les co-variables associées à l'hypothyroïdie et à l'utilisation de stabilisateurs de l'humeur
Ozsoy et al. (2010) (Turquie)	Cohorte prospective	27 (PMD)	12 (contrôles sains non traités)	0,80 ± 0,08	Association positive entre durée d'exposition au Li et développement d'une anomalie du bilan thyroïdien de type hypothyroïdie et la présence d'un goitre thyroïdien	0,8	Ajustements sur l'âge, le sexe et l'IMC
van Melick et al. (2010) (Pays-Bas)	Cas-témoins	79 (PMD ; > 65 a)	85 (PMD ; > 65 a ; non traités par lithium)	0,64 ± 0,18	Association positive entre traitement au Li et survenue d'hypothyroïdie plus importante chez les femmes	0,64	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes Étude descriptive
Albert et al. (2013) (Italie)	Cas-témoins	58 (PMD)	54 (PMD non traités)	0,5-1,2	Association positive entre traitement au Li et survenue d'une hypothyroïdie clinique (p = 0,017) et biologique (p = 0,023)	0,5	Absence d'ajustements
Aprahamian et al. (2014) (Brésil)	Essai contrôlé randomisé contre placebo	32 (> 65 a)	27 (> 65 a)	0,25-0,5	Association positive non significative du traitement par Li à une élévation de la concentration de TSH (p = 0,34)	/	Essai randomisé contre placebo chez patient sans trouble psychiatrique, à doses infra-thérapeutiques Nombreux perdus de vue. Pas d'ajustements sur les co-médications dans l'analyse.

Cantürk et al. (2014) (Turquie)	Cohorte prospective	23 (PMD)	25 (contrôles sains non traités)	Thérapeutique	Association positive du traitement par Li à l'existence d'un goitre ($p < 0,001$) et à une élévation de la concentration de TSH ($p = 0,01$)	0,6	Absence d'ajustements
Kraszewska et al. (2015) (Pologne)	Cohorte rétrospective	66 (PMD)	/	0,65 ± 0,14	Association positive entre traitement au Li et survenue d'hypothyroïdie chez les femmes uniquement	0,65	Méthode statistique non adaptée
Tsui (2015) (Chine)	Cas-témoins	93 (Li ; TSH augmentée) 169 (Li ; TSH normale)	/	Thérapeutique	Les lithémies des patients ayant une TSH augmentée étaient significativement augmentées ($p = 0,001$) : 0,54 ± 0,21 $mmol.L^{-1}$ vs 0,63 ± 0,21 $mmol.L^{-1}$	/	Pas d'effet néfaste identifié
Shine et al. (2015) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	2271	248783	0,6	Association positive entre traitement au Li et survenue d'hypothyroïdie ($p < 0,0001$) mais pas d'hyperthyroïdie ($p = 0,1010$)	0,6	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes
Alam et al. (2016) (Inde)	Cas-témoins	30 (PMD)	30 (PMD traités par valproate, carbamazépine, divalproex, oxcarbazépine, lamotrigine)	Thérapeutique	Association positive entre traitement au Li et augmentation du taux de T3 libre ($p = 0,029$) et survenue d'un goitre thyroïdien ($p = 0,0001$)	0,5	Méthode statistique non adaptée
Hayes et al. (2016) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	2148 (PMD)	1477 (PMD, olanzapine) 1376 (PMD, quétiapine) 1670 (PMD, valproate)	Thérapeutique	La survenue d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie est significativement réduite lorsque le traitement n'est pas du Li	LT	Li utilisé comme référence
Lambert et al. (2016) (USA)	Cohorte rétrospective	3629 (PMD)	20 945 (PMD/ autre antipsychotique)	Thérapeutique	Hypothyroïdie clinique survenue chez 7,5 % des 24 574 patients (n = 1850), mais chez 10,7 % des patients traités par Li_2CO_3. Les estimations de l'incidence cumulée d'hypothyroïdie sur quatre ans pour le Li variaient de 1,06 fois plus élevée que pour la quétiapine à 1,39 fois plus élevée que pour l'oxcarbazépine	LT	Ajustements sur les traitements, le sexe, l'hypothyroïdie, les prétraitements, le classement des tests thyroïdiens
Bocchetta et al. (2017) (Italie)	Cohorte prospective	79 (PMD ; < 65 a) 31 (PMD ; > 65 a)	/	0,55	Taux d'incidence de l'hypothyroïdie de 35 % Taux d'incidence de l'hyperthyroïdie de 4 %	/	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes Pas d'effet néfaste identifié
Dineen et al. (2017) (Irlande)	Cohorte rétrospective	580	/	0,82	Association dose-réponse entre lithémie et la survenue d'une hypothyroïdie ($p = 0,0124$)	/	Comparaison uniquement des patients avec une lithémie dans l'intervalle thérapeutique et les

							patients avec une lithémie toxique
Kuman-Tunçel et al. (2017) (Turquie)	Cas-témoins	84 (PMD)	65 (contrôles sains non traités)	0,7 ± 0,1	Association positive entre traitement au Li et augmentation du taux de TSH (p = 0,003) et survenue d'un goitre thyroïdien (p < 0,0001)	0,7	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes
Kuman-Tunçel et al. (2019) (Turquie)	Cas-témoins	87 (PMD)	65 (contrôles sains non traités)	0,7 ± 0,1	Association positive entre traitement au Li et augmentation du taux de TSH (p = 0,002)	0,7	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes
Lieber et al. (2020) (Suède)	Cohorte rétrospective	90 (PMD, traités par lévothyroxine)	/	Thérapeutique	Réversibilité de l'hypothyroïdie (arrêt de la lévothyroxine) après arrêt du Li dans 41 % des cas	/	Étude descriptive
Lieber et al. (2021) (Suède)	Cohorte rétrospective	291 (PMD, schizophrénie)	/	Thérapeutique	Association positive entre traitement au Li et survenue d'hypothyroïdie	LT	Ajustements sur l'âge et le sexe
Günes et al. (2022) (Turquie)	Cohorte rétrospective	143 (PMD)	/	0,92 ± 0,22	Association positive entre la durée du traitement au Li et survenue d'une élévation de la TSH	0,92	Population d'adolescents (9-18 ans) Absence d'ajustements
Joseph et al. (2023) (USA)	Cohorte rétrospective	136 (PMD)	/	0,69 ± 0,28	Association positive entre traitement au Li et survenue d'hypothyroïdie	/	Absence de groupe contrôle
Lieber et al. (2023) (Suède)	Cohorte rétrospective	1562 (PMD, Schizophrénie)	/	Thérapeutique	Taux d'incidence de l'hyperthyroïdie de 0,88 pour 1000 personnes-années	/	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes Pas d'effet néfaste identifiable
Almadani et al. (2024) (Arabie Saoudite)	Cohorte rétrospective	117 (PMD)	/	0,59 ± 0,17	Association positive entre durée du traitement au Li et survenue d'une anomalie du bilan thyroïdien à type d'hypothyroïdie	0,59	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes
Wiuff et al. (2024) (Danemark)	Cohorte rétrospective	1646 (PMD)	5013 (PMD sans lithium)	Thérapeutique	Association positive entre traitement au Li et diminution du taux de TSH	LT	Ajustements sur l'âge à la date d'inclusion, sexe et année civile de la date d'inclusion, nombre d'hospitalisations psychiatriques, comorbidités (maladie rénale aiguë, diabète, maladies cardiovasculaires, hypertension)

ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; Li : lithium ; Li_2CO_3 : carbonate de lithium ; LT : lithémie thérapeutique ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; Sains : témoins sans pathologie ; TSH : thyréostimuline ; T3 : triiodothyronine ; T4 : thyroxine ; ∅ : pas de traitement

Une seule méta-analyse des études épidémiologiques ciblées sur la toxicité thyroïdienne du lithium à dose thérapeutique a été identifiée postérieurement au rapport de l'US EPA (McKnight et al. 2012), incluant 7 études antérieures à 2006 et une étude cas-témoins postérieure à ce rapport (Van Melick et al. 2010) inclus dans le tableau précédent. Cette méta-analyse montre que le traitement par le lithium est associé à une augmentation du risque d'hypothyroïdie clinique ou subclinique avec un odds ratio (OR) de 5,78 ($IC_{95\%}$ = 2,00 - 16,67 ; p = 0,001).

Les 26 autres études ciblées sur les effets indésirables thyroïdiens du lithium chez des patients traités identifient essentiellement la survenue d'un goitre et/ou d'une hypothyroïdie clinique (définie par la présence de symptômes et/ou la nécessité de recourir à un traitement par lévothyroxine de manière transitoire ou définitive) ou subclinique (définie par l'élévation de la TSH au-delà des valeurs normales de laboratoire). Dans tous les cas, les effets observés l'ont été chez des patients recevant des doses thérapeutiques de lithium et dont la lithémie était dans la fourchette thérapeutique. Certaines des publications informent sur les doses thérapeutiques utilisées et/ou les lithémies observées dans l'étude, d'autres seulement qu'elles étaient thérapeutiques. Comme évoqué précédemment pour les effets rénaux du lithium, le GT a considéré que dans les études postérieures à 2010, lorsqu'elles ne sont pas précisées dans les publications, les doses et lithémies thérapeutiques moyennes se situent généralement dans les fourchettes suivantes : 0,5-0,8 $mmol.L^{-1}$ correspondant à des prises de 10 à 20 $mmol.j^{-1}$ de lithium, soit 370 à 740 $mg.j^{-1}$ de carbonate de lithium (5,3 à 10,6 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ pour un individu de 70 kg) (HAS 2006).

Les effets néfastes thyroïdiens identifiés par les études épidémiologiques publiées après le rapport de l'US EPA (2008) sont :

- une **augmentation du volume thyroïdien en échographie (goitre)** : cinq des études décrites dans le Tableau 11, rapportent ce type d'effet (Bauer et al. 2007; Ozsoy et al. 2010; Cantürk et al. 2014; Alam, Sinha, et Nizamie 2016; Kuman Tunçel et al. 2017). Les lithémies thérapeutiques moyennes associées à cet effet ne sont précisées que dans 2 publications (Ozsoy et al. 2010; Kuman Tunçel et al. 2017) et sont respectivement de 0,8 et 0,7 $mmol.L^{-1}$. Les 3 autres publications rapportent des fourchettes de lithémie considérées comme thérapeutiques entre 0,6 et 1,2 $mmol.L^{-1}$ (Bauer et al. 2007; Cantürk et al. 2014) ou entre 0,5 et 1,2 $mmol.L^{-1}$ (Alam, Sinha, et Nizamie 2016) ;
- une **augmentation de la fréquence des hypothyroïdies cliniques ou subcliniques,** définie comme une élévation de la TSH au-delà des valeurs normales du laboratoire, rapportée dans 22 publications (Fagiolini et al. 2006; Bauer et al. 2007; Bocchetta et al. 2007; Gau et al. 2010; Ozsoy et al. 2010; Van Melick et al. 2010; Albert et al. 2013; Cantürk et al. 2014; Kraszewska et al. 2015; Tsui 2015; Shine et al. 2015; Hayes et al. 2016; Lambert et al. 2016; Bocchetta et al. 2017; Dineen et al. 2017; Kuman Tunçel et al. 2017; Kuman Tunçel et al. 2019; Lieber et al. 2020; 2021; Güneş et al. 2022; Joseph et al. 2023; Almadani et al. 2024). Les lithémies thérapeutiques moyennes associées à cet effet ne sont précisées que dans 12 publications (Ozsoy et al. 2010 ; van Melick et al. 2010 ; Cantürk et al. 2014 ; Kraszewska et al. 2015 ; Tsui et al. 2015 ; Shine et al. 2015 ; Bocchetta et al. 2017 ; Dineen et al. 2017 ; Kuman Turçel et al. 2017 ; Kuman Turçel et al. 2019 ; Günes et al. 2022 ; Almadani et al. 2024) et sont toutes comprises entre 0,5 et 0,92 $mmol.L^{-1}$. Quatre autres publications rapportent des fourchettes de lithémie considérées comme thérapeutiques entre 0,6 et 1,2 $mmol.L^{-1}$ (Bauer et al. 2007; Cantürk et al. 2014), entre 0,5 et 1,0 $mmol.L^{-1}$ (Bocchetta et al. 2007) ou entre 0,5 et 1,2 $mmol.L^{-1}$ (Albert et al. 2013) ;

- une **augmentation de la fréquence des hyperthyroïdies cliniques ou biologiques,** rapportée dans 3 publications (Hayes et al. 2016 ; Lieber et al. 2023 ; Wiuff et al. 2024). Aucune de ces publications ne précise les doses et/ou lithémies thérapeutiques moyennes associées à cet effet.

- **Données chez l'animal**

Aucune étude chez l'animal, à dose équivalente humaine inférieure à la dose thérapeutique, et publiée après 2006, n'a été identifiée.

4.5.2.3 Conclusion

Seuls des effets néfastes liés à une utilisation thérapeutique chez l'Homme ont été identifiés, en l'absence de données chez l'animal à dose équivalente humaine inférieure à la dose thérapeutique. L'ensemble des études rapportent des lithémies ≥ 0,5 mmol.L^{-1}.

Le LOAEL pour l'apparition d'une hypothyroïdie clinique ou subclinique est de 0,55 mmol.L^{-1} dans cette revue. Les lithémies moyennes associées à l'apparition d'un goitre thyroïdien sont voisines, mais un peu plus élevées.

4.5.3 Atteintes cardio-vasculaires

4.5.3.1 Evaluation de la toxicité cardio-vasculaire du lithium par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Des effets indésirables sur le rythme et la conduction cardiaques (bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, la bradycardie sinusale et rythme d'échappement jonctionnel) ont été signalés chez des patients traités par le lithium (Moore 1995 cité dans US EPA 2008). Roose et al. (1979 cité dans US EPA 2008) ont notamment signalé un dysfonctionnement sinusal chez plusieurs patients traités par au moins 8,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$de lithium pendant 10 ans.

- **Données chez l'animal**

Aucune donnée chez l'animal n'a été recensé par l'US EPA (2008).

4.5.3.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 16 études épidémiologiques ciblant la toxicité cardio-vasculaire du lithium ont été analysées dont 6 études ciblées sur l'exposition environnementale au lithium et 10 études des effets associés à l'usage thérapeutique du lithium. Aucune méta-analyse n'a été identifiée.

Les études en lien avec des expositions environnementales au lithium s'intéressent à diverses atteintes cardiovasculaires.

Tout d'abord, une étude réalisée auprès de 1303 adultes inscrits dans la cohorte de Wanjiang a évalué l'association entre la concentration urinaire de lithium (entre autres éléments), mesurée dans les premières urines du matin à l'inclusion dans l'étude, et le risque d'hypertension artérielle (Zhong et al. 2021). Un risque accru d'hypertension artérielle était associé à l'augmentation de la concentration urinaire de lithium. L'exposition était traitée en quartiles : Q3 vs Q1, OR = 1,45 ($IC_{95\%}$ = 1,01-2,06) tandis que les comparaisons Q2 vs Q1 et Q4 vs Q1 étaient non significatives (Q2 vs Q1 : OR = 1,28 ; $IC_{95\%}$ = 0,90-1,84 ; Q4 vs Q1 : OR = 1,35 ; $IC_{95\%}$ = 0,94-1,93 ; p de tendance = 0,08

et p-FDR=0,66). Cependant, cette association n'a pas été testée en continu et les auteurs ont davantage concentré leurs analyses sur d'autres métaux.

Dans une étude transversale menée auprès de 928 adultes, Enderle et al. ont exploré les prédicteurs potentiels des concentrations plasmatiques de lithium (Enderle et al. 2020). Ils ont identifié cinq paramètres associés au niveaux plasmatiques de lithium, dont la pression artérielle diastolique qui était inversement associée au lithium : la concentration plasmatique de lithium a diminué de 0,0016 $\mu g.L^{-1}$ par incrément de 1 mmHg de la pression artérielle diastolique. Le caractère transversal de l'étude ne permet pas d'établir une inférence causale de l'association observée.

Quatre études cas-témoins ont rapporté une lithémie plus élevée chez des patients porteurs de maladies cardiovasculaires que chez les témoins (Skalny et al. 2017; Ilyas et Shah 2017; Shiri et al. 2023; Zhao et al. 2024) :

- dans une petite étude cas-témoins (n = 21 cas et 21 témoins), Skalny et al. (2017) ont observé une lithémie significativement plus élevée chez des hommes ayant subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (médiane = 2,1 $\mu g.L^{-1}$) que chez les témoins (médiane = 1,6 $\mu g.L^{-1}$). Bien que les cas et les témoins aient été appariés en fonction de l'âge et de l'IMC au moment de l'inscription, aucun autre facteur de confusion potentiel n'a été pris en compte dans cette étude ;
- dans une autre petite étude cas-témoins (n = 70 cas de cardiopathie valvulaire et n = 66 témoins), Ilyas et Shah (2017) ont observé une concentration de lithium dans le sang total significativement plus élevée chez les cas (médiane = 0,325 $\mu g.g^{-1}$ de poids humide) que chez les témoins (médiane = 0,281 $\mu g.g^{-1}$ de poids humide), mais n'ont pas tenu compte des facteurs de confusion potentiels ;
- l'étude de Shiri et al. (2023) a examiné quant à elle les concentrations sériques d'éléments traces dans une population iranienne en comparant 182 patients ayant eu un infarctus du myocarde à 83 patients indemnes de pathologies cardiaques. Les auteurs montrent que les concentrations sériques de lithium sont significativement plus élevées dans le groupe témoin (lithémie moyenne = 210 $\mu g.L^{-1}$ = 30 $\mu mol.L^{-1}$) que dans les groupes ayant subi un infarctus du myocarde avec obstruction des artères coronaires (OAB) < 50 % ou > 50% (OAB < 50 % : lithémie moyenne = 160 $\mu g.L^{-1}$ = 23 $\mu mol.L^{-1}$; $p < 0,05$ par rapport au groupe témoin ; OAB > 50 % : lithémie moyenne = 130 $\mu g.L^{-1}$ = 18,5 $\mu mol.L^{-1}$; $p < 0,001$ par rapport au groupe témoin). Ainsi, les concentrations sériques de lithium étaient négativement associées au risque d'infarctus du myocarde ($\beta_{ajusté}$ = -0,007 ; OR = 0,994 ; $IC_{95\%}$ = 0,99 - 0,997 ; $p < 0,001$). Cette étude ne met pas en évidence d'effet néfaste du lithium ;
- Enfin, l'étude de Zhao et al. compare 110 sujets en bonne santé à 201 patients atteints de maladie coronarienne (Zhao et al. 2024). A nouveau, les concentrations plasmatiques de lithium chez les patients (médiane = 14,6 $\mu g.L^{-1}$; étendue = 9,15 - 21,23 $\mu g.L^{-1}$) étaient plus élevées que chez les sujets sains (médiane = 4,68 $\mu g.L^{-1}$; étendue = 3,46 - 4,68 $\mu g.L^{-1}$; $p < 0,001$). Après ajustement sur l'âge, le sexe, le diabète, l'hypertension et l'hyperlipidémie, le risque de maladie coronarienne était significativement augmenté (OR = 1,359 ; $IC_{95\%}$ = 1,110 - 1,665 ; p = 0,003). Cependant, aucun ajustement n'a été fait pour prendre en compte les 20 autres éléments mesurés simultanément dans le plasma.

Le Tableau 12 présente les résultats des études épidémiologiques de la toxicité cardio-vasculaire liée à l'utilisation thérapeutique du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 12 : Synthèse des données épidémiologiques sur les troubles cardio-vasculaires associés au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie/ traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) ($mmol.L^{-1}$)	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
Dashti-Khavidaki et al. (2006) (Iran)	Cas-témoins	24 (PMD/ Li monothérapie) 32 (PMD/ Li+ halopéridol ou lithium+ thioridazine)	/	0,5 ± 0,17 (cas), 0,44 ± 0,20 (témoins)	4/24 patients en monothérapie présentaient QTc ≥ 450 ms (hommes) / ≥ 470 ms (femmes) Aucune association significative entre les concentrations sériques de Li (monothérapie) et l'allongement de l'intervalle QTc ou la kaliémie. Aucune association entre la longueur de l'intervalle QTc et les doses quotidiennes de Li (p = 0,81)	/	Absence d'ajustement. Pas d'effet néfaste identifié
van Noord et al. (2009) (Pays-Bas)	Cohorte prospective	18 (a ≥ 55 ans)	8204 (a ≥ 55 ans/ autre psychotrope ou antidépresseur)	Thérapeutique	Allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités par le Li (10,1 ms ; $IC_{95\%}$ = 0,7-19,4 ms ; p < 0,05) par rapport aux non utilisateurs ↗ intervalle QTc entre les ECG avant initiation et post-initiation chez les patients traités par le Li (n = 8) (18,6 ms ; $IC_{95\ \%}$ = 4,8-32,4 ms, p < 0,05)	LT	Ajustements sur l'âge, le sexe, les comorbidités (diabète sucré, hypertension, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) et l'utilisation de médicaments allongeant l'intervalle QTc de classe 1
Lan et al. (2015) (Taiwan)	Cohorte rétrospective	635 (PMD)	1250 (PMD/sans précision)	Thérapeutique	Survenue d'un AVC chez 2,8 % des patients traités par le lithium et 5,4 % des patients non traités par le Li L'utilisation du Li est associée à un risque significativement réduit d'AVC (HR = 0,39 ; $IC_{95\%}$ = 0,22-0,68 ; p = 0,0010)	/	Pas d'effet néfaste identifié
Prosser et Fieve (2016) (USA)	Cohorte rétrospective	577 (PMD)	451 (PMD/sans précision)	Thérapeutique	Moins de cas d'infarctus du myocarde chez les patients traités par le Li (n = 7/577) que chez les témoins (n = 18/451) (β = 0,308 ; $IC_{95\%}$ = 0,121–0,784) Pas de différence entre le nombre de cas d'AVC chez les patients traités par le lithium (n = 6/577) que chez les témoins (n = 8/451) (β = 0,679 ; $IC_{95\%}$ = 0,227-2,036)	/	Pas d'effet néfaste identifié
Acciavatti et al. (2017) Italie	Etude transversale	69 (trouble psychiatrique)	990 (trouble psychiatrique/autre psychotrope) 134 (sains/Ø)	Thérapeutique	Le traitement par Li était associé à : - allongement du QTc (β = 0,26 ; $IC_{95\%}$ = 0,05-0,48 ; p = 0,017), - un QTc limite* (OR = 2,01 ; $IC_{95\%}$ = 1,06-3,8 ; p = 0,032), - un allongement du TpTe (OR = 5,07 ; $IC_{95\%}$ = 1,57–16,4 ; p = 0,007, - un TpTe limite* (OR = 2,12 ; $IC_{95\%}$ = 1,12–4 ; p = 0,02),	LT	Absence d'ajustement La nature transversale de l'étude rend ininterprétable les résultats en termes de causalité

					- une QTd limite* (OR = 1,95 ; $IC_{95\%}$ = 1,02–3,75 ; p = 0,045) * *les auteurs ont déterminé les valeurs prolongées de TpTe et QTd en utilisant le groupe témoin, les **valeurs limites** étaient considérées comme des valeurs supérieures à un écart-type ; des valeurs anormales ont été considérées comme des valeurs supérieures à deux écarts-types.*		
Chen et al. (2019) (Taiwan)	Cohorte rétrospective	62 (PMD)	19 371 (PMD/autre psychotrope)	Thérapeutique	Les stabilisateurs de l'humeur en tant que groupe étaient significativement associés à un risque d'AVC ($RR_{ajusté}$ = 1,26 ; $IC_{95\%}$ = 1,01-1,58 ; p = 0,041) Le Li n'a pas augmenté significativement le risque d'AVC ($RR_{ajusté}$ = 0,96 ; $IC_{95\%}$ = 0,72-1,28 ; p = 0,788)	/	Pas d'effet néfaste identifié
Chen et al. (2020) (Taiwan)	Cohorte rétrospective	25 (trouble psychiatrique / monothérapie) 14 (trouble psychiatrique / lithium + autre psychotrope)	/	0,653 ± 0,247 (tout patient confondu), 0,740 ± 0,317 (monothérapie)	Après instauration du traitement par le Li, - ↗ intervalle PR : 19 patients (48,7 %) - ↗ durée du complexe QRS et de l'intervalle QTc : 24 patients (61,5 %) - ↗ intervalle JTc : 23 patients (59,0 %) Mais l'ensemble de ces élévations sont restées non significatives et les paramètres mesurés étaient dans les intervalles normaux.	/	Pas d'effet néfaste identifié
Christensen et al. (2021) (Danemark)	Cas-témoins	553 (PMD)	1117 (PMD/ø ou autre antipsychotrope ou anticonvulsivant)	Thérapeutique	Moins de cas d'arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital parmi les patients exposés au Li (24,3 %) que chez les témoins (34,9 %, p < 0,001) Absence d'association entre le risque d'arrêt cardiaque hors de l'hôpital par rapport à l'absence de traitement ($HR_{ajusté}$ = 0,71, $IC_{95\%}$ = 0,46–1,10), à l'usage d'un autre antipsychotrope ($HR_{ajusté}$ = 1,29, $IC_{95\%}$ = 0,62-2,69) ou d'un anticonvulsivant ($HR_{ajusté}$ = 0,70, $IC_{95\%}$ = 0,42-1,17)	/	Pas d'effet néfaste identifié
Okayasu et al. (2021) (Japon)	Cohorte rétrospective	Etude n°1 54 (schizophrènes)	20 (schizophrènes / carbamazépine) 81 (schizophrènes / valproate)	Thérapeutique	Association positive entre traitement par le Li et ↗ QTd (1,2 ms ; $IC_{95\%}$ = 0,19-2,22 ; p < 0,05), Tp-e (1,52 ms ; $IC_{95\%}$ = 0,56-2,49 ; p < 0,001) et ↘ ratios Tp-e/QT (0,25 ms ; $IC_{95\%}$ = 0,045-0,45 ; p < 0,05), Tp-e/QTc (0,32 ; $IC_{95\%}$ = 0,13-0,51)	LT	Ajustements sur l'âge, le sexe, et les doses individuelles d'antipsychotiques mais pas d'ajustements sur les autres co-médications (antiparkinsoniens, benzodiazépines ou stabilisateur de l'humeur)
		Etude n° 2 : 235 (schizophrènes)	235 (sains/ø)		De manière générale, les patients schizophrènes sous traitement présentaient des QTc, QTd, ratio QTd, Tp-e, Tp-e/QT et Tp-e/QTc significativement augmentés par rapport aux témoins sans pathologie		

Ponzer et al. (2023) (Finlande)	Cohorte rétrospective	8762 (trouble de l'humeur ou psychotique)	8769 (trouble de l'humeur ou psychotique/Ø ou autre antipsychotique) 96 507 (témoins de la population générale/ sans précision)	Thérapeutique	Risques plus faibles d'angor (HR = 0,61 ; $IC_{99\%}$ = 0,51-0,73), de pathologies ischémiques (HR = 0,71 ; $IC_{99\%}$ = 0,61-0,82), d'infarctus cérébral chez les patients traités par le lithium (HR = 0,84 ; $IC_{99\%}$ = 0,70-0,99) par rapport aux patients non traités par le Li. Risques plus faibles d'angor (HR = 0,83 ; $IC_{99\%}$ = 0,72-0,94) et d'infarctus cérébral (HR = 1,37, $IC_{99\%}$ = 1,21-1,56) chez les patients présentant un trouble bipolaire (avec ou sans traitement) que dans la population générale. Risques plus élevés d'embolie pulmonaire, phlébites (HR = 1,68 ; $IC_{99\%}$ =1,31-2,17) et thrombophlébites (HR = 1,26 ; $IC_{99\%}$ =1,01-1,57) chez les patients traités par le Li par rapport aux patients non traités par le Li. Risques plus élevés d'embolie pulmonaire, phlébites (HR = 2,86 ; $IC_{99\%}$ = 2,42-3,37) et thrombophlébites (HR = 1,93 ; $IC_{99\%}$ = 1,66-2,25) chez les patients présentant un trouble bipolaire (avec ou sans traitement) que dans la population générale	LT	Ajustements sur l'âge, le sexe, la municipalité, les facteurs de risque cardiovasculaires (hypercholestérolémie, hypertension, diabète de type 2), l'atteinte rénale, la dispensation de médicaments antipsychotiques autres que le lithium

a : âge (en années) ; AVC : accident vasculaire cérébral ; ET : écart-type ; ECG : électrocardiogramme ; HR : *hazard ratio* ; IC_{95}% : intervalle de confiance à 95 % ; JTc : intervalle JT corrigé ; Li : lithium ; LT : lithémie thérapeutique; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; ms : millisecondes ; OR : odds ratio ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; QT : intervalle QT ; QTc : intervalle QT corrigé ; QTd : dispersion de l'intervalle QT ; Tp-e : Intervalle de pic à la fin de l'onde T ; TpTe : *Tpeak to Tend* ; RR : risque relatif ; Sains : témoins sans pathologie ; Ø : pas de traitement

Aucune méta-analyse n'a été identifiée concernant les toxicités cardio-vasculaires associées à l'utilisation thérapeutique du lithium.

Parmi les dix études postérieures à 2006, ciblées sur les effets indésirables cardio-cérébro vasculaires du lithium chez des patients traités, 6 n'identifient pas d'effet spécifique induit par le traitement par le lithium (Dashti-Khavidaki et al. 2006; Lan et al. 2015; Prosser et Fieve 2016; Chen et al. 2019; 2020; Christensen et al. 2021).

Trois études, une étude de cohorte prospective (van Noord et al. 2009) et deux de cohorte rétrospective (Acciavatti et al. 2017; Okayasu et al. 2021), mettent, quant à elles, en évidence des **allongements d'intervalles spécifiques sur l'électrocardiogramme** (ECG) **(QTc, Tp-e), ainsi qu'une augmentation de paramètres spécifiques (QTd et du ratio QTd)**. Ainsi, un **allongement de l'intervalle QTc** chez les patients traités par le lithium par rapport aux patients non utilisateurs a été observé dans les trois études. Les variabilités intra- et interindividuelles du QTc sont importantes et une augmentation de faible amplitude n'est pas associée à un risque sanitaire qui n'apparait qu'au-delà d'un certain seuil. Les auteurs précisent, dans deux de ces études, que les valeurs de QTc cliniquement délétères sont supérieures à 450 millisecondes pour les hommes et à 470 millisecondes pour les femmes (van Noord et al. 2009 ; Acciavatti et al. 2017). Cependant, les valeurs brutes dans chacun des groupes ne sont pas disponibles ; seules des comparaisons intergroupes sont présentées. L'étude néerlandaise de cohorte prospective démontre également une augmentation significative de cet intervalle entre les ECG avant initiation et post-initiation (van Noord et al. 2009). De plus, les deux études rétrospectives mettent en évidence l'allongement d'autres paramètres de l'ECG (Tp-e, TpTe, QTd) chez des patients atteints de troubles psychiatriques et traités par le lithium par rapport à des patients atteints de troubles psychiatriques et traités par d'autres antipsychotiques (Acciavatti et al. 2017; Okayasu et al. 2021). A noter, de manière générale, les patients schizophrènes sous traitement présentaient des QTc, QTd, QTDR, Tp-e, Tp-e/QT et Tp-e/QTc significativement augmentés par rapport aux témoins sans pathologie (Okayasu et al. 2021). En outre, dans cette dernière étude, aucun ajustement sur les autres co-médications (antiparkinsoniens, benzodiazépines ou stabilisateur de l'humeur) n'a été réalisé.

Ces trois études n'ont toutefois pas précisé les doses thérapeutiques utilisées et/ou les lithémies observées. Comme précédemment pour les études postérieures à 2010 et en l'absence de précision, les doses et lithémies thérapeutiques moyennes ont été considérées comme étant dans les fourchettes suivantes : 0,5 - 0,8 $mmol.L^{-1}$ correspondant à des prises de 10 à 20 $mmol.j^{-1}$ de lithium, soit 370 à 740 $mg.j^{-1}$ de carbonate de lithium (5,3 à 10,6 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ pour un individu de 70 kg) (HAS 2006).

A l'inverse, deux études ne mettent pas en évidence d'effet significatif du lithium sur l'allongement du QTc (Dashti-Khavidaki et al. 2006; Chen et al. 2020), ainsi que des intervalles QRS, PR, JTc (Chen et al. 2020). Cependant, des limites méthodologiques peuvent être soulignées avec un faible nombre de patients dans la cohorte rétrospective (25 en monothérapie, 14 traités par le lithium en association ; Chen et al. 2020) ou l'absence d'ajustement dans les analyses statistiques (Dashti-Khavidaki et al. 2006).

Enfin, une étude isolée met quant à elle en évidence une augmentation du risque de survenue d'embolie pulmonaire, ainsi que de phlébites et thrombophlébites chez les 8 762 patients traités par le lithium ($HR_{embolie}$ = 1,68 ; $IC_{99\%}$ = 1,31-2,17 ; $HR_{phlébites\ et\ thrombophlébites}$ = 1,26 ; $IC_{99\%}$ = 1,01 - 1,57) par rapport aux 8769 patients non traités par le lithium considérés dans cette étude rétrospective (Ponzer et al. 2023). Cependant, cette étude montre également une augmentation de ce risque chez les patients présentant un trouble bipolaire (avec ou sans traitement) comparés aux 96 507 témoins

de la population générale (respectivement HR = 2,86 ; $IC_{99\%}$ = 2,42 - 3,37 ; HR = 1,93 ; $IC_{99\%}$ = 1,66 - 2,25) et ne précise pas non plus les doses thérapeutiques utilisées et/ou les lithémies observées.

Concernant les autres effets néfastes cardio-vasculaires évalués dans les études postérieures au rapport de l'US EPA de 2008, aucune des 5 études identifiées ne met en évidence une augmentation des risques suivants :

- **accident vasculaire cérébral** (AVC) (Lan et al. 2015; Prosser et Fieve 2016; Chen et al. 2019; Ponzer et al. 2023) ;
- **infarctus du myocarde** (Prosser et Fieve 2016) ;
- **angor et pathologies ischémique**s (Ponzer et al. 2023) ;
- **arrêt cardiaque** (Christensen et al. 2021).

- **Données chez l'animal**

Deux études mécanistiques chez le rat Wistar mâle (130-160 g ; n = 6/groupe) visent à évaluer dans les homogénats cardiaques, l'état antioxydant total, les activités de la catalase (CAT), de la superoxyde dismutase (SOD) et de la glutathion peroxydase (GPx), ainsi que les concentrations d'acide ascorbique, de glutathion réduit (GSH) et de malonyldialdéhyde (MDA), respectivement après 3 et 6 semaines de traitement par sonde gastrique avec du carbonate de lithium à 2,7 mg.kg $pc.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 0,57 mg $Li_2CO_3.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0077 mmol $Li_2CO_3.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0154 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Ainsi, après 3 semaines de traitement, les animaux traités par le lithium présentaient une diminution de l'activité de GPx ($p < 0,001$) et augmentation de celle de la CAT ($p < 0,05$) aboutissant à une augmentation du rapport CAT/SOD ($p < 0,05$) (Musik et al. 2015). Après 6 semaines, seul le MDA était significativement augmenté ($p = 0,041$) (Kielczykowska et al. 2015). Cependant, ces études, visant à expliquer les mécanismes des troubles de la repolarisation induite par le lithium, ne mettent en évidence que des effets très peu spécifiques, sans dose-réponse associée. Par suite, ces études ne permettent pas d'identifier d'effet néfaste.

4.5.3.3 Conclusion

Seuls des effets néfastes chez l'Homme ont été mis en évidence.

Les résultats des études à dose thérapeutique portant sur les modifications observées sur l'électrocardiogramme sont contradictoires. Cependant, plusieurs études bien conduites (van Noord et al. 2009; Okayasu et al. 2021; Acciavatti et al. 2017) permettent l'identification d'un LOAEL de 0,5 $mmol.L^{-1}$ pour l'allongement du QTc. Cependant, la signification clinique de cet effet de faible amplitude est incertaine.

Le LOAEL pour l'augmentation du risque de survenue d'embolies pulmonaires, phlébites et thrombophlébites dans la seule étude disponible sur cet effet est également de 0,5 $mmol.L^{-1}$.

4.5.4 Maladies du système nerveux central

4.5.4.1 Evaluation de la toxicité neurologique induite du lithium par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Selon le document temporaire sur le lithium publié par l'US EPA (2008), des effets neurologiques incluant notamment des tremblements sont communément rapportés chez les enfants ou adultes traités par le lithium .

L'effet de la thérapie par le lithium sur la mémoire à court et à long termes a été évalué chez des volontaires en bonne santé exposés à du lithium par voie orale, quotidiennement, pendant 3 semaines (Stip et al. 2000 cité dans US EPA 2008). Des groupes de 15 hommes et femmes en bonne santé ont été randomisés dans les groupes de traitement placebo ou lithium. Les sujets du groupe lithium ont reçu du lithium deux fois par jour à des doses allant de 1050 à 1950 mg.j^{-1} (197 à 366 mg Li.j^{-1}), afin d'atteindre une concentration sérique moyenne de lithium de 0,8 mmol.L^{-1}. La forme du lithium n'était pas précisée, mais la dose est compatible avec celle du carbonate de lithium. Les concentrations sériques réelles de lithium n'ont pas été rapportées. Les performances cognitives (attention et mémoire) ont été évaluées chez chaque sujet à 3 reprises au cours de l'étude : au départ, après 3 semaines de traitement et 2 semaines après l'arrêt du traitement. Après 3 semaines de traitement, les scores de performance pour les tâches de mémoire à court terme (évaluées à l'aide d'une échelle de doigts auditifs) chez les sujets prenant du lithium étaient significativement plus faibles ($p < 0,03$) par rapport au groupe recevant le placebo. Les résultats des évaluations de la mémoire à long terme (à l'aide de tests de rappel) ont montré des performances inférieures chez les sujets traités par le lithium par rapport aux témoins. Les performances aux tests de mémoire à court et à long terme se sont améliorées 2 semaines après l'arrêt du traitement. Les résultats indiquent que le lithium produit des effets sur le système nerveux central chez les sujets sains à des niveaux d'exposition correspondant aux concentrations sériques thérapeutiques cibles. Selon l'US EPA, le LOAEL correspond à la dose moyenne administrée, 1569 mg.j^{-1} (295 mg Li.j^{-1}) et à une lithémie de 0,8 mmol.L^{-1}.

Dans une autre étude, les effets neurologiques du lithium ont été évalués chez 28 patients (15 hommes et 13 femmes) atteints de trouble affectif bipolaire recevant 1012 mg.j^{-1} de carbonate de lithium (2,74 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}) pendant 4,1 ans. La concentration sérique moyenne de lithium était de 0,68 mmol.L^{-1}. Bien que les patients n'aient pas développé d'effets neurologiques manifestes, les vitesses de conduction nerveuse étaient prolongées (Chang et al. 1990 cité dans US EPA 2008). Les tests électrodiagnostiques ont mis en évidence un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse motrice et sensorielle et des temps de conduction neuronale centrale prolongés obtenus à partir de potentiels évoqués auditifs somatosensoriels et du tronc cérébral corrélés avec les taux sériques de lithium.

Hagino et al. (1995 cité dans US EPA 2008) ont observé des effets nocifs du traitement chez 20 enfants âgés de quatre à six ans exposés au lithium par voie orale pour des troubles de l'humeur. Les doses quotidiennes de lithium ont été ajustées pour maintenir les concentrations sériques de lithium entre 0,6 et 1,2 mmol.L^{-1} et variaient de 12,2 à 48,9 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}. Les patients sont restés sous traitement par le lithium jusqu'à 37 jours. Les effets indésirables sur le système nerveux central (tremblements, somnolence, ataxie, confusion) étaient les effets les plus fréquemment observés, rapportés chez environ 60 % des patients. Seize des 20 enfants ont également reçu un ou plusieurs médicaments psychoactifs et six enfants ont reçu des antibiotiques pour des infections. La contribution potentielle des médicaments associés au lithium n'a pas été exclue par les auteurs de l'étude.

- **Données chez l'animal**

Dans la seule étude chez l'animal recensée par l'US EPA, 29 rats Wistar mâles ont été exposés à 0, 30 ou 40 mmol de Li.kg^{-1} de nourriture (0, 19 ou 26 mg Li.kg pc^{-1}.j^{-1}) pendant 56 jours (Ehlers et Koob 1985 cité dans US EPA 2008). Dans le groupe recevant 40 mmol Li.kg^{-1}, une augmentation significative ($p < 0,05$) de l'activité des ondes thêta cérébrales dans la gamme 6-8 Hz a été observée chez tous les animaux traités par le lithium. Le caractère pathologique de ces effets reste incertain.

4.5.4.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 29 études épidémiologiques ciblant la neurotoxicité du lithium ont été publiées dont 3 études d'exposition environnementale au lithium, 2 méta-analyses et 24 études liées à l'usage thérapeutique du lithium.

Parmi les études d'exposition environnementale au lithium identifiées, deux visent à évaluer l'association entre les concentrations de lithium dans l'eau de boisson distribuée, imputée à chaque patient en fonction de sa résidence lors de l'inclusion dans l'étude et pour sa vie entière (sans tenir compte d'éventuels déménagements), et la survenue de démence (Lars Vedel Kessing et al. 2017; Duthie et al. 2023) et de la maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire (Lars Vedel Kessing et al. 2017). Ces études comportent un grand nombre de patients : 73 731 cas de démence et 733 653 témoins sains d'une part (Lars Vedel Kessing et al. 2017), 3605 cas de démence et 33992 témoins d'autre part (Duthie et al. 2023). Leurs résultats ne mettent pas en évidence d'effet néfaste du lithium. En effet, dans l'étude cas-témoins, la concentration du lithium dans l'eau de boisson était significativement plus faible chez les patients atteints de démence que chez les témoins (médiane = 11,5 $\mu g.L^{-1}$ vs 12,2 $\mu g.L^{-1}$ chez les témoins) (Lars Vedel Kessing et al. 2017). Dans l'étude de cohorte rétrospective, les niveaux de lithium dans l'eau de boisson (0,55 - 2,1 $\mu g.L^{-1}$) étaient positivement associés au risque de démence chez les femmes mais pas chez les hommes, sans relation dose-réponse. Les auteurs de l'étude concluent à l'absence d'association entre lithium et risque de démence (Duthie et al. 2023).

Aucun lien de causalité ne peut ainsi être établi et plusieurs limites sont à souligner dans ces études : extrapolation des résultats de mesurages récents à la totalité de la période d'exposition, mesurages sur l'eau introduite dans le réseau mais pas dans l'eau du robinet, pas de prise en compte des autres éléments et agents chimiques dans l'eau et pas de prise en compte des autres sources d'exposition au lithium (en particulier, alimentaires).

L'étude transversale de Wang et al. (2024) s'intéresse quant à elle à 476 ouvriers chinois masculins âgés de 23 à 56 ans, impliqués dans l'industrie de l'aluminium. Leur fonction cognitive a été évaluée par l'échelle d'évaluation cognitive de Montréal (MoCA). 278 ouvriers présentaient une dysfonction cognitive. Les concentrations plasmatiques lithium étaient négativement associées à la fonction cognitive (ouvriers sans déficits cognitifs, médiane = 2,99 $\mu g.L^{-1}$; P25 = 1,72 $\mu g.L^{-1}$; P75 = 4,47 $\mu g.L^{-1}$; ouvriers présentant une dysfonction cognitive : médiane = 3,44 $\mu g.L^{-1}$; P25 = 2,16 $\mu g.L^{-1}$; P75 = 5,65 $\mu g.L^{-1}$; p = 0,04). Ces résultats sont difficilement interprétables en raison d'une co-exposition à plusieurs métaux.

Le Tableau 13 présente les résultats des études épidémiologiques de la toxicité neurologique liée à l'usage thérapeutique du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 13 : Synthèse des données épidémiologiques sur les pathologies neurologiques centrales associées au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie/ traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) ($mmol.L^{-1}$)	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
Bearden et al. (2007) (USA)	Cohorte rétrospective	20 (PMD)	8 (PMD/Ø) 28 (sains/Ø)	Thérapeutique	↗ densité de la matière grise chez les patients présentant un trouble bipolaire dans l'ensemble du cortex cérébral ↗ densité de la matière grise dans le cingulum antérieur droit chez les patients bipolaires traités par Li par rapport à ceux ne prenant pas de Li	/	Caractère pathologique des effets rapportés incertain
Chen et al. (2007) (Australie)	Étude transversale	24 (PMD)	25 (sains/Ø)	0,77 ± 0,1	↗ volume de matière grise dans le gyrus parahippocampique gauche et ↘ volume de matière grise dans le gyrus temporal moyen gauche chez les patients présentant un trouble bipolaire	/	Impossible d'affirmer si ces anomalies sont présentes au début de l'évolution de la maladie ou si elles sont secondaires à la maladie, sa durée et les effets des médicaments. Caractère pathologique des effets rapportés incertain.
Kessing et al. (2008) (Danemark)	Cohorte rétrospective (registres)	16 238 (PMD/ au moins une prescription du Li dispensée)	1 487 177 (sains/ sans précision)	Thérapeutique	↗ risque de démence chez les patients ayant eu au moins une prescription de Li par rapport aux personnes non exposées au Li (RR = 1,47 ; $IC_{95\%}$ = 1,22-1,76), mais absence de relation dose-réponse.	LT	L'absence de relation dose-réponse n'est pas en faveur du caractère causal de l'association
van Harten et al. (2008) (Curaçao)	Cohorte prospective	24 (trouble psychiatrique) dont 8 ayant initié le traitement par le Li en cours de suivi	142 (trouble psychiatrique/ sans précision)	Thérapeutique	Utilisation du Li négativement associée au score AIMS (à la base, β = -2,29 ; $IC_{95\%}$ = -4,29,-0,29 ; p = 0,025 ; durant le suivi, β = -2,93 ; $IC_{95\%}$ = -5,20,-0,66 ; p = 0,011) ainsi qu'à l'apparition d'une dyskinésie tardive (à la base, β = -3,21 ; $IC_{95\%}$ = -5,67,-0,76 ; p = 0,01)	/	Pas d'effet néfaste identifié.
Hampel et al. (2009) Multicentrique	Essai thérapeutique en simple aveugle	33 (Alzheimer)	38 (Alzheimer / placebo)	0,5-0,8	Aucun effet du traitement par le Li n'est observé sur les volumes cérébraux et les biomarqueurs (P-tau) dans le LCR	/	
Germana et al. (2010) (Italie)	Cohorte rétrospective	28 (PMD en rémission)	8 (PMD en rémission/ valproate)	Thérapeutique	Matière grise dans le gyrus cingulaire antérieur sous-génital à droite (s'étendant dans l'hypothalamus) et dans le gyrus postcentral, le complexe hippocampe-	/	Caractère pathologique des effets rapportés incertain

			10 (PMD en rémission/ carbamazépine) 10 (PMD en rémission/ autre anticonvulsivant) 1 (PMD en rémission/ autre antipsychotiques)		amygdale et l'insula à gauche plus importante chez les patients atteints de bipolarité sous traitement par le Li par rapport à tous les autres groupes de traitement		
Radenbach et al. (2010) (Allemagne)	Cohorte rétrospective	15 (PMD)	26 (PMD/sans précision) 41 sains (sains/∅)	0,7 ± 0,2	Aucune différence dans le volume du thalamus ou de la matière grise entre les groupes	/	
Takahashi et al. (2010) (Australie)	Cohorte rétrospective	26 (PMD)	24 (sains/∅)	Thérapeutique	Dose quotidienne de traitement par le Li au moment de l'examen positivement corrélée avec les volumes du gyrus temporal supérieur caudal rostral droit et du planum polare droit	/	Caractère pathologique des effets rapportés incertain
Benedetti et al. (2011) (Italie)	Cohorte rétrospective	18 (PMD en phase dépressive)	39 (PMD en phase dépressive / sans précision) 38 (sains/∅)	Thérapeutique	Traitement par Li associé à ↗ volumes de matière grise chez les 19 personnes ayant fait une tentative de suicide et qui présentaient à la base un volume de matière grise diminué	/	Caractère pathologique des effets rapportés incertain
Forlenza et al. (2011) (Brésil)	Essaie thérapeutique en double aveugle (12 mois)	24 (déficit cognitif léger amnésique)	21 (déficit cognitif léger amnésique / placebo)	0,25-0,5	Traitement par Li associé à ↘ concentration de la protéine tau dans le LCR (p = 0,03) et à une meilleure performance sur la sous-échelle cognitive de l'échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer	/	Pas d'effet néfaste identifié
Hajek et al. (2012) (Canada)	Cohorte rétrospective	17 (PMD)	13 (PMD / sans précision) 18 (sains/∅)	0,73 ± 0,16	Pas de différence significative de volumes matière grise entre les groupes	/	
Ivlena et al. (2013) (USA)	Cohorte rétrospective	26 (PMD)	26 (PMD/∅)	Thérapeutique	Aucune association entre le volume de matière grise et le traitement par Li chez les personnes présentant un trouble bipolaire	/	
Nunes et al. (2013) (USA)	Cohorte rétrospective	24 (troubles cognitifs légers)	21 (troubles cognitifs légers/ placebo)	Thérapeutique	Absence de baisse des performances dans le test d'examen de l'état mental chez les patients traités par Li. Au contraire, scores plus faibles observés pour le groupe témoin pendant le traitement	/	Pas d'effet néfaste identifié
Wijeratne et al. (2013) (Australie)	Cohorte rétrospective	18 (PMD)	21 (sains/∅)	Thérapeutique	Volume total de l'hippocampe négativement associé à la durée des épisodes dépressifs (r = −0,636 ; p = 0,035) et maniaques (r =	/	Pas d'effet néfaste identifié

					−0,659 ; p = 0,027), mais pas à l'utilisation du Li		
Hajek et al. (2014) (Canada)	Cohorte rétrospective	39 (PMD)	19 (PMD / sans précision) 50 (sains/∅)	0,70 ± 0,16	Le groupe des patients PMD non traités par Li avait un volume hippocampique plus petit que ceux des témoins ou du groupe traité par Li ($F_{2,102}$ = 4,97 ; p = 0,009). Pas de différences entre les groupes en ce qui concerne les volumes de l'ensemble du cerveau, de la matière grise, de la substance blanche ou du LCR	/	Pas d'effet néfaste identifié
Benedetti et al. (2015) (Italie)	Cohorte rétrospective	53 (PMD)	97 (PMD/∅)	Thérapeutique	Administration à long terme de Li associée à un volume de matière grise total plus élevé (p = 0,043), ↗ non corrélée à la durée de traitement	/	Caractère pathologique des effets rapportés incertain
Gerhard et al. (2015) (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	6900 (PMD)	20778 (PMD/ anticonvulsivant) 18119 (PMD/sans Li, sans anticonvulsivant)	Thérapeutique	Exposition au Li de 301-365 jours associée à ↘ risque de démence Aucune association pour des expositions plus courtes au Li ou pour toute exposition à des anticonvulsivants	/	Pas d'effet néfaste identifié
Marras et al. (2016) (Canada)	Cohorte rétrospective	1749 (a > 66)	1787 (a > 66/ valproate) 285 154 (a > 66 / antidépresseurs)	Thérapeutique	Monothérapie par Li associée à ↗ incidence de l'utilisation de médicaments dopaminergiques par rapport aux patients utilisateurs d'antidépresseurs mais pas par rapport aux patients traités par valproate	/	L'absence d'excès de risque quand le groupe témoins est celui des patients recevant du valproate est évocateur d'une association avec la maladie traitée plutôt qu'avec le traitement.
Prosser et Fieve et al. (2016) (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	577 (PMD)	451 (PMD/sans précision)	Thérapeutique	Pas de différence dans la survenue de la maladie d'Alzheimer, de la maladie à corps de Lewy, et celle de migraine, par rapport aux patients présentant un trouble bipolaire non traités	/	
Cheng et al. (2017) (Taiwan)	Cohorte rétrospective (registres)	249 (sans précision)	63 347 (Alzheimer/sans précision) 126 694 (sains/ sans précision)	Thérapeutique	Pas d'augmentation du risque de développer un Alzheimer chez les patients traités par Li	/	Pas de précision du nombre de patients ayant la maladie d'Alzheimer traités par le lithium
López-Jaramillo et al. (2017) (Colombie)	Cohorte rétrospective	16 (PMD)	16 (PMD/∅) 20 (sains/∅)	0,76 ± 0,44	↗ volumes de l'amygdale gauche (p = 0,0003), amygdale droite (p = 0,030), hippocampe gauche (p = 0,022), thalamus gauche (p = 0,022) et thalamus droit (p =	/	La signification des modifications rapportées du volume de certaines aires du

					0,019) chez les patients atteints de bipolarité traités par Li par rapport aux patients présentant un trouble bipolaire non traités et aux témoins, après ajustement multivarié. Pas de différence des volumes cérébraux totaux ou de la taille des ventricules. Aucune corrélation entre la lithémie et ↗ taille dans les zones cérébrales décrites.		cerveau n'est pas claire. Il est incertain qu'elles aient un caractère pathologique.
Vecchio et al. (2020) (Italie)	Cohorte rétrospective	44 (PMD)	44 (sains/ø)	Thérapeutique	La relation entre la forme des structures cérébrales et la durée du traitement par Li était significative pour le noyau accumbens bilatéral	/	Caractère pathologique des effets rapportés incertain
Uwai et Nabekura (2022) (Japon)	Cohorte rétrospective (registres)	1544 (PMD)	1977 (PMD/autre que Li)	Thérapeutique	Parmi les patients traités par Li, 44 (2,85 %) ont développé d'un syndrome parkinsonien et 67 (3,39 %) parmi les patients non traités au Li : absence de différence significative	/	
Ponzer et al. (2023) (Finlande)	Cohorte rétrospective	8762 (trouble de l'humeur ou psychotique)	8769 (trouble de l'humeur ou psychotique/ø ou autre antipsychotique) 96 507 (sains//ø)	Thérapeutique	Aucune différence significative entre les groupes concernant les risques de démence, sclérose latérale amyotrophique et maladie de Huntington Risque plus élevé de maladie de Parkinson chez les patients traités par Li tant par rapport à la population générale (HR = 3,82 ; $IC_{99\%}$ = 3,13-4,66) qu'à la sous-cohorte psychiatrique (HR = 1,58 ; $IC_{99\%}$ =1,18-2,13).	/	L'étude ne permet pas de déterminer que l'excès de risque de la maladie de Parkinson est associé à la psychose bipolaire ou au traitement par Li ou encore, à d'autres médications associées au Li

a : âge (en années) ; AIMS : *Abnormal Involuntary Movement Rating Scale* ; ET : écart-type ; HR : *hazard ratio* ; IC_{95}% ou IC_{99}%: intervalle de confiance à 95 ou 99 % ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; LT : lithémie thérapeutique ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; RR : risque relatif ; Sains : témoins sans pathologie ;ø : pas de traitement

Deux méta-analyses des études de la toxicité neurologique associée à l'utilisation thérapeutique de lithium ont été identifiées postérieurement au rapport de l'US EPA, incluant principalement des études détaillées dans le tableau précédent. La méta-analyse de Matsunaga et al. (2015) inclut 2 essais thérapeutiques (Hampel et al. 2009; Forlenza et al. 2011) et une étude de cohorte rétrospective (Nunes, Viel, et Buck 2013) tandis que celle de Sun et al. (2018) inclut 15 études. La méta-analyse de Matsunaga et al. a mis en évidence une association négative entre le traitement par le lithium et le déclin cognitif chez des patients traités par le lithium par rapport aux patients recevant le placebo (effet protecteur) tandis que celle de Sun et al. (2018) conclut que le volume global de matière grise était significativement plus important chez les patients présentant un trouble bipolaire traités par le lithium comparés aux patients non traités. Cependant, le caractère pathologique de ce dernier effet rapporté est incertain.

Parmi les 24 autres études identifiées sur la relation entre l'utilisation thérapeutique de lithium et des pathologies neurologiques et publiées postérieurement au rapport de l'US EPA, 14 s'intéressent à l'impact du traitement par le lithium sur la densité de matière grise dans différentes régions cérébrales. Si six études ne mettent pas en évidence d'effet (Hampel et al. 2009; Radenbach et al. 2010; Hajek et al. 2012; 2014; Ivleva et al. 2013; Wijeratne et al. 2013), 7 articles concluent à une augmentation de la densité de matière grise dans différentes régions cérébrales induite par le traitement par le lithium par rapport à des patients présentant un trouble bipolaire ou sains sans traitement, ou par rapport à des patients présentant un trouble bipolaire avec d'autres traitements antipsychotiques (Bearden et al. 2007; Chen et al. 2007; Germaná et al. 2010; Takahashi et al. 2010; Benedetti et al. 2011; Benedetti et al. 2015; López-Jaramillo et al. 2017). Comme indiqué précédemment, le caractère pathologique de ces effets rapportés est incertain. Notamment, l'étude de Hajek et al. (2014) montre que seul le groupe de patients présentant un trouble bipolaire non traités par le lithium avait un volume hippocampique plus petit que ceux des témoins ou du groupe traité par le lithium ($F_{2,102} = 4,97$; $p = 0,009$). Parmi ces 8 études, seules deux indiquent des mesures de lithémie de 0,77 et 0,76 $mmol.L^{-1}$ respectivement (Chen et al. 2007; López-Jaramillo et al. 2017). Comme évoqué précédemment, en cas l'absence d'information, l'étendue de la lithémie thérapeutique cible a été considérée comprise entre 0,5 - 0,8 $mmol.L^{-1}$ correspondant à des prises de 10 à 20 $mmol.j^{-1}$ de lithium, soit 370 à 740 $mg.j^{-1}$ de carbonate de lithium (5,3 à 10,6 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ pour un individu de 70 kg) (HAS 2006).

Similairement, l'étude de Vecchio et al. (2020) met en évidence une relation significative entre la forme des structures cérébrales et la durée du traitement par le lithium dans le noyau accumbens bilatéral, sans pour autant pouvoir conclure quant au caractère pathologique de cet effet survenu à dose thérapeutique (sans précision).

Six études s'intéressent aux performances cognitives ainsi qu'au risque de démence et de maladie d'Alzheimer lors d'un traitement par le lithium : cinq études concluent à l'absence d'effet spécifique du lithium (Forlenza et al. 2011; Nunes, Viel, et Buck 2013; Gerhard et al. 2015; Prosser et Fieve 2016; Cheng et al. 2017), tandis que Kessing et al. (2008) mettent en évidence un risque accru de démence chez les patients ayant eu au moins une prescription du lithium dispensée (sans précision de dose ou de lithémie) par rapport aux personnes non exposées au lithium (RR = 1,47 ; $IC_{95\%}$ = 1,22 - 1,76). Cependant cette étude est fondée sur des registres de dispensation qui ne permettent pas de caractériser l'exposition réelle dans le temps et donc de conclure à une relation causale.

Enfin, 4 études évaluent l'influence d'un traitement par le lithium sur la survenue de mouvements anormaux ou de la maladie de Parkinson : 2 études ne mettent pas en évidence d'association (van Harten et al. 2008; Uwai et Nabekura 2022) tandis que 2 autres tendent à établir un lien avec la maladie de Parkinson. Ainsi, Marras et al. (2016) montrent que la monothérapie par le lithium (sans précision de lithémie) était associée à une incidence accrue de l'utilisation de médicaments dopaminergiques par rapport aux patients utilisateurs d'antidépresseurs mais pas par rapport aux patients traités par valproate, tandis que Ponzer et al. (2023) concluent à un risque plus élevé de maladie de Parkinson chez les patients traités par le lithium (sans précision de lithémie) tant par rapport à la population générale (HR = 3,82 ; $IC_{99\%}$ = 3,13 - 4,66) qu'à la sous-cohorte psychiatrique (HR = 1,58 ; $IC_{99\%}$ = 1,18 - 2,13). Cependant, dans l'étude de Marras et al. (2016), l'absence d'excès de risque quand le groupe témoin est celui des patients traités pour une psychose maniaco-dépressive par du valproate, est évocatrice d'une association avec la maladie traitée ou encore, à d'autres médications associées au lithium, plutôt qu'au traitement par le lithium. Dans l'étude de Ponzer et al. (2023), du fait de l'absence de précision des pathologies et des traitements associés des patients psychiatriques du groupe traité par le lithium et du groupe témoin, cette hypothèse ne peut être évaluée.

- **Données chez l'animal**

Seules deux études mécanistiques conduites chez l'animal et publiées après 2006 présentent des effets du lithium à dose équivalente humaine inférieure à la dose thérapeutique. Une première étude chez le rat albinos (100-200 g ; n = 15/groupe) a mis en évidence une diminution progressive de l'épaisseur de la matière grise au cours du temps ($p < 0,001$) après exposition à 20 mg.kg $pc.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 4,30 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0582 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,116 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 2, 4 et 6 semaines dans l'alimentation (Kohari et Sayeed 2016). Lei et al. (2017) se sont intéressés à l'impact du chlorure de lithium à 3,6 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ après 21 jours de traitement quotidien (dose équivalente humaine = 0,47 mg LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0111 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) administré par gavage, chez des souris de 3 mois tau-*knockout* (modèle d'Alzheimer), APP-*knockout* (modèle parkinsonien) et BL6/129sv (contrôle au regard de la souche) (n = 4/groupe ; 20 g). Le traitement par le lithium était associé à une élévation de la concentration de fer dans le cortex cérébral ($p = 0,008$) et la substance noire ($p = 0,039$) mais pas dans le cervelet, ni dans le foie ou le plasma chez les souris BL6/129sv. Les niveaux de fer dans la substance noire étaient corrélés avec les niveaux de lithium dans cette même matrice chez les souris traitées (R_2 = 0,62 ; $p = 0,007$). Cette élévation du fer n'a en revanche pas été observée chez les souris knock-out des précurseurs des protéines tau et amyloïdes après exposition au lithium. Une diminution des concentrations de protéine tau dans le cortex ($p = 0,032$) et la substance noire ($p < 0,001$) a été observée chez les souris BL6/129sv et APP-*knockout* traitées par le lithium. De plus, au niveau comportemental, les souris BL6/129sv traitées par le lithium avaient des performances altérées dans le *Pole test* et le *Rotarod test*. Leur mobilité était significativement diminuée. Ces souris présentaient également une altération des fonctions cognitives (réduction de la durée du nouveau bras dans le test du labyrinthe en Y, $p = 0,022$). La diminution des concentrations cérébrales de protéines tau ou d'APP a protégé contre ces déficiences motrices et cognitive induites par le lithium. Enfin, le traitement par le lithium a provoqué une perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire ($p < 0,001$) et une hypertrophie du ventricule latéral ($p = 0,023$) chez les souris BL6/129sv, mais pas chez les souris tau-knockout ou APP-knockout. Ainsi, chez la souris non pathologique, le traitement par le lithium abaisse les niveaux de protéine tau dans le cerveau et élève le fer nigral et cortical, phénomènes associés à des signes de neurodégénérescence des neurones dopaminergiques, et à des altérations neurocomportementales et cognitives. Cependant, la méthodologie statistique utilisée dans cette étude (distribution normale

supposée, test paramétrique t de Student) n'est pas adaptée au regard du nombre de réplicas par test (n = 4/groupe).

4.5.4.3 Conclusion

Chez l'Homme et l'animal, indépendamment du type de comparaison (par rapport à un groupe témoins sains ou pathologiques avec ou sans traitement), le caractère néfaste des effets rapportés du lithium sur le système nerveux (augmentation de la densité de la matière grise) est incertain. De plus, des défauts méthodologiques dans l'étude expérimentale de Lei et al. (2017) et l'absence de relation dose-réponse ne permettent pas de considérer les déficiences motrices et cognitives mises en évidence à dose équivalente humaine inférieure aux doses thérapeutiques comme effets néfastes. Seule une étude citée par l'US EPA en 2008 suggère un ralentissement de la conduction nerveuse chez l'Homme, identifiant un LOAEL égal à 0,68 $mmol.L^{-1}$ (Chang et al. 1990 cité dans US EPA 2008). Aucun NOAEL ne peut être identifié pour les atteintes du système nerveux central.

4.5.5 Troubles du spectre de l'autisme

4.5.5.1 Evaluation des troubles du spectre de l'autisme associés à l'exposition au lithium par l'US EPA (2008)

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'Homme et l'animal.

4.5.5.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), seules 6 études recherchant une association entre l'exposition environnementale au lithium et le risque de pathologie du spectre autistique ont été identifiées. Elles sont résumées dans le Tableau 14 ci-dessous. Aucune étude de ce type d'effet associé à l'utilisation thérapeutique du lithium n'a été identifiée.

Tableau 14 : Synthèse des données épidémiologiques sur les troubles du spectre de l'autisme associés à l'exposition environnementale au lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectifs	Exposition environnementale au lithium	Effet néfaste identifié	LOAEL	Commentaires
De Palma et al. (2012) (Italie)	Cas-témoin	44 (autistes dont 37 garçons) 61 (témoins dont 25 garçons)	Concentration de Li mesurée dans les cheveux ($\mu g.g^{-1}$) - médianes = 0,006 (enfants autistes) vs 0,0005 (témoins)	Absence d'association entre le diagnostic de l'autisme et les concentrations de Li dans les cheveux après ajustement à l'âge et au sexe. Après stratification par sexe, ↗ concentration de Li dans les cheveux chez les garçons autistes que chez les témoins ($p < 0,0001$)	/	Absence d'ajustement. Caractère causal de l'association rapportée chez les garçons incertain
Skalny et al. (2017) (Russie)	Cas-témoin	33 (troubles de la communication) 33 (autisme) 33 (témoins)	Concentration de Li mesurée dans les cheveux	Aucune différence de concentration de Li entre les cas et les témoins.	/	Absence d'ajustement
Skalny et al. (2017) (Russie)	Cas-témoin	74 (autistes) 74 (témoins)	Concentration de Li mesurée dans les cheveux	Pas de différence de concentration de Li entre les cas et les témoins dans l'ensemble de la cohorte	/	Absence d'ajustement
Skalny et al. (2020) (Russie)	Cas-témoin	53 (autistes) 52 (témoins)	Concentration de Li mesurée dans les cheveux	Pas d'association significative entre le diagnostic de troubles du spectre de l'autisme et les concentrations capillaires de Li	/	Absence d'ajustement
Wu et al. (2022) (Chine)	Cas-témoin	92 (autistes dont 78 garçons et 14 filles) 103 (témoins dont 92 garçons et 11 filles)	Concentration sérique de Li	Pas d'association significative entre le diagnostic de troubles du spectre de l'autisme et les concentrations sériques en Li	/	Absence d'ajustement
Zhang et al. (2022) (Chine)	Cas-témoin	30 (autistes) 30 (témoins)	Concentration sérique de Li	Concentrations sériques de Li inférieures chez les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme par rapport aux contrôles	/	Absence d'ajustement. Pas d'effet néfaste identifié

Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level*

Six études avec des échantillons de petite taille ont évalué le lithium dans le sérum ou les cheveux des enfants souffrant de troubles du spectre de l'autisme et des témoins. Deux études ont fait état de différences de concentrations de lithium entre les enfants souffrant de troubles du spectre de l'autisme et les témoins. La première met en évidence des concentrations de lithium dans les cheveux supérieures chez les enfants atteints d'un trouble du spectre autistique (De Palma et al. 2012), tandis que la seconde fait état de concentrations sériques de lithium diminuées par rapport aux témoins (Wu et al. 2022). Cependant, dans ces deux études, ces comparaisons n'ont pas fait l'objet d'ajustement sur les possibles facteurs de confusion.

Quatre autres études ont apparié des cas et des contrôles sur l'âge et/ou le sexe et n'ont donc pas ajusté leur analyse statistique pour ces deux facteurs mais n'ont pas non plus ajusté pour d'autres covariables. L'une d'elle a observé une diminution de la concentration sérique du lithium chez les enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme (Zhang et al. 2022), tandis que les trois autres, menés par le même premier auteur, n'ont montré aucune différence des concentrations de lithium dans les cheveux entre les patients souffrant de troubles de l'autisme et les témoins (Skalny, Simashkova, Klyushnik, Grabeklis, Bjørklund, et al. 2017; Skalny, Simashkova, Klyushnik, Grabeklis, Radysh, et al. 2017; Skalny et al. 2020).

Aucune méta-analyse ou autre étude épidémiologique relative à l'association entre le traitement par le lithium et le risque d'autisme n'a été identifiée postérieurement au rapport de l'US EPA (2008).

- **Données chez l'animal**

Aucune donnée à dose équivalente humaine inférieure aux doses thérapeutiques n'a été identifiée.

4.5.5.3 Conclusion

Un nombre limité d'études portant sur les associations entre le lithium et le risque de troubles du spectre de l'autisme ont été identifiées. L'ensemble de ces études porte sur des expositions environnementales au lithium. Du fait de limites méthodologiques et de résultats discordants, aucune association entre l'exposition au lithium et le risque de troubles du spectre autistique n'est identifiable. Par ailleurs, aucune étude animale n'est disponible.

4.5.6 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

4.5.6.1 Evaluation des déficits de l'attention associés à l'exposition au lithium par l'US EPA (2008)

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'Homme et l'animal.

4.5.6.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), seule une étude rapportant une association de l'exposition environnementale au lithium avec le risque de TDAH a été identifiée. Cette étude de cohorte a étudié l'association entre l'exposition au lithium (par l'eau potable, estimée sur la base des adresses résidentielles au 5ème anniversaire des enfants) et le diagnostic de TDAH (identifié à partir d'un registre) chez 284 309 enfants danois, dont 9 500 cas de TDAH (Thygesen et al. 2021). Après avoir tenu compte des facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, année calendaire, statut socio-économique des parents et du quartier de résidence, maladie psychiatrique des parents, région),

les auteurs ont observé des associations négatives entre la concentration de lithium dans l'eau destinée à la consommation humaine et le risque de TDAH. Cette association variait selon les régions. Après stratification, une association négative a été observée dans deux régions, une association positive dans une région et aucun effet significatif dans les deux autres régions.

Aucune méta-analyse ou autre étude épidémiologique relative à l'association entre le traitement par le lithium et le risque de TDAH n'a été identifiée postérieurement au rapport de l'US EPA (2008).

- **Données chez l'animal**

Aucune donnée à dose équivalente humaine inférieure aux doses thérapeutiques n'a été identifiée.

4.5.6.3 Conclusion

Seule une étude chez l'Homme est disponible et met en évidence des associations variables, selon les localisations géographiques, entre les concentrations en lithium dans l'eau potable et le TDAH. Aucune relation causale ne peut être établie.

4.5.7 Troubles métaboliques et variations du poids corporel

4.5.7.1 Evaluation des troubles métaboliques et du gain de poids corporel associés à l'exposition au lithium par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Aucune donnée n'a été identifiée chez l'Homme par l'US EPA (2008).

- **Données chez l'animal**

Dans le rapport de l'US EPA, seule une étude atteste d'une perte de poids corporel de 37 % ($p < 0,001$) chez le rat mâle Wistar exposé à 40 mmol de $Li.kg^{-1}$ de nourriture (26 mg $Li.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 56 jours (Ehlers et Koob 1985 cité dans US EPA (2008). Cette perte de poids n'était en revanche pas observée à 30 mmol de $Li.kg^{-1}$ (19 mg $Li.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$).

4.5.7.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 19 études épidémiologiques ciblant les troubles métaboliques induits par le lithium ont été identifiées dont 1 méta-analyse et 18 études liées à l'usage thérapeutique du lithium. Aucune étude des troubles métaboliques et/ou des variations du poids corporel associés à l'exposition environnementale au lithium n'a été recensée.

Le Tableau 15 présente les résultats des études épidémiologiques sur les troubles métaboliques et les variations du poids corporel liés à l'usage thérapeutique du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 15 : Synthèse des données épidémiologiques sur les troubles métaboliques et les variations de poids associés au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie/ traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) ($mmol.L^{-1}$)	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
Bowden et al. (2006) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en double aveugle (18 mois)	37 (PMD, obèse) 94 (PMD, non-obèse)	40 (PMD, obèse/∅) 89 (PMD, non-obèse/∅) 41 (PMD, obèse/ lamotrigine) 129 (PMD, non-obèse/ lamotrigine)	0,68 ± 0,17	Absence de gain de poids corporel chez les patients non obèses traités par Li Gain de poids corporel chez les patients obèses traités par Li ($p < 0,05$) à partir de 28 semaines de traitement Gain moyen de +6,1kg à 52 semaines de traitement vs -0,6 kg avec placebo et - 4,2 kg avec lamotrigine	0,68	Nombreux perdus de vue à la fin de l'étude. Différence significative uniquement en cas d'obésité initiale.
Sachs et al. (2006) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en simple aveugle (18 mois)	166 (PMD)	227 (PMD/ lamotrigine) 190 (PMD, placebo)	0,8 - 1,1	Changements moyens de poids (kg) à la semaine 52 étaient de -1,2 avec la lamotrigine, +0,2 avec le placebo et +2,2 avec Li Différence de poids estimée - Li moins placebo = +2,0 ($IC_{95\%}$ = -0,3, 4,4 ; p = 0,094) - Li moins lamotrigine = +3,4 ($IC_{95\%}$ = 1,4 - 5,4 ; $p < 0,001$)	0,8	Ajustements sur le sexe, l'IMC, la prise concomitante d'autres antipsychotiques
Castilla-Puentes et al. (2007) (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	10 (PDM/ monothérapie)	150 (PMD/∅) 115 (PMD/ autre antipsychotrope ou antidépresseur)	Thérapeutique	Li en monothérapie associé à ↘ taux d'HbA1c par rapport à la valeur basale chez ces patients (corrélation = 0,856 ; $p < 0,001$). ↘ également significative chez les patients sans traitement (corrélation = 0,579 ; $p < 0,001$)	/	Absence d'ajustement sur les facteurs de confusion. Pas d'effet néfaste spécifique du Li identifié
Kim et al. (2008) (Corée)	Cohorte prospective	13 (PMD/ monothérapie) 23 (PMD/ Li + rispéridone) 15 (PMD/ Li + olanzapine) 14 (PMD/ Li + Halopéridol)	32 (PMD/ olanzapine + Valproate) 16 (PMD/ rispéridone + Valproate) 9 (PMD/ valproate) 6 (PMD/ olanzapine) 52 (PMD/ autre)	Thérapeutique	Pas de changement significatif du poids corporel chez les patients traités par Li ou en combinaison après 4 semaines de traitement	/	
Niufan et al. (2008) (Chine)	Essai thérapeutique en double aveugle (4 semaines)	71 (PMD)	69 (PMD/ olanzapine)	0,81 – 1,20	Davantage de patients traités par l'olanzapine ont présenté ↗ poids cliniquement significative (≥7 % du poids de base ; $p = 0,009$) et de l'IMC ($p = 0,012$) par rapport aux patients traités par Li	/	Li utilisé comme comparateur Pas d'effet néfaste identifié.
Keck et al. (2009) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en	160 (PMD)	155 (PMD/ aripiprazole) 165 (PMD/∅)	0,66	Pas d'augmentation du poids corporel ni de modification des paramètres métaboliques	/	

	double aveugle (12 semaines)				chez les patients sous Li par rapport aux groupes placebo et aripiprazole		
Bowden et al. (2010) Muticentrique (Bulgarie, Hong Kong, Malaisie, Russie, Taiwan, Thaïlande)	Essai thérapeutique ouvert (12 semaines)	135 (PMD)	122 (PMD/ valproate)	0,8	↗ gain de poids corporel chez les patients sous valproate que chez les patients sous lithium (1,1 kg vs 0,2 kg ; p = 0,04). ↘ glycémie à jeun (-0,16 mmol.L^{-1}) chez les patients sous valproate par rapport au groupe traité par Li (p = 0,0001)	/	Lithium utilisé comme comparateur. Pas d'effet néfaste identifié.
McIntyre et al. (2011) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en double aveugle (12 semaines)	136 (PMD)	127 (PMD/ aripiprazole)	0,60-1,20	Pas d'augmentation significative du poids corporel chez les patients traités par Li Pas de différence significative des concentrations sériques à jeun de cholestérol total, de HDL-cholestérol, de LDL-cholestérol, de la glycémie, des concentrations sériques de triglycérides et d'insuline (dernière observation reportée) entre les 2 groupes	/	
Geller et al. (2012) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en double aveugle (8 semaines)	90 (PMD)	89 (PMD/ rispéridone) 100 (PMD / valproate)	1,09	↗ poids corporel et l'IMC associées au traitement par la rispéridone par rapport au groupe traité par Li ($F_{1,212}$ = 45,5 ; p < 0,001 ; $F_{1,212}$ = 39,1 ; p < 0,001 respectivement).	/	Li utilisé comme comparateur. Pas d'effet néfaste spécifique au Li identifié
Choong et al. (2012) (Suisse)	Cohorte rétrospective	35 (troubles psychiatriques/ monothérapie)	28 (troubles psychiatriques/ clozapine) 31 (troubles psychiatriques / olanzapine) 35 (troubles psychiatriques /quétiapine) 42 (troubles psychiatriques /rispéridone), 35 (troubles psychiatriques/ valproate)	Thérapeutique	Prise de poids (≥ 10 % du poids initial) après introduction d'un des traitements médicamenteux rapporté chez 47 % de ces patients Tous les types de médicaments (clozapine ou olanzapine > quétiapine ou rispéridone > Li ou valproate) se sont montrés significativement associés à une prise de poids	/	Absence d'ajustement sur les co-médications Pas d'analyse du Li seul
Aprahamian et al. (2014) (Brésil)	Essai thérapeutique en simple aveugle (4 ans)	32 (troubles cognitifs)	20 (troubles cognitifs/ sans précision)	0,25-0,5	Après 4 ans de traitement (n = 12 dans chaque groupe), ↗ poids corporel (p = 0,015)	0,25	Nombreux perdus de vu Pas d'ajustements sur les co-médications dans l'analyse

Findling et al. (2015) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en double aveugle (8 semaines)	53 (PMD, a : 7-17 ans)	28 (PMD, a : 7-17 ans)	0,98	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne la prise de poids	/	
Ricken et al. (2016) (Allemagne)	Cohorte prospective	89	/	Li à dose thérapeutique augmentée pendant 4 semaines pour obtenir une lithémie de 0,715 ± 0,15 mmol.L^{-1} (erreur d'unité dans l'article)	↗ IMC après ↗ dose thérapeutique de Li ($p < 0,054$)	0,715	Absence d'ajustement sur les co-médications psychotropes impactant l'IMC ($p = 0,083$)
Amsterdam et al. (2016) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en double aveugle (12 semaines)	64 (PMD)	65 (PMD/ venlafaxine)	0,94	Légère ↗ significative du poids corporel chez les patients traités par Li en monothérapie (β = -3,45 ; se = 1,20 ; $IC_{95\%}$ = -5,80, -1,10 ; $p = 0,004$) par rapport au groupe traité par venlafaxine	0,94	Faible modulation du poids corporel
Gao et al. (2018) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en ouvert (4 semaines)	18 (PMD)	24 (PMD/ quétiapine)	0,5	Gain de poids corporel des patients sous Li non statistiquement différent de celui des patients sous quétiapine ($p = 0,08$) ↘ concentration sérique du cholestérol total tend à être plus importante avec Li qu'avec la quétiapine ($p = 0,05$) Aucune différence significative dans les paramètres métaboliques et inflammatoires entre les 2 groupes	/	Pas d'effet néfaste identifié.
Findling et al. (2019) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique en double aveugle (28 semaines)	17 (PMD, a : 7-17 ans)	14 (PMD, a : 7-17 ans)	0,8-1,2	Pas de différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui concerne la prise de poids	/	
Yaramala et al. (2020) (Etats-Unis)	Essai thérapeutique randomisé (*Bipolar CHOICE*)	240 (PMD/ Li + autre traitement adjuvant personnalisé)	242 (PMD/ quétiapine + autre traitement adjuvant personnalisé)	Thérapeutique	↗ poids corporel dans les deux groupes après 6 mois de traitement ↗ IMC pour patients sous quétiapine par rapport au départ (variation maximale, +0,6 kg.m^{-2}) que les patients sous Li (+0,3 kg.m^{-2}) ($F_{8,3052}$ =3,0 ; $p = 0,002$)	/	Pas d'effet néfaste identifié
Greil et al. (2023) (Allemagne, Autriche et Suisse)	Cas-témoins (données de pharmacovigilance)	31 cas de prise de poids sévère	Cas : 247 olanzapine, 104 quétiapine, 60 rispéridone, 61 valproate, 8 lamotrigine, 9 aripiprazole, 9 carbamazépine	Thérapeutique	527 cas de prise de poids sévère (≥ 10 %) induite par les médicaments. Pas d'association significative entre le traitement par Li et la prise de poids sévère (ROR = 2,1 ; $IC_{95\%}$ = 0,9–5,1 ; $p = 0,14$)	/	Pas d'effet néfaste identifié

a : âge (en années) ; ET : écart-type ; Hb1Ac : hémoglobine glyquée ; HDL : *high density lipoprotein* ; IC_{95}% : intervalle de confiance à 95 % ; IMC : indice de masse corporelle ; LDL : low density lipoprotein ; Li : lithium ; LOAEL : *lowest observed adverse effect level* ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; ROR : *reporting odds ratio* ; Sains : témoins sans pathologie ; se : *standard error* ; ∅ : pas de traitement

La méta-analyse publiée par Gomes-da-Costa et al. (2022) inclut 9 essais thérapeutiques dont 8 postérieurs au rapport de l'US EPA de 2008 inclus dans le tableau précédent (Keck et al. 2009; Bowden et al. 2010; Geller 2012; Findling et al. 2015; Amsterdam et al. 2016; Gao et al. 2018; Findling et al. 2019; Yaramala et al. 2020). Aucune association significative entre le gain de poids corporel et le traitement au lithium en cas de comparaison avant/après introduction du traitement (+0,462 kg ; $IC_{95\%}$ = -0,179-1,103 ; p = 0,158) ou par comparaison à un groupe contrôle placebo (- 0,354 kg ; $IC_{95\%}$ = -1,011-0,303 ; p = 0,291) n'a été mise en évidence.

Les 18 études épidémiologiques ciblées sur les troubles métaboliques et la prise de poids induits par le lithium et parues postérieurement au rapport de l'US EPA concernent intégralement des utilisations thérapeutiques du lithium et seulement 5 études ne précisent pas les lithémies observées (Castilla-Puentes 2007; Kim et al. 2008; Choong et al. 2012; Yaramala et al. 2020; Greil et al. 2023). Comme évoqué précédemment, en cas l'absence d'information, l'étendue de la lithémie thérapeutique cible a été considérée comprise entre 0,5-0,8 $mmol.L^{-1}$ correspondant à des prises de 10 à 20 $mmol.j^{-1}$ de lithium, soit 370 à 740 $mg.j^{-1}$ de carbonate de lithium (5,3 à 10,6 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ pour un individu de 70 kg) (HAS 2006).

Parmi les 18 études identifiées, 17 d'entre elles évaluent le gain de poids corporel ou l'indice de masse corporel :

- 11 études (lithémies comprises entre 0,5-1,2 $mmol.L^{-1}$) ne mettent pas en évidence d'effet sur le poids corporel ou l'indice de masse corporel (1 cohorte prospective - Kim et al. 2008 ; 1 cas-témoins Greil et al. 2023 ; 9 essais thérapeutiques - Niufan et al. 2008; Keck et al. 2009; Bowden et al. 2010; McIntyre et al. 2011; Geller 2012; Findling et al. 2015; Gao et al. 2018; Findling et al. 2019; Yaramala et al. 2020) ;
- 1 étude ne permet pas de mettre en évidence l'effet du lithium seul (Choong et al. 2012) ;
- 4 essais thérapeutiques et 1 étude cohorte prospective concluent à une augmentation du poids corporel associé au traitement par le lithium (Bowden et al. 2006; Sachs et al. 2006; Aprahamian et al. 2014; Ricken et al. 2016; Amsterdam et al. 2016). Si 3 de ces études ont observé ces effets chez des patients présentant une lithémie incluse dans la fourchette thérapeutique de 0,5-0,8 $mmol.L^{-1}$ (Bowden et al. 2006; Sachs et al. 2006; Ricken et al. 2016), l'étude d'Amsterdam et al. (2016) fait état d'une lithémie moyenne supérieure (0,94 $mmol.L^{-1}$) tandis que dans l'étude d'Aprahamian et al. (2014), les patients avaient une lithémie cible comprise entre 0,25 et 0,5 $mmol.L^{-1}$. Cette dernière étude est un essai thérapeutique en simple aveugle (4 ans) chez des patients souffrant de troubles cognitifs. Cependant, les auteurs ne précisent pas les médications du groupe témoin et de nombreux participants à l'étude ont été perdus de vue. De même, des limites méthodologiques sont observées : absence d'ajustement sur les co-médications (Ricken et al. 2016) ou nombreux perdus de vue (Bowden et al. 2006). De plus, dans les études où des gains de poids ont été observés, ils étaient modérés avec une prise de maximum de 6 kg sur 52 semaines (Bowden et al. 2006) et de 5,5 kg après 4 ans de traitement (Aprahamian et al. 2014) mais d'environ 2 à 3 kg seulement dans les autres études (Sachs et al. 2006; Ricken et al. 2016; Amsterdam et al. 2016). Enfin, le gain de poids corporel mis en évidence par Bowden et al. (2006) n'était significatif que chez les patients obèses dès l'inclusion.

Au total, le gain de poids corporel est inconstamment associé au traitement par le lithium dans les études publiées. Dans les études identifiant cet effet, la lithémie moyenne était comprise entre 0,5 et 0,8 $mmol.L^{-1}$. La seule exception est l'étude d'Aprahamian et al. (2014), dans laquelle la lithémie

des patients était comprise entre 0,25 et 0,5 mmol.L^{-1}. Cependant, cette dernière étude comporte d'importantes insuffisances méthodologiques (nombreux perdus de vue et absence de prise en compte des co-médications dans l'analyse). *In fine*, le LOAEL identifiable pour cet effet néfaste est un LOAEL : une lithémie de 0,5 mmol.L^{-1}.

Les autres paramètres métaboliques évalués par les études épidémiologiques publiées après le rapport de l'US EPA (2008) sont :

- cholestérol total, HDL-c (*high density lipoprotein-cholesterol*), LDL-c (*low density lipoprotein-cholesterol)*, TG : pas de différence entre les groupes traités par le lithium et celui traité par l'aripiprazole (McIntyre et al. 2011) ; diminution de la concentration sérique du cholestérol total plus importante avec le traitement par le lithium qu'avec celui par la quétiapine (p = 0,05) (Gao et al. 2018) ;
- glycémie, hémoglobine glyquée (Hb1Ac) : pas de différence entre les groupes traités par le lithium et celui traité par l'aripiprazole (McIntyre et al. 2011) ; diminution statistiquement significative de la glycémie à jeun (- 0,16 mmol.L^{-1}) chez les patients sous valproate par rapport au groupe traité par le lithium (p = 0,0001) (Bowden et al. 2010), diminution des taux d'HbA1c par rapport à la valeur basale chez les patients traités par le lithium en monothérapie mais également chez les patients sans traitement (Castilla-Puentes 2007).

Ainsi, le traitement par le lithium n'induit pas d'effet néfaste identifiable sur ces paramètres.

- **Données chez l'animal**

Deux études chez le rat mâle Wistar (130-160 g ; n = 6/groupe) visent à évaluer l'équilibre calcique dans le foie, les reins, le cerveau, la rate, le cœur, les poumons et le muscle fémoral respectivement après 3 et 6 semaines de traitement par sonde gastrique avec du carbonate de lithium à 2,7 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 0,57 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0077 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0154 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (Kiełczykowska et al. 2016; 2017). Si des diminutions des concentrations de calcium ont été observées après 3 semaines de traitement dans le cerveau ($p < 0,05$), le muscle fémoral ($p < 0,05$), les poumons ($p < 0,05$) et la rate ($p < 0,01$), le traitement par le lithium était associé à des augmentations des concentrations de calcium dans les reins ($p < 0,001$), le cerveau ($p < 0,05$) et la rate ($p < 0,01$) après 6 semaines de traitement. Par ailleurs, après 3 semaines d'exposition, la concentration de magnésium était augmentée dans le foie ($p < 0,01$) tandis qu'après 6 semaines d'exposition au lithium, les concentrations de silicium était augmentée dans la rate ($p < 0,05$). Des diminutions de poids du foie ($p < 0,01$) et de la rate ($p < 0,05$) ont également été constatées après 6 semaines d'exposition, en l'absence de variation significative du poids total des animaux. Globalement, le caractère néfaste des effets rapportés est incertain.

Dans l'étude de Geromella et al. (2022) chez des souris mâles C57BL/6J (n = 10-12/groupe ; 32 g) traitées pendant 12 semaines par sonde gastrique avec du chlorure de lithium à 10 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 1,46 mg LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0344 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), aucun effet sur le poids corporel n'a été observé. Les auteurs font l'hypothèse que la supplémentation en LiCl n'a pas modifié la masse corporelle malgré une augmentation de l'apport alimentaire, en raison de l'augmentation significative de la dépense énergétique quotidienne à 6 et 11 semaines de traitement.

4.5.7.3 Conclusion

La majorité des études chez l'Homme ne mettent pas en évidence de troubles métaboliques associés au traitement par le lithium. Seules 5 études montrent une augmentation du poids corporel relativement modérée avec un LOAEL de 0,5 mmol.L^{-1}. Chez l'animal, aucun effet sur le poids corporel associé à l'exposition au lithium n'a été rapporté à doses infra-thérapeutiques.

4.5.8 Os et métabolisme phosphocalcique

4.5.8.1 Evaluation de l'impact d'une exposition au lithium sur les os et le métabolisme phosphocalcique par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Dans son rapport, l'US EPA mentionne la parathyroïde comme un organe cible potentiel du lithium en se basant sur l'étude de Graze et al. (1981) qui est un cas clinique rapportant l'apparition d'une hypercalcémie chez un patient traité par lithium au long cours.

- **Données chez l'animal**

Aucune donnée chez l'animal n'a été identifiée par l'US EPA (2008).

4.5.8.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 22 études épidémiologiques ciblant l'impact d'une exposition au lithium sur les os et le métabolisme phosphocalcique ont été analysées dont 1 étude d'exposition environnementale au lithium, 2 méta-analyses et 19 études liées à l'usage thérapeutique du lithium.

La seule étude d'exposition environnementale au lithium identifiée et une étude cas-témoins incluant 207 femmes avec un diagnostic d'ostéoporose (âgées de 22 à 85 ans) et 197 femmes en bonne santé (appariées sur l'âge) (Skalny, Korobeinikova, et al. 2024). Le lithium a été quantifié dans des échantillons de cheveux et de sérum en même temps que 14 autres éléments. Si aucune différence significative de concentration dans le sérum n'a été mise en évidence entre les deux groupes de femmes (bonne santé = 0,089 µg.L^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,078 – 0,107 µg.L^{-1} ; ostéoporose = 0,093 µg.L^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,076 – 0,108 µg.L^{-1} ; p = 0,567), les concentrations en lithium étaient significativement différentes dans les cheveux (chez les femmes en bonne santé : 0,015 µg.g^{-1} de cheveux ; $IC_{95\%}$ = 0,009 – 0,033 µg.g^{-1}; ostéoporose = 0,014 µg.g^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,006 – 0,024 µg.g^{-1} ; p = 0,034). Si le statut ménopausique n'a montré aucun impact sur ces concentrations en lithium, aucun ajustement sur d'autres facteurs de confusion n'a été effectué. De plus, la différence observée dans les concentrations en lithium dans les cheveux entre les deux groupes de femmes est extrêmement faible avec un chevauchement entre les intervalles de confiance.

Le Tableau 16 présente les résultats des études épidémiologiques sur l'utilisation thérapeutique du lithium et son impact sur les os et le métabolisme phosphocalcique, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 16 : Synthèse des données épidémiologiques sur les risques d'ostéoporose et de fractures associés au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie ; traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) ($mmol.L^{-1}$)	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
Risque fracturaire							
Vestergaard et al. (2006) (Danemark)	Cas-Témoins	440 (fractures) 963 (sans fractures)	124 215 (fractures) 372 999 (sans fractures)	Thérapeutique	↘ risque fracturaire tous sites en cas de traitement par Li	/	Effet protecteur
Wilting et al. (2007) (Royaume-Uni)	Cas-Témoins	447 (fractures) 396 (sans fractures)	231 331 (fractures) 231 382 (sans fractures)	Thérapeutique	↘ risque fracturaire tous sites, en cas de traitement par Li	/	Effet protecteur
Bolton et al. (2008) (Canada)	Cas-Témoins	15 792 (fractures ; > 50 a)	47 289 (sans fractures ; > 50 a)	Thérapeutique	↘ risque de fracture ostéoporotique tous sites, en cas de traitement par Li	/	Effet protecteur
Zamami et al. (2009) (Iran)	Cas-Témoins	75 (PMD)	75 (contrôles sains non traités)	0,80 ± 0,13	↘ remodelage osseux et ↗ densité minérale osseuse en cas de traitement par Li	/	Effet protecteur
Bolton et al. (2017) (Canada)	Cohorte rétrospective	68 730 (> 40 a)	/	Thérapeutique	Pas d'association entre le traitement par Li et le risque fracturaire	/	
Su et al. (2017) (Taïwan)	Cas-témoins	522 (PMD)	3 183 (PMD sans lithium) 37 050 (contrôles sains non traités)	Thérapeutique	Pas d'association entre le traitement par Li et le risque fracturaire	/	
Köhler-Forsberg et al. (2022) (Danemark)	Cohorte rétrospective	8 750 (PMD)	14 162 (PMD sans Li) 114 560 (contrôles sains non traités, appariés)	Thérapeutique	↘ dose-cumulative du risque de fracture ostéoporotique tous sites, en cas de traitement par Li	/	Effet protecteur
Ng et al. (2024) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	2 339 (PMD)	11 046 (PMD)	Thérapeutique	↘ risque de fracture ostéoporotique tous sites en cas de traitement par Li	/	Effet protecteur
Williams et al. (2024) (Australie)	Cas-témoins	35 (PMD, femmes)	82 (PMD, femmes)	Thérapeutique	Association positive entre traitement par le Li et amélioration de la densité minérale osseuse	/	Effet protecteur
Métabolisme phosphocalcique							
Albert et al. (2013) (Italie)	Cas-témoins	58 (PMD)	54 (PMD non traités)	0,71 ± 0,13	Association positive entre traitement par le Li et survenue d'une hyperparathyroïdie biologique (p = 0,027)	0,71	**Effet néfaste**
van Melick et al. (2014) (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	111 (PMD ; > 65 a)	/	Thérapeutique	Association négative entre la durée du traitement par le Li et la concentration sérique en vitamine D	/	Pas d'effet néfaste identifiable

Meehan et al. (2015) (Suède)	Cohorte rétrospective	423 (PMD)	/	Thérapeutique	Association positive entre la durée du traitement par le Li et survenue d'une hyperparathyroïdie	/	Étude descriptive uniquement
Shine et al. (2015) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	1 737	232 524	0,6	Association positive entre traitement par le Li et élévation de la calcémie totale	0,6	**Effet néfaste**
Hayes et al. (2016) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective	2 148 (PMD)	1 477 (PMD, olanzapine) 1 376 (PMD, quétiapine) 1 670 (PMD, valproate)	Thérapeutique	Survenue d'hypercalcémie significativement réduite lorsque le traitement n'est pas du Li	LT	Li utilisé comme référence
Dineen et al. (2017) (Irlande)	Cohorte rétrospective	580	/	0,82	Plus d'hyper- ou d'hypocalcémie lorsque la lithémie dépassait la dose toxique (> 1,2 mmol.L^{-1})	/	Comparaison uniquement des patients avec une lithémie dans l'intervalle thérapeutique et les patients avec une lithémie toxique
Meehan et al. (2018) (Suède)	Cas-témoins	313 (PMD)	148 (PMD sans Li) 102 (contrôles sains non traités)	Thérapeutique	Association positive entre traitement par le Li et survenue d'une hypercalcémie biologique	LT	**Effet néfaste**
Kuman-Tunçel et al. (2019) (Turquie)	Cas-témoins	87 (PMD)	65 (contrôles sains non traités)	0,7 ± 0,1	Association positive entre traitement par le Li et ↗ calcémie et PTH ($p < 0,001$)	0,7	Pas d'ajustement sur les traitements par d'autres psychotropes **Effet néfaste**
Boivin et al. (2023) (France)	Cohorte rétrospective	248 (PMD)	/	0,9 ± 0,8	Association positive entre durée du traitement par Li et ↗ calcémie et de la PTH	0,9	Absence de groupe contrôle **Effet néfaste**
Wiuff et al. (2024) (Danemark)	Cohorte rétrospective	1 646 (PMD)	5 013 (PMD, sans Li)	Thérapeutique	Association positive entre durée du traitement par Li et ↗ calcémie et risque d'hyperparathyroïdie	LT	**Effet néfaste**

a : âge (en années) ; ET : écart-type ; Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; LT : lithémie thérapeutique ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; PTH : parathormone ; Sains : témoins sans pathologie

Deux méta-analyses ont été identifiées. Celle de McKnight et al. (2012), incluant exclusivement des études antérieures à 2006, rapporte que l'exposition thérapeutique au lithium est associée à une élévation moyenne de la calcémie de 0,09 $mmol.L^{-1}$ ($IC_{95\%}$ = 0,02 - 0,17 ; p = 0,009) et du taux circulant de parathormone de 7,32 $pg.mL^{-1}$ ($IC_{95\%}$ = 3,42 - 11,23 ; p < 0,0001). La méta-analyse de Liu et al. (2018) inclut, quant à elle, 5 études présentées dans le tableau précédent (Vestergaard, Rejnmark, et Mosekilde 2006; Wilting et al. 2007; Bolton et al. 2008; 2017; Su et al. 2017) et rapporte une réduction du risque relatif de fracture de 20 % lors du traitement par lithium au long cours (RR = 0,80 ; $IC_{95\%}$ = 0,73 - 0,87 ; p < 0,01).

Les 19 études épidémiologiques parues postérieurement au rapport de l'US EPA (2008) concernent toutes l'utilisation thérapeutique du lithium.

Neuf études ont étudié le risque d'ostéoporose induite dans le cadre de l'utilisation thérapeutique du lithium (Vestergaard, Rejnmark, et Mosekilde 2006; Wilting et al. 2007; Bolton et al. 2008; Zamani, Omrani, et Nasab 2009; Bolton et al. 2017; Su et al. 2017; Köhler-Forsberg et al. 2022; Williams et al. 2024; Ng et al. 2024). Aucune étude n'informe sur les doses thérapeutiques utilisées et/ou les lithémies observées en cours de prise en charge. Comme évoqué précédemment, le GT considère que dans les études postérieures à 2010, lorsqu'elles ne sont pas précisées dans les publications, les doses et lithémies thérapeutiques moyennes se situent généralement dans les fourchettes suivantes : 0,5 - 0,8 $mmol.L^{-1}$ correspondant à des prises de 10 à 20 $mmol.j^{-1}$ de lithium, soit 370 à 740 $mg.j^{-1}$ de carbonate de lithium (5,3 à 10,6 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ pour un individu de 70 kg) (HAS 2006).

Parmi ces neuf études, deux étudient l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) sous traitement par lithium (Zamani, Omrani, et Nasab 2009; Williams et al. 2024), et rapportent respectivement une augmentation de la DMO de 4,5 % et de 5,1 % au rachis lombaire et de 5,3 % et 4,2 % au col fémoral (p < 0,05 et p = 0,03 respectivement). Une troisième étude (Köhler-Forsberg et al. 2022) rapporte une diminution du risque d'ostéoporose, estimé sur la DMO globale, de manière cumulative et dose-réponse au cours du traitement par lithium (HRR = 0,62 ; $IC_{95\%}$ = 0,53 - 0,72). Les six autres études (Vestergaard, Rejnmark, et Mosekilde 2006; Wilting et al. 2007; Bolton et al. 2008; 2017; Su et al. 2017; Ng et al. 2024) ont évalué le risque fracturaire en lien avec le traitement par lithium : deux ont rapporté un impact neutre sur le risque fracturaire, avec des OR respectifs de 0,82 ($IC_{95\%}$ = 0,46 - 1,24) et de 0,83 ($IC_{95\%}$ = 0,56 - 1,25) (Bolton et al. 2017; Su et al. 2017). Les quatre autres ont rapporté une diminution significative du risque fracturaire, avec des OR (ou HR) respectifs de 0,77 ($IC_{95\%}$ = 0,68 - 0,87), 0,74 ($IC_{95\%}$ = 0,59 - 0,92), 0,63 ($IC_{95\%}$ = 0,43 - 0,93) et 0,66 ($IC_{95\%}$ = 0,44 - 0,98) (Vestergaard, Rejnmark, et Mosekilde 2006; Wilting et al. 2007; Bolton et al. 2008; Ng et al. 2024).

Onze études ont évalué les modifications biologiques du métabolisme phosphocalcique observées dans le cadre de l'utilisation thérapeutique du lithium (Zamani, Omrani, et Nasab 2009; Albert et al. 2013; Van Melick et al. 2014; Meehan et al. 2015; Shine et al. 2015; Hayes et al. 2016; Dineen et al. 2017; Meehan et al. 2018; Tunçel et al. 2019; Boivin et al. 2023; Wiuff et al. 2024).

Les lithémies thérapeutiques moyennes associées à cet effet ne sont précisées que dans 4 publications, aucune ne précisant la dose thérapeutique quotidienne utilisée (Zamani, Omrani, et Nasab 2009; Dineen et al. 2017; Tunçel et al. 2019; Boivin et al. 2023). Les lithémies thérapeutiques moyennes sont respectivement de 0,80, 0,82, 0,70 et 0,90 $mmol.L^{-1}$, associées respectivement à une diminution des marqueurs de remodelage osseux (phosphatases alcalines osseuses, ostéocalcine, *Carboxy-Terminal Cross-Linked Telopeptide of Type I Collagen*) (Zamani, Omrani, et Nasab 2009), à une majoration du risque d'hypercalcémie (15,7 % vs 5,1 % ; p = 0,0024) (Meehan

et al. 2018), ainsi qu'à une élévation significative de la calcémie et des taux circulants de parathormone (Tunçel et al. 2019; Boivin et al. 2023), notamment corrélée à la durée du traitement ($p < 0,01$) (Boivin et al. 2023).

Une autre étude rapporte, en se basant sur une fourchette de lithémie considérée comme thérapeutique entre 0,5 et 1,2 mmol.L^{-1}, une augmentation de la calcémie et des concentrations circulantes de parathormone ($p < 0,001$), ainsi qu'un sur-risque d'hypercalcémie (24,1 % vs 5,6 % ; $p = 0,006$) et d'hyperparathyroïdie biologique (8,6 % vs 0 % ; $p = 0,027$) (Albert et al. 2013).

Les six autres publications, qui ne précisent ni les doses thérapeutiques, ni les lithémies moyennes (Van Melick et al. 2014; Meehan et al. 2015; Shine et al. 2015; Hayes et al. 2016; Meehan et al. 2018; Wiuff et al. 2024), rapportent une corrélation positive entre l'exposition au lithium et l'élévation de la calcémie et des concentrations circulantes de parathormone, avec un risque de survenue d'une hyperparathyroïdie.

- **Données chez l'animal**

Aucune donnée à dose équivalente humaine inférieure aux doses thérapeutiques n'a été identifiée.

4.5.8.3 Conclusion

L'exposition thérapeutique au lithium n'est pas associée à un effet néfaste osseux. En revanche, elle est associée à une élévation de la calcémie et des taux circulants de parathormone chez l'Homme avec un LOAEL de 0,50 mmol.L^{-1}, correspondant à la lithémie thérapeutique minimale efficace.

4.5.9 Autres atteintes (cutanée, oculaire, hématologique, hépatique, immunitaire)

4.5.9.1 Evaluation des autres effets systémiques du lithium par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Le rapport de l'US EPA (2008) ne décrit que peu d'effets néfastes supplémentaires chez l'Homme, et essentiellement, plusieurs études faisant état d'hématotoxicité.

Des effets sur le système hématopoïétique et la coagulation ont été signalés chez des volontaires sains exposés au lithium (Stein et al. 1981 cité dans US EPA 2008). Des groupes d'au moins cinq volontaires non psychiatriques ont reçu 900 mg.j^{-1} de carbonate de lithium (2,43 mg Li.kg pc^{-1}.j^{-1}). Le nombre de granulocytes, exprimé en pourcentage de la valeur de référence, a augmenté de manière significative de 25 % ($p < 0,05$), 32 % ($p < 0,001$) et 42 % ($p < 0,001$) après 1, 2 et 3 semaines d'exposition.

Des volontaires ayant reçu 0, 300, 600, 900, 1200 ou 1500 mg.j^{-1} de carbonate de lithium (0, 0,8, 1,62, 2,43, 3,24 ou 4,05 mg Li.kg pc^{-1}.j^{-1}) par voie orale pendant 1 semaine, ont présenté une augmentation des granulocytes circulants à des doses > 2,43 mg Li.kg pc^{-1}.j^{-1}. Le nombre de granulocytes a été augmenté de 26, 55 et 43 % par rapport aux valeurs initiales dans les groupes ayant reçu respectivement 2,43, 3,24 et 4,05 mg Li.kg pc^{-1}.j^{-1}. Une diminution du temps de saignement a également été observée dans les groupes ayant reçu 3,24 et 4,05 mg Li.kg pc^{-1}.j^{-1}, bien qu'il n'y ait pas eu d'effet apparent du traitement sur la numération plaquettaire.

Le lithium a été utilisé comme agent thérapeutique pour corriger la neutropénie et la thrombocytopénie induites par la chimiothérapie chez l'Homme, avec des résultats contradictoires. Richmon et al. (1984 cité dans US EPA 2008) ont observé une augmentation de la production de

neutrophiles et de thrombocytes chez cinq patients cancéreux ayant reçu 900 mg.j^{-1} de carbonate de lithium (169 mg Li.j^{-1}) pendant une durée non précisée. Vingt-deux patients atteints de leucémie oligoblastique recevant 900 mg.j^{-1} de carbonate de lithium pendant une durée indéterminée sont restés cytopéniques sans signe de prolifération de la moelle osseuse associée au traitement par le lithium (Barlogie et al. 1984 cité dans US EPA 2008). Dans une autre étude, Friedenberg et Marx (1980 cité dans US EPA 2008) ont rapporté que le lithium augmentait le nombre de granulocytes circulants chez huit volontaires en bonne santé qui avaient reçu 900 mg.j^{-1} de carbonate de lithium pendant 1 semaine. Malgré l'augmentation observée du nombre de granulocytes, il y avait une réduction de la capacité (fonction) bactéricide des granulocytes chez ces personnes.

- **Données chez l'animal**

Une seule des études chez l'animal prises en compte par l'US EPA (2008) rapporte une hématotoxicité chez l'animal. Sharma et Iqbal (2005 cité dans US EPA 2008) ont ainsi évalué les effets de l'exposition orale de rats Wistar mâles (125-150 g) au nitrate de lithium pendant 7 semaines. Des groupes de 12 rats ont été exposés par gavage à 0 ou 20 mg Li.kg pc^{-1} alternativement, un jour sur deux (10 mg Li.kg^{-1}.j^{-1}). Leurs effets sur la biochimie sanguine et l'hémogramme ont été examinés à la fin de la période de traitement. La concentration sérique de lithium n'a pas été rapportée. De nombreux paramètres de biochimie sanguine et de l'hémogramme étaient significativement différents de ceux des témoins : diminution de la concentration d'hémoglobines et du compte des érythrocytes, augmentations du compte des leucocytes, de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, de la glycémie, diminution de la concentration sérique des protéines et augmentation de celles de l'urée, du calcium et du phosphore. Les paramètres de toxicité complets n'ont pas été examinés dans cette étude. Un LOAEL de 10 mg Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1} (dose équivalente humaine = 0,3 mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1}) pour les effets hématologiques a été identifiée, aucun NOAEL n'a été identifié.

4.5.9.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

Un certain nombre d'études épidémiologiques ciblant d'autres effets que précédemment rapportés, notamment cutanés et hématologiques, induits par le lithium et parues postérieurement au rapport de l'US EPA (2008) concernent intégralement des utilisations thérapeutiques du lithium. Aucune étude d'exposition environnementale au lithium n'a été recensée.

- Atteintes cutanées

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 3 études épidémiologiques liées à l'utilisation thérapeutique du lithium ont été identifiées. Aucune méta-analyse n'a été recensée.

Le Tableau 17 présente les résultats des études épidémiologiques sur les atteintes cutanées associées à l'utilisation thérapeutique du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 17 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes cutanées associées au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie/ traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) ($mmol.L^{-1}$)	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
Brauchli et al. (2009) (Royaume-Uni)	Cas-témoins	92 avec et 53 sans psoriasis	36 610 avec et 36 649 sans psoriasis	Thérapeutique	Absence d'augmentation du risque de psoriasis chez les patients traités par Li par rapport aux personnes non exposées (OR = 1,27 ; $IC_{95\%}$ = 0,97-1,65 ; p = 0,08) ↗ légère risque de premier diagnostic de psoriasis chez les patients ayant eu au moins 5 prescriptions de Li par rapport aux personnes non-exposées (OR = 1,68 ; $IC_{95\%}$ = 1,18-2,39 ; p < 0,01)	/	Pas d'effet néfaste identifié. Patients traités par Li sur la base de prescriptions uniquement.
Ummar et al. (2016) (Inde)	Cohorte rétrospective	101 (PMD)	/	3 groupes de lithémies : <0,8 ; 0,8–1,2 ; et >1,2	Incidence des dermatoses : 2 patients à < 800 mg, 8 patients à 800-1200 mg et 10 patients à > 1200 mg (effectif de chaque groupe non précisé). Prévalence des dermatoses chez les patients présentant un trouble bipolaire traités par Li = 19,8 %	/	Impossibilité de calculer l'incidence par groupe de dose
Uwai et Nabekura (2022) (Japon)	Cohorte rétrospective (registres des effets indésirables déclarés)	1544 (PMD)	1977 (PMD/sans précision)	Thérapeutique	L'éruption cutanée était l'effet indésirable le plus fréquemment rapportée chez 549 patients. Traitement par Li associé à des risques accrus d'éruption cutanée ($OR_{ajusté}$ = 1,14 ; $IC_{95\%}$ =1,02-1,28 ; p = 0,0179)	LT	Etude fondée sur des effets néfastes déclarés

ET : écart-type ; IC_{95}% : intervalle de confiance à 95 % ; Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; LT : lithémie thérapeutique ; OR : *Odds ratio* ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité)

Les trois études identifiées chez l'Homme évaluent l'association entre traitement par le lithium et le risque de diverses dermatoses (Brauchli et al. 2009; Ummar, Dorai, et Ramanathan 2016; Uwai et Nabekura 2022). Cependant, toutes présentent des insuffisances méthodologiques qui ne permettent pas de caractériser la relation dose-effet ou dose-réponse et en particulier d'identifier un NOAEL ou un LOAEL.

Aucune étude animale sur les atteintes cutanées induites par le lithium n'a été identifiée.

- Atteintes hématologiques

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 2 études épidémiologiques ciblées sur les atteintes hématologiques associées à l'utilisation thérapeutique du lithium ont été identifiées.

Le Tableau 18 présente les résultats des études épidémiologiques sur les atteintes hématologiques induites par le lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 18 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes hématologiques associées au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie/ traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) en mmol.L^{-1}	Effet néfaste identifié	LOAEL (mmol.L^{-1})	Commentaires
Aprahamian et al. (2014) (Brésil)	Essai thérapeutique en double aveugle (2 ans) puis en simple aveugle (2 ans)	32 (> 60 a ; troubles cognitifs légers)	27 (> 60 a ; troubles cognitifs légers ; placebo)	0,25-0,50	Après 4 ans de traitement (n = 12 dans chaque groupe), ↗ compte de neutrophiles (p = 0,038)	0,25	Nombreux perdus de vue. Pas d'ajustement sur les co-médications dans l'analyse
Günes et al. (2022) (Turquie)	Cohorte rétrospective	3 (PMD/ monothérapie) 97 (PMD/Li + autre antipsychotique) 43 (autre trouble psychiatrique/ Li + autre antipsychotique)	/	0,92 ± 0,22	↗ compte des leucocytes (sans précision) après 3, 6 et 12 mois de traitement par rapport au début de l'étude	0,9	Co-expositions avec antidépresseurs, stimulants, atomoxetine non prises en compte dans l'analyse.

a : âge (en années) ; ET : écart-type ; Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; LT : lithémie thérapeutique ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; ∅ : pas de traitement

Deux études postérieures au rapport de l'US EPA (2008) évaluant le lien entre traitement par le lithium et anomalies de l'hémogramme ont été identifiées. Ces études mettent toutes les deux en évidence une augmentation du compte des leucocytes chez les patients traités par le lithium (Aprahamian et al. 2014; Güneş et al. 2022), sans démontrer de corrélation entre la dose journalière de lithium ou la lithémie et l'hyperleucocytose. De plus, même si ces études font état des lithémies mesurées (respectivement 0,25 et 0,9 mmol.L^{-1}), des limites méthodologiques sont à souligner : faibles effectifs à l'inclusion et nombreux perdus de vue (Aprahamian et al. 2014) ; co-expositions avec antidépresseurs, stimulants, atomoxetine non prises en compte (Güneş et al. 2022).

Aucune étude animale sur les atteintes hématologiques induites par le lithium n'a été identifiée postérieurement au rapport de l'US EPA (2008).

En prenant en compte l'ensemble des publications analysées par l'US EPA (2008) et celles parues postérieurement, plusieurs études cliniques rapportent une association entre l'exposition au lithium et le compte des leucocytes. Cependant, toutes présentent des insuffisances méthodologiques qui ne permettent pas de caractériser la relation dose-effet ou dose-réponse et en particulier d'identifier un NOAEL ou un LOAEL.

- Atteinte oculaire

Une étude épidémiologique est ciblée sur l'exposition thérapeutique de patients au lithium et le risque de cataracte (Chu et al. 2018). Dans cette étude, sur 171 patients traités par lithium en monothérapie depuis plus de deux ans, 96 (56 %) présentaient une cataracte, alors que parmi les 9779 patients présentant un trouble bipolaire sans traitement, 5126 (52 %) présentaient une cataracte. Ainsi, après ajustements sur les facteurs de confusion (âge, sexe, diabète sucré, l'hypertension, troubles rétiniens, uvéite, glaucome, stéroïde oral, antipsychotique, antidépresseurs), le traitement par le lithium était associé à une augmentation du risque de cataracte (régression logistique conditionnelle ; $OR_{ajusté}$ = 1,39 ; $IC_{95\%}$ = 1,01 – 1,92 ; p = 0,043). Les doses de lithium reçues par les participants et leurs lithémies n'étaient pas précisées. Par défaut, le GT considère que leur lithémie était dans la fourchette actuellement recommandée, soit au minium de 0,5 mmol.L^{-1}. Toutefois, dans la mesure où cette étude est la seule rapportant un excès de risque de cataracte, les preuves d'une association causale sont insuffisantes.

Une seconde étude épidémiologique d'exposition environnementale au lithium, incluant 121 adultes, dont 61 patients atteints de cataractes et 60 sujets sans maladie oculaire, a analysé les niveaux d'éléments traces et de minéraux dans le sérum et les cheveux, comprenant le lithium. Aucune différence significative entre les concentrations retrouvées dans le sérum (sans pathologie oculaire = 0,064 µg.mL^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,057 - 0,067 µg.mL^{-1} ; avec pathologie oculaire = 0,064 µg.mL^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,056 - 0,074 µg.mL^{-1} ; p = 0,358) et les cheveux (sans pathologie oculaire = 0,014 µg.g^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,007 - 0,028 µg.g^{-1} ; avec pathologie oculaire = 0,018 µg.g^{-1} ; $IC_{95\%}$ = 0,01 - 0,031 µg.g^{-1} ; p = 0,482) n'a été mise en évidence (Skalny, Tsatsakis, et al. 2024).

Aucune étude animale sur les atteintes oculaires induites par le lithium n'a été identifiée.

- Hypo ou hypercortisolisme

Une étude transversale menée en Suède a porté sur 159 patients atteints de bipolarité et 258 témoins (Maripuu et al. 2017). Parmi les patients avec bipolarité, seulement 87 étaient traités par lithium. Un test de freinage à la dexaméthasone à faible dose a été utilisé pour mesurer l'activité (stimulation) de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (alors même que les auteurs précisent

que ce test n'est pas adapté). Les patients sous lithium étaient majoritairement en eucortisolisme (n = 67) ou hypercortisolisme (n = 57). Seuls 33 patients étaient en insuffisance corticotrope. Cependant, ces prévalences n'ont pas été comparées à celles observées dans le groupe de témoins. Les patients atteints de bipolarité présentaient une association négative entre le cortisol post-dexaméthasone et l'âge (−3,0 nmol.L^{-1} par an ; p = 0,007). Cette association a progressivement augmenté dans les sous-groupes qui n'avaient jamais été exposés au lithium (−5,69 nmol.L^{-1} par an ; p = 0,018) et/ou à tout autre stabilisateur de l'humeur (−10,28 nmol.L^{-1} par an ; p = 0,03). Les patients présentant un hypercortisolisme étaient caractérisés par un âge plus jeune et étaient plus souvent des femmes, tandis que les patients présentant une insuffisance corticotrope étaient caractérisés par une plus longue durée de la maladie psychiatrique sans traitement prophylactique par le lithium et par une plus grande fréquence de l'absence de médicament à base de lithium au moment de l'étude. Cette étude monocentrique transversale comporte un nombre limité de patients et ne donne aucune précision sur les doses de lithium auxquelles les patients sont exposés. En outre, s'agissant d'une étude transversale, toute inférence causale des faits observés est impossible.

Aucune étude animale n'a été identifiée.

- Atteinte du système immunitaire

Une étude cas-témoin, menée en Chine, a mis en évidence un lien entre l'exposition environnementale au lithium et le risque de lupus érythémateux systémique (LES) caractérisé par une atteinte rénale majeure et des troubles cutanés (Huang et al. 2024). La concentration sérique de lithium chez 110 patients LES (moyenne = 2,686 µg.L^{-1}) était statistiquement plus élevée que chez les 110 témoins sains (moyenne = 0,937 µg.L^{-1}) (OR = 1,963 ; $IC_{95\%}$ = 1,490 – 2,586 ; p = 0,012 ; régression logistique multivariée ajusté en fonction de l'âge, de l'IMC, de la nutrition, du niveau d'éducation et de l'état matrimonial). Dans cette étude, les cas de LES recrutés avaient tous une atteinte rénale et c'est probablement la diminution de la fonction rénale qui est à l'origine de l'élévation de la lithémie, plutôt que le contraire.

Une étude de cohorte rétrospective a évalué l'incidence des infections respiratoires chez 21 126 patients présentant un trouble bipolaire traités par le lithium, sans mettre en évidence un risque accru par rapport aux 25 758 patients présentant un trouble bipolaire non traités ou aux 8410 patients présentant un trouble bipolaire traités par valproate (Landén et al. 2021).

Aucune étude animale n'a été identifiée.

- Atteinte hépatique

Aucune étude chez l'Homme n'a été identifiée.

Deux études chez l'animal à dose équivalente inférieure à la dose thérapeutique humaine se focalisent sur les effets hépatiques induits par le lithium (Bhutto et al. 2013; 2018). Dans ces études, des rats albinos (n = 5/groupe ; 200-300 g) ont été traités par du carbonate de lithium à la dose de 20 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 4,89 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,066 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,13 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 2, 6 et 12 semaines. Les animaux traités par le lithium présentaient une diminution significative de la concentration de glycogène dans les hépatocytes (Bhutto et al. 2013; 2018). Cette diminution était prévenue lorsque les animaux étaient traités par le carbonate de lithium associé à de la L-arginine. L'étude histochimique a également montré une diminution de l'activité de la phosphatase alcaline (PAL). Cette diminution dans le tissu hépatique était associée à une augmentation simultanée de l'activité PAL sérique et de celle de l'alanine aminotransferase (ALAT) sérique. Les auteurs font l'hypothèse

que ces observations seraient dues à une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire hépatocytaire, entraînant une fuite d'enzymes du cytoplasme vers les sinusoïdes, puis dans la circulation. Ces modulations biochimiques étaient accompagnées d'une augmentation du contenu lipidique des hépatocytes (Bhutto et al. 2013), ainsi que d'une augmentation du poids relatif du foie et du poids corporel total, dès 2 semaines de traitement (Bhutto et al. 2018). L'augmentation du contenu lipidique était prévenue par l'administration de L-arginine. Par ailleurs, les auteurs décrivent de foyers d'inflammation, d'apoptose et de nécrose à 6 et 12 semaines mais aucun marqueur spécifique de ces processus cellulaires ne sont décrits par les auteurs (Bhutto et al. 2013). Toujours d'après les auteurs, les hépatocytes présentaient notamment une vacuolisation à la fois dans les zones centrolobulaires et péri-portales. Le cytoplasme montrait une légère granularité. Les hépatocytes présentaient un phénomène de pycnose et de désintégration des noyaux. Les cellules de Küpffer étaient proéminentes et hypertrophiées. Des hépatocytes binucléés ont également été observés, révélant une prolifération du parenchyme (Bhutto et al. 2018). Cependant, la méthodologie d'analyse de ces images histologiques n'est pas détaillée et seule une image par condition est présentée sans analyse statistique associée. Enfin, l'analyse statistique paramétrique conduite (test t de Student sans correction associée) pour analyser les observations sur le poids et les modifications enzymatiques n'est pas adaptée au regard du faible nombre d'animaux (n < 30).

4.6 Effets sur la reproduction et le développement

4.6.1 Effets sur la reproduction

4.6.1.1 Evaluation de la reprotoxicité du lithium par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Raoof et al. (1989 cité dans US EPA 2008) ont rapporté une inhibition *in vitro* de la motilité des spermatozoïdes humains de manière dose-dépendante, à des concentrations comparables à celles qui ont été rapportées dans le sperme après une administration orale. Cependant, Raboch et al. (1981 cité dans US EPA 2008) n'ont trouvé aucune anomalie dans le nombre, la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes chez 14 patients sous lithium depuis 4,1 ans. Les concentrations moyennes de lithium dans le sérum et dans le sperme étaient respectivement de 0,64 $mmol.L^{-1}$ et 1,48 $mmol.L^{-1}$. Bien que le lithium inhibe la motilité des spermatozoïdes *in vitro*, les données disponibles au moment du rapport de l'US EPA ne permettaient pas de conclure à des effets néfastes sur la qualité du sperme associés au traitement au long cours par le lithium.

- **Données animales**

Thakur et al. (2003 cité dans US EPA 2008) ont étudié les effets d'une exposition alimentaire de 90 jours au lithium sur les organes reproducteurs mâles. Des groupes de 20 rats Wistar sexuellement matures ont reçu du carbonate de lithium à des concentrations alimentaires de 0, 500, 800 ou 1100 $mg.kg^{-1}$ de régime (équivalent à 0, 94, 150 ou 207 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Les concentrations sériques de lithium n'ont pas été rapportées. Les évaluations comprenaient le poids des organes reproducteurs, l'histopathologie des testicules, de l'épididyme, des vésicules séminales et de la prostate, le volume du liquide interstitiel testiculaire, le taux de testostérone, la morphologie des spermatozoïdes et l'indice de fertilité. Une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes anormaux a été constatée dans tous les groupes traités par le lithium. Aux doses moyennes et élevées, une diminution significative du poids des testicules et de l'épididyme, du nombre de spermatozoïdes, de la production spermatique quotidienne, de la concentration sérique de testostérone et du volume du liquide interstitiel a été observée. Les sécrétions des vésicules

séminales et de la prostate étaient complètement bloquées aux doses moyennes et élevées. Une dégénérescence des cellules spermatogènes et une vacuolisation du cytoplasme des cellules de Sertoli ont été observées à la plus forte dose. Un LOAEL de 94 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 21,93 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 3,16 mmol Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) est identifié, par l'US EPA, pour l'augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux.

4.6.1.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA de 2008

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 14 études épidémiologiques ciblant la reprotoxicité du lithium ont été identifiées dont 3 études ciblant des effets sur la reproduction de l'exposition environnementale au lithium, 2 méta-analyses et 9 études liées à l'usage thérapeutique du lithium.

Parmi les 3 études portant sur la même population et s'étant intéressées aux effets sur la reproduction, Chai et al. (2022) ont quantifié 18 métaux (dont le lithium) dans les urines de 796 étudiants hommes de la ville universitaire de Chongqing (Chine). Les sujets ont été répartis en 2 groupes selon leur niveau d'exposition urinaire aux 18 métaux. Les auteurs ont analysé la qualité du sperme (volume et concentration du sperme, nombre total et morphologie des spermatozoïdes) ainsi que les concentrations sériques de six hormones sexuelles (estradiol, *follicle stimulating hormone* ou FSH, *luteinizing hormone* ou LH, prolactine, progestérone, testostérone). Les résultats montrent une diminution de la concentration sérique de testostérone chez les sujets les plus exposés, que ce soit dans le modèle d'analyse mono-élément ou multi-éléments (β = -5,9 ; $IC_{95\%}$ = -7,88, -3,88 ; $p < 0,001$). De plus, le volume éjaculatoire était négativement associé au niveau d'exposition au lithium dans le modèle mono-élément uniquement ($p = 0,007$). Ainsi, dans cette 1ère étude, l'augmentation de la concentration urinaire de lithium était associée à une diminution de la concentration sérique de testostérone mais aucun effet n'a été observé sur la qualité du sperme (concentration du sperme, nombre total, motilité (progressive et totale) et morphologie des spermatozoïdes). Dans la seconde étude, en conduisant des analyses plus approfondies (modèles mixtes linéaires), les auteurs ont mis en évidence que la concentration urinaire de lithium était négativement corrélée avec le volume de sperme ($p < 0,001$) et la motilité progressive des spermatozoïdes ($p = 0,022$), mais aucune association à la concentration sérique de testostérone, au nombre, à la morphologie ou à la motilité totale des spermatozoïdes n'a été observée (Liu et al. 2024). Finalement, une troisième étude portant sur 582 étudiants de cette même population (diminution du nombre de patients inclus sans explication particulière) a montré que l'augmentation d'un intervalle interquartile des concentrations de lithium dans l'urine et le plasma séminal était associée à une diminution de la testostérone sérique (-2,47 %, $IC_{95\%}$ = -4,52 %, -0,38 % pour l'urine ; -2,67 %, $IC_{95\%}$ = -4,79 %, -0,50 % pour le plasma séminal) et de la progestérone (-6,38 %, $IC_{95\%}$ = -11,09 %, -1,42 % pour l'urine ; -8,78 %, $IC_{95\%}$ = -13,20 %, -4,04 % pour le plasma séminal) (Wang et al. 2025). Similairement, l'augmentation d'un intervalle interquartile de la concentration de lithium dans l'urine était associée à une diminution de l'estradiol sérique (-7,50 %, $IC_{95\%}$ = -12,14 %, -2,62 %) et de la prolactine (-5,29 %, $IC_{95\%}$ = -8,24 %, -2,24 %). En outre, l'augmentation d'un intervalle interquartile des concentrations de lithium dans le liquide séminal était associée à une diminution du volume de sperme (-3,67 %, $IC_{95\%}$ = -6,69 %, -0,55 %), sans altération de la concentration, du nombre total et de la motilité des spermatozoïdes (Wang et al. 2025). Par ailleurs, ces trois études comportent plusieurs limites méthodologiques : une seule analyse d'urine et de sperme a été réalisée ce qui ne permet pas de prendre en compte la variation intra-individuelle potentiellement importante ; leur caractère transversal ne permet pas d'inférence causale des anomalies observées.

Le Tableau 19 présente les résultats des études épidémiologiques de la reprotoxicité liées à l'utilisation thérapeutique du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 19 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes reprotoxiques associées au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie/ traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) (mmol.L^{-1})	Effet néfaste identifié	LOAEL (mmol.L^{-1})	Commentaires
Diav-Citrin et al. 2014 (Israël)	Cohorte prospective	183 grossesses (troubles psychiatriques)	72 grossesses (troubles psychiatriques/ø) 748 grossesses (sains/ø)	Thérapeutique	↑ fausses couches (OR = 1,94 ; $IC_{95\%}$ = 1,08-3,48 vs sains/ø) ↑ IMG/IVG (p < 0,001 vs sains/ø) ↑ accouchement prématuré (p = 0,006 vs sains/ø) Pas d'effet observé sur les grossesses extra-utérines et les MFIU	LT	L'étude ne permet pas de déterminer si les effets observés sont associés au traitement par Li ou à la maladie psychiatrique
Forsberg et al. 2018 (Suède)	Cohorte rétrospective	20 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de PMD)	8 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de PMD/ø) 11 enfants exposés *in utero* (sains/ø)	0,07 – 1,3 0,47 ± 0,20	Pas d'effet observé sur le risque d'accouchement prématuré	/	/
Cohen et al. 2019 (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	874 grossesses	1 440 631 grossesses (ø) 2683 grossesses (lamotrigine)	Thérapeutique	Pas d'effet observé sur le risque de maladie placentaire ischémique	/	/
García-Blanco et al. 2020 (Espagne)	Etude transversale	57 (PMD) 17 (PMD/ Li + antiépiletiques) 20 (PMD/ Li+ benzodiazépines)	20 (PMD/antiépiletiques)	Thérapeutique	Détérioration du fonctionnement sexuel (OR = 0,31 ; $IC_{95\%}$ = 0,11-0,90 ; p = 0,032), du désir sexuel (OR = 0,26 ; $IC_{95\%}$ = 0,09-0,74, p = 0,012), de l'excitation sexuelle (OR = 0,32 ; $IC_{95\%}$ = 0,11-0,89 ; p=0,029) vs antiépileptiques	LT	Effets basés sur des auto-déclarations Inférence causale impossible Ajustements sur score HDRS, score YMRS, âge d'apparition, type de trouble bipolaire, polarité prédominante, syndrome métabolique, âge, sexe et statut marital
Hastie et al. 2021 (Suède)	Cohorte rétrospective	434 femmes (troubles psychiatriques) 871 femmes (troubles psychiatriques/arrêt Li)	853 583 femmes (ø) 9140 femmes (troubles psychiatriques /ø)	Thérapeutique	↑ accouchement prématuré (RR = 2,64 ; $IC_{95\%}$ = 1,82-3,82 vs ø ; RR = 2,34 ; $IC_{95\%}$ = 1,55-3,56 vs troubles psychiatriques/ø ; RR = 2,08 ; $IC_{95\%}$ = 1,20-3,59 vs troubles psychiatriques/arrêt Li) Pas d'effet observé sur la prééclampsie	LT	Ajustements sur âge maternel, IMC, statut tabagique, pays de naissance, éducation, parité, maladies psychiatriques maternelles, conditions médicales, utilisation d'antipsychotiques, de neuroleptiques et de lamotrigine pendant la grossesse
Poels et al. 2021 (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	119 grossesses (troubles psychiatriques)	8184 grossesses (ø)	0,44	↑ accouchement prématuré (OR = 3,26 ; $IC_{95\%}$ = 1,86-8,74)	0,44	Ajustements sur âge gestationnel au moment de la naissance, sexe de l'enfant, âge, IMC maternel, tabagisme pendant la grossesse,

							utilisation de médicaments psychotropes pendant la grossesse, et parité
Sagué-Vilavella et al. 2022 (Espagne)	Cohorte prospective	53 femmes (PMD)	47 femmes (PMD/Ø ou autre traitement que Li)	Thérapeutique	Pas d'effet observé sur les complications obstétricales pendant la grossesse (prééclampsie, diabète gestationnel, RCIU, MAP, polyhydramnios) et pendant l'accouchement et le travail (césarienne, arrêt du travail/détresse fœtale, rupture prématurée des membranes, échec d'induction, atonie utérine, dystocie de dilatation ou de descente, prolapsus de la moelle utérine, hémorragie)	/	Ajustements non réalisés
Schrijver et al. 2024 (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	101 grossesses (troubles psychiatriques)	/	0,49 ± 0,11	↓ durée de grossesse (β = -2,81 ; $IC_{95\%}$ = -5,26,-0,36 ; p = 0,03) quand la lithémie augmente ↑ accouchement prématuré (OR = 1,69 ; $IC_{95\%}$=1,06-2,68 ; p=0,03) quand la lithémie augmente	0,49	Ajustements sur les épisodes d'humeur pendant la grossesse et utilisation d'autres psychotropes
Wang et al. 2024 (Etats-Unis)	Etude transversale	529 grossesses dont 302 issues de grossesses vivantes et 227 issues de grossesses non vivantes	2 223 749 grossesses dont 1 634 457 issues de naissances vivantes et 589 292 issues de naissances non vivantes	/	Exposition au Li au 1er trimestre plus fréquente parmi les pour les issues de grossesse non vivantes	/	Absence de traitement statistique Inférence causale impossible

ET : écart-type ; HDRS : Échelle de dépression de Hamilton ; $IC_{95\%}$: intervalle de confiance à 95 % ; IMC : indice de masse corporelle ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; LT : lithémie thérapeutique ; OR : Odds ratio ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; Sains : témoins sans pathologie ; Ø : pas de traitement ; MAP : menace de travail prématuré ; MFIU : Mort Fœtale *in utero ;* RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RR : risque relatif ; YMRS : échelle d'évaluation de la manie de Young

Deux méta-analyses sur les effets reprotoxiques du lithium ont été publiées depuis la publication du rapport de l'US EPA : celle de Munk-Olsen et al. (2018) qui inclut 6 études de cohorte non présentées dans le tableau précédent (études non publiées), celle de Callovini et al. (2024) qui inclut 10 études dont 2 antérieures au rapport de l'US EPA, 7 déjà incluses dans le Tableau 19 sur la reprotoxicité et le Tableau 21 sur la toxicité développementale (Diav-Citrin et al. 2014; Patorno et al. 2017; Forsberg et al. 2018; Hastie et al. 2021; Poels et al. 2022; Sagué-Vilavella et al. 2022; Schonewille et al. 2023) et la méta-analyse Munk-Olsen et al. (2018) en repartant des données individuelles des 6 études non publiées incluses dans cette méta-analyse.

La méta-analyse de Munk-Olsen et al. (2018) ne met en évidence aucune différence entre les groupes (n = 727 grossesses exposées au lithium, n = 21 397 grossesses de référence chez des mères atteintes d'un trouble de l'humeur, mais non exposées au lithium) concernant les risques de complications (césarienne), de naissance prématurée, de petit poids de naissance ou de petite taille pour l'âge gestationnel.

A l'inverse, la méta-analyse de Callovini et al. (2024) montre une augmentation des risques d'accouchement prématuré (OR = 1,99 ; $IC_{95\%}$ = 1,42 - 2,78 ; p < 0,001 ; I_2 = 42,9 %) et d'une grande taille pour l'âge gestationnel (OR = 2,40, $IC_{95\%}$ =1,73 - 3,33 ; p < 0,001 ; I2 = 0 %) associés l'exposition au lithium à tout moment de la grossesse (étude sur 1402 nouveau-nés et 2595 femmes exposées au lithium durant la grossesse). Cependant, les lithémies n'étant pas précisées, le LOAEL correspond à la lithémie minimale thérapeutique recommandée pour la période d'exposition (0,5 $mmol.L^{-1}$) (HAS 2006).

Parmi les 9 autres études épidémiologiques ciblées sur la reprotoxicité du lithium et parues postérieurement au rapport de l'US EPA, 5 mettent en évidence des complications survenant durant la grossesse :

- augmentation du risque de fausses couches et d'interruption de grossesse (Diav-Citrin et al. 2014; Wang et al. 2024). Cependant, l'étude de Diav-Citrin et al. (2014) ne permet pas de déterminer si les effets observés sont associés au traitement par lithium ou à la maladie psychiatrique. L'étude de Wang et al. (2024) étant une étude transversale, aucune inférence causale n'est possible ;
- augmentation du risque d'accouchement prématuré (Diav-Citrin et al. 2014; Hastie et al. 2021; Poels et al. 2021; Schrijver et al. 2024). Les études de Poels et al. (2021) et de Schrijver et al. (2024) précisent une lithémie moyenne mesurée de 0,44 et 0,49 $mmol.L^{-1}$ respectivement. Pour celles de Diav-Citrin et al. (2014) et de Hastie et al. (2021), le GT considère que la lithémie était la limite inférieure de la fourchette actuellement recommandée (soit 0,5 $mmol.L^{-1}$). A noter, bien que l'étude de Poels el. (2021) semble permettre l'identification d'un LOAEL inférieur à la lithémie thérapeutique cible, les experts soulignent l'absence d'information concernant la distribution des données présentées ainsi que l'absence de toute relation dose-réponse. Par ailleurs, on observe une discordance entre les doses orales administrées qui semblent importantes (1007 mg de carbonate de lithium) et les lithémies mesurées qui sont très faibles.

A l'inverse, 4 études ne mettent aucun effet reprotoxique en évidence : Forsberg et al. (2018) (accouchement prématuré, lithémie moyenne = 0,47 $mmol.L^{-1}$), Cohen et al. (2019) (maladie placentaire ischémique, lithémie non précisée) ; Hastie et al. (2021) (prééclampsie, lithémie non précisée), Sagué-Vilavella et al. (2022) (toutes complications obstétricales confondues, lithémie non précisée).

Une seule étude évalue les atteintes du fonctionnement et du désir sexuel (García-Blanco et al. 2020). Elle montre une détérioration du fonctionnement sexuel (OR = 0,31 ; $IC_{95\%}$ = 0,11 - 0,90 ; p = 0,032), du désir sexuel (OR = 0,26 ; $IC_{95\%}$ = 0,09 - 0,74 ; p = 0,012), de l'excitation sexuelle (OR = 0,32 ; $IC_{95\%}$ = 0,11 - 0,89 ; p = 0,029) chez les patients traités par le lithium par rapport aux patients traités par antiépileptiques. En raison des nombreux facteurs de confusion possibles, ces effets nécessitent d'être confirmés par d'autres études avant de pouvoir être pris en compte.

- **Données animales**

Six études chez l'animal mettent en évidence des effets néfastes sur la fonction reproductive mâle. Les études de Kohari et al. (2021b) et Toghiani et al. (2012) montrent une diminution du poids des testicules chez les animaux mâles exposés au lithium tandis que celles de Toghiani et al. (2012; 2013), de Zarnescu et Zamfirescu (2006), de Kohari et al. (2021a) et d'Ommati et al. (2021) rapportent des anomalies de la fonction reproductive mâle. A l'inverse, une étude suivant les lignes directrices 414 et 416 ne met pas en évidence de toxicité sur la reproduction (Van Deun et al. 2021).

Des rats albinos exposés, dans l'alimentation, pendant 4 semaines à 20 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 5 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0677 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,1354 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (n = 10/groupe ; 270-290 g) (Kohari et al. 2021a) ou pendant 6 semaines à 34 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 8,55 Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,116 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,232 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (n = 20/groupe) (Kohari et al. 2021b), ont présenté une diminution du diamètre des tubes séminifères avec d'importantes vacuolisations et des cellules germinales apoptotiques ($p < 0,001$) à 4 semaines par rapport aux rats témoins, ainsi qu'une diminution du poids corporel et du poids des testicules ($p < 0,001$) à 6 semaines. La diminution dose-dépendante du poids des testicules a également été retrouvée chez le rat Wistar (n = 6/groupe ; 200-250 g) après exposition à 10, 20, 30 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 2,38, 4,76, 7,17 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0323, 0,0644, 0,0966 mmol Li_2CO.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0646, 0,1288, 0,1932 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 48 jours par gavage (Toghiani et al. 2012). En revanche, chez la souris Balb/c (n = 6/groupe ; 25-30 g), le traitement par le lithium pendant 35 jours à 10, 50 et 100 mg $LiCl.L^{-1}$ dans l'eau de boisson (dose équivalente humaine = 0,2, 1 et 2 mg LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,00472, 0,0236, 0,0472 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) a conduit à une diminution du poids corporel à 100 mg $LiCl.L^{-1}$ sans diminution du poids relatif des testicules (Ommati et al. 2021). Néanmoins, une diminution des poids relatifs de l'épididyme dès 10 mg $LiCl.L^{-1}$ et du canal déférent à 100 mg $LiCl.L^{-1}$ seulement[24] ont été observées (Ommati et al. 2021).

Dans la même étude, les auteurs décrivent une diminution dose-dépendante, dès 10 mg $LiCl.L^{-1}$, du nombre, de la viabilité et de la mobilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation dose-dépendante de la tératospermie (Ommati et al. 2021). En outre, une diminution dose-dépendante, dès 10 mg $LiCl.L^{-1}$, du HOST (*Hypo-osmotic swelling test*) dans le sperme est observé. Dans ce test, un pourcentage diminué de spermatozoïdes « gonflés » indique une diminution des spermatozoïdes ayant une membrane plasmatique fonctionnelle et intacte. Dans le tissu testiculaire et les spermatozoïdes épididymaires, des augmentations dose-dépendantes de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de la carbonylation des protéines et de la peroxydation lipidique ont été observées, associées à une diminution dose-dépendante du ratio glutathion réduit/ glutathion oxydé (GSH/GSSG). Dans les testicules, la capacité antioxydante totale était également diminuée

[24] L'article ne donne pas d'information sur les poids absolus de ces organes.

de façon dose-dépendante. La testostérone sérique était diminuée à 100 mg.L^{-1} uniquement. Histologiquement, les testicules présentaient également des altérations avec une desquamation intraluminaire dose-dépendante des tubes séminifères. Enfin, les indices mitochondriaux des spermatozoïdes épididymaires (activité des déshydrogénases mitochondriales et niveaux d'adénosine triphosphate ou ATP) étaient significativement diminués dans les groupes traités par le lithium tandis que la dépolarisation mitochondriale augmentait en fonction de la dose (Ommati et al. 2021). Cependant, cette étude présente plusieurs limites : une seule coupe histologique est présentée, et seulement 6 souris ont été incluses par groupe, les précisions sur les méthodes d'évaluation des atteintes sont peu précises. De plus, dans les études Toghiani et al., chez le rat Wistar, la spermatogénèse, les spermatocytes primaires, les spermatides, le nombre de spermatozoïdes dans les tubes séminifères, le nombre de cellules de Sertoli et de Leydig, les concentrations sériques de LH, FSH et de testostérone étaient diminués de façon dose-dépendante dès 10 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (équivalent chez l'Homme à 0,0646 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (Toghiani et al. 2012). Avec le même protocole expérimental, Toghyani et al. (2013) ont montré une réduction dose-dépendante du pourcentage de spermatozoïdes normaux, de la motilité des spermatozoïdes et du nombre de spermatozoïdes dans les épididymes après exposition au lithium. Cependant, le test statistique paramétrique utilisé (ANOVA unidirectionnel et test post hoc de Duncan) dans ces études n'est pas adapté. Zarnescu et Zamfirescu (2006) ont mis en évidence des modifications structurelles dans la tunica propria des tubules séminifères, ainsi que des cellules germinales et des cellules de Sertoli. Ils ont également observé une perte de l'attachement des cellules germinales, l'apparition d'espaces intracellulaires élargis entre les spermatogonies et les spermatocytes, des spermatides ronds avec des acrosomes de forme anormale et une dilatation l'espace sous-acrosomal chez des rats Wistar exposés à 0,35 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 0,0697 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = $9,43.10^{-4}$ mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0018 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant 21 jours par gavage (n = 10 traités ; n = 4 témoins). Cependant, une seule dose étant testée dans cette étude, aucune relation dose-réponse n'a pu être démontrée et aucun test statistique n'a été effectué. Similairement, des souris C57BL/6 (20-25 g) ont reçu 4,3, 12,8 et 38,4 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de chlorure de lithium (dose équivalente humaine = 0,576, 1,71, 5,14 mg LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,0136, 0,0403, 0,121 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) (n = 5/groupe) pendant 35 jours (Wang et al. 2025). Les trois doses de lithium ont conduit à une diminution de l'épaisseur de l'épithélium spermatique, de la concentration en spermatozoïdes, de l'estradiol sérique et à une augmentation du diamètre des tubules séminifères. Les cellules de Leydig montraient une vacuolisation mitochondriale marquée. Les souris traitées avec la dose la plus élevée de LiCl (38,4 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) présentaient également une motilité spermatique, des niveaux de testostérone, de progestérone, et de prolactine significativement plus faibles que les souris du groupe témoin. Ces résultats soutiennent l'idée que le lithium à faible dose entraîne une diminution de la qualité du sperme et de la testostérone en altérant les cellules de Leydig. Cependant, le test statistique paramétrique utilisé par les auteurs (ANOVA unidirectionnel) n'est pas adapté, ceci pouvant expliquer la mise en évidence d'une significativité statistique malgré des différences observées entre groupes témoin et traités faibles, associées à des écart-types importants.

Une étude conclut à l'absence de reprotoxicité chez l'animal (Van Deun et al. 2021, correspondant à l'étude Anonyme 2012 cité dans le dossier CLP sur les sels de lithium). Cette étude évalue la toxicité pour le développement (OCDE 414) et pour la reproduction sur deux générations (OCDE 416) chez des rats Sprague Dawley (n = 20 femelles gestantes, n = 25 nouveau-nés) et Wistar (n = 25/groupe/sexe), respectivement.

Dans la partie de l'étude sur le développement, les doses administrées par gavage, du jour gestationnel 6 (GD6) à GD19, étaient de 0, 10, 30 et 90 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 2,51 ; 7,55 ; 22,4 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,034 ; 0,102 ; 0,303 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,068 ; 0,204 ; 0,606 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), aboutissant à des lithémies mesurées à GD19 chez les femelles gestantes de 0,24, 0,52 et 1,39 mmol Eq $Li.L^{-1}$, respectivement. Aucune des mères traitées à 10, 30 ou 90 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ n'est morte prématurément au cours de l'étude. La dose la plus élevée de 90 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a conduit à des concentrations plasmatiques maximales supérieures à l'intervalle thérapeutique et à des signes de toxicité maternelle (piloérection, augmentation de la consommation d'eau de boisson, diminution du gain de poids corporel de GD6 à GD19, diminution de la consommation alimentaire). En revanche, aucun effet du lithium n'a été observé sur le nombre de corps jaunes, le nombre de résorptions, le poids du placenta, le nombre de fœtus vivants à la naissance et les pertes post-implantation par rapport au contrôle. Une diminution des sites d'implantation a été observée ($p < 0,05$) à toutes les doses, mais les auteurs concluent que ces observations ne sont pas liées au traitement puisque celui-ci a commencé à GD6. Ainsi, cette étude permettrait l'identification d'un NOAEL de 30 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour la toxicité maternelle et de 90 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour la reprotoxicité (respectivement : 0,204 et 0,606 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ en dose équivalente humaine).

Dans la partie de l'étude sur la toxicité sur la reproduction sur deux générations, les doses de 5, 15 et 45 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 1,37, 2,1, 12,42 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,019, 0,055, 0,168 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,037, 0,111, 0,336 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) ont été administrées par gavage oral, de la 9ème semaine de vie jusqu'au sevrage des portées F1, puis de PND21 de la portée F1 (sevrage) pendant 10 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'à la veille du sacrifice chez les mâles (après la fin du processus d'accouplement), jusqu'à la fin de la lactation et du sevrage des portées F2 chez les femelles (Van Deun et al. 2021). Aucun effet indésirable sur les spermatozoïdes (motilité totale, motilité progressive et morphologie des spermatozoïdes) n'a été observé. Il n'y avait pas non plus d'impact sur les indices de fécondité ou sur la taille des portées dans cette étude. Ainsi, un NOAEL de 15 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour la toxicité systémique parentale (raréfaction cytoplasmique hépatocytaire, dilatation tubulaire rénale chez les deux sexes des générations parentales P0 et P1) et de 45 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour les effets sur la reproduction ont été identifiés dans cette étude.

4.6.1.3 Conclusion

Chez l'Homme, un LOAEL inférieur à la lithémie minimale thérapeutique (0,44 $mmol.L^{-1}$) est identifiable pour l'augmentation du risque d'accouchement prématuré (Poels et al. 2021) tandis qu'un LOAEL équivalent à la lithémie minimale thérapeutique (0,5 $mmol.L^{-1}$) est identifiable pour une détérioration du fonctionnement et du désir sexuel (García-Blanco et al. 2020). Cependant, ces études comportent des insuffisances méthodologiques, notamment : non prise en compte de facteurs de confusion possibles et des résultats nécessitant d'être confirmés pour García-Blanco et al. (2020), absence de statistiques descriptives, de dose-réponse, de NOAEL identifiable et des doses orales importantes au regard de la lithémie mesurée pour l'étude de Poels et al. (2021).

L'ensemble des effets néfastes mis en évidence chez l'animal sont résumés dans le Tableau 20 ci-dessous. Des effets dose-dépendants sur la qualité du sperme (nombre, viabilité et mobilité des spermatozoïdes), ainsi que des atteintes histologiques (diminution du poids relatif de l'épididyme, altération de la structure des tubes séminifères) sont mis en évidence (Thakur et al. 2003; Toghiani et al. 2012; Ommati et al. 2021; Wang et al. 2025) et permettent d'identifier un LOAEL de 0,00472 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (Ommati et al. 2021). Bien que l'étude menée sur deux générations (Van Deun et al. 2021) présente des résultats négatifs, l'ensemble des résultats chez l'animal

apporte des preuves d'effets sur la fertilité masculine, soutenus par des études transversales étude d'exposition environnementale au lithium chez l'Homme. Néanmoins, en raison des limites méthodologiques précédemment décrites des études animales, les experts du GT considèrent qu'elles ne peuvent pas être utilisées pour la caractérisation d'une relation dose-réponse.

Tableau 20 : Synthèse des données animales sur les atteintes reprotoxiques associées au traitement par le lithium*

Effet néfaste	Durée d'exposition	LOAEL ou NOAEL identifié (dose équivalente humaine exprimée en mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)	Référence
Atteintes histologiques			
Altération de la structure des tubes séminifères	21 jours	LOAEL = 0,0018	Zarnescu et Zamfirescu (2006)
	35 jours	LOAEL = 0,0136	Wang et al. (2025)
	4 semaines	LOAEL = 0,1354	Kohari et al. (2021a et b)
↗ cellules germinales apoptotiques	4 semaines	LOAEL = 0,1354	Kohari et al. (2021)
↘ nombre de cellules de Sertoli et de Leydig	48 jours	LOAEL = 0,0646 (dose-dépendance)	Toghiani et al. (2012)
↘ poids des testicules	6 semaines	LOAEL = 0,232	Kohari et al. (2021b)
	48 jours	LOAEL = 0,0646 (dose-dépendance)	Toghiani et al. (2012)
	90 jours	NOAEL = 3,16 (dose-dépendance)	Thakur et al. (2003)
↘ poids relatifs de l'épididyme	35 jours	LOAEL = 0,00472 (dose-dépendante)	Ommati et al. (2021)
	90 jours	NOAEL = 3,16 (dose-dépendance)	Thakur et al. (2003)
Atteintes de la production des spermatozoïdes			
↘ nombre, viabilité et mobilité des spermatozoïdes	35 jours	LOAEL = 0,00472 (dose-dépendante)	Ommati et al. (2021)
↘ nombre et mobilité des spermatozoïdes	35 jours	LOAEL = 0,0136	Wang et al. (2025)
↘ spermatogénèse	48 jours	LOAEL = 0,0646 (dose-dépendance)	Toghyani et al. (2012)
↗ nombre de spermatozoïdes anormaux	90 jours	LOAEL = 3,16 (dose-dépendance)	Thakur et al. (2003)
Atteintes hormonales			
↘ testostérone sérique	35 jours	NOAEL = 0,00472 LOAEL = 0,0472	Ommati et al. (2021)
	35 jours	NOAEL = 0,121 LOAEL = 0,0403	Wang et al. (2025)
	48 jours	LOAEL = 0,0646 (dose-dépendance)	Toghiani et al. (2012)
	90 jours	NOAEL = 3,16 (dose-dépendance)	Thakur et al. (2003)
↘ LH/FSH	48 jours	LOAEL = 0,0646 (dose-dépendance)	Toghiani et al. (2012)
↘ estradiol sérique	35 jours	LOAEL = 0,0136	Wang et al. (2025)
↘ progestérone et prolactine sérique	35 jours	NOAEL = 0,121 LOAEL = 0,0403	Wang et al. (2025)

LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; NOAEL : *No observed adverse effect level*

* : tous les LOAEL/NOAEL supérieurs ou égaux à 0,143 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ correspondent à une dose équivalente humaine égale ou supérieure aux doses thérapeutiques

4.6.2 Effets sur le développement

4.6.2.1 Evaluation de la toxicité développementale du lithium par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

En collaboration avec un comité d'experts de l'*Institute for Evaluating Health Risks* (IEHR), Moore a évalué les effets du lithium sur le développement (Moore, 1995 cité dans US EPA 2008). Leur analyse, basée sur 139 sources, dont des registres, des études prospectives et des rapports de cas, a permis d'affirmer que l'utilisation thérapeutique du lithium était associée à des effets sur le développement lorsque les concentrations sériques maternelles se situaient dans la marge thérapeutique. L'analyse des registres de naissance a mis en évidence des cas de malformations cardiovasculaires associées au traitement par le lithium. Parmi celles-ci, l'anomalie d'Ebstein était particulièrement fréquente. Cette malformation se caractérise par un défaut d'insertion de la valve tricuspide dans le ventricule droit, pouvant entraîner une insuffisance cardiaque droite ou des troubles du rythme cardiaque. Même si l'ampleur de cette augmentation n'a pas pu être précisément quantifiée à partir des registres de naissance, les données suggèrent que l'exposition au lithium au premier trimestre accroît le risque de malformations cardiaques. D'autres études analysées par Moore (1995 cité dans US EPA 2008) ont également mis en évidence un lien entre le traitement maternel par le lithium et les anomalies cardiovasculaires chez l'enfant. Par ailleurs, la littérature examinée évoque une possible corrélation entre l'utilisation du lithium pendant la grossesse et un risque accru de mortalité néonatale. Des cas de nouveau-nés de mères traitées au lithium présentant des symptômes de toxicité aiguë, tels que cyanose, hypotonie et atteintes cardiaques, ont également été rapportés. Toutefois, les données disponibles sur les effets du lithium sur le développement restaient limitées au moment de l'expertise de l'US EPA (2008), en raison d'un manque d'informations précises sur la relation dose-réponse.

Dans une étude prospective sur 148 femmes exposées au lithium au premier trimestre de la grossesse, Jacobson et al. (1992 cité dans US EPA 2008) ne montrent aucune différence significative entre les femmes exposées ou non, pour les malformations congénitales (3 % vs 2 %) et les fausses couches spontanées (9 % vs 8 %). Dans cette étude, la dose moyenne de lithium était de 927 $mg.j^{-1}$ de carbonate de lithium (2,5 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Les auteurs n'ont pas rapporté les concentrations sériques de lithium correspondantes.

Kallen et Tandberg (1983 cité dans US EPA 2008) ont identifié une cohorte de 350 mères traitées par le lithium pendant leur grossesse. Les auteurs ont rapporté que l'issue de l'accouchement était moins favorable que prévu, avec des taux de mortalité périnatale et de malformations élevés par rapport à la moyenne nationale attendue en Suède. Des malformations cardiaques congénitales sont survenues dans 6 cas contre 2,1 cas attendus au niveau national ($p < 0,05$). Cependant, la taille de l'échantillon était relativement faible et la différence entre l'issue de l'accouchement chez les femmes sous lithium et chez celles sous autres psychotropes n'était pas statistiquement significative.

Weinstein et Goldfield (1975 cité dans US EPA 2008) ont examiné 143 cas d'utilisation du lithium pendant la grossesse, recensés par le Registre des bébés exposés au lithium. Parmi les 143 nourrissons du registre, 13 (soit 9,1 %) présentaient des malformations, dont 11 cas d'anomalies cardiovasculaires majeures. La dose quotidienne de lithium n'était pas précisée et au moins 6 des 13 mères concernées avaient également été exposées à d'autres médicaments.

Krause et al. (1990 cité dans US EPA 2008) ont signalé un cas d'hydramnios sévère dès la 26ème semaine de grossesse. La mère, sous lithium avant le diagnostic, présentait une lithémie de 0,7 $mmol.L^{-1}$ et n'avait interrompu son traitement que temporairement, entre la 6ème et la 13ème semaine de gestation. Ang et al. (1990 cité dans US EPA 2008) ont décrit un cas similaire chez une femme exposée au lithium pendant sa grossesse. Le nourrisson présentait des symptômes d'intoxication par le lithium, notamment une polyurie.

En conclusion, l'ensemble des études examinées dans l'expertise de l'US EPA (2008) mettait en évidence un lien entre l'exposition au lithium pendant la grossesse et le risque d'effets néfastes sur le développement. L'exposition au lithium pendant la grossesse, surtout au premier trimestre, était associée à un risque accru de malformations congénitales, principalement cardiaques. L'anomalie d'Ebstein semblait être la plus fréquemment associée à ce traitement, bien que l'ampleur du risque ne puisse quantifier précisément. Des signes d'intoxication aiguë ou subaiguë des nouveau-nés à la naissance ont également été signalés. Toutefois, les données disponibles restaient limitées, notamment en raison du manque d'informations précises sur la relation dose-réponse et de la difficulté à distinguer les effets du lithium de ceux causés par d'autres médicaments.

- **Données animales**

L'analyse réalisée par Moore en collaboration avec un comité scientifique d'experts de l'IEHR (Moore, 1995 cité dans US EPA 2008) sur les effets du lithium sur le développement incluait les données disponibles issues d'études animales utilisant divers protocoles expérimentaux. Toutefois, l'utilité de ces données pour dresser un panorama complet des effets du lithium sur le développement est limitée en raison des limites des études disponibles. Parmi les problèmes identifiés, on retrouve un nombre restreint d'animaux, l'impossibilité d'évaluer l'incidence sur la portée, des rapports d'études imprécis, des études avec l'administration d'une dose unique de lithium et l'absence de description ou de déclaration des caractéristiques chimiques des substances testées. Malgré ces limites, les données disponibles étaient suffisantes pour suggérer qu'une toxicité prénatale sur le développement peut survenir dans les études menées sur des rats et des souris, où le lithium est administré pendant la gestation et où les fœtus sont examinés juste avant la naissance. Les doses associées à des effets indésirables sur le développement variaient de 2,71 à 12,67 mmol Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Des signes de toxicité maternelle étaient fréquemment observés aux mêmes doses, voire à des doses inférieures. Bien qu'aucun effet sur le développement cardiaque n'ait été rapporté dans ces études animales, il semble qu'aucune évaluation rigoureuse de la morphologie cardiaque n'ait été effectuée. Les résultats des études de développement animales sont brièvement résumés ci-dessous.

Hoberman et al. (1990 cité dans US EPA 2008) ont évalué les effets sur le développement de l'hypochlorite de lithium en administrant par gavage des doses de 0, 10, 50, 100 ou 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (0, 0,4, 2,1, 4,2 ou 21 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) à des groupes de 25 rats Sprague-Dawley de GD6 à 15. Six des 25 rats du groupe exposé à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ sont morts entre GD12 et GD20. Un poids corporel fœtal réduit, des côtes ondulées et un retard de l'ossification des vertèbres thoraciques (corps vertébraux bifides), des phalanges des pattes antérieures et postérieures, ainsi que des os métatarsiens et métacarpiens ont été observés chez les descendants du groupe exposé à la plus forte dose. Les auteurs ont déterminé un NOAEL maternel et développemental pour l'hypochlorite de lithium de 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (4,2 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,6 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$). Un LOAEL pour la toxicité développementale et un niveau d'effet maternel franc (FEL) ont été identifiés à 500 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (21 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 3 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$).

Vingt rats Sprague-Dawley albinos ont été exposés à 0 ou 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de carbonate de lithium (0 ou 18,8 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) de GD16 à 20 (Fritz, 1988 cité dans US EPA 2008). Des signes de toxicité maternelle, notamment une diminution du gain de poids et de la consommation alimentaire, une polyurie et une polydipsie, ont été observés. Une hypertrophie du bassinet rénal a été constatée chez 50 % des fœtus du groupe exposé au lithium. L'exposition à une dose quotidienne plus faible de carbonate de lithium (11,3 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) entre GD16 et GD20 a entraîné des effets maternels similaires ainsi qu'une mortalité prénatale. Cependant, aucun signe d'altération du

développement rénal n'a été observé chez les descendants ayant survécu. Pour les effets maternels, un LOAEL de 11,3 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a été identifié mais aucun NOAEL n'a été établi. Pour les effets sur le fœtus, un NOAEL et un LOAEL de 11,3 et 18,8 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (respectivement 1,63 et 2,71 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) ont été identifiés respectivement.

La toxicité développementale a été évaluée chez la progéniture de 44 rates Wistar gestantes exposées à 0, 50 ou 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de carbonate de lithium (0, 9,5 ou 19 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) par gavage oral de GD6 à GD15 (Marethe et Thomas, 1986). Une réduction du nombre d'implantations, du nombre de fœtus vivants, du poids corporel fœtal et un nombre plus élevé de résorptions ont été observés dans le groupe exposé à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Un NOAEL développemental pour le carbonate de lithium a été fixé à 50 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (9,5 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 1,37 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) avec un LOAEL fixé à 100 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (19 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 2,74 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$).

Une réduction statistiquement significative du poids corporel et de la taille des fœtus a été observée chez la descendance de rats albinos exposés à 7 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$de carbonate de lithium (1,3 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pendant les 10 premiers jours de gestation (Sharma et Rawat, 1986 cité dans US EPA 2008). Les auteurs ne précisent pas le nombre d'animaux utilisés dans l'étude, mais indiquent plutôt le nombre d'observations d'anomalies de développement exprimées en pourcentage par rapport au groupe témoin. Ils ont ainsi rapporté une incidence élevée de fente palatine (46 %), de liquéfaction cérébrale fœtale (46 %), d'hépatomégalie (46 %) et d'absence d'ossification des phalanges des doigts antérieurs et postérieurs (30 % et 37 %, respectivement). Des incidences plus faibles de cardiomégalie (3 %) et d'hydronéphrose (3 %) ont également été observées. Un LOAEL développemental de 1,3 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (soit 0,19 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) a été identifié mais aucun NOAEL n'a été identifié.

Des groupes de 12 rats Sprague-Dawley femelles ont reçu 0 ou 1000 ppm de carbonate de lithium (0 ou 18,5 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) dans leur alimentation pendant toute la gestation (Ibrahim et Canolty 1990 cité dans US EPA 2008). Après la mise bas, les mères ont été exposées à la même concentration de lithium et ont également allaité leurs petits pendant 21 jours supplémentaires. L'exposition au lithium a entraîné une diminution de la croissance tant chez les mères que chez les petits, ainsi qu'une augmentation de la mortalité des petits. La taille de la portée a diminué de 25 % et le poids moyen des ratons nouveau-nés a été réduit de 10 %. La mortalité la plus élevée a été observée chez les petits exposés au lithium pendant la gestation et l'allaitement. Aucune malformation importante n'a été observée chez les nouveau-nés. Un LOAEL développemental de 18,5 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (soit 2,67 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) a été identifié.

Des groupes de trois à six souris (souche HmM/ICR) ont été exposés à 0, 200 ou 465 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ de carbonate de lithium (0, 37,8 ou 87,9 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) entre GD6 et GD15 (Szabo 1970 cité dans US EPA 2008). La dose équivalente à une concentration plasmatique de 0,6 à 1,6 $mmol.L^{-1}$ pour les souris a été déterminée comme la dose la plus élevée, soit 465 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. La dose la plus élevée a entraîné une augmentation de l'incidence des décès maternels (37 %) et fœtaux (32 %). La dose de 200 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (37 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) n'a pas causé de décès maternels ou fœtaux. Dix-neuf pour cent des fœtus survivants présentaient une fente palatine. L'incidence de la fente palatine chez les fœtus était de 0,4 %, sans élévation statistiquement significative par rapport aux témoins. Aucune fente palatine n'a été observée chez les 181 fœtus du groupe témoin. Les valeurs de NOAEL et LOAEL pour les effets maternels et développementaux ont été respectivement identifiées à 37,8 et 87,9 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (soit 5,44 et 12,67 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$).

4.6.2.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA de 2008

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 24 études épidémiologiques ciblant les toxicités sur le développement du lithium ont été identifiées dont 4 études des effets sur le développement associés à une exposition environnementale au lithium, 4 méta-analyses et 16 études des effets associés à l'usage thérapeutique du lithium.

Quatre études ont étudié les effets d'une exposition environnementale au lithium sur le développement fœtal, néonatal et infantile. L'étude de Harari, Langeén, et al. (2015) a étudié l'association de l'exposition environnementale au lithium *via* l'eau potable à des anomalies de la croissance fœtale sur un échantillon de 180 femmes enceintes. Les résultats indiquent une association linéaire négative entre la lithémie maternelle et les paramètres de croissance fœtale (diamètre bipariétal, périmètre crânien, longueur du fémur) au 2ème trimestre, ainsi qu'une réduction significative de la taille à la naissance. Une augmentation de 100 µg.L^{-1} de la lithémie maternelle était associée à une diminution d'environ 2 cm de la taille du nouveau-né. Chen et al. (2021) ont réalisé une étude de cohorte prospective portant sur 745 paires mère-enfant au Bangladesh, avec l'analyse de 56 éléments dans le sang du cordon ombilical. L'augmentation des concentrations sériques du lithium, ainsi que du manganèse, du cobalt, du cuivre, de l'yttrium et de l'erbium, étaient associées à une réduction significative du poids de naissance. L'étude de Karakis et al. (2021) est une étude exploratoire menée sur 111 femmes bédouines d'Israël qui a mesuré la concentration de 25 éléments dans l'urine maternelle et recensé les troubles du comportement et du développement des enfants durant leurs 6 premières années. Une concentration urinaire élevée de lithium pendant la grossesse était associée à un risque accru de troubles comportementaux et du développement chez l'enfant. Aucun effet délétère du lithium n'a été observé concernant la prématurité, les malformations congénitales et le développement d'une obésité, d'un asthme ou de troubles cardiovasculaires. Le caractère transversal de ces 3 premières études ne permet aucune inférence causale des anomalies observées.

Enfin, dans une étude conduite au Danemark, 8842 enfants, nés entre 2000 et 2013, atteints d'un trouble du spectre de l'autisme et 43 864 témoins appariés par année de naissance et sexe, à partir du registre médical danois des naissances, ont été sélectionnés (Liew et al. 2023). La concentration de lithium dans l'eau de boisson à proximité du lieu de résidence des mères pendant la grossesse a été estimée sur la base de 151 mesures de lithium dans les usines de distribution d'eau dans toutes les régions du Danemark (plage de 0,6 à 30,7 µg.L^{-1}). L'association entre ces concentrations et le risque de troubles du spectre de l'autisme chez l'enfant a été étudiée en réalisant une analyse stratifiée par année de naissance, sexe de l'enfant et origine géographique, ainsi qu'en tenant compte des facteurs sociodémographiques et des niveaux de polluants de l'air ambiant. Liew et al. concluent qu'une exposition prénatale des mères au lithium de l'eau de boisson est associée à un risque accru de trouble du spectre de l'autisme chez la progéniture ($OR_{ajusté}$ = 1,23 ; $IC_{95\%}$ = 1,17 - 1,29). Bellinger et al. soulignent, que malgré les nombreuses qualités de l'étude Liew et al., cette dernière ne prend pas en compte les autres sources environnementales de lithium pouvant influencer les doses internes (non mesurées) (Bellinger 2023).

Le Tableau 21 présente les résultats des études épidémiologiques de la toxicité développementale du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 21 : Synthèse des données épidémiologiques sur les atteintes développementales associées au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie/ traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne arithmétique ± ET) ($mmol.L^{-1}$)	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
Viguera et al. 2007 (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	10 couples mères (PMD)-enfants	/	Lithémie maternelle = 0,76 Lithium dans le lait maternel = 0,35 Lithémie néonatale = 0,16	Aucun effet indésirable grave chez les nouveau-nés	/	Impossible de distinguer des effets causés par l'exposition gestationnelle ou durant la lactation
Van der Lugt et al. 2012 (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	15 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de PMD)	/	0,6 – 0,8	Pas d'effet observé sur la croissance, le développement neurologique, cognitif et comportemental	/	Absence de traitement statistique
Diav-Citrin et al. 2014 (Israël)	Cohorte prospective	183 grossesses (troubles psychiatriques)	72 grossesses (troubles psychiatriques /Ø) 748 grossesses (sains/Ø)	Thérapeutique	↑ malformations cardiovasculaires (OR = 4,75 ; $IC_{95\%}$ = 1,11-20,36 vs sains/Ø) Pas d'effet observé sur les malformations (tous types confondus), l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance	LT	L'étude ne permet pas de déterminer si les effets observés sont associés au traitement par Li ou à la maladie psychiatrique
Patorno et al. 2017 (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	663 grossesses	1 322 955 grossesses (Ø) 1945 grossesses (lamotrigine)	Thérapeutique	↑ malformations cardiaques (RR = 1,65 ; $IC_{95\%}$ = 1,02-2,68 vs Ø ; RR = 2,25 ; $IC_{95\%}$ = 1,17–4,34 vs lamotrigine) ↑ anomalie avec obstruction de la voie d'éjection du ventricule droit (RR = 2,66 ; $IC_{95\%}$ = 1,00-7,06 vs Ø)	LT	Ajustement sur l'âge, l'ethnie, les pathologies psychiatriques, les maladies chroniques (diabète, hypertension, atteinte rénale, obésité), le statut tabagique, l'utilisation de psychotropes, gravité de la maladie
Forsberg et al. 2018 (Suède)	Cohorte rétrospective	20 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de PMD)	8 enfants (mères atteintes de PMD/Ø) 11 enfants (sains/Ø)	0,07 – 1,3 0,47 ± 0,20	Pas d'effet observé sur la nécessité d'une réanimation néonatale, l'hypoglycémie néonatale, le QI, le QI de performance et le QI verbal entre 4 et 5 ans	/	/
Frayne et al. 2018 (Australie)	Cohorte rétrospective	19 femmes (troubles psychiatriques) 14 femmes (troubles psychiatriques /arrêt Li)		0,4 – 0,6	↑ périmètre abdominal fœtal (p = 0,005)	0,4	Pas de précision sur le test statistique conduit
Hastie et al. 2021 (Suède)	Cohorte rétrospective	434 femmes (troubles psychiatriques)	853 583 femmes (Ø)	Thérapeutique	↑ poids pour l'âge gestationnel (RR = 2,64 ; $IC_{95\%}$ = 1,91-3,66 vs Ø; RR = 2,28 ; $IC_{95\%}$ = 1,61-3,23 vs troubles	LT	Ajustements sur âge maternel, IMC, statut tabagique, pays de

		871 femmes (troubles psychiatriques /arrêt lithium)	9140 femmes (troubles psychiatriques/ø)		psychiatriques/ø ; RR = 1,86 ; $IC_{95\%}$ = 1,10-3,13 vs troubles psychiatriques/arrêt Li) ↑ malformations cardiaques (RR = 3,17 ; $IC_{95\%}$ = 1,64-6,13 vs ø ; RR = 3,01 ; $IC_{95\%}$ = 1,38-6,53 vs troubles psychiatriques/ø ; RR = 2,99 ; $IC_{95\%}$ = 1,10-8,10 vs troubles psychiatriques/arrêt Li) ↑ hypoglycémie néonatale (RR = 1,59 ; $IC_{95\%}$ = 1,01-2,49 vs troubles psychiatriques/ø ; RR = 2,72 ; $IC_{95\%}$ = 1,47-5,04 vs troubles psychiatriques/arrêt Li) Pas d'effet observé sur la macrosomie, le score d'Apgar à 5 minutes, les malformations congénitales (tous types confondus), le décès périnatal		naissance, éducation, parité, maladies psychiatriques maternelles, conditions médicales, utilisation d'antipsychotiques, de neuroleptiques et de lamotrigine pendant la grossesse
Molenaar et al. 2021 (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	29 enfants exposés *in utero*	/	0,61 ± 0,31 (lithémie néonatale)	Pas d'effet observé sur les complications néonatales (prématurité, poids de naissance scores d'Apgar à 1 et 5 minutes, admission en soins intensifs)	/	Absence d'ajustement
Poels et al. 2021 (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	119 grossesses (troubles psychiatriques)	8184 grossesses (ø)	0,44	↑ périmètre crânien (β = 1,77 ; $IC_{95\%}$ = 0,53-3,01 ; p = 0,005), du périmètre abdominal (β = 5,54 ; $IC_{95\%}$ = 3,95-7,12 ; p < 0,001), du poids fœtal estimé (β = 21,05 ; $IC_{95\%}$ = 12,29-29,81 ; p < 0,001) et de la longueur du fémur de 0,59 mm (β = 0,59 ; $IC_{95\%}$ = 0,22-0,96 ; p = 0,002) Pas d'effet sur le diamètre transversal du cervelet ↑ poids de naissance (β = 142,43 ; $IC_{95\%}$ = 58,01-226,89 ; p = 0,001) ↓ âge gestationnel à la naissance (β = -1,41 ; $IC_{95\%}$ = -1,78,-1,05 ; p < 0,001) ↑ poids élevé pour l'âge gestationnel (OR = 1,85 ; $IC_{95\%}$ = 1,09-3,12)	0,44	Ajustements sur âge gestationnel au moment de la naissance, sexe de l'enfant, âge, IMC maternel, tabagisme pendant la grossesse, utilisation de médicaments psychotropes pendant la grossesse, et parité
Heinonen et al. 2022 (Suède)	Cohorte rétrospective	30 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de troubles psychiatriques)	/	Lithémie néonatale : 0,19 ± 0,2 avant 2 semaines 0,16 ± 0,3 entre 2 et 4 semaines	Pas d'effet observé sur les concentrations plasmatiques de sodium, potassium, créatinine, hormone thyroïdienne et TSH,	/	Absence de traitement statistique

				0,07 entre le 1er et 2ème mois 0,08 après 2 mois	l'irritabilité et le tonus musculaire des nouveau-nés		
Poels et al. 2022 (Pays-Bas)	Cohorte prospective	56 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de troubles psychiatriques)	43 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de troubles psychiatriques/Ø)	0,53 ± 0,12 (lithémie maternelle)	Pas d'effet sur le QI et le développement neuropsychologique entre 6 et 14 ans	/	
Sagué-Vilavella et al. 2022 (Espagne)	Cohorte prospective	53 femmes (PMD)	47 femmes (PMD/Ø ou autre traitement que le lithium)	Thérapeutique	↓ du score d'Apgar à 1 minute (p = 0,026) et 5 minutes (p = 0,015) Pas d'effet observé sur les complications néonatales (prématurité, décès néonatal, réanimation néonatale, admission en soins intensifs), les malformations congénitales (tous types confondus), l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance	LT	Ajustement non réalisé
Schonewille et al. 2023 (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	42 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de PMD)	75 enfants exposés *in utero* (mères atteintes de PMD/Ø)	Thérapeutique	↑ du poids de naissance (p = 0,04) Pas d'effet observé sur l'âge gestationnel à la naissance, poids de naissance, prématurité, scores d'Apgar à 1 et 5 minutes, asphyxie néonatale, admission en soins intensifs, malformations congénitales	LT	Ajustement non réalisé
Whaites Heinonen et al. 2023 (Suède)	Cohorte rétrospective	25 couples mères (PMD)-enfants	/	Lithémie maternelle = 0,81 ± 0,34 (n = 7) vs 0,36 ± 0,20 (n = 18) Lithémie néonatale à la naissance = 0,82 ± 0,24 (n = 7) vs 0,35 ± 0,14 (n = 18) Lithémie néonatale à 2 jours de vie = 0,68 ± 0,25 (n = 7) vs 0,38 ± 0,12 (n = 18)	Pas d'effet observé sur les complications néonatales à la naissance (prématurité, réanimation néonatale, admission en soins intensifs, jaunisse, complications neurologiques, respiratoires, rénales, thyroïdiennes) et dans le 1er mois de vie (vigilance, tonus, sommeil, problèmes d'alimentation, retard de croissance)	/	Ajustement non réalisé
Imaz et al. 2024 (Espagne)	Cohorte rétrospective	66 grossesses (troubles psychiatriques)	/	0,54 ± 0,26 à l'accouchement 0,65 ± 0,26 à 7j post-partum	56 % (n = 37) des nouveau-nés ont présenté des complications aiguës transitoires : hypotonie néonatale (n = 15), hypertonie (n = 4), tremblements (n = 8), difficultés de succion (n = 4), souffles systoliques (n = 8), détresse respiratoire (n = 3), cyanose (n = 1), hépatomégalie (n = 1),	/	Absence de traitement statistique : impossible de mettre en évidence d'effet néfaste spécifique au Li

					hyperbilirubinémie (n = 6), hypoglycémie (n = 2), lésions cutanées (n = 3) et céfalhématome (n = 3)		
Schrijver et al. 2024 (Pays-Bas)	Cohorte rétrospective	101 grossesses (troubles psychiatriques)	/	0,49 ± 0,11	Pas d'effet observé sur le poids de naissance	/	/

ET : écart-type ; IC_{95}% : intervalle de confiance à 95 % ; IMC : indice de masse corporelle ; Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; LT : lithémie thérapeutique ; OR : Odds ratio ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; QI : quotient intellectuel ; RR : risque relatif ; Sains : témoins sans pathologie ; TSH : thyréostimuline ; ∅ : pas de traitement

Quatre méta-analyses sur les effets du lithium sur le développement ont été publiées depuis la publication du rapport de l'US EPA :

- celle de Munk-Olsen et al. (2018) inclut 6 études de cohortes non présentées dans le tableau précédent parce qu'elles n'ont pas été publiées ;
- celle de Fornaro et al. (2020) inclut 3 études antérieures à 2006, 4 études présentées dans le tableau précédent (Diav-Citrin et al. 2014; Patorno et al. 2017; Forsberg et al. 2018; Frayne et al. 2018) et la méta-analyse de Munk-Olsen et al. (2018) en repartant des données individuelles des 6 études non publiées incluses dans cette méta-analyse ;
- celle de Callovini et al. (2024) inclut 10 études dont 2 antérieures au rapport de l'US EPA, 7 déjà incluses dans le Tableau 19 sur la reprotoxicité et le Tableau 21 sur la toxicité développementale (Diav-Citrin et al. 2014; Patorno et al. 2017; Forsberg et al. 2018; Hastie et al. 2021; Poels et al. 2022; Sagué-Vilavella et al. 2022; Schonewille et al. 2023), ainsi que la méta-analyse de Munk-Olsen et al. (2018) en repartant des données individuelles des 6 études non publiées incluses dans cette méta-analyse ;
- celle de Wang et al. (2024) inclut de nombreuses études sur les antipsychotiques en général mais seulement 5 permettant de distinguer l'effet de lithium, dont 2 antérieures au rapport de l'US EPA et 3 incluses dans le tableau précédent (Diav-Citrin et al. 2014; Patorno et al. 2017; Poels et al. 2022).

La méta-analyse de Munk-Olsen et al. (2018) met en évidence que l'exposition au cours du premier trimestre est associée à un risque accru de malformations majeures (OR = 1,71 ; $IC_{95\%}$ = 1,07 - 2,72), mais pas de malformations cardiaques (OR = 1,54 ; $IC_{95\%}$ = 0,64-3,70). De plus, elle indique un risque accru de réanimation néonatale chez les enfants exposés au lithium *in utero* (27,5 %) par rapport au groupe de référence (14,3 %) (OR = 1,62 ; $IC_{95\%}$ = 1,12 - 2,33). Cependant, plusieurs limites sont à souligner : absence de relation dose-réponse, facteurs de confusion non pris en compte tels que l'abus de substances ou les co-médications.

Dans la méta-analyse de Fornaro et al. (2020), les femmes exposées au lithium durant la grossesse présentaient un risque significativement augmenté de de malformations, tous types confondus (OR = 1,75 ; $IC_{95\%}$ = 1,23-2,48, $p < 0,01$), et de malformation cardiaque (OR = 1,86 ; $IC_{95\%}$ = 1,16 - 2,96, $p < 0,01$) chez leurs nouveau-nés par rapport à la population générale et aux patientes présentant un trouble bipolaire non traitées. L'augmentation du risque de malformations, tous types confondus était également significative par comparaison aux patientes présentant un trouble bipolaire non traitées seules (OR = 1,75 ; $IC_{95\%}$ = 1,21 - 2,52 ; $p < 0,01$), tandis que vis à vis de cette même population témoin, le risque de malformations cardiaques n'était pas significativement augmenté (OR = 1,59 ; $IC_{95\%}$ = 0,91 - 2,77 ; $p = 0,1$). Cette méta-analyse montrait également que les mères ayant des niveaux sériques de lithium < 0,64 $mmol.L^{-1}$ et des dosages < 600 $mg.j^{-1}$ avaient des nouveau-nés plus réactifs sans augmentation du risque de malformations cardiaques.

La méta-analyse de Callovini et al. (2024) présentée dans le chapitre précédent montre une augmentation du risque de malformations congénitales, tous types confondus associé au traitement par le lithium pendant la grossesse (OR = 1,84 ; $IC_{95\%}$ =1,21 - 2,82 ; $p = 0,005$; $I2 = 40,2$ %), ainsi que du risque de malformations cardiaques (OR = 1,89 ; $IC_{95\%}$ = 1,37 - 2,61 ; $p < 0,001$; $I2 = 0$ %). La dernière méta-analyse en date montre quant à elle que le traitement par lithium pendant la grossesse était associé à un risque accru de malformations congénitales, tous types confondus (OR = 1,61 ; $IC_{95\%}$ = 1,07 - 2,30 ; $p < 0,05$) par rapport aux groupes non exposés au lithium (Wang et al. 2024). Cependant, un biais de publication a été détecté en comparant des graphiques en entonnoir ajustés.

Globalement, les méta-analyses publiées indiquent un risque accru de malformations congénitales (tous types confondus) et possiblement de malformations cardiaques associé au traitement par le lithium pendant la grossesse, comparativement à la population générale, mais aussi à des populations de femmes atteintes de psychose bipolaire et ne recevant pas de lithium pendant leur grossesse. Le LOAEL identifiable pour ces effets est la limite inférieure de la lithémie thérapeutique moyenne, soit 0,5 mmol.L^{-1}.

Parmi les 16 études épidémiologiques ciblées sur la toxicité développementale du lithium, 8 ne montrent aucun effet néfaste (Viguera et al. 2007; van der Lugt et al. 2012; Forsberg et al. 2018; Molenaar et al. 2021; Heinonen et al. 2022; Poels et al. 2022; Whaites Heinonen et al. 2023; Schrijver et al. 2024). Néanmoins, il peut être souligné que la majorité de ces études présentent de faibles effectifs associés à des limites méthodologiques telles que l'absence d'ajustements appropriés ou l'absence de traitement statistique, conduisant à des conclusions qui peuvent manquer de robustesse et de confiance).

S'agissant du risque malformatif du lithium, 3 études mettent en évidence une augmentation du risque de malformation cardiaque chez les nouveau-nés de femmes exposées au lithium pendant leur grossesse (Diav-Citrin et al. 2014; Patorno et al. 2017; Hastie et al. 2021). Patorno et al. (2017) montre un excès de risque des anomalies de la voie d'éjection du ventricule droit (0,60 % chez les nourrissons exposés au lithium contre 0,18 % chez les nourrissons non exposés ; $RR_{ajusté}$ = 2,66 ; $IC_{95\%}$ = 1,00 - 7,06). Ces 3 études ne précisent pas les lithémies des mères pendant la grossesse ou mesurées sur le sang fœtal à l'accouchement. Le GT retient comme LOAEL, la limite inférieure de la fourchette de lithémies thérapeutiques actuellement recommandées, soit 0,5 mmol.L^{-1}. Deux études ne montrent pas d'augmentation du risque de malformation congénitale, tous types confondus (Diav-Citrin et al. 2014; Hastie et al. 2021). Dans l'étude de Hastie et al. (2021), une augmentation du risque de malformations cardiaques associé à l'exposition au lithium a été observée en comparaison avec des femmes atteintes de troubles psychiatriques, non traitées ou ayant interrompu leur traitement au lithium. Patorno et al. (2017) rapportent un risque accru de malformations cardiaques chez les nouveau-nés de mères traitées par lithium comparativement à ceux exposés *in utero* à la lamotrigine.

D'autres études mettent en évidence des effets isolés sur le développement, avec fréquemment des limites méthodologiques à souligner :

- augmentation du périmètre abdominal fœtal (p = 0,005) chez des nouveau-nés exposés *in utero* au lithium (lithémies maternelles = 0,4 – 0,6 mmol.L^{-1}) (Frayne et al. 2018). Cependant, l'effectif de cette étude est faible et le test statistique réalisé non précisé ;
- augmentation du périmètre crânien et de la longueur du fémur de 0,59 mm chez des nouveau-nés exposés *in utero* au lithium (119 grossesses ; lithémie maternelle moyenne à 0,44 mmol.L^{-1}) (Poels et al. 2021) ;
- augmentation du poids relativement à l'âge gestationnel (Hastie et al. 2021; Poels et al. 2021) et du poids de naissance (p = 0,04 mais ajustements non réalisés) (Schonewille et al. 2023). Seule une des deux études précise la lithémie maternelle qui était de 0,44 mmol.L^{-1} (Poels et al. 2021). A noter, bien que l'étude de Poels et al. (2021) semble permettre l'identification d'un LOAEL inférieur à la lithémie thérapeutique cible, les experts soulignent l'absence d'informations concernant la distribution des données présentées ainsi que l'absence de toute relation dose-réponse. Par ailleurs, on observe une discordance entre les doses orales administrées qui semblent importantes (1007 mg de carbonate de lithium) et les lithémies

mesurées qui sont très faibles relativement à la dose ingérée. De plus, les experts soulignent que la macrosomie décrite ne semble pas cohérente au regard du risque d'accouchement prématuré rapporté précédemment (cf. chapitre 4.6.1.2) et que le groupe témoin utilisé inclus des femmes non bipolaires, ne permettant pas de déterminer dans les effets observés, ce qui est imputable au traitement et ce qui résulte de la maladie ;

- augmentation du risque d'hypoglycémie néonatale sans précision de lithémie (Hastie et al. 2021) ;
- diminution du score d'Apgar (évaluant la santé globale d'un nouveau-né) à 1 minute (p = 0,026) et 5 minutes de vie (p = 0,015 mais ajustements non réalisés) (Sagué-Vilavella et al. 2022).

Enfin, une étude mettant en évidence des complications aiguës transitoires ne peut être interprétée du fait d'un faible effectif et de l'absence de traitement statistique (Imaz et al. 2024).

Globalement, les études épidémiologiques publiées après celles prises en compte dans le rapport de l'US EPA (2008) indiquent un risque accru de divers troubles du développement fœtal (hors malformations), pour des lithémies maternelles à partir de 0,4 mmol.L^{-1}.

- **Données animales**

Trois études chez l'animal publiées après celles prises en compte dans le rapport de l'US EPA (2008) mettent en évidence des effets néfastes sur le développement (Abu-Taweel 2012; Mohammed, Ahmed, et Ahmed 2021; Kakhki et al. 2023). A l'inverse, une étude suivant les lignes directrices 414 et 416 ne met pas en évidence de toxicité sur le développement (Van Deun et al. 2021). Une dernière étude décrit les effets du lithium durant la lactation sur les paramètres biologiques des nouveau-nés (Ahmed et al. 2023).

Dans une première étude, des rates gestantes Wistar (n = 15/groupe ; 160-180 g) ont été exposées à 15 et 30 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 3,33 et 6,66 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,045 et 0,09 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,09 et 0,18 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) dans l'eau de boisson (Kakhki et al. 2023). Le traitement a commencé dès le premier jour et poursuivi jusqu'à la fin de la gestation, puis les mères et les rats ont reçu de l'eau du robinet avec un régime alimentaire normal post-partum, pendant la période de lactation. Chez la progéniture, le traitement par lithium à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ était associé à une diminution des concentrations sériques de T3 et T4, et une augmentation de la TSH. Également, le malondialdéhyde (marqueur du stress oxydatif), les concentrations de nitrite et le facteurs de nécrose tumorale (TNF)-α pro-inflammatoire dans l'hippocampe étaient augmentées, tandis que les activités de la superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase (indicateurs antioxydants), et la concentration de l'interleukine 10 (IL-10) anti-inflammatoire étaient diminuées dans cette même structure, après exposition des mères à du lithium à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$. Dans les tests comportementaux, le traitement par lithium à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ uniquement était associé à une diminution du temps passé dans la zone centrale de l'*open field*, mettant en évidence une augmentation de l'anxiété chez ces nouveau-nés. Ces résultats ont été confirmés par les données obtenues dans le test du labyrinthe en croix surélevé (*elevated plus maze*) qui a montré une diminution du temps passé dans les bras ouverts, et dans le test de la nage forcée (*forced swimming tests*), où une réduction du temps de lutte et une augmentation du temps d'immobilité ont été observées, indiquant un comportement de type dépressif. De plus, le lithium à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a conduit à des troubles de mémoire, comme en témoigne l'augmentation du temps nécessaire aux rats pour localiser la plateforme dans le test de la piscine de Morris (*Morris Water Maze* test) et la réduction du temps de latence pour entrer dans le compartiment sombre à 1, 24 et

48 heures après le choc électrique dans le test d'évitement passif. Enfin, à 5 semaines post-partum, la progéniture exposée durant la gestation à 30 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ présentait un gain de poids corporel diminué par rapport au groupe contrôle. Le LOAEL identifié dans cette étude pour la toxicité développementale est donc de 0,18 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, correspondant à une dose équivalente humaine comprise dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Une seconde étude a mis en évidence que l'exposition maternelle de rates Wistar gravides (160-180 g) au chlorure de lithium à 50 mg de LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 11 mg LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,26 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) par intubation gastrique, de GD1 au jour de lactation (LD) 28, était associée à des perturbations de l'axe thyroïde-cerveau chez le rat albinos nouveau-né (Mohammed, Ahmed, et Ahmed 2021). D'une part, les auteurs décrivent une dilatation et dégénérescence folliculaires, hyperplasie, oblitération de la lumière et vacuolisation colloïdale dans les glandes thyroïdes maternelle et néonatale à PND14, 21 et 28. Une dégénérescence neuronale (spongiforme), une gliose, une pycnose nucléaire, un œdème périvasculaire et une hyperémie méningée ont été observés dans le cortex cérébral néonatal du groupe maternel traité par LiCl. D'autre part, dans le cerveau des nouveau-nés, une augmentation des concentrations cérébrales du malondialdéhyde l, du monoxyde nitrique et du peroxyde d'hydrogène, ainsi qu'une diminution de celle du GSH, des thiols totaux, des activités de la catalase (CAT) et de la superoxyde dismutase (SOD) ont été observées à PND14, 21 et 28, mettant à nouveau en évidence un stress oxydant après exposition maternelle au lithium.

La 3ème étude était ciblée spécifiquement sur la toxicité neurodéveloppementale du lithium (OCDE 426) (Abu-Taweel 2012). Des souris Swiss-Webster (n = minimum 7 femelles gestantes/dose, environ 33 g) ont été exposées à 90 ou 180 mg LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 13,26 et 26,5 mg LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,312 et 0,625 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) *via* l'eau de boisson de GD1 à PND15, avant examen à PND21. Aucune information n'est donnée concernant la toxicité maternelle. La progéniture présentait, à PND21, dans les deux groupes de dose, une diminution significative du poids corporel, un retard à l'ouverture des yeux et à l'apparition de poils, une diminution des réflexes moteurs sensoriels (redressement, rotation, évitement de la chute dans le vide) et une inhibition de l'activité locomotrice chez les mâles sevrés (femelles non étudiées). A partir de cette étude, un LOAEL de 90 mg LiCl.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 0,312 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) pour la toxicité développementale est proposé dans le dossier CLP.

Une seule étude n'a pas montré de toxicité du lithium sur le développement chez l'animal (Van Deun et al. 2021, correspondant à l'étude Anonyme 2012 cité dans le dossier CLP sur les sels de lithium). Cette étude suivant les lignes directrices OCDE 414 et 416, est décrite en chapitre 4.6.1.2. Aucun fœtus mort n'a été observé à la laparotomie. Aucune modification de la répartition des sexes, malformation, variation ou retard de développement n'a été observé. Le poids moyen des fœtus n'a pas été influencé par l'administration de carbonate de lithium à des doses de 10, 30 et 90 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 2,51, 7,55, 22,4 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,034, 0,102, 0,303 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,068, 0,204, 0,606 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$), par gavage chez les mères, de GD6 à 19. Ainsi, cette étude permettrait l'identification d'un NOAEL de 90 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour la toxicité fœtale et tératogénicité.

Sur deux générations exposées à 5, 15 et 45 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (dose équivalente humaine = 1,37, 2,1, 12,42 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,019, 0,055, 0,168 mmol Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ = 0,037, 0,111, 0,336 mmol Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$) par gavage, aucun effet n'a été mis en évidence chez les fœtus (Van Deun et al. 2021). Ainsi, un NOAEL de 45 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour la toxicité fœtale peut être identifiée.

Une étude décrit les effets de l'exposition nouveau-nés au lithium, pendant la période d'allaitement (Ahmed et al. 2023). Dans cette étude, les rates Sprague-Dawley (n = 12) ont été exposées par gavage à du carbonate de lithium à 1000 mg.j^{-1} pour 50 kg de poids corporel (dose équivalente humaine = 5,5 mg Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,074 mmol Li_2CO_3.kg pc^{-1}.j^{-1} = 0,149 mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1}) pendant toute la période d'allaitement. Douze ratons par rate ont été étudiés (144 petits). Le lithium a été détecté dans le sang chez les nouveau-nés à PND18 pendant l'allaitement (PND18, lithémie = 0,0804 ± 0,031 mmol.L^{-1}). En revanche, à PND25, 4 jours après l'arrêt de l'allaitement, le lithium n'était plus détecté. Concernant les paramètres biologiques chez les nouveau-nés, l'urée était augmentée à PND18 ($p < 0,05$) tandis que la T4 totale était augmentée à PND18 et PND25 ($p < 0,05$).

4.6.2.3 Conclusion

Chez l'Homme, les méta-analyses publiées indiquent un risque accru de malformations congénitales (tous types confondus) et possiblement de malformations cardiaques associé au traitement par le lithium pendant la grossesse, comparativement à la population générale, mais aussi à des populations de femmes atteintes de psychose bipolaire et ne recevant pas de lithium pendant leur grossesse. Le LOAEL identifiable pour ces effets est la limite inférieure de la lithémie thérapeutique moyenne, soit 0,5 mmol.L^{-1}. De plus, les études épidémiologiques publiées après celles prises en compte dans le rapport de l'US EPA (2008) indiquent un risque accru de divers troubles du développement fœtal (hors malformations) pour des lithémies maternelles à partir de 0,4 mmol.L^{-1} : augmentation du périmètre abdominal fœtal (0,4 mmol.L^{-1} ; Frayne et al. 2018) ; augmentation du périmètre crânien (0,44 mmol.L^{-1} ; Poels et al. 2021) et augmentation du poids fœtal (lithémie minimale thérapeutique). Néanmoins, les experts ont identifié plusieurs limites méthodologiques pour ces deux études notamment : effectif faible et test statistique réalisé non précisé dans l'étude de Frayne et al. d'une part ; absence d'information concernant la distribution des données et absence de relation dose-réponse dans l'étude de Poels et al. d'autre part.

Chez l'animal, l'ensemble des études mettent en évidence de nombreuses et diverses atteintes sur le développement à des doses équivalentes humaines égales ou supérieures aux doses thérapeutiques humaines (≥ 0,143 mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1}) (Tableau 22).

En dehors d'une étude sur deux générations rapportant des effets globalement négatifs sur le développement (Van Deun et al. 2021), la forte cohérence des résultats des études chez l'Homme sur le risque de malformations chez les nouveau-nés ainsi que des résultats sur le développement chez l'animal, attestent clairement d'effets sur le développement.

Tableau 22 : Synthèse des données animales sur les atteintes reprotoxiques associées au traitement par le lithium*

Effet critique	Durée d'exposition	NOAEL et/ou LOAEL identifiés (dose équivalente humaine exprimée en mmol Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1})	Référence
Anomalies d'implantation et mortalité			
↘ nombre d'implantations et un nombre plus élevé de résorptions	GD6-15	NOAEL = 1,37 LOAEL = 2,74	Marethe et Thomas (1986 cité dans US EPA 2008)
↘ taille de la portée	toute la gestation + LD21	LOAEL = 2,67	Ibrahim et Canolty (1990 cité dans US EPA 2008)
↗ mortalité	GD6-15	NOAEL = 5,44 LOAEL = 12,67	Szabo (1970 cité dans US EPA 2008)
	GD6-15	NOAEL = 1,37 LOAEL = 2,74	Marethe et Thomas (1986 cité dans US EPA 2008)
	GD6-15	NOAEL = 0,6 LOAEL = 3	Hoberman et al. (1990 cité dans US EPA 2008)

	toute la gestation + LD21	LOAEL = 2,67	Ibrahim et Canolty (1990 cité dans US EPA 2008)
Anomalies du développement fœtal			
↘ taille du fœtus	GD1-10	LOAEL = 0,19	Sharma et Rawat (1986 cité dans US EPA 2008)
	toute la gestation + LD21	LOAEL = 2,67	Ibrahim et Canolty (1990 cité dans US EPA 2008)
↘ poids corporel fœtal	GD1-10	LOAEL = 0,19	Sharma et Rawat (1986 cité dans US EPA 2008)
	GD6-15	NOAEL = 0,6 LOAEL = 3	Hoberman et al. (1990 cité dans US EPA 2008)
	GD6-15	NOAEL = 1,37 LOAEL = 2,74	Marethe et Thomas (1986 cité dans US EPA 2008)
	GD1- PND15	LOAEL = 0,312	Abu-Taweel et al. (2012)
	toute la gestation	NOAEL = 0,09 LOAEL = 0,18	Kakhki et al. (2023)
Retard à l'ouverture des yeux et à l'apparition de poils	GD1- PND15	LOAEL = 0,312	Abu-Taweel et al. (2012)
Malformations fœtales			
Retard ou absence d'ossification	GD6-15	NOAEL = 0,6	Hoberman et al. (1990 cité dans US EPA 2008)
	GD1-10	LOAEL = 0,19	Sharma et Rawat (1986 cité dans US EPA 2008)
Hypertrophie du bassinet rénal	GD16-20	NOAEL = 1,63 LOAEL = 2,71	Fritz (1988 cité dans US EPA 2008)
Hépatomégalie	GD1-10	LOAEL = 0,19	Sharma et Rawat (1986 cité dans US EPA 2008)
Incidence élevée de fente palatine	GD1-10	LOAEL = 0,19	Sharma et Rawat (1986 cité dans US EPA 2008)
	GD6-15	NOAEL = 5,44 LOAEL = 12,67	Szabo (1970 cité dans US EPA 2008)
Liquéfaction cérébrale fœtale	GD1-10	LOAEL = 0,19	Sharma et Rawat (1986 cité dans US EPA 2008)
Dégénérescence neuronale (spongiforme), une gliose, une pycnose nucléaire, un œdème périvasculaire et une hyperémie méningée	GD1-LD28	LOAEL = 0,26	Mohammed et al. (2021)
Atteintes comportementales chez le nouveau-né			
↘ réflexes moteurs sensoriels (redressement, rotation, évitement de la chute dans le vide) et inhibition de l'activité locomotrice	GD1-PND15	LOAEL = 0,312	Abu-Taweel et al. (2012)
↗ comportements anxieux/dépressifs (*Open field, Elevated plus maze, Forced Swimm*)	toute la gestation	NOAEL = 0,09 LOAEL = 0,18	Kakhki et al. (2023)
Troubles de la mémoire (*Morris Water Maze,* test d'évitement passif)	toute la gestation	NOAEL = 0,09 LOAEL = 0,18	Kakhki et al. (2023)
Atteintes thyroïdiennes fœtales			
↘ T3, T4 ; ↗ TSH	toute la gestation	NOAEL = 0,09 LOAEL = 0,18	Kakhki et al. (2023)
↗ T4 totale	tout l'allaitement	LOAEL = 0,149	Ahmed et al. (2022)
Dégénérescence folliculaires, hyperplasie, oblitération de la lumière et vacuolisation colloïdale dans les glandes thyroïdes fœtales	GD1-LD28	LOAEL = 0,26	Mohammed et al. (2021)

GD : jour de gestation ; LD : jour de lactation ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; NOAEL : *No observed adverse effect level* ; PND : jour post-natal ; TSH : thyréostimuline ; T3 : triiodothyronine ; T4 : thyroxine

* : tous les LOAEL/NOAEL supérieurs ou égaux à 0,143 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ correspondent à une dose équivalente humaine égale ou supérieure aux doses thérapeutiques. Pour rappel, seules les études animales postérieures au rapport de l'US EPA et incluant une dose équivalente humaine inférieure à la dose minimale thérapeutique humaine ont été considérées.

4.7 Génotoxicité et mutagénicité

Les composés du lithium ont été testés dans un certain nombre d'études *in vitro*, *in vivo* et cliniques pour la mutagénicité, les dommages à l'ADN, les aberrations chromosomiques et les échanges de chromatides sœurs (SCE).

4.7.1 Données *in vitro*

Les données de mutagénicité et génotoxicité *in vitro* sont résumées dans le Tableau 23. La majorité des tests conduits *in vitro* n'ont pas mis en évidence de génotoxicité du lithium. De plus, les études attestant de résultats statistiquement significatifs n'utilisent pas une méthodologie robuste avec un nombre de réplicas très faible, ou non mentionné, et des tests statistiques parfois inappropriés. Ceci est le cas pour :

- l'augmentation du nombre de micro-noyaux (nombre de réplicas insuffisant et tests statistiques paramétriques) (Pastor et al. 2009; Kuloğlu et al. 2022) ;
- l'augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques ou de cellules en comètes (nombre de réplicas insuffisant et tests statistiques paramétriques ou absents) (Pastor et al. 2009; De La Torre, Krompotic, et Kowlessard 1976; Sandhu et Acedo 1988; Kuloğlu et al. 2022; Weiner et al. 1990) ;
- ou l'augmentation des cassures à l'ADN (nombre de réplicas insuffisant et tests statistiques paramétriques ou absents) (Slamenová et al. 1986; Rouhani et al. 2014b; 2014a; Iannilli et al. 2024; Alakhras et al. 2015; Kuloğlu et al. 2022).

Par ailleurs, comme souligné dans la revue de la littérature de Hadrup et al.**,** les résultats positifs présentés concernant la génotoxicité du lithium sont généralement observés à des doses élevées (doses équivalentes à des doses thérapeutiques ou supérieures) (Hadrup, Sørli, et Sharma 2022a; 2022b).

En conclusion, les résultats de ces études *in vitro* ne permettent pas de conclure à un effet néfaste en raison de leur faible qualité.

Tableau 23 : Synthèse des données *in vitro* de génotoxicité

Type d'essai	Espèces ou type de cellules	Doses/ concentrations	Nombre de réplicas/Test statistique	Résultats	Référence
Carbonate de lithium					
Test d'aberrations chromosomiques	Cellules sanguines humaines (sujets sains)	Dose équivalente à 0,1, 1,0 et 10 g de Li_2CO_3 distribué pour une personne de 70 kg (pendant 72h)	Non renseigné / Non renseigné	**Négatif** : absence d'anomalie	(Timson et Price 1971)
Test de récupération de la synthèse d'ARN (inhibition de la transcription de l'ADN)	Lignées cellulaires de fibroblastes de peau humaine	0,5, 1,0 et 1,5 mmol $Li_2CO_3.L^{-1}$ = 1, 2, 3 mmol Eq $Li.L^{-1}$ pendant 4h	Non renseigné/ Non renseigné (abstract de poster, manque d'information sur les méthodes)	**Négatif** : aucune anomalie observée.	(Sirota et al. 1994)
Elution alcaline de l'ADN (cassures monocaténaires de l'ADN) Induction de mutation (HGPRT)	Cellules EUE humaines hétérodiploïdes Cellules de hamster chinois V79 quasidiploïdes	150, 250, 500 µg $Li_2CO_3.mL^{-1}$ = 4,06, 6,77, 13,53 mmol Eq $Li.L^{-1}$ 1500, 2000, 2500, 3000 µg $Li_2CO_3.mL^{-1}$ dilué dans une solution de NaCl à 0,85 % = 40,6, 54,13, 67,67, 81,20 mmol Eq $Li.L^{-1}$	Non renseigné / Non renseigné	**Positif** : ↗ cassures de l'ADN à 13,53 mmol Eq $Li.L^{-1}$ (cellules EUE), ↗ taux de mutation à 54,13 mmol Eq $Li.L^{-1}$ (++) et 67,67 mmol Eq $Li.L^{-1}$ (+) mais pas à 81,20 mmol Eq $Li.L^{-1}$ (cellules V79) : **absence d'effet dose-réponse**.	(Slamenová et al. 1986)
Test des micronoyaux Test d'aberrations chromosomiques Test des comètes	Lignée cellulaire de hamster chinois AA8 de fibroblaste ovarien	2,5, 5, 7,5 et 10 mmol $Li_2CO_3.L^{-1}$ = 5, 10, 15, 20 mmol Eq $Li.L^{-1}$ pendant 3h et 24h de récupération pour micronoyaux, pendant 3h ou 24h pour les tests d'aberrations chromosomiques et des comètes	n = 3/groupe / Test de t de student	**Positif :** ↗ dose-dépendante du nombre de micronoyaux à toutes les concentrations. **Négatif :** pas ↗ nombre d'aberrations chromosiques, ni des cellules en comètes	(Pastor et al. 2009)
Quantification du 8-oxo-2-déoxyguanosine (8-OH-dG) (biomarqueur des dommages à l'ADN)	Plasma de sujets humains sains et atteints de troubles bipolaires	1,2 mmol $Li_2CO_3.L^{-1}$ = 2,4 mmol Eq $Li.L^{-1}$ pendant 1h	n = 20 échantillons de sujets sains, n = 18 échantillons de sujet avec troubles bipolaires / Test non paramétrique de Mann-Whitney	**Négatif** : absence d'anomalie *A noter, test négatif pour le lithium carbonate mais aussi pour le lithium, succinate, fumarate, et ascorbate. Le lithium-pyruvate a diminué le 8-OH-dG dans les plasmas de sujets présentant un trouble bipolaire.*	(Valentina et al. 2020)
Sels de lithium d'acides gras (FALS : mélange d'acides gras polyinsaturés, majoritairement acide gamma-linolénique)					
Test des comètes	Cellules leucémiques humaines HL-60	5, 10, 15, et 20 µg.mL^{-1} = 0,018, 0,036, 0,054, 0,072 mmoL Eq $Li.L^{-1}$ pendant 20 min	n = 2 expériences indépendantes n = 50-310 cellules analysées par réplicas /	**Positif** : ↗ faible dommage à l'ADN (« *olive tail moment* ») à partir de 0,054 et 0,072 mmol Eq $Li.L^{-1}$	(Alakhras et al. 2015)

		A noter, la conservation en concentration molaire a été réalisée à partir de la masse molaire de l'acide gamma-linolénique.	one-way ANOVA		
Test des micronoyaux Test d'aberrations chromosomiques Test des comètes	Cellules méristematiques des racines (*A. cepa bulbs*)	25, 50 (EC50), et 100 mg.L^{-1} = 0,009, 0,18, 0,36 mmol Eq Li.L^{-1} *A noter, la conservation en concentration molaire a été réalisée à partir de la masse molaire de l'acide gamma-linolénique*.	n = 16 One-way ANOVA et test de Duncan	**Positif** : ↗ nombre de micronoyaux, d'aberrations chromosomiques et des dommages à l'ADN aux trois concentrations testées	(Kuloğlu et al. 2022)
Chlorure de lithium					
Analyse des dommages à l'ADN (rec-assay)	Bacillus subtilis E. Coli	0,05 mol LiCl.L^{-1} = 50 mmol Eq Li.L^{-1}	n = 3 / Non renseigné	**Négatif** : pas de dommage à l'ADN	(Nishioka 1975)
Test d'aberration chromosomique Index mitotique	Lymphocytes humains stimulés par la phytohémagglutinine	0,5, 1,0, 1,5 mg LiCl.10mL^{-1} = 1,18, 2,36, 3,54 mmoL Eq Li.L^{-1}	n = 3 expériences indépendantes mais à partir des cellules d'un même donneur / Non renseigné	**Positif** : ↗ nombre d'anomalies chromosomiques et des « satellite associations »	(De La Torre, Krompotic, et Kowlessard 1976)
Taux de synthèse d'ARN	E. Coli	50, 75, 100, 200, 300, 400 mmol LiCl.L^{-1} = 50, 75, 100, 200, 300, 400 mmol Eq Li.L^{-1}	Non renseigné / Non renseigné	**Négatif** : pas de différence par rapport au contrôle	(D. J. Hoffman et Niyogi 1977)
Mesure relative de la réactivité de l'interaction des métaux avec l'ADN (*acridine orange displacement assay*)	Thymus de veau	1 à 100 mmol LiCl.L^{-1} = 1 à 100 mmol Eq Li.L^{-1}	n = 4 / moyennes ± SD	**Positif** : 86 mmol Eq Li.L^{-1} sont nécessaires pour déplacer une quantité équivalente d'ADN	(Richardson et al. 1981)
Analyse des dommages à l'ADN *(rec-assay*)	Bacillus subtilis	0,001 à 10 mol LiCl.L^{-1} = 1 à 10 000 mmol Eq Li.L^{-1}	Non renseigné / Non renseigné	**Négatif** : pas de dommage à l'ADN	(Kanematsu, Hara, et Kada 1980)
Test d'Ames	Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100	0 à 10000 µg LiCl.mL^{-1} = 0 à 240 mmol Eq Li.L^{-1}	Non renseigné / Modèles d'analyse selon la publication de Margolin et al. 1981citée	**Négatif** (± S9 mix)	(Haworth et al. 1983)
Test d'aberration chromosomique	Extrémité de la racine de Vicia faba	5 à 5000 µg LiCl.mL^{-1} (8000 µg LiCl.mL^{-1} était toxique) = 0,12 à 120 mmol Eq Li.L^{-1}	n = 2 / non-Poisson dispersion	**Positif** : ↗ dose-dépendante des aberrations chromosomiques	(Sandhu et Acedo 1988)

Test des micronoyaux Test d'aberrations chromosomiques Test des comètes	Lignée cellulaire de hamster chinois AA8 de fibroblaste ovarien	5, 7,5, 10 et 20 mmol LiCl.L^{-1} = 5, 7,5, 10, 20 mmol Eq Li.L^{-1} pendant 3h et 24h de récupération pour micronoyaux, pendant 3h ou 24h pour le test des comètes	n = 3/groupe / Test de t de student	**Positif** : ↗ dose-dépendante significative du nombre de micronoyaux à toutes les concentrations. **Négatif** : pas ↗ nombre d'aberrations chromosomiques, ni des cellules en comètes.	(Pastor et al. 2009)
Test des comètes Essai de survie clonogénique	Lignée cellulaire du cancer du sein T47D	0, 10, 20, 50, 100 mmol LiCl.L^{-1} = 0, 10, 20, 50, 100 mmol Equivalent Li.L^{-1} pendant 24h	n = 3/groupe / Two- ou one-way ANOVA suivi d'un test de Tukey post-hoc	**Positif** : dommages à l'ADN à 50 et 100 mmol Eq Li.L^{-1} uniquement	(Rouhani et al. 2014a)
Test des comètes	Cellules en monocouche et sphéroïdes de la lignée cellulaire du cancer du sein T47D	0, 10, 20, 50, 100 mmol LiCl.L^{-1} = 0, 10, 20, 50, 100 mmol Eq Li.L^{-1} pendant 24h	n = 3/groupe / Two- ou one-way ANOVA suivi d'un test de Tukey post-hoc	**Positif** : dommages à l'ADN à 50 et 100 mmol Eq Li.L^{-1} uniquement	(Rouhani et al. 2014b)
Test des comètes	Lignées cellulaires de cancer du sein MCF-7 et MDA-MB-231	20, 30 mmol LiCl.L^{-1} = 20, 30 mmol Eq Li.L^{-1} pendant 1h, 4h, 24h.	n = 3/groupe / Two- ou one-way ANOVA suivi d'un test de Tukey post-hoc	**Négatif** : pas de dommage à l'ADN dans les deux lignées	(Rouhani, Ramshini, et Omidi 2019)
Analyse des dommages à l'ADN	Lignée cellulaire de neuroblastome humain, SH-SY5Y	25 mmol LiCl.L^{-1} = 25 mmol Eq Li.L^{-1} pendant 24h.	n = 3/groupe / Test de t de Student	**Négatif** : accumulation de p53 et γH$_2$AX *(une seule dose testée et absence de quantification des westernblot)*	(Stampone et al. 2020)
Test des comètes	Lepidium sativum L.	10, 50,150 mg LiCl.L^{-1} = 0,24, 1,18, 3,54 mmol Eq Li.L^{-1} pendant 72h	n = 5/groupe / One-way ANOVA	**Positif** : ↗ dommage à l'ADN (« olive tail moment ») dès 0,24 mmol Eq Li.L^{-1}	(Iannilli et al. 2024)
Hypochlorite de lithium					
Test d'Ames	Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	5, 16,7, 50, 167, 250, 500 µg ClLiO.50µL^{-1} par plaque = 1,71.10^{-7}, 5,72.10^{-7}, 1,71.10^{-6}, 5,72.10^{-6}, 8,56.10^{-6}, 1,71.10^{-5} mmol Eq Li.L^{-1}pendant 48-72h	n = 3-5/groupe / Test exact de Fisher	**Négatif** : test de Ames, **Négatif** (équivoque) : test HGPRT négatif sans activation métabolique mais positif à la dose de 11,6 et 13,7 mmol Eq Li.L^{-1} avec activation métabolique (mais **non reproduit dans un test de confirmation**), **Positif** : ↗ nombre d'aberrations chromosomiques à 0,43, 0, 86, 3,42 mmol Eq Li.L^{-1} avec S9 mais pas à 1,71 mmol Eq Li.L^{-1} **(absence de dose-réponse)** **Négatif** : absence ↗ moyenne nette grains/noyau	(Weiner et al. 1990)
Test HGPRT	Cellules isolées d'ovaires de hamster chinois (CHO)	100, 140, 181, 224, 260, 299, 425, 550, 675, 800 µg ClLiO.mL^{-1} = 1,71, 2,4, 3,1, 3,8, 4,4, 5,1, 7,3, 9,4, 11,6, 13,7 mmol Eq Li.L^{-1} pendant 18-24h			
Test d'altération des chromosomes	Cellules isolées d'ovaires de hamster chinois (CHO)	25, 50, 100, 200 µg ClLiO.mL^{-1} = 0,43, 0,86, 1,71, 3,42 mmol Eq Li.L^{-1} (12, 18 ou 22h de récupération avant observation)			
Synthèse d'ADN non programmée	Hépatocytes primaires de rats	1,5, 5, 15, 50, 150, 200 µg ClLiO.mL^{-1}			

		= 0,026, 0,086, 0,26, 0,86, 2,57, 3,42 Eq $Li.L^{-1}$			
Citrate de tri-lithium					
Test d'aberration chromosomique Test des micronoyaux	Salmonella typhimurum E. coli Drosophila melanogaster Berlin K	34 µmol de citrate de tri-lithium par plaque = 0,102 mmol Eq Li par plaque (sans précision) (salmonella) 10 mmol de citrate de tri-lithium.L^{-1} = 30 mmol Eq $Li.L^{-1}$ (E. Coli) 20 mmol de citrate de tri-lithium.L^{-1} = 60 mmol Eq $Li.L^{-1}$ (drosophilia)	n = 3-4 / Non renseigné	**Négatifs** : absence d'anomalie	(King et al. 1979)
Thérapie à base de lithium (sans précision)					
Test d'aberration chromosomique	Cellules sanguines périphériques humaines (leucocytes)	1,2 ou 1,8 ou 2,4 mmol Eq $Li.L^{-1}$ (48 h)	n = 2 cultures indépendantes/ prélèvement n = 5 à 6 prélèvements par groupe (issus d'un même donneur sain de 44 ans, jours différents) / Test de Fisher	**Négatif** : pas de difference à 1,2 et 1,8 mmol Eq $Li.L^{-1}$, mais à 2,4 mmol Eq $Li.L^{-1}$ ↗ nombre de cellules hyperdiploides (p = 0,056, non significatif)	(Friedrich et Nielsen 1969)
Hydroxyde de lithium					
Test d'Ames	Salmonella typhimurium TA 1535, TA1537, TA 98, TA 100 et E.coli WP2 uvrA	0, 3, 10, 33, 100, 333, 1000, 3330 et 5000 µg LiOH par boite (sans précision)	Non renseigné / Non renseigné	**Négatif** (± S9 mix)	Anonyme, 2000a cité dans (ECHA 2020)
Test de mutation génique	Cellules du lymphome de souris L5178Y	0, 12,5, 25, 50, 100 et 200 µg LiOH.mL^{-1} = 0, 0,30, 0,61, 1,2, 2,4, 4,9 mmol Eq $Li.L^{-1}$ avec S9 pendant 3h et, sans S9 pendant 3 et 24h	Non renseigné / Non renseigné	**Négatif** (± S9 mix)	Anonyme, 2010a dans (ECHA 2020)
Test d'aberration chromosomique	Lymphocytes humains	0, 10, 33, 100, 333 et 1000 µg LiOH.mL^{-1} = 0,24, 0,80, 2,4, 8,1, 24,4 mmol Eq $Li.L^{-1}$	Non renseigné / Non renseigné	**Négatif** (± S9 mix)	Anonyme, 2000b cité dans (ECHA 2020)

ADN : acide désoxyribonucléique ; ARN : acide ribonucléique ; CHO : chinese hamster ovary cells ; EC50 : concentration efficace médiane ; EUE : cellules embryonnaires humaines ; HGPRT : hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase ; Li_2CO_3 : carbonate de lithium ; S9 : extrait de foie de rat ; 8-OH-dG : 8-oxo-2'-désoxyguanosine

4.7.1 Données *in vivo*

Les données de génotoxicité et mutagénicité *in vivo* sont résumées dans le Tableau 24. Même si plusieurs tests *in vivo* semblent mettre en évidence un effet génotoxique du lithium, la majorité de ces études ne peuvent pas être interprétées du fait d'un nombre de réplicas très faible, ou non mentionné, des doses testées non adaptées et des tests statistiques parfois inappropriés ou non mentionnés. Ceci est le cas pour :

- l'augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques (nombre d'animaux exposés non précisé ; nombre de réplicas insuffisant ; tests statistiques non précisés) (Khalaf et Sadeq 2020; Sobti, Sharma, et Gill 1989) ;
- l'augmentation du nombre de micronoyaux (nombre d'animaux exposés non précisé ; nombre de réplicas insuffisant ; deux doses testées uniquement) (Khalaf et Sadeq 2020; Peltzer et al. 2024) ;
- ou l'altération de la synthèse d'ADN (tests statistiques non précisés ; une seule dose testée) (Šrám et al. 1990).

En conclusion, les résultats de ces études *in vivo* ne permettent pas de conclure à un effet néfaste en raison de leur faible qualité et de l'absence de mise en évidence de relation dose-réponse.

Tableau 24 : Synthèse des données de génotoxicité *in vivo*

Type d'essai	Espèces ou type de cellules	Doses	Durée du traitement	Nombre de réplicas / Test statistique	Résultats	Référence
Carbonate de lithium						
Test d'aberration chromosomique Echanges des chromatides sœurs	Souris (Lacca), cellules de la moelle osseuse	Prise unique de 1,2, 12, 120 Li_2CO_3mg.kg pc^{-1} par voie orale (gavage) = 32, 330, 3290 mmol Eq Li.kg pc^{-1}	Prélèvement 72h après la prise unique	Non renseigné / Non renseigné	**Positif** : ↗ aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse à toutes les doses **Négatif** : pas d'élévation significative des échanges de chromatides sœurs *A noter, les valeurs des témoins négatifs étaient plus élevées que dans d'autres rapports publiés et aucun témoin positif n'a été inclus.*	(Sobti, Sharma, et Gill 1989)
Synthèse d'ADN non programmée	Lymphocytes périphériques de rat Wistar	0,05 % Li_2CO_3 dans l'eau de boisson = 0,27 mmol Eq Li.L^{-1}	3-6-12 mois	n = 10/groupe / Non renseigné	**Positif** : altération faible mais significative de la synthèse d'ADN non programmée dès 3 mois d'exposition.	(Šrám et al. 1990)
Test des comètes Test de fragmentation de l'ADN	Tissus cérébraux de rats Sprague - Dawley	1,1 g de Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ par voie orale (dans l'alimentation) = 30 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ permettant d'obtenir une concentration sérique de 0,6–0,8 mEq.L^{-1}	2 mois	n = 10/groupe / Test de Newman–Keuls	**Négatif** : pas ↗ nombre de cellules comètes, ni de la fragmentation de l'ADN sur gel d'agarose	(Bhalla, Singla, et Dhawan 2010)
Test des micronoyaux Test d'aberration chromosomique	Cellules de moelle osseuse de souris blanches mâles	300, 600 et 900 mg Li_2CO_3.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ voie orale (gavage) = 8110, 16 240, 24 400 mmol Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	Non renseigné	Non renseigné / Test de Tukey	**Positif** : ↗ nombre de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques dès 300 $mg.kg^{-1}$	(Khalaf et Sadeq 2020)
Micronoyaux et anomalies nucléaires	Erythrocytes de têtard	2,5 et 20 mg Li_2CO_3.L^{-1} = 0,067, 0,54 mmol Eq Li.L^{-1}	1 à 2 semaines	n = 3 expériences indépendants n = 10 têtards / réplicas intra-manips / ANOVA suvi du test post hoc de Dunnett	**Positif** : ↗ nombre de micronoyaux et d'anomalies nucléaires avec les deux concentrations testées	(Peltzer et al. 2024)
Chlorure de lithium						
Test d'aberration chromosomique Echanges des chromatides sœurs	Souris (Lacca), cellules de la moelle osseuse	Prise unique de 0,2, 2,1, 21, 25 mg LiCl.kg pc^{-1} par voie orale (gavage) = 0,005, 0,05, 0,5, 0,6 mmol Eq Li.kg pc^{-1}	Prélèvement 72h après la prise unique	Non renseigné / Non renseigné	**Positif** : ↗ aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse à toutes les doses. **Négatif** : pas d'élévation significative des échanges de chromatides sœurs.	(Sobti, Sharma, et Gill 1989)

					A noter, les valeurs des témoins négatifs étaient plus élevées que dans d'autres rapports publiés et aucun témoin positif n'a été inclus.	
Hypochlorite de lithium						
Test cytogénétique de la moelle osseuse	Cellules de moelle osseuse de rats mâles et femelles Sprague-Dawley	Prise unique de 100, 500, 1000 mg ClLiO.kg pc^{-1} chez les mâles par voie orale = 1,7, 8,6, 17 mmol Eq Li.kg pc^{-1} Prise unique de 50, 250, 500 mg ClLiO.kg pc^{-1} chez les femelles par voie orale = 0,86, 4,28, 5,56 mmol Eq Li.kg pc^{-1}	6-24-48h avant collecte des échantillons	n = 3/groupe / Test exact de Fisher	**Négatif** : absence d'anomalie	(Weiner et al. 1990)
Acétate de lithium						
Test d'aberration chromosomique Echanges des chromatides sœurs	Souris (Lacca), cellules de la moelle osseuse	Prise unique de 0,05, 0,5, 5 mg.kg pc^{-1} par voie orale (gavage) = $7{,}58.10^{-4}$, $7{,}58.10^{-3}$, $7{,}58.10^{-2}$ mmol Eq Li.kg pc^{-1}.	Prélèvement 72h après la prise unique	Non renseigné / Non renseigné	**Positif** : ↗ des aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse à toutes les doses (dose-réponse). **Négatif** : pas d'élévation significative des échanges de chromatides sœurs. *A noter, les valeurs des témoins négatifs étaient plus élevées que dans d'autres rapports publiés et aucun témoin positif n'a été inclus.*	(Sobti, Sharma, et Gill 1989)

ADN : acide désoxyribonucléique ; ClLiO : hypochlorite de lithium; HSD : ; Li_2CO_3 : carbonate de lithium ;

4.7.1 Données chez l'Homme

Les données de génotoxicité chez l'Homme sont résumées dans le Tableau 25. La plupart des données humaines ne mettent pas en évidence d'effet génotoxique du lithium, à l'exception de l'étude de De La Torre et al. (1976) qui a observé une légère augmentation des aberrations chromosomiques et de l'étude de Friedrich et Nielsen (1969) qui a observé une augmentation des cassures chromosomiques moyennes (non statistiquement significatif) et des cellules hypodiploïdes (statistiquement significatif). Cependant, ces deux études n'ont pas été prises en compte par le GT du fait de l'absence de dose-réponse claire, de l'absence d'exclusion de co-expositions à d'autres médicaments et de l'absence d'analyse statistique dans l'étude de De La Torre et al. (1976), et du nombre insuffisant de patients et du manque de détails sur la méthode utilisée et le nombre de cellules étudiées dans l'étude de Friedrich et Nielsen (1969).

A noter, dans une étude récente menée chez des femmes de deux populations autochtones en Bolivie, exposées à de l'arsenic, du lithium et du bore, *via* l'eau de boisson, une association négative a été mise en évidence entre le nombre de cassures d'ADN (test de comètes alcalin sur leucocytes périphériques) et la concentration de lithium dans les urines (r_s = -0,24 ; p = 0,0006) et cette association était toujours présente après ajustement pour la présence d'arsenic (β = 0,22 ; $IC_{95\%}$ = 0,36 - 0,08 ; p = 0,003), indiquant un possible effet protecteur du lithium. La concentration moyenne urinaire chez ces femmes était de 897 $\mu g.L^{-1}$ ($IC_{95\%}$ = 811,1 - 922,1 $\mu g.L^{-1}$) (Tirado et al. 2024).

Tableau 25 : Synthèse des données de génotoxicité en clinique

Type d'essai	Type de cellules	Doses par voie orale	Durée du traitement	Nombre patients / Test statistique	Résultats	Référence
Thérapie à base de lithium (sans précision)						
Test d'aberrations chromosomiques	Cellules sanguines périphériques	Doses thérapeutiques	Non renseignée	19 patients et 23 témoins / Non renseigné	**Négatif** : Pas de différence en termes de cellules aneuploides et d'anomalies chromosomiques, mais diminution significative de l'index mitotique	(Genest et Villeneuve 1971)
Test d'aberrations chromosomiques	Cellules de la moëlle osseuse	900-1500 mg.j^{-1} = 24 à 40 mmol Eq Li.j^{-1} permettant d'obtenir une concentration sérique comprise entre 0,8-1,2 mmol.L^{-1} *Conversion réalisée sur la base de la masse molaire du carbonate de lithium.*	2 mois à 10 ans	7 patients / Test de Wilcoxon	**Négatif** : perturbation de la formule sanguine mais pas d'aberrations chromosomiques	(Bille et al. 1975)
Test d'aberrations chromosomiques	Cellules sanguines périphériques	Doses thérapeutiques	1 à 8 ans	23 patients et 19 témoins / Non renseigné	**Négatif** : pas ↗ nombre d'anomalies/cassures chromosomiques	(Garson et al. 1981)
Test d'aberrations chromosomiques	Lymphocytes périphériques	En moyenne 768,75 mg.j^{-1} = 20 mmol Eq Li.j^{-1} *Conversion réalisée sur la base de la masse molaire du carbonate de lithium.*	Minimum 1 an	8 patients et 10 témoins / Non renseigné	**Négatif** : pas de différence significative	(Turecki, Smith, et Mari 1994)
Carbonate de lithium						
Analyse des chromosomes	Cellules sanguines périphériques	600 ou 900 mg Li_2CO_3.j^{-1} = 16 ou 24 mmol Eq Li.j^{-1}	2 mois, 133 mois ou 147 mois	3 patients et 11 témoins / Test du chi2	**Positif** : ↗ nombre de cassures chromosomiques et de cellules hypodiploïdes chez 3 patients traités par du lithium en monothérapie	(Friedrich et Nielsen 1969)
Test d'aberrations chromosomiques	Cellules sanguines périphériques	900-1800 mg Li_2CO_3.j^{-1} = 24 à 49 mmol Eq Li.j^{-1} permettant d'obtenir une concentration sérique comprise entre 0,6-2,1 mmol.L^{-1}	2 semaines à 2 ans	16 patients / Test t de Student	**Négatif** : pas ↗ anomalies/cassures chromosomiques	(Jarvik 1971)
Test d'aberrations chromosomiques	Cellules sanguines périphériques	800-2400 mg Li_2CO_3= 22 à 65 mmol Eq Li.j^{-1} permettant d'obtenir une concentration sérique comprise entre 0,60-1,25 mmol.L^{-1}	Non renseignée	10 patients et 3 témoins / Non renseigné	**Négatif** : ↗ lésions chromosomiques à 900 et 1800 mg **sans analyse statistique associée**, absence de dose-réponse claire, coexposition à d'autres médicaments.	(De La Torre, Krompotic, et Kowlessard 1976)

4.7.2 Conclusion

Le lithium et certains de ses dérivés ont été testés pour la mutagénicité, les aberrations chromosomiques, les échanges de chromatides et les dommages à l'ADN, dans des études *in vitro* et *in vivo*. Des résultats principalement négatifs ont été obtenus, mais des résultats positifs ont également été rapportés, généralement à des doses cytotoxiques élevées. Les résultats positifs au sein de ces études ne permettent pas de conclure en raison de leur faible qualité en termes de nombre de réplicas et tests statistiques associés mal choisis ou non adaptés. Selon Lagerkvist et Lindell (2002), une explication possible de l'observation d'effets génotoxiques à des doses élevées pourrait être l'augmentation de la survie cellulaire, puisque le lithium inhibe l'apoptose en inhibant l'enzyme glycogène synthase kinase-3 (GSK3). Cependant, un potentiel aneugène des composés de lithium ne peut être exclu compte tenu de certains résultats positifs obtenus lors du test des micronoyaux (Peltzer et al. 2024) et l'absence d'évaluation du potentiel aneugène du lithium en clinique.

La revue de la littérature sur la génotoxicité montre donc des résultats équivoques et ne permet pas de conclure à un effet génotoxique ou mutagène.

4.8 Cancérogénicité

4.8.1 Evaluation de la cancérogénicité du lithium par l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Selon l'US EPA (2008), aucune étude contrôlée n'a démontré que le traitement par le lithium est associé à un risque de développement ou de récidive de cancer chez l'Homme. Bien que quelques rapports de cas aient rapporté une association entre le traitement au lithium et certaines leucémies, les données disponibles sont limitées et ne permettent pas d'établir un lien de causalité.

Par exemple, Orr et McKerna (1979 cité dans US EPA 2008) ont rapporté la récidive d'une leucémie aiguë monocytaire chez une patiente de 64 ans traitée par le carbonate de lithium (600 $mg.j^{-1}$ pendant 7 semaines). Nielsen (1980 cité dans US EPA 2008) a également rapporté le développement d'une leucémie myéloïde aiguë chez un homme et une femme ayant reçu du lithium pendant respectivement 1 et 12 ans. Jim (1980 cité dans US EPA 2008) a rapporté l'apparition d'une leucémie chronique monocytaire chez un patient ayant reçu 900 $mg.j^{-1}$ de carbonate de lithium pendant 11 mois avant le diagnostic. Schottlander et al. (1980 cité dans US EPA 2008) ont également rapporté un cas de leucémie granulocytaire chronique chez une femme de 37 ans sous carbonate de lithium (600 mg, 3 fois par jour) depuis 5 ans. Cependant, ces rapports de cas n'étaient pas confirmés au moment de l'expertise de l'US EPA (2008) par des données épidémiologiques. Resek et Olivieri (1983 cité dans US EPA 2008), en analysant les dossiers de 187 patients atteints de leucémie, n'ont trouvé aucun lien entre la leucémie et une exposition préalable au lithium. De même, une étude écologique menée par Frenkel et Herbert (1974 cité dans US EPA 2008) comparant deux populations exposées ou non au lithium dans l'eau potable (66 $\mu g.L^{-1}$ pour la population exposée) n'a montré aucune différence dans l'incidence des leucémies granulocytaires chroniques ou aiguës.

Concernant d'autres types de cancers, seules deux publications suggèrent un lien possible de l'exposition au lithium avec le carcinome thyroïdien. Brownlie et al. (1980 cité dans US EPA 2008) ont rapporté un cas de carcinome papillaire de la thyroïde chez une femme de 55 ans après 3,5 ans de traitement par le lithium. McHenry et al. (1990 cité dans US EPA 2008) ont également rapporté trois cas de carcinome thyroïdien survenus après une thérapie chronique au lithium (9 ans)

- **Données chez l'animal**

Dans son rapport, l'US EPA (2008) n'a pas identifié d'étude à long terme sur des animaux concernant la cancérogénicité du lithium.

Une étude résumée par Prolov et Pliss (1991 cité dans US EPA 2008) a suggéré que le carbonate de lithium pourrait favoriser le développement du cancer de la vessie chez des rats préalablement exposés au N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine. Toutefois, cette observation n'a pas été confirmée par d'autres publications.

Par ailleurs, Hori et Oka (1979 cité dans US EPA 2008) ont observé que le lithium stimulait la multiplication cellulaire dans des tissus de glandes mammaires de souris femelles nullipares. En revanche, Ziche et al. (1980 cité dans US EPA 2008) n'ont pas pu démontrer un effet stimulant du lithium sur des carcinomes primitifs induits par le 7,12-diméthylbenz[α]anthracène et la N-nitrosométhylurée chez des rates Sprague-Dawley et Buffalo/N.

- **Évaluation provisoire de l'US EPA sur la cancérogénicité du lithium**

Les rares cas rapportés chez l'Homme n'étaient pas corroborés par les résultats d'études épidémiologiques.

L'US EPA précise qu'il n'existe pas de données sur la cancérogénicité du lithium par voie orale ou inhalée. Les études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le lithium n'est pas génotoxique.

Sur la base des critères repris dans son guide pour l'évaluation des risques cancérogènes (https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/lithium.pdf, US EPA, 2005), l'US EPA attribue au lithium la mention « données insuffisantes pour une évaluation du potentiel cancérogène chez l'Homme ».

4.8.2 Publications postérieures à l'évaluation de l'US EPA (2008)

- **Données chez l'Homme**

Depuis la parution du rapport de l'US EPA (2008), 11 études épidémiologiques ciblant la cancérogénicité du lithium ont été identifiées dont 1 seule étude avec une exposition environnementale au lithium, 1 méta-analyse et 9 études à dose thérapeutique.

Un article publié par He et al. (2022) examine l'impact d'une exposition environnementale à 14 éléments traces métalliques, dont le lithium, sur le risque de cancer de la thyroïde. Les sources exactes d'exposition ne sont pas précisées. Les concentrations urinaires moyennes non ajustées de lithium étaient de 11,16 $\mu g.L^{-1}$ dans le groupe témoin (n = 585), contre 8,06 $\mu g.L^{-1}$ chez les patients récemment diagnostiqués avec un cancer thyroïdien. Les auteurs suggèrent que le lithium, parmi d'autres éléments étudiés, pourrait avoir un effet protecteur.

Le Tableau 26 ci-dessous présente les résultats des études épidémiologiques de cancérogénicité liées à l'utilisation thérapeutique du lithium, parues après la dernière publication prise en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2008).

Tableau 26 : Synthèse des données épidémiologiques sur les risques cancérogènes associés au traitement par le lithium

Nom, Année (Pays)	Type étude	Effectif exposé au lithium (pathologie)	Comparateur (pathologie/ traitement)	Lithémie (fourchette ou moyenne géométrique ± ET) *	Effet néfaste identifié	LOAEL ($mmol.L^{-1}$)	Commentaires
Zaidan et al. 2014 (France)	Cohorte rétrospective	170 (maladie chronique du rein)	340 (maladies chroniques du rein)	Thérapeutique	↗ % tumeurs malignes rénales chez les patients traités par Li (7 cas/170 vs 1/340 ; p < 0,004 ; dont oncocytomes : 4 cas/170 vs 0/340 ; p < 0,02) ↗ taux d'incidence standardisé du cancer du rein chez les patients traités au Li : 7,51 ($IC_{95\%}$ = 1,51 à 21,95) chez les hommes et 13,69 ($IC_{95\%}$ = 3,68 à 35,06) chez les femmes.	LT	Appariement sujets/témoins sur l'âge, le sexe et le DFG Absence d'ajustement statistique complémentaire
Kessing et al. 2015 (Danemark)	Cohorte rétrospective	24 272	386 255 (anticonvulsivant)	Thérapeutique	Pas d'association entre le traitement par le lithium et le risque de tumeurs rénales et des voies urinaires supérieures. $HR_{ajusté}$ (malins ou bénins) = 0,67-1,18 ; p (tendance) = 0,70 $HR_{ajusté}$ (malins) : 0,82-1,15 ; p (tendance) = 0,80 $HR_{ajusté}$ (bénins) : 0,67-1,18 ; p (tendance) = 0,20	/	Pas d'effet néfaste identifié
Martinsson et al. 2016 (Suède)	Cohorte prospective	2 393 (PMD)	3 049 (PMD/sans précision) 2 600 000 (sans maladie psychiatrique/∅)	Thérapeutique	Pas ↗ risque de cancer chez les patients présentant un trouble bipolaire traités par Li par rapport à la population générale (IRR = 1,04 ; $IC_{95\%}$ = 0,89-1,23 ; p = 0,60). ↗ risque de cancer chez les patients présentant un trouble bipolaire sans traitement par le lithium dans les organes digestifs (IRR = 1,47 ; $IC_{95\%}$: 1,12–1,93 ; p = 0,01), dans le système respiratoire et les organes intrathoraciques (IRR = 1,72, $IC_{95\%}$ = 1,11–2,66 ; p = 0,02), et dans les glandes endocrines et structures apparentées (IRR = 2,60, $IC_{95\%}$ = 1,24–5,47 ; p =0,01)	/	Pas d'effet néfaste identifié
Pottegård et al. 2016a (Danemark)	Cas-témoin	78 avec et 734 sans adénocarcinome colorectal. (exposition au Li pendant au moins 5 ans)	36 170 avec et 361746 sans adénocarcinome colorectal	Thérapeutique	Pas d'association entre usage à long terme du Li et le risque d'adénocarcinome colorectal ($OR_{ajusté}$ = 1,13 ; $IC_{95\%}$ = 0,89-1,43)	/	Absence de données sur les habitudes de vie, notamment tabagisme, obésité et consommation d'alcool. Pas d'effet néfaste identifié

Pottegård et al. 2016b (Danemark)	Cas-témoin	14 avec et 447 sans cancer des voies urinaires supérieures (exposition au Li pendant au moins 5 ans)	6 463 avec et 258 633 sans cancer des voies urinaires supérieures	Thérapeutique	Aucune association entre l'utilisation à long terme du Li et le risque de cancer des voies urinaires supérieures ($OR_{ajusté}$ = 1,3 ; $IC_{95\%}$ = 0,8-2,2)	/	Pas d'effet néfaste identifié
Huang et al. 2016 (Taïwan)	Cohorte rétrospective	370 (PDM / Li monothérapie) 1 109 (PMD / Li + anticonvulsivant)	3 250 (PMD / anticonvulsivant en monothérapie)	Thérapeutique	Comparé à l'exposition uniquement aux anticonvulsivants, ↘ risque de cancer chez patients exposés au Li (HR = 0,735 ; $IC_{95\%}$ = 0,554-0,974) • pour Li en monothérapie : HR = 0,891 ; $IC_{95\%}$ = 0,448-0,915 • pour Li + anticonvulsivant : HR =0,558 ; $IC_{95\%}$ =0,448-0,915	/	Pas d'effet néfaste identifié
Asgari et al. 2017 (Etats-Unis)	Cohorte rétrospective	11 317	2 202 531 témoins jamais exposés au Li	Thérapeutique	Incidence du mélanome pour 100 000 personnes-années chez les individus exposés au Li = 67,4 vs 92,5 chez les non-exposés (p = 0,027) Risque de mélanome inférieur de 32 % chez les individus traités par Li (RR = 0,68 ; $IC_{95\%}$ = 0,51–0,90) dans l'analyse non ajustée, mais estimation non significative dans l'analyse ajustée (RR ajusté = 0,77 ; $IC_{95\%}$ = 0,58–1,02)	/	Pas d'effet néfaste identifié
Ambrosiani et al. 2018 (Italie)	Cohorte rétrospective	1871	/	Thérapeutique	Absence d'association entre Li et le risque de cancer de la thyroïde Absence d'association entre l'utilisation à long terme du Li et un risque accru de tumeurs rénales.		
Righolt et al. 2025 (Canada)	Cas-témoins	55 avec et 343 sans cancer de la prostate (hommes > 40 ans)	11 134 avec et 55 385 sans cancer de la prostate (hommes >40 ans)	Thérapeutique	Utilisation des inhibiteurs de GSK3 (Li, valproate, olanzapine, famotidine) associée à une réduction du risque de cancer de la prostate (OR = 81 ; $IC_{95\%}$ = 0,72-0,92) Pour Li : OR = 0,93 ; $IC_{95\%}$ = 0,65-1,32 (modèle B) Aucun des inhibiteurs de GSK3 ne semble affecter le risque de cancer de la prostate chez les patients présentant un trouble bipolaire. Pour Li : OR = 0,90 ; $IC_{95\%}$ = 0,67-1,22	/	Pas d'effet néfaste identifié

DFG : débit de filtration glomérulaire ; ET : écart-type ; GSK3 : glycogène-synthase kinase 3 ; HR : hazard ratio ; $IC_{95\%}$: intervalle de confiance à 95% ; Li : lithium ; LOAEL : *Lowest observed adverse effect level* ; LT : lithémie thérapeutique ; PMD : psychose maniaco-dépressive (bipolarité) ; IRR : incidence rate ratio ; ∅ : pas de traitement

En 2021, Anmella et al. ont publié une méta-analyse visant à explorer, d'une part, le trouble bipolaire comme facteur de risque de cancer, et d'autre part, le rôle potentiel du lithium sur l'incidence des cancers. À partir de données issues de 9 études épidémiologiques, les auteurs concluent à une augmentation significative du risque de cancer tous types confondus chez les personnes présentant un trouble bipolaire (RR = 1,24 ; $IC_{95\%}$ = 1,05 – 1,46 ; p < 0,01), avec une surreprésentation du cancer du sein (RR = 1,33 ; $IC_{95\%}$ = 1,15 – 1,55 ; p < 0,01). En revanche, aucun risque accru de cancer n'a été observé chez les patients présentant un trouble bipolaire sous traitement par le lithium (5 études). Les résultats suggèrent même un léger effet protecteur, tant pour l'ensemble des cancers (RR = 0,94 ; $IC_{95\%}$ = 0,72 – 1,22 ; p = 0,66) que pour les cancers urinaires (RR = 0,93 ; $IC_{95\%}$ = 0,75 – 1,14 ; p = 0,48), bien que ces associations ne soient pas statistiquement significatives. Neuf études épidémiologiques publiées après la dernière prise en compte dans l'expertise de l'US EPA (2008) sont ciblées sur le risque cancérogène associé à l'exposition au lithium à visée thérapeutique, notamment dans le traitement de patients présentant un trouble bipolaire.

En 2014, une étude française a suggéré un risque accru de tumeurs rénales chez les patients traités par le lithium (Zaidan et al. 2014). Bien qu'elle présente plusieurs défauts méthodologiques (faible effectif, absence de stratification en fonction de l'état fonctionnel du rein, de l'exposition au lithium, de l'âge, absence de suivi médical rapproché), cette publication a suscité une série d'études plus systématiques sur la relation entre le traitement au lithium et le cancer. Leurs résultats indiquent une absence d'association pour le risque de cancer tout site confondu (Martinsson et al. 2016), les tumeurs rénales et des voies urinaires supérieures (Kessing et al. 2015; Pottegård, Hallas, et al. 2016), le cancer de la thyroïde (Ambrosiani et al. 2018), le cancer de la prostate (Righolt, Sever, et Mahmud 2025), et le cancer colorectal (Pottegård, Ennis, et al. 2016). Pour ce dernier, des variations ont été observées selon les sous-sites colorectaux, qui nécessiteraient d'être approfondies pour le cancer du côlon distal (OR = 1,52 ; $IC_{95\%}$ = 1,05 - 2,20).

Deux études suggèrent un effet protecteur potentiel sur le risque de cancer global (Huang et al. 2016) et de mélanomes (Asgari et al. 2017), bien que des recherches complémentaires soient nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

- **Données chez l'animal**

Aucune donnée n'a été identifiée indépendamment de la dose utilisée.

4.8.1 Conclusion

Si aucune donnée n'est disponible chez l'animal, les données chez l'Homme concernant le caractère néfaste du lithium quant au risque global du cancer sont équivoques. Ainsi, aucun effet cancérogène ne peut être confirmé et aucun LOAEL identifié pour cet effet.

4.9 Populations sensibles

Les populations sensibles sont les sujets présentant des particularités pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, les rendant plus sensibles aux effets du lithium que le reste de la population à exposition égale. Selon le résumé caractéristique du produit (RCP), ces sujets sont :

- les femmes enceintes (cf. chapitre 4.6.1),
- les nouveau-nés allaités (passage dans le lait maternel important conduisant à des symptômes de toxicité observés chez les nouveau-nés, tels que cyanose, hypotonie et atteintes cardiaques ; cf. chapitre 4.6.2),
- les insuffisants rénaux (cf. chapitre 4.5.1),

- les personnes âgées,
- les enfants,
- les sujets présentant des pathologies particulières :
    - insuffisants cardiaques, syndrome de Brugada ou antécédent familial de syndrome de Brugada,
    - maladie d'Addison,
    - tumeurs rénales,
    - hypothyroïdie préexistante,
    - épilepsie.

5 Recueil des valeurs de référence pour la population générale

5.1 VR par voie orale

A ce jour, seule l'US EPA a établi des VTR provisoires moyen et long termes par voie orale (RfD : *reference dose*) de 2 µg.kg^{-1}.j^{-1} pour le lithium en 2008. Celles-ci sont issues d'un rapport toujours provisoire depuis 2008 (US EPA 2008). Les effets indésirables à court et long termes du lithium utilisé en thérapeutique étant similaires, l'US EPA a considéré que la RfD est applicable aux expositions subchroniques et chroniques.

La limite inférieure de la plage de concentration sérique thérapeutique de lithium de 0,6 mmol.L^{-1} (= 4,2 mg.L^{-1}) est associée à l'apparition d'effets indésirables dans plusieurs organes et systèmes correspondant ainsi à un LOAEL et a été retenue comme PoD. Cette concentration plasmatique à l'état d'équilibre correspond à une dose quotidienne de 2,1 mg.kg^{-1}.j^{-1} calculée en utilisant l'équation ci-dessous.

$$PPrrDD = \frac{(CCpp * CCCC)}{ff} = \frac{4{,}2\ (iigg\ LLLL.\ LL^{-1}) * 0{,}5\ (LL.\ kkgg^{-1}.\ jj^{-1})}{1} = 2{,}1\ iigg\ LLLL.\ kkgg^{-1}.jj^{-1}$$

où : PoD : dose (mg.kg^{-1}.j^{-1}),

Cp : concentration plasmatique (mg.L^{-1}),

Cl : clairance plasmatique (L.kg^{-1}.j^{-1}) = 0,5 L.kg^{-1}.j^{-1} (Baldessarini et Tarazi, 2001 cité US EPA 2008),

f : fraction de la dose absorbée = 1 (Baldessarini et Tarazi, 2001 cité dans US EPA 2008).

Un facteur d'incertitude global (FI) de 1000 a été appliqué au PoD correspondant aux FI suivants :

- FI_H = 10 pour tenir compte de la variabilité interindividuelle. Le lithium affectant négativement plusieurs organes et systèmes, de nombreux états pathologiques préexistants (par exemple, maladie rénale, maladie cardiovasculaire, maladie endocrinienne) peuvent augmenter la sensibilité au lithium ;
- $FI_{L/B}$ = 10 par défaut pour l'utilisation d'un LOAEL ;
- FI_D = 10 pour les insuffisances de la base de données. Les effets rénaux du lithium ont été largement étudiés chez l'Homme et l'animal. Cependant, selon l'US EPA, beaucoup moins d'informations sur les effets du lithium sont disponibles dans d'autres systèmes, y compris les systèmes cardiovasculaires, neurologique et endocrinien. De plus, bien que le lithium semble produire des effets sur le développement chez l'Homme, des études épidémiologiques bien contrôlées et des études de reproduction multigénérationnelle chez les animaux manquent.

A noter, dans le cadre du contrôle des impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques pour protéger la santé publique de toutes les populations de patients, l'*International Council on Harmonization* (ICH) a également proposé en 2014 une valeur d'exposition quotidienne permise (ou

permitted daily exposure en anglais, PDE[25]), valeur reprise par l'Agence européenne du médicament (EMA) (European Medecines Agency 2022). Au lieu de considérer les concentrations sériques plasmatiques comme PoD, l'ICH a choisi de prendre le tiers de la dose thérapeutique minimale par jour (900 mg), soit 300 mg de carbonate de lithium.j^{-1} soit 56 mg Li.j^{-1}, équivalent à 0,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ pour une personne de 70 kg (McKnight et al. 2012). Un FI de 100 est appliqué (FI_A = 1 ; FI_H = 10 ; $FI_{L/B}$ = 10 ; FIs = 1 ; FI_D = 1). La PDE est ainsi établie à 560 µg Li.j^{-1}, soit 0,008 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (en considérant un poids de 70 kg). Cette valeur a également été adoptée par Santé Canada en 2016 (Santé Canada 2016).

Tableau 27 : VR par voie orale

VR	**Organisme**	US EPA	EMA	Santé Canada
	Année	2008	2014	2016
	Nom	RfD provisoire moyen et long terme	*Permitted daily exposure* (PDE)	
	Valeur	**0,002 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$**	**560 µg.j^{-1} = 0,008 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$**	
Population cible		Population générale		
Effet critique		Divers effets indésirables dont la néphrotoxicité (effet indésirable le plus commun lors des cures aux lithiums, touchant 30–40 % des patients)	Risque accru de réduction de la capacité de concentration urinaire, d'hypothyroïdie, hyperparathyroïdie et prise de poids	Reprise de la valeur de l'EMA (2014)
Étude clé	**Référence**	Pas d'étude clé	McKnight et al. 2012	
	Espèce	Homme (patients présentant un trouble bipolaire)	Homme (patients présentant un trouble bipolaire)	
	Exposition (durée, voie)	Voie orale	Voie orale	
Point de départ (PoD)		LOAEL = 0,6 mmol.L^{-1} = 4,2 mg.L^{-1} = 2,1 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	1/3 de la dose thérapeutique journalière minimale = 300 mg lithium carbonate.j^{-1} = 56 mg lithium.j^{-1} = 0,8 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$	
Ajustement temporel		/	/	
Ajustement allométrique		/	/	
Facteurs d'incertitude (FI)		1000 FI_A : 1 ; FI_H : 10 ; $FI_{L/B}$: 10 ; FI_s : 1 ; FI_D : 10	100 FI_A : 1 ; FI_H : 10 ; $FI_{L/B}$: 10 ; FI_s : 1 ; FI_D : 1	
Niveau de confiance		Faible à moyen	/	/

5.2 VR par voie respiratoire

Aucune VTR par voie respiratoire n'a été identifiée.

Dans le rapport de l'ICH de 2014 sur les impuretés élémentaires dans les produits pharmaceutiques (European Medecines Agency 2022), une PDE par voie respiratoire a été proposée à partir d'une étude sur des lapins mâles pesant 2,4 ± 0,5 kg exposés corps entier, à des doses de 0,6 et 1,9 mg.m^{-3} de chlorure de lithium pendant 4 à 8 semaines, 5 jours par semaine pendant 6 h.j^{-1} (n = 7/groupe) (Johansson et al. 1988). Aucun effet statistiquement significatif n'a été observé, fixant une NOAEC à 1,9 mg.m^{-3}. Cependant, dans cette étude, seuls les poumons ont été étudiés : aucune observation des voies aériennes supérieures n'est présentée. A partir de cette NOAEC, un

[25] L'EMA définit la PDE comme une dose qui n'est pas susceptible de provoquer un effet indésirable (correspondant à un effet néfaste) un individu est exposé à cette dose ou à une dose inférieure tous les jours pendant toute sa vie pour une substance donnée. La PDE est calculée pour des effets à seuil.

ajustement temporel a été réalisé afin de transformer une exposition discontinue en exposition continue comme suit :

$$NNNNNNNCC_{AAAAAA} = \frac{1{,}9\ iigg.\ ii^{-3}\ xx\ 6\ h.\ jj^{-1}\ xx\ 5\ jj.\ CCggiirrLLssgg^{-1}}{24\ h.\ jj^{-1}\ xx\ 7\ jj.\ CCggiirrLLssgg^{-1}} = \frac{0{,}34\ iigg.\ ii^{-3}}{1000\ LL.\ ii^{-3}} = 0{,}00034\ iigg.LL^{-1}$$

Considérant que le poids moyen d'un lapin est de 4 kg et le débit respiratoire de 1440 L.j^{-1}, une extrapolation pour obtenir une dose journalière est ensuite réalisée comme suit :

$$DDrrCCgg_{jjjjmmCCjjjjmmjjèCCmm} = \frac{0{,}00034\ \ iigg.\ LL^{-1}\ xx\ 1440\ \ LL.\ jj^{-1}}{4\ \ kkgg} = 122{,}04\ \ \mu gg.\ kkgg^{-1}.\ jjrriiSS^{-1}$$

Enfin, un FI de 250 a été appliqué à cette valeur (FI_A = 2,5 ; FI_H = 10 ; FI_L = 1 ; FI_S = 10) afin d'obtenir une PDE de 25 µg.j^{-1} pour une personne de 50 kg (122,04 µg.kg^{-1}.j^{-1} x 50 kg / [2,5 x 10 x 10 x 1]).

Cette valeur fondée sur des effets respiratoires n'est applicable qu'au chlorure de lithium, car comme indiqué en chapitre 4.3.2, les effets irritants des dérivés du lithium sont très variables d'un composé à l'autre et dépendants de l'anion associé, plutôt qu'au lithium.

Tableau 28 : VR par voie respiratoire

VTR	**Organisme**	EMA
	Année	2014
	Nom	*Permitted daily exposure (PDE)*
	Valeur	**25 µg.j^{-1} de chlorure de lithium**
Population cible		Population générale
Effet critique		Pas d'effets statistiquement significatifs observés mais seuls les poumons ont été étudiés
Étude clé	**Référence**	Johansson et al. 1988
	Espèce	Lapin
	Exposition (durée, voie)	Voie respiratoire, 4 à 8 semaines, 5 jours par semaine pendant 6 h.j^{-1}
Point de départ (PoD)		NOAEC = 1,9 mg.m^{-3} (NOAEL du chlorure de lithium - dose testée la plus élevée)
Ajustement temporel		Extrapolation pour une exposition continue : $\frac{1{,}9\ iigg.\ ii^{-3}\ xx\ 6\ h.\ jj^{-1}\ xx\ 5\ jj.\ CCggiirrLLssgg^{-1}}{24\ h.\ jj^{-1}\ xx\ 7\ jj.\ CCggiirrLLssgg^{-1}} = \frac{0{,}34\ iigg.\ ii^{-3}}{1000\ LL.\ ii^{-3}} = 0{,}00034\ iigg.LL^{-1}$ Extrapolation pour une dose journalière : $= \frac{0{,}00034\ \ iigg.\ LL^{-1}\ xx\ 1440\ \ LL.\ jj^{-1}}{4\ \ kkgg} = 122{,}04\ \ \mu gg.\ kkgg^{-1}.\ jjrriiSS^{-1}$
Ajustement allométrique		$= 122{,}04\ \mu gg.\ kkgg^{-1}.\ jjrriiSS^{-1}\ xx\ 50kkgg$
Facteurs d'incertitude (FI)		250 FI_A : 2,5 ; FI_H : 10 ; $FI_{L/B}$: 1 ; FI_s : 10 ; FI_D : 1
Niveau de confiance		/

A noter que plusieurs valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) par voie respiratoire sont disponibles pour l'hydrure de lithium : une VLCT-15min de 0,02 mg.m^{-3} établie par le *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* (SCOEL) en 2010, une VLEP-8h de 0,05 mg.m^{-3} par l'ACGIH en 2018 (Annexe 3). L'hydrure de lithium est un puissant irritant (cf. chapitre 4.3.2). Ses effets et les propositions de VLEP qui en découlent ne sont pas applicables à l'ensemble des composés du lithium. Le comité allemand pour l'établissement de valeurs MAK (*maximum workplace*

concentrations) a, quant à lui, conclu que les données toxicologiques relatives à l'hydrure de lithium ne constituaient pas un fond documentaire suffisant pour proposer une valeur MAK (DFG 1990)[26]. La fondation allemande pour la recherche (DFG, *Deutsche Forschungsgemeinschaft*) a établi, en 2014, une valeur MAK de 0,2 mg de lithium.m^{-3} pour le carbonate de lithium, applicable à l'ensemble des sels de lithium, à l'exception du lithium élémentaire et des dérivés du lithium irritants ou corrosifs, comme l'amidure de lithium, l'hydrure de lithium, l'hydroxyde de lithium, le nitrure de lithium nitrure, l'oxyde de lithium, le tétrahydroaluminate de lithium et le tétrahydroborate de lithium. La valeur MAK de l'hydroxyde de lithium est fondée sur les effets irritants respiratoires de cette substance. L'appliquer à l'ensemble des composés du lithium est très protecteur pour la plupart d'entre eux, si l'on ne considère que les risques d'irritation des voies aériennes, mais cette valeur MAK ne prend pas en compte le risque d'effets systémiques associé à l'exposition au lithium et à ses dérivés. Les modes d'élaboration des valeurs MAK pour l'hydroxyde de lithium, le carbonate de lithium et les autres composés inorganiques du lithium sont présentés en Annexe 3.

5.3 VR interne

A partir de la VTR orale proposée par l'US EPA et de la PDE par voie orale proposée par l'ICH, une équipe de recherche a développé des *biomonitoring equivalents* (BE) (Ramoju et al. 2020). En utilisant les PoD de ces deux rapports, le calcul suivant à appliquer pour obtenir les EB dans le plasma est le suivant :

$$SSrrssSSggssLLSSrrLLLLrrss \quad ppCCrrCCiirrLLLLppiigg \quad (iigg \quad LLLL.\ LL^{-1} \quad ppCCrrCCiirr) = \frac{[PPNNDD \ (iigg \ LLLL.\ kkgg^{-1} - ppSS.\ jj^{-1})] * [ffSSrrSSLLLLrrss \quad rraaCCrrSSaaégg]}{CCCCrrLLSSrrssSSgg \quad (LL.\ kkgg^{-1} - ppSS.\ jj^{-1})}$$

où clairance = 0,5 $L.kg^{-1}$ $pc.j^{-1}$ et fraction absorbée = 1 (Murphy et al. 2008 cité dans Ramoju et al. 2020 ; US EPA 2008).

Ensuite, pour obtenir les BE dans le sang total, la valeur obtenue dans le plasma a été multipliée par le coefficient de partage plasmatique (Cp = 0,65). Enfin, les EB finaux dans le plasma et le sang total sont obtenus après application de FI.

D'une part, à partir du PoD de 2,1 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ de l'US EPA, les auteurs obtiennent des valeurs d'EB de 4,2 $\mu g.L^{-1}$ (plasma) et 2,7 $\mu g.L^{-1}$ (sang total) auxquelles est appliqué un FI total de 1000 (FI_A = 1 ; FI_H = 10 ; $FI_{L/B}$ = 10 ; FI_s = 1 ; FI_D = 10), aboutissant à des BE finaux de 0,0042 $\mu g.L^{-1}$ (plasma) et 0,0027 $\mu g.L^{-1}$ (sang total).

D'autre part, à partir du PoD de 0,8 $mg.kg\ pc^{-1}.j^{-1}$ chez un individu de 70 kg de l'ICH, Ramoju et al. obtiennent des valeurs d'EB de 16 $\mu g.L^{-1}$ (plasma) et 10,4 $\mu g.L^{-1}$ (sang total) auxquelles est appliqué un FI total de 100 (FI_A = 1 ; FI_H = 10 ; $FI_{L/B}$ = 10 ; FI_s = 1 ; FI_D = 1)**,** aboutissant à des BE finaux de 0,016 $\mu g.L^{-1}$ (plasma) et 0,0104 $\mu g.L^{-1}$ (sang total).

[26] Le rapport du DFG de 2014 ne mentionne pas cet élément.

Tableau 29 : Valeurs de références internes

		Indicateur biologique d'exposition 1	Indicateur biologique d'exposition 2
Auteurs		Ramoju et al. 2020	
Année		2020	
VR	**Équivalents de biosurveillance (EB) Valeur**	0,0042 mg.L^{-1} (plasma), 0,0027 mg.L^{-1} (sang total)	0,016 mg.L^{-1} (plasma), 0,0104 mg.L^{-1} (sang total)
Population cible		Population générale	
Approche fondée sur la relation concentration interne-exposition			
VR externe ou autre PoD	**Nom et valeur**	VTR (voie orale) = 0,002 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}	PDE = 0,008 mg.kg pc^{-1}.j^{-1}
	Organisme et date	US EPA (2008)	EMA (2014)
	Effet critique et étude clé	Risque accru de réduction de la capacité de concentration urinaire, d'hypothyroïdie, hyperparathyroïdie et prise de poids	Divers effets indésirables dont la néphrotoxicité (effet indésirable le plus commun lors des cures aux lithiums, touchant 30–40 % des patients)
	PoD et ajustement & FI	LOAEL = 2.1 mg lithium.kg pc^{-1}.j^{-1} 1000 (FI_A : 1 ; FI_H : 10 ; $FI_{L/B}$: 10 ; FI_s : 1 ; FI_D : 10)	1/3 de la dose thérapeutique journalière minimale = 0.8 mg.kg pc^{-1}.j^{-1} 100 (FI_A : 1 ; FI_H : 10 ; $FI_{L/B}$: 10 ; FI_s : 1 ; FI_D : 1)
Données de toxicocinétiques	**Approche (modélisation/mesure d'association/équation simple)**	$= \frac{[PPNNDD\ (iigg\ LLLL.\ kkgg^{-1} - ppSS.\ jj^{-1})] * [ffSSrrSSLLLLrrss\ rraaCCrrSSaaéggg]}{CCCCrrLLSSrrssSSgg\ (LL.\ kkgg^{-1} - ppSS.\ jj^{-1}.)}$	
	Etude(s) clé	Absence d'étude clé	McKnight *et al*. 2012

6 Proposition de VTR interne

6.1 Choix de l'IBE

Le lithium sérique ou plasmatique est retenu comme le biomarqueur d'exposition pertinent pour la surveillance biologique de l'exposition au lithium, sur la base d'une analyse des avantages et des inconvénients des différents biomarqueurs d'exposition identifiés (cf. chapitre 4.2).

Le lithium sérique ou plasmatique est le biomarqueur d'exposition le mieux documenté dans la littérature scientifique du fait de son utilisation pour le suivi des patients présentant un trouble bipolaire. Par ailleurs, les associations des concentrations sériques ou plasmatiques de lithium avec les effets thérapeutiques et le risque de survenue d'effets néfastes sont bien caractérisées.

6.2 Choix de l'effet critique

De nombreux effets indésirables sont mis en évidence chez l'Homme après exposition au lithium par voie orale à dose thérapeutique, notamment des atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement.

La majorité des études épidémiologiques identifie ces effets à la lithémie minimale thérapeutique (0,5 mmol.L^{-1}), à l'exception de deux études mettant en évidence une toxicité sur la reproduction et le développement à des lithémies inférieures à la lithémie minimale thérapeutique : 0,44 mmol.L^{-1} pour l'augmentation du risque d'accouchement prématuré, l'augmentation du périmètre crânien fœtal et du périmètre abdominal fœtal (Poels et al. 2021) et 0,4 mmol.L^{-1} pour l'augmentation du périmètre abdominal fœtal (Frayne et al. 2018). Une forte convergence entre les effets sur la reproduction et le développement chez l'Homme et chez l'animal est soulignée par les experts. Cependant, compte-tenu des limites méthodologiques de ces deux études (cf. chapitre 4.6), le GT VTR lithium ne retient pas les effets sur la reproduction et le développement décrits dans ces deux études comme effets critiques.

De nombreuses études mettent en évidence des effets indésirables sur plusieurs organes à dose thérapeutique et pour la lithémie thérapeutique minimale recommandée, soit 0,5 mmol.L^{-1}. Le GT VTR lithium retient l'ensemble des effets indésirables (atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement) **rapportés à la lithémie thérapeutique minimale.**

6.3 Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, les experts considèrent par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. Ainsi, une VTR à seuil de dose est alors élaborée.

6.4 Analyse des VTR internes existantes

Aucun organisme n'a proposé de VTR interne pour le lithium. Seule l'équipe de Ramoju et al. (2020) a proposé une équation de bioéquivalence pour extrapoler des BE du sang total à partir d'un PoD par voie orale. Les deux PoD par voie orale identifiés par cette équipe de recherche sont ceux proposés par l'US EPA (2008) et l'EMA (2014), tous les deux fondés sur une dose orale thérapeutique, à laquelle survient un faisceau d'effets indésirables.

Si cette démarche de construction n'est pas remise en cause par les experts du GT VTR lithium, ils ont jugé plus approprié de construire une VTR interne à partir d'un PoD interne, plus représentatif de l'exposition d'un individu, plutôt qu'à partir d'un PoD externe.

6.5 Construction de la VTR interne

6.5.1 Choix de l'étude clé et du PoD

Selon la méthode d'élaboration des VTR de l'Anses (Anses 2025a), les données de bonne qualité chez l'Homme sont préférées aux données obtenues sur l'animal.

De nombreuses études chez l'Homme, réalisées à des doses thérapeutiques, sont disponibles mais ne mettent pas en évidence de relation dose-réponse. De ce fait, les experts ont retenu comme PoD la limite inférieure de la lithémie minimale efficace recommandée, soit 0,5 mmol.L^{-1} équivalent à **3,47 mg.L^{-1}** (HAS 2006) correspondant à une LOAEC.

6.5.2 Ajustement temporel

Les effets indésirables ont tous été mis en évidence dans des études long terme. Le GT considère qu'il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement temporel.

6.5.3 Ajustement allométrique

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement allométrique, les données étant issues d'études chez l'Homme.

6.5.4 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir de la LOAEC a été effectué à l'aide des facteurs d'incertitude (FI) suivants (Anses 2025a) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 1, le faisceau d'arguments étant issu d'effets observés chez l'Homme ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : √10. Les effets indésirables du lithium sont observés dans une population particulière, à savoir des personnes traitées par le lithium pour des pathologies psychiatriques. Cependant, les nombreuses études disponibles mettent en évidence ces effets dans les deux sexes et de nombreuses ethnies, classes d'âge, zones géographiques, *etc.* ;
- utilisation du point de départ ($FI_{L/B}$) : 10 du fait de l'utilisation de la lithémie inférieure thérapeutique à laquelle de nombreux effets indésirables sont déjà observés ;
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : 1 car une dose thérapeutique est une dose qui prend en compte une exposition long terme ;
- insuffisance des données (FI_D) : √10. Il existe de nombreuses études ciblées sur la plupart des effets systémiques possibles, certaines d'entre elles rapportant des effets à des doses inférieures aux doses thérapeutiques, en particulier concernant la qualité du sperme et de la spermatogénèse. Cependant, ces dernières études présentent des limites méthodologiques tant chez l'Homme que chez l'animal (caractère transversal, effectifs utilisés, statistiques, *etc.*). La prise en compte de l'ensemble de ces éléments conduit le GT à appliquer un FI_D de √10.

Un facteur d'incertitude global de 100 est donc utilisé pour la construction de la VTR interne.

6.6 Proposition de VTR interne

La VTR interne (sérum ou plasma) a été calculée en faisant le rapport entre le PoD (LOAEC) et le facteur d'incertitude total :

$$\mathbf{VTR_{interne} = 3{,}47\ mg.L^{-1} / 100 = 3{,}47.10^{-2}\ mg.L^{-1} \approx 0{,}035\ mg.L^{-1}}$$

Cette VTR interne s'applique au lithium et à l'ensemble de ses dérivés inorganiques.

Aucun niveau de confiance n'est proposé, la méthode étant toujours en phase de test.

6.7 Accompagnement de la VTR interne

6.7.1 Méthode analytique

Dans le passé, la spectrométrie d'absorption atomique (SAA) était utilisée pour déterminer la concentration de lithium dans les matrices biologiques (Trapp 1985 cité dans Schaller 2021). Aujourd'hui, les méthodes analytiques utilisant le plasma à couplage inductif (ICP), très sensibles et fiables, sont presque exclusivement utilisées (Vanhoe et al. 1995 cité dans Schaller 2021). L'ICP est principalement couplé à la spectrométrie de masse (ICP-MS) (Bocca et al. 2005 ; Heitland et Köster 2004, 2006 cités dans Schaller 2021) ou à la spectrométrie d'émission optique (ICP-OES) (Bocca et al. 2005; Bianchi et al. 2007 cités dans Schaller 2021 ; Cornelis et al. 1996; El Balkhi et al. 2009).

- **Spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA)**

La spectrométrie d'absorption atomique peut être utilisée pour la quantification des éléments métalliques en solution, chacun ayant un nombre spécifique d'électrons associés à son noyau. L'échantillon est atomisé (par flamme ou four graphite), ce qui le transforme en atomes libres en phase gazeuse. Une lumière de longueur d'onde spécifique à l'élément recherché traverse ce nuage d'atomes. Les atomes absorbent cette lumière : la quantité absorbée est proportionnelle à la concentration de l'élément dans l'échantillon[27].

Cette méthode présente plusieurs avantages :

- une bonne sensibilité pour de nombreux éléments (limites de détection à l'ordre du nanogramme par millilitre),
- une sélectivité élevée, chaque élément ayant sa propre longueur d'onde d'absorption,
- il s'agit d'une technique validée et largement utilisée pour les métaux lourds, dans le cadre d'analyses environnementales, alimentaires, biologiques.

Néanmoins, la préparation d'échantillon nécessite souvent des solutions ou des échantillons volatils.

- **Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)**

Cette technologie combine deux principes : ICP, une source de production d'ions très efficace, et la spectrométrie de masse pour la séparation des ions. L'échantillon est introduit dans un plasma à

[27] https://www.jove.com/fr/science-education/v/14815/atomic-absorption-spectroscopy-overview, consulté le 03/07/2025
https://fr.drawellanalytical.com/how-atomic-absorption-spectrometer-works/, consulté le 03/07/2025

couplage inductif (argon), où il est atomisé puis ionisé. Les ions générés sont séparés selon leur rapport masse/charge (m/z) dans un spectromètre de masse, puis détectés (Poupon 2021).

Cette méthode offre une très haute sensibilité, avec des limites de détection améliorées : 0,1 à 1 $\mu g.L^{-1}$ (0,004 à 0,04 $\mu mol.L^{-1}$) pour la plupart des éléments du tableau périodique.

Plusieurs points de vigilance sont tout de même à mentionner :

- expertise technique nécessaire (gestion des interférences, optimisation des paramètres),
- sensibilité aux interférences spectrales et non spectrales, nécessitant un contrôle rigoureux,
- préparation stricte des échantillons requise pour éviter les contaminations,
- consommation importante d'argon (gaz coûteux),
- difficultés en termes de sensibilité et la stabilité du fait de la faible masse atomique du lithium (6,94 u), à l'extrémité inférieure de la plage de masses,
- nécessité d'avoir une énergie de première ionisation du lithium (5,39 eV) relativement élevée par rapport à de nombreux autres éléments, ce qui entraîne une efficacité d'ionisation plus faible dans le plasma et, par conséquent, une sensibilité réduite.

Plusieurs catégories d'interférence peuvent être mentionnées[28] :

- les **recouvrements isobares**, les **espèces polyatomiques** et le **bruit de fond**, qui peuvent avoir un impact significatif sur la précision des mesures. La technologie des cellules à collision/réaction représente un progrès significatif dans la gestion des interférences pour la quantification du lithium. Ces cellules, situées entre l'optique ionique et l'analyseur de masse, utilisent des gaz de collision (comme l'hélium) ou des gaz de réaction (comme l'hydrogène ou l'ammoniac) pour éliminer ou transformer sélectivement les espèces interférentes. Pour l'analyse du lithium, le gaz hydrogène est particulièrement efficace car il peut réagir avec de nombreuses interférences polyatomiques tout en laissant les ions lithium relativement inchangés.
- les **interférences spectrales**. Bien que le lithium ait deux isotopes naturellement présents (^{6}Li à 7,59 % et ^{7}Li à 92,41 %), les deux peuvent subir des interférences polyatomiques. Par exemple, ^{6}Li subit une interférence provenant de $^{12}C^{2+}$, tandis que ^{7}Li peut être affecté par $^{14}N^{2+}$ et $^{6}LiH^{+}$. Ces interférences nécessitent l'utilisation de la technologie de cellule de collision/réaction ou de spectromètres de masse à haute résolution pour obtenir des mesures précises.
- les **interférences dues à la préparation des échantillons**. La haute mobilité du lithium et le risque potentiel de contamination lors des procédures de digestion nécessitent des conditions de laboratoire propres. Les diverses matrices dans lesquelles l'analyse du lithium est requise — des minéraux de roche dure aux fluides biologiques — exigent des protocoles de préparation d'échantillons spécifiques à chaque matrice, ajoutant de la complexité aux efforts de standardisation dans différents domaines d'application.

[28] https://eureka.patsnap.com/report-quantify-lithium-with-icp-ms-procedure-and-challenges, consulté le 29/29/2025

- **Spectrométrie d'émission optique à couplage inductif (ICP-OES)**

Dans cette méthode proche de l'ICP-MS, l'échantillon est introduit dans un plasma à couplage inductif, où il est atomisé et excité. Les atomes et ions excités émettent de la lumière à des longueurs d'onde caractéristiques lors de leur retour à l'état fondamental. L'intensité de la lumière émise est mesurée et liée à la concentration de l'élément[29].

Cette méthode permet :

- une rapidité d'analyse et débit d'échantillons élevé,
- une bonne sensibilité (détection ppm à ppb).

En revanche, plusieurs points de vigilance sont à souligner :

- des limites de détection et de quantification plus élevées que l'ICP-MS (moins adapté pour les ultra-traces),
- une résolution inférieure à l'ICP-MS (moins performant pour l'analyse isotopique ou les éléments en très faibles concentrations),
- des interférences spectrales possibles dues à la complexité des spectres d'émission.

Une méthode ICP-OES testée et fiable a été évaluée par le groupe de travail de la Commission MAK « Analyses dans les matériaux biologiques » (Schramel et al. 1997 cité dans Schaller 2021). La limite de détection est de 2 $\mu g.L^{-1}$ d'urine. Avec les méthodes ICP-MS, les limites de détection sont < 0,02 $\mu g.L^{-1}$.

Les avantages et limites des méthodes analytiques pour la mesure du lithium sont résumés dans le Tableau 30. A noter, les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) décrites sont issues des publications du profil toxicologique.

Tableau 30 : Avantages, limites et LOD/LOQ des principales techniques analytiques utilisées pour la mesure du lithium

Méthode analytique	Avantages	Limites	Limite de détection (LOD) ($\mu g.L^{-1}$)	Limite de quantification (LOQ) ($\mu g.L^{-1}$)
AAS	• Bonne sensibilité • Sélectivité élevée • Technique validée et largement utilisée pour les métaux lourds	• Préparation d'échantillon nécessite souvent des solutions ou des échantillons volatils	3,0	9,0
			(Qayyum, Mahmood, et Shah 2018; Qayyum et al. 2024)	
ICP-MS	• Simplicité de préparation des échantillons • Faible volume d'échantillon • Très haute sensibilité • Large gamme analytique	• Expertise technique nécessaire • Sensibilité aux interférences spectrales et non spectrales • Préparation stricte des échantillons requise	0,01–0,04	0,02–0,1
			(Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Guerbet, et al. 2013; Hoet et al. 2013; Yedomon et al. 2017; Wang et al. 2025)	

[29] https://fr.drawellanalytical.com/how-icp-oes-is-used-for-high-throughput-analysis-in-industrial-laboratories/, consulté le 03/07/2025

ICP-OES	• Rapidité d'analyse et débit d'échantillons élevé. • Bonne sensibilité • Large gamme d'éléments détectables	• Limites de détection plus élevées que l'ICP-MS (moins adapté pour les ultra-traces). • Résolution inférieure à l'ICP-MS (pour l'analyse isotopique ou les éléments en très faibles concentrations). • Interférences spectrales possibles dues à la complexité des spectres d'émission.	0,02	1
			(Aslan et al. 2023)	

Au regard des informations présentées Tableau 30, l'ICP-MS est la méthode présentant la meilleure sensibilité pour la surveillance biologique de l'exposition environnementale au lithium.

6.7.2 Facteurs pouvant influencer l'interprétation de la mesure du lithium

Certains facteurs concomitants à l'exposition au lithium peuvent influencer l'interprétation des mesures de lithium sérique ou plasmatique dans la population générale en impactant les paramètres pharmacocinétiques du lithium.

- **Prise alimentaire**

L'ingestion concomitante de nourriture peut moduler l'absorption du lithium (Girardi et al. 2016). Une diminution de la consommation de sodium augmentera la réabsorption tubulaire de ce dernier, ce qui s'accompagne d'une augmentation parallèle de la réabsorption du lithium et une élévation de la lithémie. L'augmentation des apports sodés aura l'effet inverse (Balkhi et al. 2009). De même, les méthylxanthines (en particulier, la caféine et la théophylline, donc les consommations de café et/ou de thé) augmentent la clairance du lithium et diminuent la lithémie (et la diminution ou l'arrêt de leur consommation ont l'effet inverse).

De plus, le taux d'excrétion de lithium peut varier au cours de la journée, notamment en cas de déshydratation, même si la quantité de lithium excrétée sur 24 heures à l'état d'équilibre est essentiellement égale à la dose quotidienne ingérée (Cooper 1987 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002).

- **Prise de médicaments**

Les médicaments les plus couramment prescrits pouvant interagir avec la fonction rénale en diminuant l'élimination du lithium sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), les diurétiques thiazidiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Balkhi et al. 2009; Malhi et al. 2020). Le lithium interférant avec l'homéostasie du sodium (Timmer et Sands 1999 cité dans Lagerkvist et Lindell 2002), toutes les situations diminuant la charge corporelle de sodium (dont l'utilisation de diurétiques thiazidiques et de diurétiques de l'anse, comme le furosémide) augmentent la réabsorption tubulaire de lithium. Inversement, les inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose 2 (SGLT2) diminuent la réabsorption tubulaire du lithium, augmentent sa clairance rénale et diminuent la lithémie (Uwai et Nabekura 2025). Bien que les résultats soient contradictoires, il est suggéré dans la littérature que la co-prescription de neuroleptiques (en particulier de première génération) pourrait diminuer le rapport de lithium globules rouges/plasma (LiR). Deux études anciennes et non répliquées ont

rapporté un LiR plus élevé chez des patients traités par des neuroleptiques (Kim et al. 1978, Ryan et al. 1989 citées dans Coyac et al. 2024).

- **Comorbidités**

Diverses pathologies et certains états physiologiques peuvent, à exposition égale, être à l'origine d'une augmentation de la lithémie chez les personnes qui en sont porteuses : l'insuffisance rénale, le vieillissement qui diminuent la clairance rénale du lithium, toutes les causes de déplétion volumique (pertes hydriques, diminution des apports hydriques, saignement, etc.), l'insuffisance cardiaque, et tout événement augmentant la réabsorption proximale du sodium et de l'eau (Balkhi et al. 2009).

6.7.3 Echantillonnage, collecte, et stockage des échantillons sanguins

6.7.3.1 Moment du prélèvement

Pour la population générale, généralement exposée de manière chronique et à peu près stable au lithium dont la demi-vie est comprise entre 12 et 30 heures, le moment du prélèvement est indifférent.

6.7.3.2 Méthodes de prélèvement

Prélèvement sanguin sur tube sec pour un dosage dans le sérum ou tube EDTA (anticoagulant) pour un dosage dans le plasma.

Ne pas utiliser de tube contenant de l'héparinate de lithium, ni de tube avec séparateur.

6.7.3.3 Conservation, transport des prélèvements

Sérum et plasma : entre 2 et 8°C (congélation si temps de transport > 24h).

6.7.4 Choix du biomarqueur d'exposition et du moment d'échantillonnage

IBE	**Lithium dans le sérum ou plasma**	
Moment du prélèvement	Indifférent	Indifférent
Matrice de prélèvement	Sérum	Plasma
Méthode de prélèvement	Tube sec sans gel pour le sérum	Tube EDTA pour le plasma
Précautions, conservation, transport des prélèvements	entre 2 et 8°C (congélation si temps de transport > 24h)	entre 2 et 8°C (congélation si temps de transport > 24h)

7 Proposition de VTR long terme par voie orale

7.1 Choix de l'effet critique

De nombreux effets indésirables sont mis en évidence chez l'Homme, après exposition au lithium par voie orale à dose thérapeutique, notamment des atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement.

La majorité des études épidémiologiques identifie ces effets à la lithémie minimale thérapeutique (0,5 mmol.L^{-1}), à l'exception de deux études mettant en évidence une toxicité sur la reproduction et le développement. En effet, deux études permettent d'identifier des effets à des lithémies inférieures à la lithémie minimale thérapeutique : 0,44 mmol.L^{-1} pour l'augmentation du risque d'accouchement prématuré, l'augmentation du périmètre crânien fœtal et du périmètre abdominal fœtal (Poels et al. 2021) et 0,4 mmol.L^{-1} pour l'augmentation du périmètre abdominal fœtal (Frayne et al. 2018). Une forte convergence entre les effets sur la reproduction et le développement chez l'Homme et chez l'animal est soulignée par les experts. Cependant, compte-tenu des limites méthodologiques de ces deux études (cf. chapitre 4.6), le GT VTR lithium ne retient pas spécifiquement les effets sur la reproduction et le développement décrits dans ces deux études comme effets critiques. **De nombreuses études mettent en évidence des effets indésirables sur plusieurs organes à dose thérapeutique et pour la lithémie thérapeutique minimale recommandée soit 0,5 mmol.L^{-1}. Le GT VTR lithium retient l'ensemble des effets indésirables** (atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement) **rapportés à la lithémie thérapeutique minimale.**

7.2 Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, les experts considèrent par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. En conséquence, une VTR à seuil de dose est proposée.

7.3 Analyse des VTR long terme par voie orale existantes

Une seule VTR long terme par voie orale de 2 µg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ est disponible, construite par l'US EPA en 2008 (cf. chapitre 5.1). Cette valeur est fondée sur la limite inférieure de la plage de concentration sérique thérapeutique de lithium (aux Etats-Unis en 2008) de 0,6 mmol.L^{-1} correspondant à une dose externe quotidienne de 2,1 mg.kg $pc^{-1}.j^{-1}$, à laquelle survient un faisceau d'effets indésirables auquel un FI de 1000 a été appliqué (FI_H = 10 ; $FI_{L/B}$ = 10 ; FI_D = 10). Même si le rapport est mentionné comme étant une version provisoire, il s'agit de la version la plus actuelle de VTR proposée par l'organisme.

Si cette démarche de construction n'est pas remise en cause par les experts du GT VTR lithium, ils ont jugé plus approprié de construire une VTR long terme orale à partir d'un PoD interne, plus représentatif de l'exposition d'un individu, plutôt qu'à partir d'un PoD externe.

7.4 Construction de la VTR long terme par voie orale

Le PoD retenu est celui utilisé pour établir la VTR interne, soit un LOAEC de 0,5 mmol.L^{-1} correspondant à 3,47 mg Eq $Li.L^{-1}$ (cf. chapitre 6.5).

La lithémie identifiée comme PoD est convertie en exposition orale long terme à l'aide d'un modèle cinétique. Parmi les modèles cinétiques disponibles (cf. chapitre 4.1.5), le modèle à 2 compartiments

de Couffignal et al. (2019) est jugé le plus pertinent. Les patients de cette étude étaient traités pendant au moins 2 ans. Le modèle présente une très bonne capacité prédictive, telle qu'évaluée par Lereclus et al. (2023), et présente l'avantage d'avoir évalué la variabilité inter-individuelle des différents paramètres cinétiques. Ceci permet une évaluation probabiliste de l'exposition long terme d'une population adulte au lithium à partir du PoD interne (lithémie).

Une dosimétrie inverse (*reverse dosimetry*) est appliquée à l'aide du modèle PKpop de Couffignal et al. afin de déterminer l'exposition orale long terme conduisant à une lithémie de 0,5 mmol.L^{-1}. La variabilité des paramètres cinétiques mesurée par Couffignal et al. est intégrée dans le modèle et l'intervalle de confiance à 95% pour l'exposition orale est calculé jusqu'à 90 jours d'exposition orale continue (lithémie à l'équilibre) par une méthode de Monte-Carlo (1000 itérations).

Le GT juge plus pertinent de retenir la valeur médiane[30] de la distribution comme PoD. Ainsi, le PoD oral long terme retenu est de 1,8 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ($IC_{95\%}$ = 1,5 - 2,0 mg Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$)**.**

A noter, des résultats équivalents sont obtenus en appliquant l'équation de bioéquivalence proposée par Ramoju et al. (2020) :

$$POD_{\text{voie orale}} \text{ (mg Li.kg } pc^{-1}.j^{-1}) = (\text{Lithémie mg.L}^{-1} \times \text{Clairance}) / \text{Fraction absorbée}$$

Avec clairance = 0,5 L.kg $pc^{-1}.j^{-1}$; fraction absorbée = 100%

Soit $PoD_{\text{voie orale}}$ = (3,47 x 0,5) / 100 % = 1,735 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

7.4.1 Ajustement temporel

Les effets indésirables ont tous été mis en évidence par des études long terme. Le GT considère qu'il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement temporel.

7.4.2 Ajustement allométrique

Il n'est pas nécessaire de réaliser un ajustement allométrique, les données étant issues d'études chez l'Homme.

7.4.3 Choix des facteurs d'incertitude

Le calcul de la VTR à partir du LOAEL a été effectué à l'aide des FI suivants (Anses 2025a) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 1 car utilisation de données humaines ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : √10. Les effets indésirables du lithium sont observés dans une population particulière, à savoir des personnes traitées par le lithium pour des pathologies psychiatriques. Cependant, de nombreuses études disponibles mettent en évidence ces effets dans de nombreuses ethnies, classes d'âge, zones géographiques, *etc.*, ce qui permet de réduire le FI_H global à √10 ;
- utilisation du point de départ ($FI_{L/B}$) : 10 du fait de l'utilisation d'une dose thérapeutique à laquelle de nombreux effets indésirables sont déjà observés ;

[30] La médiane est retenue car elle représente une valeur centrale robuste, moins sensible aux extrêmes, et constitue ainsi une valeur appropriée pour identifier un PoD.

- transposition subchronique à chronique (FI_S) : 1 car une dose thérapeutique est une dose qui prend en compte une exposition long terme ;
- insuffisance des données (FI_D) : √10. Il existe de nombreuses études ciblées sur la plupart des effets systémiques possibles, certaines d'entre elles rapportant des effets à des doses inférieures aux doses thérapeutiques, en particulier concernant la qualité du sperme et de la spermatogénèse. Cependant, ces dernières études présentent des limites méthodologiques tant chez l'Homme que chez l'animal (caractère transversal, effectifs utilisés, statistiques, *etc.*). La prise en compte de l'ensemble de ces données a conduit le GT à appliquer un FI_D de √10.

Un facteur d'incertitude global de 100 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

7.5 Proposition de VTR long terme par voie orale et niveau de confiance

La VTR long terme par voie orale a été calculée en faisant le rapport entre le PoD (LOAEL) et le facteur d'incertitude total :

VTR_{orale} = 1,8 mg Eq Li .kg $pc^{-1}.j^{-1}$/ 100 = $1,8.10^{-2}$ mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ ≈ 0,02 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

Cette valeur étant exprimée en équivalent lithium (Eq Li), la valeur correspondante pour un dérivé spécifique du lithium est égale à :

0,02 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$/6,94 (PM de l'ion lithium) x PM du dérivé du lithium

Avec PM : poids moléculaire.

Cette VTR long terme par voie orale s'applique au lithium et à l'ensemble de ses dérivés inorganiques.

Le niveau de confiance global de cette VTR a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Figure 3) (Annexe 3) :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données (note de 4/5) : de nombreuses études permettant d'étudier les effets induits par le lithium suite à une exposition à dose thérapeutique sont disponibles. Néanmoins, les experts ont souligné l'absence de données robustes à doses environnementales et d'études robustes sur la fertilité masculine chez l'Homme ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 5/5) : de nombreux effets indésirables sur plusieurs organes ont été mis en évidence et sont pris en compte dans l'évaluation ;
- niveau de confiance de l'étude clé (pas de note, critère non applicable) : aucune étude clé n'a été sélectionnée ;
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 1/5) : le PoD choisi repose sur un LOAEL égal à la lithémie thérapeutique minimale pour laquelle de nombreux effets indésirables sont observés. Aucun NOAEL n'a pu être identifié ;
- niveau de confiance dans le choix du FI_H (note de 5/5) : de nombreuses données chez l'Homme sont disponibles.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 4/5, soit un niveau de confiance **moyen-fort** (Figure 6).

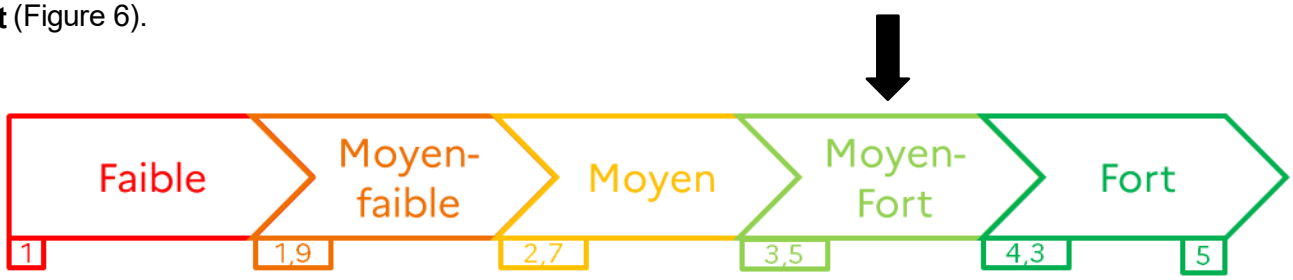


Figure 6 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie orale (Anses 2025a)

8 Proposition de VTR long terme par voie respiratoire

8.1 Choix de l'effet critique

Aucune étude long terme par voie respiratoire n'a été identifiée.

De nombreux effets indésirables sont mis en évidence chez l'Homme, après exposition au lithium par voie orale à dose thérapeutique, notamment des atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement.

La majorité des études épidémiologiques identifie ces effets à la lithémie minimale thérapeutique (0,5 mmol.L^{-1}), à l'exception de deux études mettant en évidence une toxicité sur la reproduction et le développement. En effet, deux études permettent d'identifier des effets à des lithémies inférieures à la lithémie minimale thérapeutique : 0,44 mmol.L^{-1} pour l'augmentation du risque d'accouchement prématuré, l'augmentation du périmètre crânien fœtal et du périmètre abdominal fœtal (Poels et al. 2021) et 0,4 mmol.L^{-1} pour l'augmentation du périmètre abdominal fœtal (Frayne et al. 2018). Une forte convergence entre les effets sur la reproduction et le développement chez l'Homme et chez l'animal est soulignée par les experts. Cependant, compte-tenu des limites méthodologiques de ces deux études (cf. chapitre 4.6), le GT VTR lithium ne retient pas spécifiquement les effets sur la reproduction et le développement décrits dans ces deux études comme effets critiques. **De nombreuses études mettent en évidence des effets indésirables sur plusieurs organes à dose thérapeutique et pour la lithémie thérapeutique minimale recommandée soit 0,5 mmol.L^{-1}. Le GT VTR lithium retient l'ensemble des effets indésirables** (atteintes rénales, thyroïdiennes, cardiaques, du métabolisme phosphocalcique et des effets sur la reproduction et le développement) **rapportés à la lithémie thérapeutique minimale.**

8.2 Choix de l'hypothèse de construction

Pour la plupart des effets non cancérogènes, les experts considèrent par défaut et en l'état actuel des connaissances que la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose. En conséquence, une VTR à seuil de dose est proposée.

8.3 Analyse des VTR long terme par voie respiratoire existantes

Aucune VTR par voie respiratoire n'est disponible.

8.4 Construction de VTR

En l'absence d'étude par voie respiratoire, le GT a réalisé une extrapolation voie à voie de la voie orale vers la voie respiratoire à partir du PoD par voie orale retenu pour dériver la VTR long terme par voie orale (cf. chapitre 7).

Les modèles cinétiques disponibles n'incluent pas la voie respiratoire et ne peuvent donc pas être utilisés pour réaliser l'extrapolation voie à voie. Ainsi, celle-ci a été réalisée à partir de l'équation suivante en considérant une absorption par voie orale de 80% (cf. chapitre 4.1.1) et une absorption par défaut de 100% par voie respiratoire chez l'Homme des particules inhalables :

$$PPPPPP\ vvvvvvvv\ rrvvrrrrvvrrrrrrvvvvrrvv = \frac{PPPPPP\ vvvvvvvv\ vvrrrroovv\ xx\ 7777\ kkkk}{WvvooWWvv\ \ rrvvrrrrvvrrrrrrvvvvrrvv} * \frac{ffrrrrffrrvvvvff\ rraarrvvrraaévv\ vvvvvvvv\ vvrrrroovv}{ffrrrrffrrvvvvff\ rraarrvvrraaévv\ vvvvvvvv\ rrvvrrrrvvrrrrrrvvvvrrvv}$$

Avec volume respiratoire = 20 m^3/personne et par jour pour la population générale (Anses, 2025) ; fraction absorbée par voie respiratoire = 100% (par défaut) ; fraction absorbée par voie orale = 80%, PoD oral = LOAEL = 1,8 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$

Ainsi, PoD voie respiratoire = ((**1,8 mg Eq Li .kg $pc^{-1}.j^{-1}$*** 70 kg) / 20 $m^3.j^{-1}$) * 0,8/1 = 5,04 mg Eq Li.m^{-3}

Le GT retient un LOAEL de 5,04 mg Eq Li.m^{-3} comme PoD.

Le calcul de la VTR à partir du LOAEL a été effectué à l'aide des FI suivants (Anses 2025a) :

- variabilité inter-espèces (FI_A) : 1 car utilisation de données humaines ;
- variabilité interindividuelle (FI_H) : √10. Les effets indésirables du lithium sont observés dans une population particulière, à savoir des personnes traitées par le lithium pour des pathologies psychiatriques. Cependant, de nombreuses études disponibles mettent en évidence ces effets dans de nombreuses ethnies, classes d'âge, zones géographiques, *etc.*, ce qui permettrait de réduire le FI_H global à √10.
- transposition subchronique à chronique (FI_S) : 1 car une dose thérapeutique est une dose qui prend en compte une exposition long terme ;
- utilisation du point de départ ($FI_{L/B}$) : 10 du fait de l'utilisation d'une dose thérapeutique à laquelle de nombreux effets indésirables sont déjà observés ;
- insuffisance des données (FI_D) : √10. Il existe de nombreuses études ciblées sur la plupart des effets systémiques possibles, certaines d'entre elles rapportant des effets à des doses inférieures aux doses thérapeutiques, en particulier concernant la qualité du sperme et de la spermatogénèse. Cependant, ces dernières études présentent des limites méthodologiques tant chez l'Homme que chez l'animal (caractère transversal, effectifs utilisés, statistiques, *etc.*) conduisant le GT a appliqué un FI_D de √10. Malgré l'absence de données disponibles par voie respiratoire, il est très probable que les effets systémiques du lithium soient similaires à ceux retrouvés par voie orale. Ceci explique que les experts maintiennent le FI_D à √10.

Un facteur d'incertitude global de 100 est donc utilisé pour la construction de la VTR.

8.5 Proposition de VTR long terme par voie respiratoire et niveau de confiance

La VTR long terme par voie respiratoire a été calculée en faisant le rapport entre le PoD (LOAEL) et le facteur d'incertitude total :

$$\mathbf{VTR_{respiratoire} = 5{,}04\ mg\ Eq\ Li.m^{-3} / 100 = 5{,}04.10^{-2}\ mg\ Eq\ Li.m^{-3} \approx 0{,}05\ mg\ Eq\ Li.m^{-3}}$$

Cette valeur étant exprimée en équivalent lithium (Eq Li), la valeur correspondante pour un dérivé spécifique du lithium est égale à :

0,05 $mg.m^{-3}$ Eq Li /6,94 (PM de l'ion lithium) x PM du dérivé du lithium

Avec PM : poids moléculaire.

Cette VTR long terme par voie respiratoire s'applique au lithium et à l'ensemble de ses dérivés inorganiques.

Le niveau de confiance global de cette VTR a été estimé grâce à un outil établi par l'Anses en se fondant sur différents critères (Figure 3) (Annexe 4) :

- niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données (note de 3/5) : de nombreuses études permettant d'étudier les effets induits par le lithium suite à une exposition à dose thérapeutique sont disponibles. Néanmoins, les experts ont souligné l'absence de données robustes à doses environnementales, d'études robustes sur la fertilité masculine chez l'Homme et d'études par voie respiratoire ;
- niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action (note de 5/5) : de nombreux effets indésirables sur plusieurs organes ont été mis en évidence et sont pris en compte dans l'évaluation ;
- niveau de confiance de l'étude clé (pas de note, critère non applicable) : aucune étude clé n'a été sélectionnée ;
- niveau de confiance dans le choix du point de départ (note de 1/5) : le PoD choisi repose sur un LOAEL égal à la lithémie thérapeutique minimale pour laquelle de nombreux effets indésirables sont observés. Aucun NOAEL n'a pu être identifié ;
- niveau de confiance dans le choix du FI_H (note de 5/5) : de nombreuses données chez l'Homme sont disponibles.

Le niveau de confiance global pour cette VTR est estimé à 3,8/5, soit un niveau de confiance moyen-fort. Cependant, par jugement d'expert, **le niveau de confiance est abaissé à moyen en l'absence d'étude par voie respiratoire** (Figure 7).

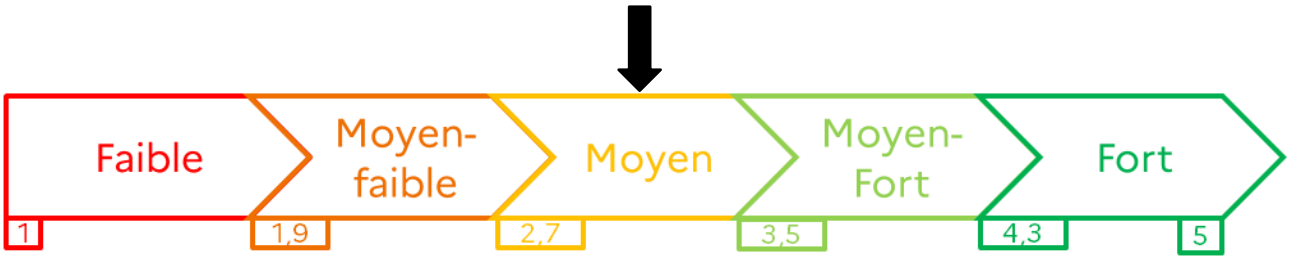


Figure 7 : Niveau de confiance de la VTR long terme par voie respiratoire (Anses 2025a)

Bien que pour répondre à la saisine, une VTR par voie respiratoire ait été élaborée, les experts soulignent le caractère inadapté de la surveillance des concentrations atmosphériques du lithium. En effet, l'exposition de la population au lithium dans l'environnement n'est jamais exclusivement ou majoritairement respiratoire, y compris dans les situations où des composés du lithium sont initialement émis dans l'atmosphère. De plus, la VTR long terme par voie respiratoire proposée repose uniquement sur les effets systémiques du lithium. En conséquence, elle ne prend pas en considération les effets locaux irritants ou corrosifs (cutanés, oculaires et respiratoires) induits par certains composés du lithium, effets locaux qui ne sont pas imputables à l'ion lithium, mais à l'anion associé.

9 Proposition de VTR court terme par voie respiratoire

Aucune étude chez l'Homme ou l'animal mettant en évidence des effets systémiques de l'ion lithium suite à une exposition à court terme par voies respiratoire ou orale n'a été identifiée. Seuls des effets d'irritation et de sensibilisation, causés par divers composés inorganiques du lithium, ont été mis en évidence. Ces effets irritants et/ou sensibilisants sont très variables d'un dérivé du lithium à l'autre : ils dépendent principalement de l'anion associé plutôt que du lithium (cf. chapitre 4.3.2). En conséquence, il n'est pas possible d'élaborer une VTR respiratoire court terme basée sur les effets irritants ou sensibilisants et qui soit applicable à l'ensemble des dérivés du lithium.

10 Proposition de valeurs d'imprégnation populationnelle (VIP)

10.1 Lithium dans les différentes matrices dans la population générale

Les données de biosurveillance issues d'enquêtes nationales (ENNS et Esteban en France, HBM4EU en Europe, GeRES en Allemagne, NHANES aux États-Unis, ECMS au Canada) ont été analysées pour caractériser les distributions de la lithémie et/ou de la concentration urinaire de lithium dans la population générale (Anses 2025b). Seule l'étude transversale nationale en population française, Esteban, a rapporté des informations sur la distribution de la concentration urinaire de lithium dans un échantillon représentatif de la population résidant dans un territoire identifié (en l'occurrence, la France hexagonale) (cf. chapitre 10.1.2). D'assez nombreuses études rapportent des distributions des concentrations sériques ou plasmatiques de lithium dans divers échantillons de participants, qui ne sont jamais représentatifs de la population générale résidant dans un territoire.

10.1.1 Sang total, plasma, sérum, érythrocytes

Quarante-sept études décrivent la distribution des concentrations de lithium dans le sérum, le plasma, les érythrocytes ou le sang total de la population générale. Parmi ces études, 4 ont été menées en France. Le Tableau 31 présentent les 11 études ayant évalué un P95. Cependant, toutes ces études n'ont inclus qu'un petit nombre de participants et qui n'étaient pas représentatifs de la population générale. Trente-six études ne présentant qu'une moyenne, une médiane ou une étendue ne sont pas présentées (Clarke, Webber, et al. 1987; Clarke, Koekebakker, et al. 1987; Barr et al. 1993; Folkerd et al. 1995; Genyuan, DeXuan, et Ruixiang 1995; Dafflon et al. 1999; Krachler, Rossipal, et Micetic-Turk 1999c; 1999a; 1999b; Rahii-Khazen, Bolann, et Ulvik 2000; Halevy et al. 2001; Bocca et al. 2006; Zhao et al. 2009; Beko et al. 2010; Asare et al. 2014; Figueroa et al. 2014; Ding et al. 2015; Skalny, Klimenko, et al. 2017; Qayyum, Mahmood, et Shah 2018; Semenova et al. 2019 cité dans Anses 2025b; Pedro et al. 2019; Shang et al. 2021; Luan et al. 2022; Nunzio et al. 2022; OMS 1996 cité dans Nunzio et al. 2022, ISS 10/22 2005 cité dans Nunzio et al. 2022; Aslan et al. 2023; Nascimento et al. 2023; Huang et al. 2024; Qayyum et al. 2024; Skalny, Korobeinikova, et al. 2024; Skalny, Tsatsakis, et al. 2024; Rajkowska-Myśliwiec et al. 2024; Zhao et al. 2024; Deng et al. 2025; Jakienė et al. 2025).

Tableau 31 : Concentrations de lithium dans le sang (sang total, plasma, sérum, érythrocytes) (µg.L^{-1}) chez des sujets sains issues de plusieurs publications

Lieu, date de collecte	Population	Nombre de participants/ échantillons(n)	Matrice biologique	Moyenne géométrique	Médiane	P95	Référence
Sérum							
Suisse, -	Adulte (sujets sains)	110	Sérum	1,82 ± 5,14	1,00	7,3	(Forrer, Gautschi, et Lutz 2001)
Italie, -	Adulte (sujets sains urbains)	110	Sérum	1,09 ± 0,63	0,97	2,2	(Alimonti et al. 2005)
Allemagne, Février-Mars 2020	Adulte (sujets sains)	102	Sérum	1,3	-	3,2	(Heitland et Köster 2021)
Plasma							
France, 2012	Adulte (personnel hospitalier volontaire)	106	Plasma	-	0,64	1,88	(Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Guerbet, et al. 2013; Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Enault, et al. 2013)
France, -	Enfants (moins de 5 ans à < 18 ans)	99	Plasma	-	<1,0	3,4	(Goullé et al. 2015)
Erythrocytes							
Allemagne, Février-Mars 2020	Adulte (sujets sains)	102	Erythrocytes	0,46	-	1,1	(Heitland et Köster 2021)
Sang total							
Italie, -	Adulte	110	Sang total	0,86 ± 0,54	0,71	1,9	(Alimonti et al. 2005)
Australie, 2008-2011	Femmes enceintes non fumeuses	172	Sang total	0,77	0,63	2,00	(Callan et al. 2013)
France, 2012	Adulte (personnel hospitalier volontaire)	106	Sang total	-	<1,2	<1,4	(Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Guerbet, et al. 2013; Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Enault, et al. 2013)
France, -	Enfants (moins de 5 ans à < 18 ans)	99	Sang total	-	<1,0	3,1	(Goullé et al. 2015)
France, septembre 2015	Adulte (hommes sains de 18 à 65 ans)	70	Sang total	0,474	0,466	0,850	(Yedomon et al. 2017)
Canada, 2016-2018 (mois d'hiver uniquement)	Enfants et adultes (8 à 88 ans)	276	Sang total	-	-	5,9 (IC_{95} % = 4,1-8,4)	(Ratelle et al. 2020)
Allemagne, Février-Mars 2020	Adulte (sujets sains)	102	Sang total	0,93	-	1,4	(Heitland et Köster 2021)

En France, seules deux études font état des concentrations de lithium dans le plasma, et cela dans des populations spécifiques : personnels hospitaliers volontaires et enfants (échantillon non représentatif de la population générale). Les valeurs de P95 rapportées sont respectivement de 1,88 µg.L^{-1} (Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Guerbet, et al. 2013; Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Enault, et al. 2013) et 3,4 µg.L^{-1} (Goullé et al. 2015). Ces valeurs sont relativement proches de celles retrouvées dans le sérum, chez des sujets sains volontaires, d'Italie, d'Allemagne et de Suisse : les P95 sont respectivement égaux à 2,2 ; 3,2 ; 7,3 µg.L^{-1} (Forrer, Gautschi, et Lutz 2001; Alimonti et al. 2005; Heitland et Köster 2021). A noter qu'une seule étude fait état des concentrations de lithium dans les érythrocytes en Allemagne, avec un P95 égal à 1,1 µg.L^{-1} (Heitland et Köster 2021).

Dans le sang total, les P95 des concentrations de lithium varient entre 0,85 à 2,0 µg.L^{-1} chez l'adulte en fonction des pays (France, Italie, Allemagne, Australie) et dates de collecte (Alimonti et al. 2005; Callan et al. 2013; Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Guerbet, et al. 2013; Cesbron, Saussereau, Mahieu, Couland, Enault, et al. 2013; Yedomon et al. 2017; Heitland et Köster 2021). Les P95 des concentrations de lithium chez les enfants étaient quant à eux plus élevées en France (3,1 µg.L^{-1} ; Goullé et al. 2015) et au Canada (5,4 µg.L^{-1} ; Ratelle et al. 2020).

Cependant, l'ensemble de études semblent difficilement extrapolables du fait de la faible taille des échantillons (entre 70 et 276 sujets) et de l'étude de populations spécifiques (personnels hospitaliers, femmes enceintes, enfants).

10.1.2 Urine

En France, l'étude transversale nationale en population française, Esteban, a estimé l'imprégnation à diverses substances environnementales dont le lithium d'un échantillon de participants représentatifs de la population générale âgée de 6 à 74 ans et résidant en France hexagonale La phase de collecte des données de cette étude s'est déroulée d'avril 2014 à mars 2016. Les résultats concernant les niveaux d'imprégnation de la population française (adultes et enfants) par les métaux urinaires dont le lithium ont été publiés en 2021 (Fillol et al. 2021). Les concentrations urinaires de lithium ajustées et non ajustées pour les enfants et les adultes sont présentées dans les Tableau 32 à Tableau 35. Chez les adultes, le P95 de la concentration urinaire de lithium était de 238,35 µg.L^{-1} (366,30 µg.g^{-1} de créatinine). Chez les enfants, le P95 de la concentration urinaire de lithium était de 107,62 µg.L^{-1} (93,49 µg.g^{-1} de créatinine).

Tableau 32 : Distribution des concentrations de lithium urinaire (µg.L^{-1}) d'adultes de 18 à 74 ans, en France Métropolitaine (2014-2016) (extrait de Fillol et al. 2021)

	n	GM	95%CI GM	P10	P25	P50	P75	P90	P95	95%CI P95
Total	2 419	33,13	[31,03 ; 35,38]	10,12	16,55	28,92	55,02	110,75	238,35	[201,97 ; 312,74]
Sex										
Men	1 060	34,97	[32,04 ; 38,16]	10,75	17,95	30,37	55,75	124,06	285,07	[202,28 ; 452,67]
Women	1 359	31,54	[28,83 ; 34,50]	9,49	15,57	27,90	54,02	103,52	212,89	[158,88 ; 271,26]
Age										
18-29	161	33,42	[27,97 ; 39,95]	10,93	17,59	29,16	55,28	95,38	203,24	[96,81 ; 503,71]
30-44	609	31,21	[27,65 ; 35,22]	9,39	16,33	28,70	49,76	100,68	207,39	[143,87 ; 306,89]
45-59	893	36,45	[32,68 ; 40,66]	10,42	17,53	31,66	63,95	131,28	273,65	[186,57 ; 422,18]
60-74	756	31,25	[27,82 ; 35,11]	9,72	14,96	26,43	49,50	122,70	278,29	[188,47 ; 440,36]

LOD = 0,03 µg. L^{-1} ; % > LOD = 100% ; LOQ = 0,05 µg. L^{-1} % > LOQ = 100%

Tableau 33 : Distribution des concentrations de lithium urinaire (µg.g^{-1} de créatinine) d'adultes de 18 à 74 ans, en France Métropolitaine (2014-2016) (extrait de Fillol et al. 2021)

	n	GM	95%CI GM	P10	P25	P50	P75	P90	P95	95%CI P95
Total	2 419	44,14	[41,31 ; 47,16]	13,12	20,50	36,12	72,79	185,49	366,30	[305,83 ; 466,13]
Sex										
Men	1 060	38,37	[35,27 ; 41,74]	12,54	18,68	31,67	57,37	165,36	331,29	[236,10 ; 507,19]
Women	1 359	50,21	[45,68 ; 55,20]	14,24	23,49	40,09	84,87	209,56	386,83	[324,82 ; 542,33]
Age										
18-29	161	32,56	[27,26 ; 38,87]	12,06	15,31	27,41	51,05	121,06	232,64	[131,44 ; 378,47]
30-44	609	35,43	[31,94 ; 39,31]	11,44	17,87	29,14	61,08	130,51	247,16	[163,16 ; 313,49]
45-59	893	51,64	[46,09 ; 57,87]	14,68	23,71	41,43	83,74	243,19	499,29	[343,32 ; 730,11]
60-74	756	57,89	[51,01 ; 65,70]	17,94	29,17	44,32	94,10	241,64	458,36	[322,42 ; 655,87]

Tableau 34 : Distribution des concentrations de lithium urinaire (µg.L^{-1}) d'enfants de 6 à 17 ans, en France Métropolitaine (2014-2016) (extrait de Fillol et al. 2021)

	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95% P95
Total	1 052	31,33	[29,06 ; 33,77]	13,36	19,40	28,69	46,61	78,81	107,62	[93,00 ; 120,78]
Âge (ans)										
6-10	477	39,35	[35,67 ; 43,41]	18,29	24,48	35,25	55,17	89,72	127,83	[96,02 ; 214,77]
11-14	389	29,33	[26,19 ; 32,83]	12,29	18,31	27,02	45,55	75,46	96,75	[78,36 ; 117,62]
15-17	186	22,73	[20,11 ; 25,69]	10,39	13,92	20,34	31,81	45,96	85,50	[47,81 ; 149,54]
Sexe										
Garçon	535	32,38	[29,12 ; 36,01]	12,92	19,48	29,78	48,24	82,77	118,31	[88,99 ; 150,05]
Fille	517	30,32	[27,77 ; 33,10]	13,65	19,25	27,77	45,30	73,23	99,40	[82,40 ; 111,52]

LOD = 0,03 µg. L^{-1} ; %>LOD = 100% ; LOQ = 0,05 µg. L^{-1} ; %>LOQ = 99,4 %

Tableau 35 : Distribution des concentrations de lithium urinaire (µg.g^{-1} de créatinine) d'enfants de 6 à 17 ans, en France Métropolitaine (2014-2016) (extrait de Fillol et al. 2021)

	n	MG	IC 95% MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95% P95
Total	1 052	31,85	[29,78 ; 34,07]	13,46	20,07	30,31	47,17	75,21	93,49	[84,77 ; 115,06]
Âge (ans)										
6-10	477	31,26	[28,22 ; 34,63]	14,16	19,15	28,88	45,79	75,50	103,13	[83,36 ; 188,37]
11-14	389	32,92	[29,78 ; 36,40]	13,51	20,70	31,48	50,59	77,85	90,75	[81,61 ; 109,15]
15-17	186	31,35	[27,52 ; 35,72]	11,33	20,84	31,97	44,70	65,10	106,28	[72,50 ; 204,09]
Sexe										
Garçon	535	33,40	[30,22 ; 36,92]	13,60	19,81	30,64	53,72	80,67	108,58	[86,30 ; 189,97]
Fille	517	30,40	[28,01 ; 32,99]	13,29	20,23	30,13	41,92	65,67	86,79	[74,65 ; 95,60]

Issues de la recherche bibliographique menée, 17 études analysant des concentrations de lithium dans les urines de participants issus de la population générale ont été identifiées. Cependant, toutes ces études n'ont inclus qu'un petit nombre de participants qui n'étaient pas représentatifs de la

population générale. Notamment, aucune n'a été menée en France. Le Tableau 36 présentent les 8 études ayant évalué un P95. Les 10 études ne présentant qu'une moyenne, médiane ou étendue ne sont pas développées (Abou-Shakra et al. 1989 cité dans Schaller 2021, Hofbauer et al. 1991, Dol et al. 1992 cité dans Schaller 2021, Folkerd et al. 1995; Dafflon et al. 1999, Concha et al. 2010 cité dans Schaller 2021, Figueroa et al. 2014; Barregard et al. 2021).

Tableau 36 : Concentrations de lithium dans les urines chez des sujets sains issues de plusieurs publications

Lieu, date de collecte	Population	Nombre de participants/ échantillons(n)	µg.g^{-1} créatinine				µg.L^{-1}				Référence
			Moyenne géométrique	Médiane	P95	P95 ($IC_{95\%}$)	Moyenne géométrique	Médiane	P95	P95 ($IC_{95\%}$)	
Allemagne, -	Adultes	63	-	-	-	-	14	-	47	-	(Heitland et Köster 2004)
Allemagne, -	Adultes	87	-	-	-	-	23	-	115	-	(Heitland et Köster 2006)
Australie, 2008 - 2011	Femmes enceintes non fumeuses	157 (µg.g^{-1} créatinine) 173 (µg.L^{-1})	11,58	9,19	29,2	-	8,85	7,34	22,6	-	(Callan et al. 2013)
Belgique, 2010 - 2011	Adultes (sujets issus de zones urbaines, suburbaines, rurales)	1022	22,5	21,5	74,9	69,4 – 84,4	22,3	22,9	75,0	67,9 – 84,4	(Hoet et al. 2013)
Ethiopie, juin 2015 - mai 2016	Enfants et adultes de 10 à 50 ans (issus de communautés rurales)	386	-	-	-	-	126	-	279	-	(Godebo et al. 2019)
Canada, 2016 - 2018 (mois d'hiver uniquement)	Enfants et adultes (8 à 88 ans)	198	-	-	48	43-50	-	-	51	41–66	(Ratelle et al. 2020)
Allemagne, Février - Mars 2020	Adultes (sujets sains)	102	35	-	80	-	27	-	103	-	(Heitland et Köster 2021)
Brésil, 2008 -2010	Adultes (cohorte ELSA-Brasil, 6 centres au Brésil, 35 à 74 ans)	996	-	6.4	18,8	20,9	-	-	-	-	(Barbosa et al. 2023)

Seules 5 études ont ajusté la concentration de lithium dans les urines à la créatinine mettant en évidence des P95 de la concentration de lithium dans les urines de 18,8 $\mu g.g^{-1}$ créatinine au Brésil (Barbosa et al. 2023), 29,2 $\mu g.g^{-1}$ créatinine en Australie (Callan et al. 2013), 48 $\mu g.g^{-1}$ créatinine au Canada (Ratelle et al. 2020), 74,9 $\mu g.g^{-1}$ créatinine en Belgique (Hoet et al. 2013) et de 80 $\mu g.g^{-1}$ créatinine en Allemagne (Heitland et Köster 2021). Malgré une grande variabilité qui semble indépendante de la période de collecte, ces valeurs mesurées chez l'adulte restent bien inférieures aux résultats de l'étude Esteban (P95 = 366,30 $\mu g.g^{-1}$ de créatinine). Cette différence entre les concentrations de lithium urinaires dans la population française et les autres pays pourrait s'expliquer par la non prise en compte d'interférences analytiques ou par une contamination potentielle des échantillons par le lithium dans l'étude Esteban.

Cette hypothèse semble d'autant plus plausible que les données disponibles ne suggèrent pas, à ce stade, une surexposition au lithium clairement établie dans la population française.

Les 3 autres études identifiées (Peter Heitland et Köster 2004; 2006; Godebo et al. 2019) n'ayant pas effectuées d'ajustement sur la créatinine ne peuvent pas être comparées.

A noter, le comité allemand MAK recommande une valeur de référence biologique (BAR, *biological reference value*) de 50 µg lithium.L^{-1} urine (Annexe 2).

10.2 Proposition de VIP

En général, lors de la sélection d'un niveau d'exposition interne populationnel, le P95 de la distribution dans la population générale d'une étude de référence est utilisé. De plus, il est préférable de sélectionner une étude réalisée dans des échantillons représentatifs de la population résidant sur le territoire français (Anses 2025a). Dans le cas du lithium, les niveaux urinaires de l'étude Esteban, qui devraient normalement servir d'étude de référence pour la population française, ne peuvent pas être interprétés. De plus, si un certain nombre d'études ont été menées en France et en Europe, leurs résultats semblent difficilement extrapolables du fait de la faible taille des échantillons et de l'étude de populations spécifiques (personnels hospitaliers, femmes enceintes, enfants), non représentatives de la population générale.

En conclusion, les experts du GT VTR lithium ne recommande pas de valeur d'imprégnation populationnelle pour le lithium.

11 Conclusions du groupe de travail

Plusieurs VTR ont été construites par le GT pour l'ion lithium : une VTR interne et des VTR long terme par voies orale et respiratoire (Tableau 37).

La VTR interne de 0,035 mg.L^{-1} pour la concentration sérique/plasmatique de lithium (lithémie) est fondée sur un ensemble d'effets indésirables observés chez des patients traités, dès la plus faible lithémie thérapeutique cible de 0,5 mmol.L^{-1}, correspondant à une prise par voie orale de 1,8 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ (obtenue par modélisation cinétique).
A partir de cette VTR interne, une VTR long terme par voie orale de 0,02 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$ a été dérivée. Un niveau de confiance moyen-fort a été attribué à cette VTR.
En l'absence de données par voie respiratoire, le GT a élaboré une VTR long terme par voie respiratoire en réalisant une extrapolation voie à voie. Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR.

Il n'a été possible d'élaborer une VTR court terme par voie respiratoire :

- ni pour l'ion lithium, en l'absence d'étude mettant en évidence des effets systémiques,
- ni pour l'ensemble des dérivés du lithium, les effets locaux (irritants ou sensibilisants), étant très variables d'un dérivé à l'autre car ils dépendent principalement de l'anion associé plutôt que du lithium.

Le GT souligne que ces VTR sont établies pour le lithium. Les VTR étant exprimées en équivalent lithium (Eq Li), les valeurs correspondantes pour un dérivé spécifique du lithium sont égales à :

$$\text{VTR dérivé du lithium} = \frac{\text{VTR ion lithium x PM dérivé lithium}}{\text{PM ion lithium}}$$

avec $VTR_{ion\ lithium}$ en Eq Li ; PM : poids moléculaire ; $PM_{ion\ lithium}$ = 6,94 g.mol^{-1}

Les valeurs de référence proposées s'appliquent au lithium et à l'ensemble de ses dérivés inorganiques.

Bien que pour répondre à la saisine, une VTR par voie respiratoire ait été élaborée, les experts soulignent le caractère inadapté de la surveillance des concentrations atmosphériques du lithium. En effet, l'exposition de la population au lithium de l'environnement (dont celui émis par les installations industrielles) n'est jamais exclusivement ou majoritairement respiratoire, y compris quand des composés du lithium sont initialement émis dans l'atmosphère. En effet, les composés émis sont solides et quelle que soit la granulométrie des particules émises, la gravité implique leur dépôt sur les surfaces, les sols, les végétaux et dans les eaux superficielles. Ainsi, l'exposition des personnes résidant au voisinage d'installations émettrices provient majoritairement de ces dépôts atmosphériques et de leur ingestion (de végétaux ou d'eau contaminés, par contamination des mains par les poussières déposées et manuportage à la bouche des mains contaminées, etc.). De plus, la VTR long terme par voie respiratoire proposée se fonde exclusivement sur les effets systémiques du Li. Cette VTR ne prend pas en compte les effets locaux irritants ou corrosifs (cutanés, oculaires et respiratoires) de certains des composés du lithium. Ces effets locaux qui ne sont pas imputables à l'ion lithium, mais à l'anion associé, pourraient justifier d'établir des VTR pour la voie respiratoire et les composés irritants ou corrosifs du lithium les plus utilisés. Dans ce cas, la surveillance des expositions devrait coupler surveillance atmosphérique et biométrologie individuelle.

La revue de la littérature effectuée dans le cadre de cette saisine a identifié plusieurs études conduites chez l'animal et chez l'Homme et montrant des effets sur la reproduction masculine à des doses faibles ou très faibles (inférieures aux doses thérapeutiques habituelles). Cependant, ces études, peu nombreuses, souffrent toutes d'insuffisances méthodologiques qui ont exclu que leurs résultats soient utilisables pour l'élaboration de valeurs sanitaires de référence.

Le GT recommande :

- d'encourager le développement d'études de la toxicité du lithium à plus faibles doses (infra-thérapeutiques, expositions environnementales), afin d'identifier des NOAEL pour les différents effets sur la santé du lithium, en particulier les effets sur la reproduction et le développement. En effet, plusieurs études conduites chez l'animal et chez l'Homme montrent des effets sur la reproduction masculine à des doses faibles ou très faibles (inférieures aux doses thérapeutiques habituelles). Cependant, ces études, peu nombreuses, souffrent toutes d'insuffisances méthodologiques qui ont conduit à ne pas prendre en compte leurs résultats pour l'élaboration de VTR ;
- l'établissement de VTR courts termes par voie respiratoire spécifiques aux dérivés du lithium les plus irritants ou corrosifs tels que l'oxyde, l'hydroxyde et l'hydrure de lithium.

Tableau 37 : VTR interne et long terme à seuil par voies orale et respiratoire, VTR court terme par voie respiratoire et VIP pour le lithium

VTR	Type	VTR interne	VTR LT orale	VTR LT respiratoire	VTR CT respiratoire	VIP
	Valeur	**0,035 mg.L^{-1}**	**0,02 mg Eq Li.kg pc^{-1}.j^{-1} #**	**0,05 mg Eq Li.m^{-3} #**	**Pas de VTR** Aucune étude identifiée chez l'Homme ou l'animal n'indique d'effets systémiques du lithium après une exposition aiguë par voie respiratoire ou orale. Seuls des effets d'irritation ou de sensibilisation, variables selon le composé et principalement liés à l'anion associé, ont été observés.	**Pas de VIP** Si un certain nombre d'études ont été identifiées, leurs résultats semblent difficilement extrapolables de la population générale
	IBE	Lithium plasmatique ou sérique	/	/		
Effet critique		Ensemble des effets indésirables				
Étude clé	**Référence**	/				
	Espèce	Homme				
	Exposition	Voie orale				
Point de départ		LOAEC = 3,47 mg.L^{-1}	LOAEL = 1,8 mg Eq Li .kg pc^{-1}.j^{-1}			
Extrapolation voie à voie		/	/	$\text{POD voie respiratoire} = \frac{\text{POD voie orale x 70 kg}}{\text{Volume respiratoire}} * \frac{\text{fraction absorbée voie orale}}{\text{fraction absorbée voie respiratoire}}$ LOAEC$_{respiratoire}$ = 5,04 mg Eq Li.m^{-3} Eq Li		
Ajustement allométrique		/	/	/		
Facteurs d'incertitude (FI)		100 (FI_A 1; FI_H √10; $FI_{L/B}$ 10; FIs 1; FI_D √10)				
Niveau de confiance		/ *	Moyen-fort	Moyen		

* aucun niveau de confiance n'a été établi pour la VTR interne.

Ces VTR étant exprimées en équivalent lithium (Eq Li), la valeur correspondante pour un dérivé spécifique du lithium est égale à : VTR en Eq Li /6,94 (PM de l'ion lithium) x PM du dérivé du lithium avec PM : poids moléculaire.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 18 décembre 2025.

Maisons-Alfort, le

M J Thireau

Président du CES

Au nom des experts du CES

« Valeurs sanitaires de référence »,

12 Bibliographie

- **Sources** : PudMed, Scopus, ECHA
- **Date de début** : 1 août 2006 (sauf pharmacocinétique - 1 août 2002 ; génotoxicité/irritation/sensibilisation ; pas de filtre de date)
- **Date de fin** : 4 février 2025

12.1 Publications

Abu-Taweel, G.M. 2012. « Effects of perinatal exposure of lithium on neuro-behaviour of developing mice offspring ». *Indian Journal of Experimental Biology* 50 (10) : 696-701.

Acciavatti, T., G. Martinotti, M. Corbo, E. Cinosi, M. Lupi, F. Ricci, R. Di Scala, et al. 2017. « Psychotropic drugs and ventricular repolarisation: The effects on QT interval, T-peak to T-end interval and QT dispersion ». *Journal of Psychopharmacology* 31 (4) : 453-60. https://doi.org/10.1177/0269881116684337.

ACGIH. 2018. « LITHIUM HYDRIDE CAS number: 7580-67-8 ».

Ahmed, Irfan, Muhammad Shehzad Khan, Victor Ma, Hina Magsi, Renardi Gunawan, Abdul-Mojeed Olabisi Ilyas, Najeeb Ur Rehman Lashari, et al. 2023. « Lithium in breast milk transiently affects the renal electrolytic balance of infants. » *Bipolar disorders* 25 (1) : 56-65. https://doi.org/10.1111/bdi.13275.

Aiff, H, PO Attman, M Aurell, H Bendz, S Schön, et J Svedlund. 2014. « End-stage renal disease associated with prophylactic lithium treatment ». *Eur Neuropsychopharmacol* 24 (4) : 540-44. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.002.

Aiff, Harald, Per-Ola Attman, Mattias Aurell, Hans Bendz, Bernd Ramsauer, Staffan Schön, et Jan Svedlund. 2015. « Effects of 10 to 30 years of lithium treatment on kidney function. » *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 29 (5) : 608-14. https://doi.org/10.1177/0269881115573808.

Alakhras, R., S. Bellou, G. Fotaki, G. Stephanou, N.A. Demopoulos, S. Papanikolaou, et G. Aggelis. 2015. « Fatty acid lithium salts from Cunninghamella echinulata have cytotoxic and genotoxic effects on HL-60 human leukemia cells ». *Engineering in Life Sciences* 15 (2) : 243-53. https://doi.org/10.1002/elsc.201400208.

Alam, S.A., V.K. Sinha, et H. Nizamie. 2016. « Ultrasonographically measured change in thyroid status in lithium treated adult patients with mood disorder ». *Indian Journal of Psychological Medicine* 38 (2) : 120-26. https://doi.org/10.4103/0253-7176.178774.

Albert, Umberto, David De Cori, Andrea Aguglia, Francesca Barbaro, Fabio Lanfranco, Filippo Bogetto, et Giuseppe Maina. 2013. « Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: a case-control cross-sectional study. » *Journal of affective disorders* 151 (2) : 786-90. https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.046.

Alimonti, A, B Bocca, E Manuella, F Petrucci, F Zennaro, R Cotichini, C D'Ippolito, A Agresti, S Caimi, et G Forte. 2005. « Assessment of reference values for selected elements in a healthy urban population ». *Ann Ist Super Sanita* 41 (2) : 181-87.

Allain, P., A. Le Bouil, A. Turcant, P. Molinier, P. Armand, et F. Andrianiriana. 1994. « Pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers subjects after administration of very low doses ». *Therapie* 49 (4) : 321-24.

Almadani, Ahmad H., Maha S. Algazlan, Abdulaziz F. Alfraiji, et Nawaf Y. Almalki. 2024. « Lithium-Associated Hypothyroidism in a Specialized Lithium Clinic at a Tertiary Care Hospital in Riyadh, Saudi Arabia: A Retrospective Study. » *Healthcare (Basel, Switzerland)* 12 (6). https://doi.org/10.3390/healthcare12060636.

Alqahtani, Saeed, Noha Aljuma'ah, Norah Bin Aydan, Abdullah Alsultan, Emad Alsarhani, et Yousif Asiri. 2020. « Estimation of lithium clearance in patients with bipolar disorder. » *International clinical psychopharmacology* 35 (3) : 157-62. https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000301.

Al-Thyabat, S., T. Nakamura, E. Shibata, et A. Iizuka. 2013. « Adaptation of minerals processing operations for lithium-ion (LiBs) and nickel metal hydride (NiMH) batteries recycling: Critical review ». *Minerals Engineering* 45 : 4-17. https://doi.org/10.1016/j.mineng.2012.12.005.

Ambrosiani, L., C. Pisanu, A. Deidda, C. Chillotti, M.E. Stochino, et A. Bocchetta. 2018. « Thyroid and renal tumors in patients treated with long-term lithium: case series from a lithium clinic, review of the literature and international pharmacovigilance reports ». *International Journal of Bipolar Disorders* 6 (1). https://doi.org/10.1186/s40345-018-0125-9.

Amsterdam, Jay D., Lorenzo Lorenzo-Luaces, Irene Soeller, Susan Qing Li, Jun J. Mao, et Robert J. DeRubeis. 2016. « Short-term venlafaxine *v.* lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: Effectiveness and mood conversion rate ». *British Journal of Psychiatry* 208 (4) : 359-65. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.169375.

Anmella, Gerard, Giovanna Fico, Mojtaba Lotfaliany, Diego Hidalgo-Mazzei, Óscar Soto-Angona, Anna Giménez-Palomo, Silvia Amoretti, et al. 2021. « Risk of cancer in bipolar disorder and the potential role of lithium: International collaborative systematic review and meta-analyses. » *Neuroscience and biobehavioral reviews* 126 (juillet) : 529-41. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.034.

Anses. 2011. « Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) _ Tome 1 ». Saisine n° « 2006-SA-0361 ».

———. 2016. « Étude de l'alimentation totale infantile _ Tome2 _ partie 2 _ composés inorganiques ». https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part2.pdf.

———. 2025a. « Guide d'élaboration et de choix de valeurs de référence. » Saisine n°2020-SA-0019. Maisons-Alfort : Anses.

Anses, (France). 2025b. « Regulatory Management Option Analysis (RMOA): Lithium and 3 salts: lithium carbonate, lithium hydroxide, lithium chloride [unpublished report]. (ECHA). »

Aprahamian, I., F.S. Santos, B. Dos Santos, L. Talib, B.S. Diniz, M. Radanovic, W.F. Gattaz, et O.V. Forlenza. 2014. « Long-term, low-dose lithium treatment does not impair renal function in the elderly: A 2-year randomized, placebo-controlled trial followed by single-blind extension ». *Journal of Clinical Psychiatry* 75 (7) : e672-78. https://doi.org/10.4088/JCP.13m08741.

Asare, G.A., R. Tetteh, E. Amedonu, B. Asiedu, et D. Doku. 2014. « Toxicity, deficiency and dysmetabolism of trace elements in ghanaian clinically stable schizophrenics ». *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 2 (2) : 293-98. https://doi.org/10.3889/oamjms.2014.049.

Asgari, Maryam M., Andy J. Chien, Ai Lin Tsai, Bruce Fireman, et Charles P. Jr Quesenberry. 2017. « Association between Lithium Use and Melanoma Risk and Mortality: A Population-Based Study. » *The Journal of investigative dermatology* 137 (10) : 2087-91. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.002.

Aslan, A., H.S. Karapinar, F. Kilicel, T. Boyacıoğlu, C. Pekin, Ş.S. Toprak, M. Cihan, et B.S. Yilmaz. 2023. « Trace element levels in serum and gastric mucosa in patients with Helicobacter pylori positive and negative gastritis ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 75. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127108.

Balkhi, S.E., B. Megarbane, J. Poupon, F.J. Baud, et M. Galliot-Guilley. 2009. « Lithium poisoning: Is determination of the red blood cell lithium concentration useful? » *Clinical Toxicology* 47 (1) : 8-13. https://doi.org/10.1080/15563650802392398.

Barbosa, Fernando Jr, Paula Picoli Devoz, Marcos Rafael Nogueira Cavalcante, Matheus Gallimberti, Jonas Carneiro Cruz, José Luis Domingo, Eduardo J. Simões, Paulo Lotufo,

Simin Liu, et Isabela Bensenor. 2023. « Urinary levels of 30 metal/metalloids in the Brazilian southeast population: Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). » *Environmental research* 225 (mai) : 115624. https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115624.

Barr, R.D., W.B. Clarke, R.M. Clarke, J. Venturelli, G.R. Norman, et R.G. Downing. 1993. « Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: Environmental and genetic considerations ». *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 121 (4) : 614-19.

Barregard, Lars, Dag G. Ellingsen, Balazs Berlinger, Stephan Weinbruch, Florencia Harari, et Gerd Sallsten. 2021. « Normal variability of 22 elements in 24-hour urine samples - Results from a biobank from healthy non-smoking adults. » *International journal of hygiene and environmental health* 233 (avril) : 113693. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113693.

Baud, F, et R Garnier. 2017. « Lithium ». Dans *Toxicité clinique*. , 6ème, 318-21. Lavoisier Médecine. Paris.

Bauer, M., H. Blumentritt, R. Finke, P. Schlattmann, M. Adli, C. Baethge, T. Bschor, B. Müller-Oerlinghausen, et A. Berghöfer. 2007. « Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders ». *Journal of Affective Disorders* 104 (1-3) : 45-51. https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.033.

Bearden, Carrie E., Paul M. Thompson, Manish Dalwani, Kiralee M. Hayashi, Agatha D. Lee, Mark Nicoletti, Michael Trakhtenbroit, et al. 2007. « Greater Cortical Gray Matter Density in Lithium-Treated Patients with Bipolar Disorder ». *Biological Psychiatry* 62 (1) : 7-16. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.027.

Beko, Gabriella, Krisztina Hagymasi, Klara Szentmihalyi, Eva Stefanovits Banyai, Janos Osztovits, Judit Fodor, Janos Feher, et Anna Blazovics. 2010. « Sex-dependent alterations in erythrocyte trace element levels and antioxidant status after a month of moderate daily red wine consumption. » *European journal of gastroenterology & hepatology* 22 (2) : 185-91. https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283316219.

Bellinger, D.C. 2023. « Lithium in Drinking Water - A Novel Environmental Risk Factor for Autism Spectrum Disorder? » *JAMA Pediatrics* 177 (6) : 563-64. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.0330.

Bendz, H., S. Schön, P.-O. Attman, et M. Aurell. 2010. « Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon ». *Kidney International* 77 (3) : 219-24. https://doi.org/10.1038/ki.2009.433.

Benedetti, F., S. Poletti, D. Radaelli, C. Locatelli, A. Pirovano, C. Lorenzi, B. Vai, et al. 2015. « Lithium and GSK-3β promoter gene variants influence cortical gray matter volumes in bipolar disorder ». *Psychopharmacology* 232 (7) : 1325-36. https://doi.org/10.1007/s00213-014-3770-4.

Benedetti, Francesco, Daniele Radaelli, Sara Poletti, Clara Locatelli, Andrea Falini, Cristina Colombo, et Enrico Smeraldi. 2011. « Opposite effects of suicidality and lithium on gray matter volumes in bipolar depression ». *Journal of Affective Disorders* 135 (1-3) : 139-47. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.006.

Bhalla, P., N. Singla, et D.K. Dhawan. 2010. « Potential of lithium to reduce aluminium-induced cytotoxic effects in rat brain ». *BioMetals* 23 (2) : 197-206. https://doi.org/10.1007/s10534-009-9278-4.

Bhutto, S.A., M. Mangi, A.A. Shah, M.A. Channa, et M.K. Ali. 2018. « Tissue toxicity threatens the gold standard image of lithium as a mood stabilizer drug ». *Medical Forum Monthly* 29 (10) : 60-64.

Bhutto, S.A., A.A. Shoro, P.M. Makhija, M. Arif, A.H. Chang, et M.M. Mangi. 2013. « Histochemical and serological parameters of hepatic lithium toxicity ameliorated by l-arginine supplementation ». *Medical Forum Monthly* 24 (8) : 84-89.

Bille, Peter Erik, Mogens Krogh Jensen, Jens Peter Kaalund Jensen, et Jens Christian Poulsen. 1975. « Studies on the Haematologic and Cytogenetic Effect of Lithium ». *Acta Medica Scandinavica* 198 (1-6) : 281-86. https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1975.tb19541.x.

Blair, J.J.A., N. Vineyard, D. Mulvaney, A. Cantor, A. Sharbat, K. Berry, E. Bartholomew, et A.F. Ornelas. 2024. « Lithium and water: Hydrosocial impacts across the life cycle of energy storage ». *Wiley Interdisciplinary Reviews: Water*. https://doi.org/10.1002/wat2.1748.

Bocca, B., A. Alimonti, G. Bomboi, F. Giubilei, et G. Forte. 2006. « Alterations in the level of trace metals in Alzheimer's disease ». *Trace Elements and Electrolytes* 23 (4) : 270-76. https://doi.org/10.5414/tep23270.

Bocchetta, A., R. Ardau, T. Fanni, C. Sardu, D. Piras, A. Pani, et M. Del Zompo. 2015. « Renal function during long-term lithium treatment: A cross-sectional and longitudinal study ». *BMC Medicine* 13 (1). https://doi.org/10.1186/s12916-014-0249-4.

Bocchetta, A., F. Cocco, F. Velluzzi, M. Del Zompo, S. Mariotti, et A. Loviselli. 2007. « Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. » *Journal of endocrinological investigation* 30 (5) : 363-66. https://doi.org/10.1007/BF03346311.

Bocchetta, Alberto, Luca Ambrosiani, Francesca Sanna, Caterina Chillotti, Raffaella Ardau, Daniele Pala, Gianfranca Cabiddu, Doloretta Piras, et Antonello Pani. 2023. « Renal function at follow-up in a cohort of patients who had shown reduced glomerular filtration rate during long-term treatment with lithium. » *Journal of nephrology* 36 (4) : 1079-81. https://doi.org/10.1007/s40620-022-01490-y.

Bocchetta, Alberto, Raffaella Ardau, Paolo Carta, Franca Ligas, Claudia Sardu, Antonello Pani, et Maria Del Zompo. 2013. « Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study. » *BMC medicine* 11 (février) : 33. https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-33.

Bocchetta, Alberto, Francesca Cabras, Martina Pinna, Antonio Poddighe, Claudia Sardu, Raffaella Ardau, Caterina Chillotti, et Maria Del Zompo. 2017. « An observational study of 110 elderly lithium-treated patients followed up for 6 years with particular reference to renal function. » *International journal of bipolar disorders* 5 (1) : 19. https://doi.org/10.1186/s40345-017-0089-1.

Bogen, DL, D Sit, A Genovese, et KL Wisner. 2012. « Three cases of lithium exposure and exclusive breastfeeding. » *Arch Womens Ment Health* 15 (1) : 69-72. https://doi.org/10.1007/s00737-012-0257-3.

Boivin, Elise, Brendan Le Daré, Romain Bellay, Cécile Vigneau, Marion Mercerolle, et Astrid Bacle. 2023. « Long-term lithium therapy and risk of chronic kidney disease, hyperparathyroidism and hypercalcemia: a cohort study. » *International journal of bipolar disorders* 11 (1) : 4. https://doi.org/10.1186/s40345-023-00286-8.

Bolton, James M., Colleen Metge, Lisa Lix, Heather Prior, Jitender Sareen, et William D. Leslie. 2008. « Fracture Risk From Psychotropic Medications: A Population-Based Analysis ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28 (4) : 384-91. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31817d5943.

Bolton, James M., Suzanne N. Morin, Sumit R. Majumdar, Jitender Sareen, Lisa M. Lix, Helena Johansson, Anders Odén, Eugene V. McCloskey, John A. Kanis, et William D. Leslie. 2017. « Association of Mental Disorders and Related Medication Use With Risk for Major Osteoporotic Fractures ». *JAMA Psychiatry* 74 (6) : 641. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0449.

Bowden, Charles L., Joseph R. Calabrese, Terence A. Ketter, Gary S. Sachs, Robin L. White, et Thomas R. Thompson. 2006. « Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. » *The American journal of psychiatry* 163 (7) : 1199-1201. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.7.1199.

Bowden, Charles L., Sergey Mosolov, Luchezar Hranov, Eric Chen, Hussain Habil, Ronnachai Kongsakon, Robert Manfredi, et Hsin-Nan Lin. 2010. « Efficacy of valproate versus lithium in

mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial »: *International Clinical Psychopharmacology* 25 (2) : 60-67. https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328333ac1b.

Brauchli, Yolanda B., Susan S. Jick, François Curtin, et Christoph R. Meier. 2009. « Lithium, antipsychotics, and risk of psoriasis. » *Journal of clinical psychopharmacology* 29 (2) : 134-40. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31819a4b7c.

Broberg, Karin, Gabriela Concha, Karin Engström, Magnus Lindvall, Margareta Grandér, et Marie Vahter. 2011. « Lithium in drinking water and thyroid function. » *Environmental health perspectives* 119 (6) : 827-30. https://doi.org/10.1289/ehp.1002678.

Butt, Fraz Saeed, Allana Lewis, Ting Chen, Nurul A. Mazlan, Xiuming Wei, Jasmeen Hayer, Siyu Chen, et al. 2022. « Lithium Harvesting from the Most Abundant Primary and Secondary Sources: A Comparative Study on Conventional and Membrane Technologies ». *Membranes* 12 (4) : 373. https://doi.org/10.3390/membranes12040373.

Callan, A. C., A. L. Hinwood, M. Ramalingam, M. Boyce, J. Heyworth, P. McCafferty, et J. Ø Odland. 2013. « Maternal exposure to metals--concentrations and predictors of exposure. » *Environmental research* 126 (octobre) : 111-17. https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.07.004.

Callovini, Tommaso, Silvia Montanari, Francesca Bardi, Sara Barbonetti, Sara Rossi, Romina Caso, Giuseppe Mandracchia, et al. 2024. « Obstetric Outcomes in Women on Lithium: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *Journal of clinical medicine* 13 (16). https://doi.org/10.3390/jcm13164872.

Camus, M., G. Henneré, G. Baron, G. Peytavin, L. Massias, F. Mentré, et R. Farinotti. 2003. « Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 59 (8-9) : 583-87. https://doi.org/10.1007/s00228-003-0670-7.

Cantürk, G., N. Fistikci, O. Saatcioglu, E. Erten, S. Öner, et N. Turan. 2014. « Thyroid status in lithium-treated bipolar disorder patients: An one-year follow-up study ». *Salud Mental* 37 (2) : 139-44. https://doi.org/10.17711/sm.0185-3325.2014.017.

Castilla-Puentes, Ruby. 2007. « Effects of psychotropics on glycosylated hemoglobin (HbA1c) in a cohort of bipolar patients. » *Bipolar disorders* 9 (7) : 772-78. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00534.x.

Cesbron, A., E. Saussereau, L. Mahieu, I. Couland, T. Enault, M. Guerbet, et J.-P. Goullé. 2013. « Blood metal profile in healthy volunteers: 10 years later ». *Annales de Toxicologie Analytique* 25 (3) : 89-97. https://doi.org/10.1051/ata/2013041.

Cesbron, A., E. Saussereau, L. Mahieu, I. Couland, M. Guerbet, et J.-P. Goullé. 2013. « Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers ». *Journal of Analytical Toxicology* 37 (7) : 401-5. https://doi.org/10.1093/jat/bkt046.

Chai, Zili, Guanghui Zhang, Xi Ling, Tingting Dong, Jingrong Wang, Yanqi Zhang, Peng Zou, et al. 2022. « Low-level and combined exposure to environmental metal elements affects male reproductive outcomes: Prospective MARHCS study in population of college students in Chongqing, China. » *The Science of the total environment* 828 (juillet) : 154395. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154395.

Chen, Pao-Huan, Yu-Hsun Kao, Chi-Kang Chang, Yen-Kuang Lin, Yuan-Feng Lin, et Yi-Jen Chen. 2020. « Clinical Risk Factors for Therapeutic Lithium-Associated Electrocardiographic Changes in Patients With Bipolar Disorder. » *Journal of clinical psychopharmacology* 40 (1) : 46-53. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001164.

Chen, Pao-Huan, Shang-Ying Tsai, Chun-Hung Pan, Chi-Kang Chang, Sheng-Shiang Su, Chiao-Chicy Chen, et Chian-Jue Kuo. 2019. « Mood stabilisers and risk of stroke in bipolar disorder. » *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 215 (1) : 409-14. https://doi.org/10.1192/bjp.2018.203.

Chen, X., Y. Wang, S. Li, Y. Jiang, Y. Cao, et X. Ma. 2022. « Selective recycling of valuable metals from waste LiCoO2 cathode material of spent lithium-ion batteries through low-temperature thermochemistry ». *Chemical Engineering Journal* 434. https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.134542.

Chen, X., L. Wei, H. Huang, R. Zhang, L. Su, M. Rahman, M. Mostofa, et al. 2021. « Assessment of individual and mixture effects of element exposure measured in umbilical cord blood on birth weight in Bangladesh ». *Environmental Research Communications* 3 (10). https://doi.org/10.1088/2515-7620/ac23a8.

Chen, Xiaohua, Wei Wen, Gin S. Malhi, Belinda Ivanovski, et Perminder S. Sachdev. 2007. « Regional Gray Matter Changes in Bipolar Disorder: A Voxel-Based Morphometric Study ». *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 41 (4) : 327-36. https://doi.org/10.1080/00048670701213229.

Cheng, Chin, Peter Zandi, Elizabeth Stuart, Ching-Heng Lin, Pei-Yu Su, G. Caleb Alexander, et Tsuo-Hung Lan. 2017. « Association Between Lithium Use and Risk of Alzheimer's Disease. » *The Journal of clinical psychiatry* 78 (2) : e139-45. https://doi.org/10.4088/JCP.15m10304.

Cho, Y., D. Lee, J.H. Baek, et K.S. Hong. 2022. « Estimated glomerular filtration rate in Korean patients exposed to long-term lithium maintenance therapy ». *International Journal of Bipolar Disorders* 10 (1). https://doi.org/10.1186/s40345-022-00249-5.

Choong, Eva, Guido Bondolfi, Manuela Etter, Françoise Jermann, Jean-Michel Aubry, Javier Bartolomei, Mehdi Gholam-Rezaee, et Chin B. Eap. 2012. « Psychotropic drug-induced weight gain and other metabolic complications in a Swiss psychiatric population. » *Journal of psychiatric research* 46 (4) : 540-48. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.01.014.

Christensen, D.M., G.H. Mohr, L.V. Kessing, K.H. Kragholm, C. Polcwiartek, K.B. Søndergaard, M. Wissenberg, et al. 2021. « Association of lithium use with rate of out-of-hospital cardiac arrest in patients with bipolar disorder ». *Journal of Affective Disorders Reports* 5. https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100164.

Chu, Che-Sheng, Ching-Heng Lin, Tsuo-Hung Lan, et Po-Han Chou. 2018. « Associations between use of mood stabilizers and risk of cataract: A population-based nested case-control study. » *Journal of affective disorders* 227 (février) : 79-81. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.017.

Clarke, W. B., M. Koekebakker, R. D. Barr, R. G. Downing, et R. F. Fleming. 1987. « Analysis of ultratrace lithium and boron by neutron activation and mass-spectrometric measurement of 3He and 4He. » *International journal of radiation applications and instrumentation. Part A, Applied radiation and isotopes* 38 (9) : 735-43. https://doi.org/10.1016/0883-2889(87)90255-3.

Clarke, W. B., C. E. Webber, M. Koekebakker, et R. D. Barr. 1987. « Lithium and boron in human blood. » *The Journal of laboratory and clinical medicine* 109 (2) : 155-58.

Clos, Stefan, Petra Rauchhaus, Alison Severn, Lynda Cochrane, et Peter T. Donnan. 2015. « Long-term effect of lithium maintenance therapy on estimated glomerular filtration rate in patients with affective disorders: a population-based cohort study. » *The lancet. Psychiatry* 2 (12) : 1075-83. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00316-8.

Close, Helen, Joe Reilly, James M. Mason, Mukesh Kripalani, Douglas Wilson, John Main, et A. Pali S. Hungin. 2014. « Renal failure in lithium-treated bipolar disorder: a retrospective cohort study. » *PloS one* 9 (3) : e90169. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090169.

Cohen, Jacqueline M., Krista F. Huybrechts, Elisabetta Patorno, Rishi J. Desai, Helen Mogun, Brian T. Bateman, et Sonia Hernández-Díaz. 2019. « Anticonvulsant Mood Stabilizer and Lithium Use and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. » *The Journal of clinical psychiatry* 80 (4) : 18m12572. https://doi.org/10.4088/JCP.18m12572.

Cornelis, R., B. Heinzow, R. F. Herber, J. M. Christensen, O. M. Poulsen, E. Sabbioni, D. M. Templeton, Y. Thomassen, M. Vahter, et O. Vesterberg. 1996. « Sample collection guidelines for trace elements in blood and urine. IUPAC Commission of Toxicology. » *Journal of trace*

elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS) 10 (2) : 103-27. https://doi.org/10.1016/s0946-672x(96)80018-6.

Couffignal, C., J. Bertrand, S. Sportiche, M. Jarroir, S. El Balkhi, N. Djebrani-Oussedik, J. Poupon, X. Declèves, F. Mentré, et F. Bellivier. 2019. « Population pharmacokinetic modeling of sustained release lithium in the serum, erythrocytes and urine of patients with bipolar disorder ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 75 (4) : 519-28. https://doi.org/10.1007/s00228-018-2605-3.

Coyac, M., L. Jalabert, X. Declèves, B. Etain, et F. Bellivier. 2024. « Relevance of red blood cell Lithium concentration in the management of Lithium-treated bipolar and unipolar disorders: a systematic narrative review ». *International Journal of Bipolar Disorders* 12 (1). https://doi.org/10.1186/s40345-024-00356-5.

Dafflon, M., L.A. Décosterd, J. Biollaz, M. Preisig, H. Dufour, et T. Buclin. 1999. « Trace lithium in mood disorders ». *Journal of Affective Disorders* 54 (1-2) : 199-203. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00162-1.

Dashti-Khavidaki, S., H. Khalili, S.A. Ahmadi-Abhari, P. Ghaeli, M. Eslami, H. Farsam, et A.-R. Dehpour. 2006. « Is there any relationship between lithium-induced QT prolongation and plasma or erythrocyte concentration of lithium? » *Daru* 14 (3) : 136-40.

Davis, K., et G.P. Demopoulos. 2023. « Hydrometallurgical recycling technologies for NMC Li-ion battery cathodes: current industrial practice and new R&D trends ». *RSC Sustainability* 1 (8) : 1932-51. https://doi.org/10.1039/d3su00142c.

De La Torre, Rafael, Eva Krompotic, et Leslie Kowlessard. 1976. « The in vivo and in vitro effects of lithium on human chromosomes and cell replication ». *Teratology* 13 (2) : 131-38. https://doi.org/10.1002/tera.1420130203.

De Palma, Giuseppe, Simona Catalani, Anna Franco, Maurizio Brighenti, et Pietro Apostoli. 2012. « Lack of correlation between metallic elements analyzed in hair by ICP-MS and autism. » *Journal of autism and developmental disorders* 42 (3) : 342-53. https://doi.org/10.1007/s10803-011-1245-6.

Deligiannidis, K.M., N. Byatt, et M.P. Freeman. 2014. « Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: A review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 34 (2) : 244-55. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000087.

Deng, L., L. Feng, J. Li, Y. Huang, P. Ou, L. Shi, H. Chen, et al. 2025. « Effects of trace element dysregulation on brain structure and function in spinocerebellar Ataxia type 3 ». *Neurobiology of Disease* 207. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.106816.

DFG. 1990. « Lithium Hydride _ Classification/MAK value ».

———. 2014. « Lithium und seine anorganischen Verbindungen ». MAK-Wert.

Diav-Citrin, Orna, Svetlana Shechtman, Esther Tahover, Victoriya Finkel-Pekarsky, Judy Arnon, Debra Kennedy, Aida Erebara, Adrienne Einarson, et Asher Ornoy. 2014. « Pregnancy Outcome Following In Utero Exposure to Lithium: A Prospective, Comparative, Observational Study ». *American Journal of Psychiatry* 171 (7) : 785-94. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.12111402.

Dineen, R., D. Bogdanet, D. Thompson, C. J. Thompson, L. A. Behan, A. P. McKay, G. Boran, et al. 2017. « Endocrinopathies and renal outcomes in lithium therapy: impact of lithium toxicity. » *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 110 (12) : 821-27. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx171.

Ding, Xiao, Meng Jiang, Haiyan Jing, Wei Sheng, Xingwen Wang, Junqing Han, et Luhua Wang. 2015. « Analysis of serum levels of 15 trace elements in breast cancer patients in Shandong, China. » *Environmental science and pollution research international* 22 (10) : 7930-35. https://doi.org/10.1007/s11356-014-3970-9.

Doornebal, J., A. Diepenbroek, M. W. M. van de Luijtgaarden, E. G. Th M. Hartong, K. P. Grootens, R. W. Kupka, U. M. H. Klumpers, P. M. T. Deen, C. A. Gaillard, et J. F. M. Wetzels. 2019. « Renal concentrating ability and glomerular filtration rate in lithium-treated patients. » *The Netherlands journal of medicine* 77 (4) : 139-49.

Duthie, Ashleigh C., Jean Hannah, G. David Batty, Ian J. Deary, John M. Starr, Daniel J. Smith, et Tom C. Russ. 2023. « Low-level lithium in drinking water and subsequent risk of dementia: Cohort study. » *International journal of geriatric psychiatry* 38 (3) : e5890. https://doi.org/10.1002/gps.5890.

ECHA. 2020. « CLH Report for lithium salts_ Proposal for Harmonised Classification and Labelling for [1] Lithium carbonate; [2] lithium chloride; [3] lithium hydroxide ». European Chemicals Agency.

ElDesoky, E.S., V. Kumar, M.S. Alorainy, M.M. Hamdi, et H. Derendorf. 2008. « Estimation of lithium clearance from routine clinical data in Egyptian bipolar patients. A population pharmacokinetic approach ». *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 46 (12) : 617-26. https://doi.org/10.5414/CPP46617.

Enderle, Janna, Urte Klink, Romina di Giuseppe, Manja Koch, Ulrike Seidel, Katharina Weber, Marc Birringer, Ilka Ratjen, Gerald Rimbach, et Wolfgang Lieb. 2020. « Plasma Lithium Levels in a General Population: A Cross-Sectional Analysis of Metabolic and Dietary Correlates. » *Nutrients* 12 (8). https://doi.org/10.3390/nu12082489.

European Medecines Agency. 2022. « ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities. 2014 update. » EMA/CHMP/ICH/353369/2013. International council for harmonisation.

Fagiolini, A., D.J. Kupfer, J. Scott, H.A. Swartz, D. Cook, D.M. Novick, et E. Frank. 2006. « Hypothyroidism in patients with bipolar I disorder treated primarily with lithium ». *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 15 (2) : 123-27. https://doi.org/10.1017/s1121189x00004322.

Figueroa, L.T., S.A. Barton, W.J. Schull, A.H. Young, Y.M. Kamiya, J.A. Hoskins, et E.B. Ilgren. 2014. « Environmental lithium exposure in the north of Chile - Tissue exposure indices ». *Epidemiology Biostatistics and Public Health* 11 (1). https://doi.org/10.2427/8847.

Fillol, C, A Oleko, J Gane, A Saoudi, et A Zeghnoun. 2021. « Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. » Saint-Maurice : Santé publique France.

Findling, Robert L., Nora K. McNamara, Mani Pavuluri, Jean A. Frazier, Moira Rynn, Russell Scheffer, Vivian Kafantaris, et al. 2019. « Lithium for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study ». *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 58 (2) : 287-296.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.07.901.

Findling, Robert L., Adelaide Robb, Nora K. McNamara, Mani N. Pavuluri, Vivian Kafantaris, Russell Scheffer, Jean A. Frazier, et al. 2015. « Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study ». *Pediatrics* 136 (5) : 885-94. https://doi.org/10.1542/peds.2015-0743.

Folkerd, E., D. R. Singer, F. P. Cappuccio, N. D. Markandu, B. Sampson, et G. A. MacGregor. 1995. « Clearance of endogenous lithium in humans: altered dietary salt intake and comparison with exogenous lithium clearance. » *The American journal of physiology* 268 (4 Pt 2) : F718-722. https://doi.org/10.1152/ajprenal.1995.268.4.F718.

Forlenza, O.V., B.S. Diniz, M. Radanovic, F.S. Santos, L.L. Talib, et W.F. Gattaz. 2011. « Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnestic mild cognitive impairment: Randomised controlled trial ». *British Journal of Psychiatry* 198 (5) : 351-56. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.080044.

Fornaro, Michele, Elena Maritan, Roberta Ferranti, Leonardo Zaninotto, Alessandro Miola, Annalisa Anastasia, Andrea Murru, et al. 2020. « Lithium Exposure During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy

Outcomes. » *The American journal of psychiatry* 177 (1) : 76-92. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030228.

Forrer, R., K. Gautschi, et H. Lutz. 2001. « Simultaneous Measurement of the Trace Elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in Human Serum and Their Reference Ranges by ICP-MS ». *Biological Trace Element Research* 80 (1) : 77-93. https://doi.org/10.1385/BTER:80:1:77.

Forsberg, L., M. Adler, I. Römer Ek, M. Ljungdahl, L. Navér, L. L. Gustafsson, G. Berglund, et al. 2018. « Maternal mood disorders and lithium exposure in utero were not associated with poor cognitive development during childhood. » *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 107 (8) : 1379-88. https://doi.org/10.1111/apa.14152.

Fransson, Filip, Ursula Werneke, Vesa Harju, Louise Öhlund, Julia de Man Lapidoth, P. Andreas Jonsson, Bernd Stegmayr, Elinor Salander Renberg, et Michael Ott. 2022. « Kidney function in patients with bipolar disorder with and without lithium treatment compared with the general population in northern Sweden: results from the LiSIE and MONICA cohorts. » *The lancet. Psychiatry* 9 (10) : 804-14. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00265-6.

Fransson, Filip, Ursula Werneke, Louise Öhlund, P. Andreas Jonsson, et Michael Ott. 2025. « Kidney function decline improves after lithium discontinuation ». *Journal of Internal Medicine*, janvier, joim.20054. https://doi.org/10.1111/joim.20054.

Frayne, Jacqueline, Thinh Nguyen, Tabitha Mok, Yvonne Hauck, et Helena Liira. 2018. « Lithium exposure during pregnancy: outcomes for women who attended a specialist antenatal clinic. » *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 39 (3) : 211-19. https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1337743.

Friedrich, Ursula, et Johannes Nielsen. 1969. « LITHIUM AND CHROMOSOME ABNORMALITIES ». *The Lancet* 294 (7617) : 435-36. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)90143-3.

Gao, Keming, Toyomi Goto, Chengmei Yuan, Brittany Brownrigg, Carla Conroy, Philip K. Chan, Mary Beth Serrano, Stephen J. Ganocy, Fang Fang, et Joseph R. Calabrese. 2018. « A Pilot Study of the Effectiveness of Lithium Versus Quetiapine Immediate Release Monotherapy in Patients With Bipolar Spectrum Disorders ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 38 (5) : 422-34. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000927.

García-Blanco, A., M.P. García-Portilla, L.D.L. Fuente-Tomás, M. Batalla, M. Sánchez-Autet, B. Arranz, G. Safont, S. Arqués, L. Livianos, et P. Sierra. 2020. « Sexual Dysfunction and Mood Stabilizers in Long-Term Stable Patients With Bipolar Disorder ». *Journal of Sexual Medicine* 17 (5) : 930-40. https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.01.032.

Garson, O.M., N.Z. Latimer, E. Chiu, et K. Dixon. 1981. « Chromosome studies of patients on long-term lithium therapy for psychiatric disorders ». *The Medical journal of Australia* 2 (1) : 37-39.

Gau, Churn-Shiouh, Ching-Jui Chang, Fang-Ju Tsai, Pei-Fong Chao, et Susan Shur-Fen Gau. 2010. « Association between mood stabilizers and hypothyroidism in patients with bipolar disorders: a nested, matched case-control study. » *Bipolar disorders* 12 (3) : 253-63. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00814.x.

Geller, Barbara. 2012. « A Randomized Controlled Trial of Risperidone, Lithium, or Divalproex Sodium for Initial Treatment of Bipolar I Disorder, Manic or Mixed Phase, in Children and Adolescents ». *Archives of General Psychiatry* 69 (5) : 515. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1508.

Genest, P., et A. Villeneuve. 1971. « LITHIUM, CHROMOSOMES, AND MITOTIC INDEX ». *The Lancet* 297 (7709) : 1132. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)91870-8.

Genyuan, Y., X. DeXuan, et J. Ruixiang. 1995. « Direct determination of lithium in erythrocytes by electrothermal atomic absorption spectrometry ». *The Analyst* 120 (6) : 1657-59. https://doi.org/10.1039/AN9952001657.

Gerhard, Tobias, D. P. Devanand, Cecilia Huang, Stephen Crystal, et Mark Olfson. 2015. « Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based cohort study. » *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 207 (1) : 46-51. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.154047.

Germaná, C., M. J. Kempton, A. Sarnicola, T. Christodoulou, M. Haldane, M. Hadjulis, P. Girardi, R. Tatarelli, et S. Frangou. 2010. « The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 122 (6) : 481-87. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01582.x.

Geromella, M.S., C.R. Ryan, J.L. Braun, M.S. Finch, L.A. Maddalena, O. Bagshaw, B.L. Hockey, et al. 2022. « Low-dose lithium supplementation promotes adipose tissue browning and sarco(endo)plasmic reticulum Ca2+ ATPase uncoupling in muscle ». *Journal of Biological Chemistry* 298 (11). https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102568.

Girardi, P., R. Brugnoli, G. Manfredi, et G. Sani. 2016. « Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations ». *Drugs in R and D* 16 (4) : 293-302. https://doi.org/10.1007/s40268-016-0139-7.

Gislason, Gisli, Olafur S. Indridason, Engilbert Sigurdsson, et Runolfur Palsson. 2024. « Risk of chronic kidney disease in individuals on lithium therapy in Iceland: a nationwide retrospective cohort study. » *The lancet. Psychiatry* 11 (12) : 1002-11. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(24)00324-9.

Godebo, Tewodros Rango, Christopher J. Paul, Marc A. Jeuland, et Redda Tekle-Haimanot. 2019. « Biomonitoring of metals and trace elements in urine of central Ethiopian populations. » *International journal of hygiene and environmental health* 222 (3) : 410-18. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.12.007.

Golic, Mihaela, Harald Aiff, Per-Ola Attman, Bernd Ramsauer, Staffan Schön, Steinn Steingrimsson, et Jan Svedlund. 2023a. « Lifetime risk of severe kidney disease in lithium-treated patients: a retrospective study. » *International journal of bipolar disorders* 11 (1) : 39. https://doi.org/10.1186/s40345-023-00319-2.

———. 2023b. « The low risk for early renal damage during lithium treatment has not changed over time. » *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 37 (3) : 318-24. https://doi.org/10.1177/02698811221123054.

Gomes-da-Costa, Susana, Wolfgang Marx, Filippo Corponi, Gerard Anmella, Andrea Murru, Maria Teresa Pons-Cabrera, Anna Giménez-Palomo, et al. 2022. « Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. » *Neuroscience and biobehavioral reviews* 134 (mars) : 104266. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.011.

Goullé, Jean-Pierre, Pascal Le Roux, Mireille Castanet, Loïc Mahieu, Stéphanie Guyet-Job, et Michel Guerbet. 2015. « Metallic Profile of Whole Blood and Plasma in a Series of 99 Healthy Children ». *Journal of Analytical Toxicology* 39 (9) : 707-13. https://doi.org/10.1093/jat/bkv088.

Goullé, JP, L Mahieu, E Saussereau, S Groenwont, M Guerbet, et C Lacroix. 2008. « Comparaison des concentrations de 34 métaux et éléments minéraux dans les ongles des mains et des pieds chez 50 sujets volontaires sains ». *Annales de Toxicologie Analytique* 20 (2) : 107-11. https://doi.org/10.1051/ata/2009009.

Goyak, Katy O., Satinder S. Sarang, A. Franzen, Susan J. Borghoff, et Jessica P. Ryman-Rasmussen. 2022. « Adverse outcome pathway (AOP): α2u-globulin nephropathy and kidney tumors in male rats ». *Critical Reviews in Toxicology* 52 (5) : 345-57. https://doi.org/10.1080/10408444.2022.2082269.

Grandjean, E.M., et J.-M. Aubry. 2009. « Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach: Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring ». *CNS Drugs* 23 (4) : 331-49. https://doi.org/10.2165/00023210-200923040-00005.

Greil, Waldemar, Mateo de Bardeci, Bruno Müller-Oerlinghausen, Nadja Nievergelt, Hans Stassen, Gregor Hasler, Andreas Erfurth, et al. 2023. « Controversies regarding lithium-associated weight gain: case-control study of real-world drug safety data. » *International journal of bipolar disorders* 11 (1) : 34. https://doi.org/10.1186/s40345-023-00313-8.

Güneş, H., C. Tanldlr, H. Doktur, G. Karaçetin, A.G. Kllçoğlu, Ö. Yalçln, M.K. Bahall, C. Mutlu, O.S. Üneri, et A. Erdoğan. 2022. « Long-Term Effects of Lithium Use on Children and Adolescents: A Retrospective Study from Turkey ». *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 32 (3) : 162-70. https://doi.org/10.1089/cap.2021.0066.

Hadrup, Niels, Jorid B. Sørli, et Anoop K. Sharma. 2022a. « Pulmonary toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity evaluation of molybdenum, lithium, and tungsten: A review. » *Toxicology* 467 (février) : 153098. https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153098.

———. 2022b. « Response to commentary on "Pulmonary toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity evaluation of molybdenum, lithium, and tungsten: A review". » *Toxicology* 480 (octobre) : 153323. https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153323.

Hajek, T., M. Bauer, C. Simhandl, J. Rybakowski, C. O'Donovan, A. Pfennig, B. König, et al. 2014. « Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response ». *Psychological Medicine* 44 (3) : 507-17. https://doi.org/10.1017/s0033291713001165.

Hajek, T, J Cullis, T Novak, M Kopecek, C Höschl, R Blagdon, C O'Donovan, et al. 2012. « Hippocampal volumes in bipolar disorders: opposing effects of illness burden and lithium treatment. » *Bipolar Disord* 14 (3) : 261-70. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.01013.x.

Halevy, S., H. Giryes, M. Friger, N. Grossman, Z. Karpas, B. Sarov, et S. Sukenik. 2001. « The role of trace elements in psoriatic patients undergoing balneotherapy with Dead Sea bath salt. » *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 3 (11) : 828-32.

Hampel, Harald, Michael Ewers, Katharina Bürger, Peter Annas, Anette Mörtberg, Anna Bogstedt, Lutz Frölich, et al. 2009. « Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. » *The Journal of clinical psychiatry* 70 (6) : 922-31.

Harada, H., et T. Kato. 2024. « Impact of single versus multiple dose lithium on renal dysfunction in bipolar patients: A retrospective cohort study ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports* 3 (2). https://doi.org/10.1002/pcn5.205.

Harari, Florencia, Matteo Bottai, Esperanza Casimiro, Brita Palm, et Marie Vahter. 2015. « Exposure to Lithium and Cesium Through Drinking Water and Thyroid Function During Pregnancy: A Prospective Cohort Study. » *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 25 (11) : 1199-1208. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0280.

Harari, Florencia, Margareta Langeén, Esperanza Casimiro, Matteo Bottai, Brita Palm, Helena Nordqvist, et Marie Vahter. 2015. « Environmental exposure to lithium during pregnancy and fetal size: a longitudinal study in the Argentinean Andes. » *Environment international* 77 (avril) : 48-54. https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.01.011.

Harten, P.N. van, H.W. Hoek, G.E. Matroos, et J. van Os. 2008. « Evidence that lithium protects against tardive dyskinesia: The Curaçao Extrapyramidal Syndromes study VI ». *European Neuropsychopharmacology* 18 (2) : 152-55. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.07.004.

HAS. 2006. « Commission de la transparence. Téralithe ». Saint-Denis La Plaine. https://www.has-sante.fr/jcms/c_400992/fr/teralithe-250-mg-comprime-secable-boite-de-100-comprimes-cip-313-763-3-teralithe-lp-400-mg-comprime-secable-a-liberation-prolongee-boite-de-60-comprimes-cip-337-273-6#ancreDocAss.

Hastie, Roxanne, Stephen Tong, Richard Hiscock, Anthea Lindquist, Linda Lindström, Anna-Karin Wikström, et Inger Sundström-Poromaa. 2021. « Maternal lithium use and the risk of adverse

pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. » *BMC medicine* 19 (1) : 291. https://doi.org/10.1186/s12916-021-02170-7.

Haworth, S, T Lawlor, K Mortelmans, W Speck, et E Zeiger. 1983. « Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals ». *Environmental mutagenesis* 5 (Suppl 1) : 1-142.

Hayes, Joseph F., Louise Marston, Kate Walters, John R. Geddes, Michael King, et David P. J. Osborn. 2016. « Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. » *PLoS medicine* 13 (8) : e1002058. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002058.

Hayes, Joseph F., David P. J. Osborn, Emma Francis, Gareth Ambler, Laurie A. Tomlinson, Magnus Boman, Ian C. K. Wong, John R. Geddes, Christina Dalman, et Glyn Lewis. 2021. « Prediction of individuals at high risk of chronic kidney disease during treatment with lithium for bipolar disorder. » *BMC medicine* 19 (1) : 99. https://doi.org/10.1186/s12916-021-01964-z.

He, Jia-Liu, Guo-Ao Li, Zhen-Yu Zhu, Ming-Jun Hu, Hua-Bing Wu, Jin-Liang Zhu, Huan-Huan Zhao, Han-Shuang Zhang, et Fen Huang. 2021. « Associations of exposure to multiple trace elements with the risk of goiter: A case-control study. » *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 288 (novembre) : 117739. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117739.

He, Jia-Liu, Hua-Bing Wu, Wen-Lei Hu, Jian-Jun Liu, Qian Zhang, Wei Xiao, Ming-Jun Hu, Ming Wu, et Fen Huang. 2022. « Exposure to multiple trace elements and thyroid cancer risk in Chinese adults: A case-control study. » *International journal of hygiene and environmental health* 246 (septembre) : 114049. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114049.

Heinonen, E., K. Tötterman, K. Bäck, I. Sarman, J. Svedenkrans, et L. Forsberg. 2022. « Lithium use during breastfeeding was safe in healthy full-term infants under strict monitoring ». *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 111 (10) : 1891-98. https://doi.org/10.1111/apa.16444.

Heitland, P., et H.D. Köster. 2021. « Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 64. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126706.

Heitland, Peter, et Helmut D. Köster. 2004. « Fast, simple and reliable routine determination of 23 elements in urine by ICP-MS ». *J. Anal. At. Spectrom.* 19 (12) : 1552-58. https://doi.org/10.1039/B410630J.

———. 2006. « Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS ». *Clinica Chimica Acta* 365 (1-2) : 310-18. https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.09.013.

Hoet, Perrine, Gladys Deumer, Alfred Bernard, Dominique Lison, et Vincent Haufroid. 2016. « Urinary trace element concentrations in environmental settings: is there a value for systematic creatinine adjustment or do we introduce a bias? » *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 26 (3) : 296-302. https://doi.org/10.1038/jes.2015.23.

Hoet, Perrine, Chantal Jacquerye, Gladys Deumer, Dominique Lison, et Vincent Haufroid. 2013. « Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. » *Clinical chemistry and laboratory medicine* 51 (4) : 839-49. https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0688.

Hofbauer, J., I. Steffan, K. Höbarth, G. Vujicic, H. Schwetz, G. Reich, et O. Zechner. 1991. « Trace elements and urinary stone formation: new aspects of the pathological mechanism of urinary stone formation. » *The Journal of urology* 145 (1) : 93-96. https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)38256-3.

Hoffman, D. J., et S. K. Niyogi. 1977. « Metal mutagens and carcinogens affect RNA synthesis rates in a distinct manner. » *Science (New York, N.Y.)* 198 (4316) : 513-14. https://doi.org/10.1126/science.910143.

Hoffman, RS, MA Howland, NA Lewin, LS Nelson, et LR Goldfrank. 2015. « Lithium ». Dans *Goldfrank's Toxicologic emergnecies*. , 10e éd., 983-992. McGraw Hill. New York.

Højlund, Mikkel, Jane Sterndorff Winkel, Mads Nybo, Jesper Hallas, Daniel Pilsgaard Henriksen, et Per Damkier. 2022. « Lithium and the risk of chronic kidney disease: A population-based case-control study. » *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 131 (2) : 129-37. https://doi.org/10.1111/bcpt.13758.

Horton, Scott, Amalie Tuerk, Daniel Cook, Jiadi Cook, et Prasad Dhurjati. 2012. « Maximum Recommended Dosage of Lithium for Pregnant Women Based on a PBPK Model for Lithium Absorption ». *Advances in Bioinformatics* 2012 (mai) : 1-9. https://doi.org/10.1155/2012/352729.

Huang, Rong-Gui, Kai-Di Li, Hong Wu, Yi-Yu Wang, Ya Xu, Xue Jin, Yu-Jie Du, et al. 2024. « The correlation between single and mixed trace elements exposure in systemic lupus erythematosus: A case-control study. » *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 86 (septembre) : 127524. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2024.127524.

Huang, R.-Y., K.-P. Hsieh, W.-W. Huang, et Y.-H. Yang. 2016. « Use of lithium and cancer risk in patients with bipolar disorder: Population-based cohort study ». *British Journal of Psychiatry* 209 (5) : 393-99. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116181362.

Iannilli, V., G. D'Onofrio, D. Marzi, L. Passatore, F. Pietrini, L. Massimi, et M. Zacchini. 2024. « Lithium Toxicity in Lepidium sativum L. Seedlings: Exploring Li Accumulation's Impact on Germination, Root Growth, and DNA Integrity ». *Environments - MDPI* 11 (5). https://doi.org/10.3390/environments11050093.

Ilyas, A, et MA Shah. 2017. « Statistical evaluation of essential/toxic metal levels in the blood of valvular heart disease patients in comparison with controls ». *Journal of Environmental Science and Health* 52 (6) : 571-79. https://doi.org/10.1080/10934529.2017.1284438.

Imaz, Maria Luisa, Mercè Torra, Klaus Langohr, Gemma Arca, Dolors Soy, Ana Sandra Hernández, Lluïsa García-Esteve, Eduard Vieta, et Rocio Martin-Santos. 2024. « Peripartum lithium management: Early maternal and neonatal outcomes. » *Journal of affective disorders* 366 (décembre) : 326-34. https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.140.

INRS. 2021. « Fiche toxicologique n°183 _ Lithium et composés ». https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_183.

Ivleva, Elena I., Anup S. Bidesi, Matcheri S. Keshavan, Godfrey D. Pearlson, Shashwath A. Meda, Darko Dodig, Amanda F. Moates, et al. 2013. « Gray Matter Volume as an Intermediate Phenotype for Psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) ». *American Journal of Psychiatry* 170 (11) : 1285-96. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010126.

Iwagami, Masao, Kathryn E. Mansfield, Joseph F. Hayes, Kate Walters, David Pj Osborn, Liam Smeeth, Dorothea Nitsch, et Laurie A. Tomlinson. 2018. « Severe mental illness and chronic kidney disease: a cross-sectional study in the United Kingdom. » *Clinical epidemiology* 10 : 421-29. https://doi.org/10.2147/CLEP.S154841.

Jakienė, V., N. Raškauskienė, A. Podlipskytė, E. Zauka, G. Mačys, V. Adomaitienė, R. Naginienė, D. Baranauskienė, J. Burkauskas, et V. Steiblienė. 2025. « Trace lithium concentrations in mental disorders and suicidal behavior: A cross-sectional study ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 88. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127621.

Janowsky, D.S., J. Buneviciute, Q. Hu, et J.M. Davis. 2011. « Lithium-induced renal insufficiency: A longitudinal study of creatinine increases in intellectually disabled adults ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31 (6) : 769-73. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823607db.

Jarvik, Lissy F. 1971. « Chromosome Examinations in Patients on Lithium Carbonate ». *Archives of General Psychiatry* 24 (2) : 166. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750080070011.

Jin, ZB, Z Wu, YF Cui, XP Liu, HB Liang, JY You, et CY Wang. 2022. « Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen of Lithium in Chinese Patients With Bipolar Disorder. » *Front Pharmacol* 13 : 913935. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.913935.

Johansson, Anne, Per Camner, Tore Curstedt, Connie Jarstrand, Bengt Robertson, et Teresa Urban. 1988. « Rabbit lung after inhalation of lithium chloride ». *Journal of Applied Toxicology* 8 (5) : 373-75. https://doi.org/10.1002/jat.2550080507.

Joseph, Boney, Nicolas A. Nunez, Vanessa Pazdernik, Rakesh Kumar, Mehak Pahwa, Mete Ercis, Aysegul Ozerdem, et al. 2023. « Long-Term Lithium Therapy and Thyroid Disorders in Bipolar Disorder: A Historical Cohort Study. » *Brain sciences* 13 (1). https://doi.org/10.3390/brainsci13010133.

Kakhki, Samaneh, Mehrnoush Goodarzi, Ali Abbaszade-Cheragheali, Mojgan Rajabi, Amir Hossein Masoumipour, Seyed Reza Khatibi, et Farimah Beheshti. 2023. « Folic acid supplementation improved cognitive deficits associated with lithium administration during pregnancy in rat offspring. » *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 83 (7) : 615-30. https://doi.org/10.1002/jdn.10289.

Kanematsu, Nobutake, Masako Hara, et Tsuneo Kada. 1980. « Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds ». *Mutation Research/Genetic Toxicology* 77 (2) : 109-16. https://doi.org/10.1016/0165-1218(80)90127-5.

Karakis, Isabella, Daniella Landau, Roni Gat, Nofar Shemesh, Ofir Tirosh, Maayan Yitshak-Sade, Batia Sarov, et Lena Novack. 2021. « Maternal metal concentration during gestation and pediatric morbidity in children: an exploratory analysis. » *Environmental health and preventive medicine* 26 (1) : 40. https://doi.org/10.1186/s12199-021-00963-z.

Kavanagh, Laurence, Jerome Keohane, Guiomar Garcia Cabellos, Andrew Lloyd, et John Cleary. 2018. « Global Lithium Sources—Industrial Use and Future in the Electric Vehicle Industry: A Review ». *Resources* 7 (3) : 57. https://doi.org/10.3390/resources7030057.

Keck, Paul E. Jr, et Susan L. McElroy. 2002. « Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. » *The Journal of clinical psychiatry* 63 Suppl 4 : 3-11.

Keck, P.E., P.J. Orsulak, A.J. Cutler, R. Sanchez, A. Torbeyns, R.N. Marcus, R.D. McQuade, et W.H. Carson. 2009. « Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study ». *Journal of Affective Disorders* 112 (1-3) : 36-49. https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.05.014.

Kessing, Lars Vedel, Thomas Alexander Gerds, Bo Feldt-Rasmussen, Per Kragh Andersen, et Rasmus W. Licht. 2015. « Use of Lithium and Anticonvulsants and the Rate of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Population-Based Study. » *JAMA psychiatry* 72 (12) : 1182-91. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1834.

Kessing, Lars Vedel, Thomas Alexander Gerds, Nikoline Nygård Knudsen, Lisbeth Flindt Jørgensen, Søren Munch Kristiansen, Denitza Voutchkova, Vibeke Ernstsen, et al. 2017. « Association of Lithium in Drinking Water With the Incidence of Dementia. » *JAMA psychiatry* 74 (10) : 1005-10. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2362.

Kessing, Lars Vedel, Lars Søndergård, Julie Lyng Forman, et Per Kragh Andersen. 2008. « Lithium treatment and risk of dementia. » *Archives of general psychiatry* 65 (11) : 1331-35. https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1331.

Kessing, L.V., T.A. Gerds, B. Feldt-Rasmussen, P.K. Andersen, et R.W. Licht. 2015. « Lithium and renal and upper urinary tract tumors - results from a nationwide population-based study ». *Bipolar Disorders* 17 (8) : 805-13. https://doi.org/10.1111/bdi.12344.

Khalaf, S.D., et W.S. Sadeq. 2020. « Effect of lithium carbonate on chromosomal aberrations and micronuclei in white mice ». *Biochemical and Cellular Archives* 20 : 4237-41.

Kielczykowska, M., J. Kocot, R. Zelazowska, A. Lewandowska, et I. Musik. 2015. « The study of possible application of sodium selenite as an adjuvant in lithium treatment: An effect on oxidative processes in heart of rats ». *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 19 (20) : 3947-54.

Kiełczykowska, Małgorzata, Ewelina Kopciał, Joanna Kocot, Jacek Kurzepa, Zbigniew Marzec, et Irena Musik. 2018. « Lithium disturbs homeostasis of essential microelements in erythrocytes of rats: Selenium as a protective agent? » *Pharmacological reports : PR* 70 (6) : 1168-72. https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.05.003.

Kiełczykowska, Małgorzata, Irena Musik, Jacek Kurzepa, Renata Żelazowska, Anna Lewandowska, Marek Paździor, et Joanna Kocot. 2017. « The Influence of Lithium and/or Selenium Treatment on Homeostasis of Chosen Bioelements in Rats. » *Biological trace element research* 178 (1) : 79-85. https://doi.org/10.1007/s12011-016-0906-x.

Kiełczykowska, Małgorzata, Irena Musik, Renata Żelazowska, Anna Lewandowska, Jacek Kurzepa, et Joanna Kocot. 2016. « Homeostasis of chosen bioelements in organs of rats receiving lithium and/or selenium. » *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* 29 (5) : 873-79. https://doi.org/10.1007/s10534-016-9958-9.

Kim, Gheun-Ho, Nak Won Choi, Ju-Young Jung, Ji-Hyun Song, Chang Hwa Lee, Chong Myung Kang, et Mark A. Knepper. 2008. « Treating lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus with a COX-2 inhibitor improves polyuria via upregulation of AQP2 and NKCC2. » *American journal of physiology. Renal physiology* 294 (4) : F702-709. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00366.2007.

King, M.-T., H. Beikirch, K. Eckhardt, E. Gocke, et D. Wild. 1979. « Mutagenicity studies with X-ray-contrast media, analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, Drosophila and mammalian test systems ». *Mutation Research/Genetic Toxicology* 66 (1) : 33-43. https://doi.org/10.1016/0165-1218(79)90005-3.

Kohari, T., M. Azhar, F. Azhar, et U. Faruqui. 2021a. « Lithium Induced Male Reproductive Organ Injury in Albino Rats ». *Medical Forum Monthly* 32 (12) : 107-9.

———. 2021b. « To Elucidate the Decrement of Testicular Weights After Oral Doses of Lithium Carbonate in Albino Rats ». *Medical Forum Monthly* 32 (11) : 60-62.

Kohari, T., et K. Sayeed. 2016. « A comparative analysis of Lithium induced cerebellar cortical toxicity in albino rats ». *Medical Forum Monthly* 27 (3) : 17-20.

Köhler-Forsberg, Ole, Christopher Rohde, Andrew A. Nierenberg, et Søren Dinesen Østergaard. 2022. « Association of Lithium Treatment With the Risk of Osteoporosis in Patients With Bipolar Disorder. » *JAMA psychiatry* 79 (5) : 454-63. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0337.

Krachler, M., E. Rossipal, et D. Micetic-Turk. 1999a. « Concentrations of trace elements in arterial and venous umbilical cord sera ». *Trace Elements and Electrocytes* 16 (1) : 46-52.

———. 1999b. « Concentrations of trace elements in sera of newborns, young infants, and adults. » *Biological trace element research* 68 (2) : 121-35. https://doi.org/10.1007/BF02784401.

———. 1999c. « Trace element transfer from the mother to the newborn - Investigations on triplets of colostrum, maternal and umbilical cord sera ». *European Journal of Clinical Nutrition* 53 (6) : 486-94. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600781.

Kraszewska, A., M. Chlopocka-Wozniak, M. Abramowicz, J. Sowinski, et J.K. Rybakowski. 2015. « A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10-44 years ». *Bipolar Disorders* 17 (4) : 375-80. https://doi.org/10.1111/bdi.12275.

Kszos, L.A., et A.J. Stewart. 2003. « Review of Lithium in the Aquatic Environment: Distribution in the United States, Toxicity and Case Example of Groundwater Contamination ». *Ecotoxicology* 12 (5) : 439-47. https://doi.org/10.1023/A:1026112507664.

Kuloğlu, Selin Sipahi, Emine Yalçin, Kültiğin Çavuşoğlu, et Ali Acar. 2022. « Dose-dependent toxicity profile and genotoxicity mechanism of lithium carbonate. » *Scientific reports* 12 (1) : 13504. https://doi.org/10.1038/s41598-022-17838-0.

Kuman Tunçel, Ö., F. Akdeniz, S. Süreyya Özbek, G. Kavukçu, et G. Ünal Kocabaş. 2019. « The effects of lithium on calcium and parathormone levels: A cross-sectional study with healthy controls ». *Turk Psikiyatri Dergisi* 30 (3). https://doi.org/10.5080/u23677.

Kuman Tunçel, Özlem, Fisun Akdeniz, Süha Süreyya Özbek, Gülgün Kavukçu, et Gökçen Ünal Kocabaş. 2017. « Thyroid Function and Ultrasonography Abnormalities in Lithium-Treated Bipolar Patients: A Cross-sectional Study with Healthy Controls. » *Noro psikiyatri arsivi* 54 (2) : 108-15. https://doi.org/10.5152/npa.2017.12457.

Labat, L. 2010. « La préparation des matrices biologiques pour l'analyse des métaux ». *Annales de Toxicologie Analytique* 22 (2) : 81-88. https://doi.org/10.1051/ata/2010011.

LactMed®. 2006. « Lithium. » Dans *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. . Bethesda (MD) : National Institute of Child Health and Human Development. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501153/.

Lagerkvist, B.J, et B Lindell. 2002. « 131. Lithium and lithium compounds The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. » Nordic Expert Group Arbete och Hälsa. http://hdl.handle.net/2077/4277.

Lambert, Christophe G., Aurélien J. Mazurie, Nicolas R. Lauve, Nathaniel G. Hurwitz, S. Stanley Young, Robert L. Obenchain, Nicolas W. Hengartner, Douglas J. Perkins, Mauricio Tohen, et Berit Kerner. 2016. « Hypothyroidism risk compared among nine common bipolar disorder therapies in a large US cohort. » *Bipolar disorders* 18 (3) : 247-60. https://doi.org/10.1111/bdi.12391.

Lan, Chen-Chia, Chia-Chien Liu, Ching-Heng Lin, Tzuo-Yun Lan, Melvin G. McInnis, Chin-Hong Chan, et Tsuo-Hung Lan. 2015. « A reduced risk of stroke with lithium exposure in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. » *Bipolar disorders* 17 (7) : 705-14. https://doi.org/10.1111/bdi.12336.

Landén, M., H. Larsson, P. Lichtenstein, J. Westin, et J. Song. 2021. « Respiratory infections during lithium and valproate medication: a within-individual prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder ». *International Journal of Bipolar Disorders* 9 (1). https://doi.org/10.1186/s40345-020-00208-y.

Landersdorfer, B, RL Findling, JA Frazier, V Kafantaris, et CM Kirkpatrick. 2017. « Lithium in Paediatric Patients with Bipolar Disorder: Implications for Selection of Dosage Regimens via Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics. » *Clin Pharmacokinet* 56 (1) : 77-90. https://doi.org/10.1007/s40262-016-0430-3.

Leal, V.M., J.S. Ribeiro, E.L.D. Coelho, et M.B.J.G. Freitas. 2023. « Recycling of spent lithium-ion batteries as a sustainable solution to obtain raw materials for different applications ». *Journal of Energy Chemistry* 79 : 118-34. https://doi.org/10.1016/j.jechem.2022.08.005.

Lei, P., S. Ayton, A. T. Appukuttan, S. Moon, J. A. Duce, I. Volitakis, R. Cherny, et al. 2017. « Lithium suppression of tau induces brain iron accumulation and neurodegeneration. » *Molecular psychiatry* 22 (3) : 396-406. https://doi.org/10.1038/mp.2016.96.

Lereclus, A, J Welzel, R Belzeaux, T Korchia, F Dayan, O Blin, S Benito, et R Guilhaumou. 2024. « Towards precision dosing in psychiatry: Population pharmacokinetics meta-modelling of clozapine and lithium. » *J Psychopharmacol* 38 (12) : 1054-62. https://doi.org/10.1177/02698811241275630.

Lieber, Ingrid, Michael Ott, Louise Öhlund, Robert Lundqvist, Mats Eliasson, Mikael Sandlund, et Ursula Werneke. 2020. « Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. » *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 34 (3) : 293-303. https://doi.org/10.1177/0269881119882858.

———. 2021. « Patterns of Thyroid Hormone Prescription in Patients with Bipolar or Schizoaffective Disorder: Findings from the LiSIE Retrospective Cohort Study. » *Journal of clinical medicine* 10 (21). https://doi.org/10.3390/jcm10215062.

Liew, Zeyan, Qi Meng, Qi Yan, Jörg Schullehner, Birgitte Hansen, Søren Munch Kristiansen, Denitza D. Voutchkova, et al. 2023. « Association Between Estimated Geocoded Residential Maternal Exposure to Lithium in Drinking Water and Risk for Autism Spectrum Disorder in Offspring in Denmark. » *JAMA pediatrics* 177 (6) : 617-24. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.0346.

Liu, X, GH Zhang, G Zhang, H Yang, X Ling, J Xi, W Wu, et al. 2024. « Trajectory model to analyze the effect of multi-metal exposures on sperm parameters and sex hormones of the MARHCS cohort in China. » *Environ Res* 1 (262(Pt 1)) : 119789. https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.119789.

López-Jaramillo, C., C. Vargas, A.M. Díaz-Zuluaga, J.D. Palacio, G. Castrillón, C. Bearden, et E. Vieta. 2017. « Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated bipolar I disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects ». *Bipolar Disorders* 19 (1) : 41-49. https://doi.org/10.1111/bdi.12467.

Luan, Fang, Yuan Chen, Yanqiu Xu, Xuerui Jiang, Bin Liu, et Yong Wang. 2022. « Associations between whole blood trace elements concentrations and HbA1c levels in patients with type 2 diabetes. » *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* 35 (5) : 1011-22. https://doi.org/10.1007/s10534-022-00419-z.

Lugt, N. Margreth van der, Josephine S. van de Maat, Inge L. van Kamp, Elise A. M. Knoppert-van der Klein, Jacqueline G. F. M. Hovens, et Frans J. Walther. 2012. « Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. » *Early human development* 88 (6) : 375-78. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.09.013.

Luo, H., L. Chevillard, F. Bellivier, B. Mégarbane, B. Etain, S. Cisternino, et X. Declèves. 2021. « The role of brain barriers in the neurokinetics and pharmacodynamics of lithium ». *Pharmacological Research* 166. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105480.

Malhi, Gin S., Erica Bell, Tim Outhred, et Michael Berk. 2020. « Lithium therapy and its interactions. » *Australian prescriber* 43 (3) : 91-93. https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.024.

Maripuu, Martin, Mikael Wikgren, Pontus Karling, Rolf Adolfsson, et Karl-Fredrik Norrback. 2017. « Hyper- and hypocortisolism in bipolar disorder - A beneficial influence of lithium on the HPA-axis? » *Journal of affective disorders* 213 (avril) : 161-67. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.026.

Marras, Connie, Nathan Herrmann, Hadas D. Fischer, Kinwah Fung, Andrea Gruneir, Paula A. Rochon, Soham Rej, Simone Vigod, Dallas Seitz, et Kenneth I. Shulman. 2016. « Lithium Use in Older Adults is Associated with Increased Prescribing of Parkinson Medications. » *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 24 (4) : 301-9. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.11.004.

Martinsson, L., J. Westman, J. Hällgren, U. Ösby, et L. Backlund. 2016. « Lithium treatment and cancer incidence in bipolar disorder ». *Bipolar Disorders* 18 (1) : 33-40. https://doi.org/10.1111/bdi.12361.

Matsunaga, Shinji, Taro Kishi, Peter Annas, Hans Basun, Harald Hampel, et Nakao Iwata. 2015. « Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 48 (2) : 403-10. https://doi.org/10.3233/JAD-150437.

McCann, S.M., J. Daly, et C.B. Kelly. 2008. « The impact of long-term lithium treatment on renal function in an outpatient population ». *Ulster Medical Journal* 77 (2) : 102-5.

McIntyre, Roger S., Susan L. McElroy, James M. Eudicone, Robert A. Forbes, Berit X. Carlson, et Ross A. Baker. 2011. « A 52-week, double-blind evaluation of the metabolic effects of aripiprazole and lithium in bipolar I disorder. » *The primary care companion for CNS disorders* 13 (6). https://doi.org/10.4088/PCC.11m01182.

McKnight, Rebecca F, Marc Adida, Katie Budge, Sarah Stockton, Guy M Goodwin, et John R Geddes. 2012. « Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis ». *The Lancet* 379 (9817) : 721-28. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61516-X.

Meehan, A.D., M.B. Humble, P. Yazarloo, J. Järhult, et G. Wallin. 2015. « The prevalence of lithium-associated hyperparathyroidism in a large Swedish population attending psychiatric outpatient units ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 35 (3) : 279-85. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000303.

Meehan, Adrian D., Ruzan Udumyan, Mathias Kardell, Mikael Landén, Johannes Järhult, et Göran Wallin. 2018. « Lithium-Associated Hypercalcemia: Pathophysiology, Prevalence, Management. » *World journal of surgery* 42 (2) : 415-24. https://doi.org/10.1007/s00268-017-4328-5.

Melick, Els J. M. van, Arend E. Meinders, Tonko O. Hoffman, et Toine C. G. Egberts. 2008. « Renal effects of long-term lithium therapy in the elderly: a cross-sectional study. » *International journal of geriatric psychiatry* 23 (7) : 685-92. https://doi.org/10.1002/gps.1961.

Methaneethorn, J. 2018. « Population Pharmacokinetic Analyses of Lithium: A Systematic Review ». *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 43 (1) : 25-34. https://doi.org/10.1007/s13318-017-0421-2.

Methaneethorn, J., et S. Sringam. 2019. « Factors influencing lithium pharmacokinetics in patients with acute mania: A population pharmacokinetic analysis ». *Human Psychopharmacology* 34 (3). https://doi.org/10.1002/hup.2697.

Minay, Jo, Raymond Paul, Deirdre McGarvey, Gerard Savage, Mike Stevenson, Damian Fogarty, Ciaran Mulholland, et Christopher Kelly. 2013. « Lithium usage and renal function testing in a large UK community population; a case-control study. » *General hospital psychiatry* 35 (6) : 631-35. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.10.016.

Mohammed, D.A.E., R.R. Ahmed, et R.G. Ahmed. 2021. « Maternal LiCl exposure disrupts thyroid–cerebral axis in neonatal albino rats ». *International Journal of Developmental Neuroscience* 81 (8) : 741-58. https://doi.org/10.1002/jdn.10151.

Molenaar, Nina M., Eline M. P. Poels, Thalia Robakis, Richard Wesseloo, et Veerle Bergink. 2021. « Management of lithium dosing around delivery: An observational study. » *Bipolar disorders* 23 (1) : 49-54. https://doi.org/10.1111/bdi.12955.

Montelius, J. 2003. « Consensus Report for Lithium and Lithium Compounds ». NR 2003:16. Arbete och Hälsa. Arbetsmiljöinstitutet Solna, Sweden. : Swedish Occupational Standards XXIV. www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2003_16.pdf.

Moretti, M.E., G. Koren, Z. Verjee, et S. Ito. 2003. « Monitoring lithium in breast milk: An individualized approach for breast-feeding mothers ». *Therapeutic Drug Monitoring* 25 (3) : 364-66. https://doi.org/10.1097/00007691-200306000-00017.

Mrozik, W., M.A. Rajaeifar, O. Heidrich, et P. Christensen. 2021. « Environmental impacts, pollution sources and pathways of spent lithium-ion batteries ». *Energy and Environmental Science* 14 (12) : 6099-6121. https://doi.org/10.1039/d1ee00691f.

Munk-Olsen, Trine, Xiaoqin Liu, Alexander Viktorin, Hilary K. Brown, Arianna Di Florio, Brian M. D'Onofrio, Tara Gomes, et al. 2018. « Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. » *The lancet. Psychiatry* 5 (8) : 644-52. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30180-9.

Murphy, N., L. Redahan, et J. Lally. 2023. « Management of lithium intoxication ». *BJPsych Advances* 29 (2) : 82-91. https://doi.org/10.1192/bja.2022.7.

Musik, I., J. Kocot, A. Lewandowska, R. Zelazowska, et M. Kiełczykowska. 2015. « The investigation of the possible protective influence of selenium on antioxidant barrier in heart of rats exposed to lithium ». *Life Sciences* 132 : 1-5. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.03.025.

Nascimento, H., M.J. Malaquias, C.M. Pinto, J. Sá Silva, D. Rochate, C. Fraga, J.E. Alves, et al. 2023. « Trace Element Imbalances in Acquired Hepatocerebral Degeneration and Changes after Liver Transplant ». *Biology* 12 (6). https://doi.org/10.3390/biology12060804.

Ng, Vanessa W. S., Miriam T. Y. Leung, Wallis C. Y. Lau, Esther W. Chan, Joseph F. Hayes, David P. J. Osborn, Ching-Lung Cheung, Ian C. K. Wong, et Kenneth K. C. Man. 2024. « Lithium

and the risk of fractures in patients with bipolar disorder: A population-based cohort study. » *Psychiatry research* 339 (septembre) : 116075. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116075.

Nishioka, H. 1975. « Mutagenic activities of metal compounds in bacteria ». *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 31 (3) : 185-89. https://doi.org/10.1016/0165-1161(75)90088-6.

Niufan, Gu, Mauricio Tohen, Ang Qiuqing, Yang Fude, Elizabeth Pope, Heather McElroy, Li Ming, et al. 2008. « Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: A double-blind, randomized, controlled trial ». *Journal of Affective Disorders* 105 (1-3) : 101-8. https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.04.020.

Noord, Charlotte van, Sabine M. J. M. Straus, Miriam C. J. M. Sturkenboom, Albert Hofman, Albert-Jan L. H. J. Aarnoudse, Vincenzo Bagnardi, Jan A. Kors, Christopher Newton-Cheh, Jacqueline C. M. Witteman, et Bruno H. C. Stricker. 2009. « Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. » *Journal of clinical psychopharmacology* 29 (1) : 9-15. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318191c6a8.

Nunes, M.A., T.A. Viel, et H.S. Buck. 2013. « Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease ». *Current Alzheimer Research* 10 (1) : 104-7. https://doi.org/10.2174/1567205011310010014.

Nunzio, Aldo Di, Antonella Giarra, Maria Toscanesi, Angela Amoresano, Marina Piscopo, Elisabetta Ceretti, Claudia Zani, Stefano Lorenzetti, Marco Trifuoggi, et Luigi Montano. 2022. « Comparison between Macro and Trace Element Concentrations in Human Semen and Blood Serum in Highly Polluted Areas in Italy. » *International journal of environmental research and public health* 19 (18). https://doi.org/10.3390/ijerph191811635.

Okayasu, Hiroaki, Takahiro Shinozaki, Yumiko Takano, Norio Sugawara, Kumiko Fujii, Norio Yasui-Furukori, Yuji Ozeki, et Kazutaka Shimoda. 2021. « Effects of Antipsychotics on Arrhythmogenic Parameters in Schizophrenia Patients: Beyond Corrected QT Interval. » *Neuropsychiatric disease and treatment* 17 : 239-49. https://doi.org/10.2147/NDT.S287042.

Ommati, Mohammad Mehdi, Mohammad Reza Arabnezhad, Omid Farshad, Akram Jamshidzadeh, Hossein Niknahad, Socorro Retana-Marquez, Zhipeng Jia, et al. 2021. « The Role of Mitochondrial Impairment and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Lithium-Induced Reproductive Toxicity in Male Mice. » *Frontiers in veterinary science* 8 : 603262. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.603262.

Osterland, Sarah Luise, Mazda Adli, Turgay Saritas, Peter Schlattmann, Joachim Behr, Ronja Müller-Mertel, Kai Hoffmann, et al. 2023. « Acute effects of lithium augmentation on the kidney in geriatric compared with non-geriatric patients with treatment-resistant depression. » *Acta psychiatrica Scandinavica* 147 (3) : 267-75. https://doi.org/10.1111/acps.13531.

Ozsoy, S., E. Mavili, M. Aydin, T. Turan, et E. Esel. 2010. « Ultrasonically determined thyroid volume and thyroid functions in lithium-naïve and lithium-treated patients with bipolar disorder: A cross-sectional and longitudinal study ». *Human Psychopharmacology* 25 (2) : 174-78. https://doi.org/10.1002/hup.1093.

Pahwa, Mehak, Boney Joseph, Nicolas A. Nunez, Gregory D. Jenkins, Colin L. Colby, Kianoush B. Kashani, Marin Veldic, et al. 2021. « Long-term lithium therapy and risk of chronic kidney disease in bipolar disorder: A historical cohort study. » *Bipolar disorders* 23 (7) : 715-23. https://doi.org/10.1111/bdi.13052.

Pakes, G. E. 1980. « Eye irritation and lithium carbonate. » *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 98 (5) : 930. https://doi.org/10.1001/archopht.1980.01020030924026.

Parsaik, Ajay K., Aanchal Chaudhary, Shivy Sharma, Brooke Ellen Delgoffe, Rachel Gabor, et Balwinder Singh. 2024. « Effects of long-term lithium therapy on kidney functioning in mood disorders: A population-based historical cohort study. » *Bipolar disorders*, septembre. https://doi.org/10.1111/bdi.13501.

Pastor, Nuria, Cigdem Kaplan, Inmaculada Domínguez, Santiago Mateos, et Felipe Cortés. 2009. « Cytotoxicity and mitotic alterations induced by non-genotoxic lithium salts in CHO cells in vitro. » *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA* 23 (3) : 432-38. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.01.009.

Patorno, Elisabetta, Krista F. Huybrechts, Brian T. Bateman, Jacqueline M. Cohen, Rishi J. Desai, Helen Mogun, Lee S. Cohen, et Sonia Hernandez-Diaz. 2017. « Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. » *The New England journal of medicine* 376 (23) : 2245-54. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612222.

Paul, R., J. Minay, C. Cardwell, D. Fogarty, et C. Kelly. 2010. « Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. » *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 24 (10) : 1425-31. https://doi.org/10.1177/0269881109104930.

Pedro, Eliel Marcio, Lorena Flor da Rosa Franchi Santos, Bruna Miglioranza Scavuzzi, Tatiana Mayumi Veiga Iriyoda, Tiago Severo Peixe, Marcell Alysson Batiste Lozovoy, Edna Maria Vissoci Reiche, Isaias Dichi, Andréa Name Colado Simão, et Maria Josefa Santos. 2019. « Trace Elements Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Insulin Resistance. » *Biological trace element research* 191 (1) : 34-44. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1592-7.

Peltzer, Paola M., Ana P. Cuzziol Boccioni, Andrés M. Attademo, María F. Simoniello, Germán Lener, et Rafael C. Lajmanovich. 2024. « Ecotoxicological Characterization of Lithium as a "Timebomb" in Aquatic Systems: Tadpoles of the South American Toad Rhinella arenarum (Hensel, 1867) as Model Organisms. » *Toxics* 12 (3). https://doi.org/10.3390/toxics12030176.

Pérez-Castelló, I., V. Mangas-Sanjuan, I. González-García, I. Gonzalez-Alvarez, M. Bermejo, J.L. Marco-Garbayo, et I.F. Trocóniz. 2016. « Population pharmacokinetic model of lithium and drug compliance assessment ». *European Neuropsychopharmacology* 26 (12) : 1868-76. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.11.005.

Poels, Eline M. P., Lisanne Schrijver, Tonya J. H. White, Sabine J. Roza, Milan G. Zarchev, Hilmar Bijma, Adriaan Honig, et al. 2022. « The effect of prenatal lithium exposure on the neuropsychological development of the child. » *Bipolar disorders* 24 (3) : 310-19. https://doi.org/10.1111/bdi.13133.

Poels, Eline Mp, Karin Sterrenburg, André I. Wierdsma, Richard Wesseloo, Annemerle Beerthuizen, Laura van Dijke, Condon Lau, et al. 2021. « Lithium exposure during pregnancy increases fetal growth. » *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 35 (2) : 178-83. https://doi.org/10.1177/0269881120940914.

Ponzer, Katja, Vincent Millischer, Martin Schalling, Mika Gissler, Catharina Lavebratt, et Lena Backlund. 2023. « Lithium and risk of cardiovascular disease, dementia and venous thromboembolism. » *Bipolar disorders* 25 (5) : 391-401. https://doi.org/10.1111/bdi.13300.

Pottegård, Anton, Zandra Nymand Ennis, Jesper Hallas, Boye L. Jensen, Kirsten Madsen, et Søren Friis. 2016. « Long-term use of lithium and risk of colorectal adenocarcinoma: a nationwide case-control study. » *British journal of cancer* 114 (5) : 571-75. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.10.

Pottegård, Anton, Jesper Hallas, Boye L. Jensen, Kirsten Madsen, et Søren Friis. 2016. « Long-Term Lithium Use and Risk of Renal and Upper Urinary Tract Cancers. » *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 27 (1) : 249-55. https://doi.org/10.1681/ASN.2015010061.

Poupon, J. 2021. « Spectrométrie de masse en plasma induit : principe, appareillage et intérêt en biologie clinique ». *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*, n° 533 : 1-63.

Prosser, James M., et Ronald R. Fieve. 2016. « Patients receiving lithium therapy have a reduced prevalence of neurological and cardiovascular disorders ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 71 (novembre) : 39-44. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.06.006.

Qayyum, M.A., M.H.R. Mahmood, T. Farooq, A. Irfan, S. Iqbal, et N. Hussain. 2024. « Multivariate Statistical Evaluation of 20 Metals/Metalloid Levels in the Serum of Patients with Prostate Gland Diseases ». *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. https://doi.org/10.1007/s12291-024-01209-9.

Qayyum, M.A., M.H.-U.-R. Mahmood, et M.H. Shah. 2018. « Disparities of trace elements and electrolytes in oral cancer patients in comparison with healthy subjects ». *Biointerface Research in Applied Chemistry* 8 (5) : 3526-38.

Qian, Emily, Kamal Sud, et Vincent Lee. 2024. « Lithium-Associated Kidney Failure: Predictors and Outcomes. » *Kidney international reports* 9 (5) : 1276-83. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.01.047.

Radenbach, Katrin, V. Flaig, T. Schneider-Axmann, J. Usher, W. Reith, P. Falkai, O. Gruber, et H. Scherk. 2010. « Thalamic volumes in patients with bipolar disorder. » *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 260 (8) : 601-7. https://doi.org/10.1007/s00406-010-0100-7.

Rahii-Khazen, R., B.J. Bolann, et R.J. Ulvik. 2000. « Trace element reference values in serum determined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 38 (8) : 765-72. https://doi.org/10.1515/cclm.2000.109.

Rajkowska-Myśliwiec, M., M. Szczuko, A. Witczak, M. Kaczkan, et S. Małgorzewicz. 2024. « Assessment of essential and toxic trace element levels in erythrocytes of hemodialysis patients with end-stage renal disease ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 85. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2024.127491.

Ramoju, S., M. Andersen, D. Poddalgoda, A. Nong, N. Karyakina, N. Shilnikova, K. Krishnan, et D. Krewski. 2020. « Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for lithium for the interpretation of biomonitoring data ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 111 (mars) : 104581. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104581.

Ratelle, Mylene, Sara Packull-McCormick, Michele Bouchard, Shannon Majowicz, et Brian Laird. 2020. « Human biomonitoring of metals in sub-Arctic Dene communities of the Northwest Territories, Canada ». *Environmental Research* 190 (novembre) : 110008. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110008.

Rej, Soham, Roza Abitbol, Karl Looper, et Marilyn Segal. 2013. « Chronic renal failure in lithium-using geriatric patients: effects of lithium continuation versus discontinuation--a 60-month retrospective study. » *International journal of geriatric psychiatry* 28 (5) : 450-53. https://doi.org/10.1002/gps.3841.

Rej, Soham, Nathan Herrmann, Andrea Gruneir, Eric McArthur, Nivethika Jeyakumar, Flory T. Muanda, Ziv Harel, Stephanie Dixon, et Amit X. Garg. 2020. « Association of Lithium Use and a Higher Serum Concentration of Lithium With the Risk of Declining Renal Function in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. » *The Journal of clinical psychiatry* 81 (5) : 19m13045. https://doi.org/10.4088/JCP.19m13045.

Rej, Soham, Nathan Herrmann, Kenneth Shulman, Hadas D. Fischer, Kinwah Fung, Ziv Harel, et Andrea Gruneir. 2017. « Lithium Use, but Not Valproate Use, Is Associated With a Higher Risk of Chronic Kidney Disease in Older Adults With Mental Illness. » *The Journal of clinical psychiatry* 78 (8) : e980-85. https://doi.org/10.4088/JCP.16m11125.

Rej, Soham, Brian Weixi Li, Karl Looper, et Marilyn Segal. 2014. « Renal function in geriatric psychiatry patients compared to non-psychiatric older adults: effects of lithium use and other factors. » *Aging & mental health* 18 (7) : 847-53. https://doi.org/10.1080/13607863.2014.888536.

Rej, Soham, Karl Looper, et Marilyn Segal. 2013. « The effect of serum lithium levels on renal function in geriatric outpatients: a retrospective longitudinal study. » *Drugs & aging* 30 (6) : 409-15. https://doi.org/10.1007/s40266-013-0068-x.

Rej, Soham, Kenneth Shulman, Nathan Herrmann, Ziv Harel, Hadas D. Fischer, Kinwah Fung, et Andrea Gruneir. 2014. « Prevalence and correlates of renal disease in older lithium users: a

population-based study. » *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 22 (11) : 1075-82. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.01.015.

Richa, Sami, et Jean-Claude Yazbek. 2010. « Ocular Adverse Effects of Common Psychotropic Agents ».

Richardson, C. L., J. Verna, G. E. Schulman, K. Shipp, et A. D. Grant. 1981. « Metal mutagens and carcinogens effectively displace acridine orange from DNA as measured by fluorescence polarization. » *Environmental mutagenesis* 3 (5) : 545-53. https://doi.org/10.1002/em.2860030506.

Ricken, Roland, Sandra Bopp, Peter Schlattmann, Hubertus Himmerich, Tom Bschor, Christoph Richter, Thomas J. Stamm, et al. 2016. « Leptin serum concentrations are associated with weight gain during lithium augmentation. » *Psychoneuroendocrinology* 71 (septembre) : 31-35. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.013.

Righolt, Christiaan H., Emrah Sever, et Salaheddin M. Mahmud. 2025. « Glycogen synthase kinase-3ß inhibitor use and prostate cancer incidence in Manitoba, Canada: A population-based nested case–control study ». *Cancer Epidemiology* 95 (avril) : 102740. https://doi.org/10.1016/j.canep.2024.102740.

Rodrigo, Chaturaka, Nipun Lakshitha de Silva, Ravindi Gunaratne, Senaka Rajapakse, Varuni Asanka De Silva, et Raveen Hanwella. 2014. « Lower estimated glomerular filtration rates in patients on long term lithium: a comparative study and a meta-analysis of literature. » *BMC psychiatry* 14 (janvier) : 4. https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-4.

Rouhani, Maryam, Bahram Goliaei, Fariba Khodagholi, et Alireza Nikoofar. 2014a. « Antimanic drug sensitizes breast cancer cell line to ionizing radiation. » *General physiology and biophysics* 33 (2) : 235-42. https://doi.org/10.4149/gpb_2013080.

———. 2014b. « Lithium increases radiosensitivity by abrogating DNA repair in breast cancer spheroid culture. » *Archives of Iranian medicine* 17 (5) : 352-60.

Rouhani, Maryam, Samira Ramshini, et Maryam Omidi. 2019. « The Psychiatric Drug Lithium Increases DNA Damage and Decreases Cell Survival in MCF-7 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines Expos ed to Ionizing Radiation. » *Current molecular pharmacology* 12 (4) : 301-10. https://doi.org/10.2174/1874467212666190503151753.

Ryan, W.G., J.M. Richards, et J.Y. Lee. 1989. « Characteristics of the in vivo RBC: Plasma lithium ratio in a clinical setting ». *Biological Psychiatry* 26 (5) : 537-40. https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90076-0.

Rybakowski, J.K., M. Abramowicz, J. Drogowska, M. Chłopocka-Woźniak, M. Michalak, et S. Czekalski. 2012. « Screening for the markers of kidney damage in men and women on long-term lithium treatment ». *Medical Science Monitor* 18 (11) : CR656-60. https://doi.org/10.12659/MSM.883543.

Sachs, Gary, Charles Bowden, Joseph R Calabrese, Terence Ketter, Thomas Thompson, Robin White, et Beth Bentley. 2006. « Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder ». *Bipolar Disorders* 8 (2) : 175-81. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00308.x.

Sagué-Vilavella, Maria, Eva Solé, Justo Pinzón-Espinosa, Ana Sandra-Hernández, Ester Roda, Eduard Vieta, et Alba Roca. 2022. « Obstetric outcomes regarding the use of lithium in pregnant women with bipolar disorders: a prospective cohort study. » *Archives of women's mental health* 25 (4) : 729-37. https://doi.org/10.1007/s00737-022-01234-8.

Salisbury, S, et R Keenlyside. 1981. « Health Haz.ard Evaluation Report : Lithium ». HHE 80-036-922. BESSEMER CITY, NORTH CAROLI NA : NIOSH.

Sandhu, Shahbeg S., et Georgia N. Acedo. 1988. « Detection of Chemically Induced Aneuploidy by the Vicia Faba Root Tip Assay ». *Toxicology and Industrial Health* 4 (2) : 257-78. https://doi.org/10.1177/074823378800400207.

Santé Canada. 2016. « L'adoption pour l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (l'ICH) ligne directrice : Q3D : Directive concernant les impuretés élémentaires ». Avis 16-100030-245. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q3d-step4etape-fra.pdf.

Schaller, K.H. 2021. « Lithium – Evaluation of a BAR. Assessment Values in Biological Material - Translation of the German version from 2013. » MAK Collect Occup Health. MAK Commission. https://doi.org/10.34865/ bb743993eoj21_1or.

Schonewille, Noralie N., Pleun A. Terpstra, Maria E. N. van den Heuvel, Maria G. Van Pampus, Odile A. van den Heuvel, et Birit F. P. Broekman. 2023. « Neonatal admission after lithium use in pregnant women with bipolar disorders: a retrospective cohort study. » *International journal of bipolar disorders* 11 (1) : 24. https://doi.org/10.1186/s40345-023-00306-7.

Schrijver, Lisanne, Astrid M. Kamperman, Hilmar Bijma, Inge L. van Kamp, Richard Wesseloo, Witte J. G. Hoogendijk, Veerle Bergink, et Eline M. P. Poels. 2024. « Dose response relationship between lithium serum levels during pregnancy and birth outcomes. » *Acta psychiatrica Scandinavica* 149 (4) : 323-31. https://doi.org/10.1111/acps.13663.

SCOEL. 2010. « Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for lithium hydride ». SCOEL/SUM/141.

Shang, N., L. Zhang, S. Wang, T. Huang, Y. Wang, X. Gao, S. Xu, et al. 2021. « Increased aluminum and lithium and decreased zinc levels in plasma is related to cognitive impairment in workers at an aluminum factory in China: A cross-sectional study ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 214. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112110.

Shine, B., R.F. Mcknight, L. Leaver, et J.R. Geddes. 2015. « Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: A retrospective analysis of laboratory data ». *The Lancet* 386 (9992) : 461-68. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61842-0.

Shiri, Hamidreza, Arian Sagha, Hamidreza Nasri, Sobhan Mehdeipour, Saba Fooladi, Mehrnaz Mehrabani, Soudabeh Farhadi, Sharareh Kharazmi, et Mohammad Hadi Nematollahi. 2023. « Lithium and zinc levels along with oxidative status in myocardial infarction: A case-control study. » *Heliyon* 9 (11) : e21875. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21875.

Shvartsur, R., G. Agam, A. Shnaider, S. Uzzan, A. Nassar, A. Jabarin, N. Abu-Freha, K. Meir, et A.N. Azab. 2021. « Safety and efficacy of combined low-dose lithium and low-dose aspirin: A pharmacological and behavioral proof-of-concept study in rats ». *Pharmaceutics* 13 (11). https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111827.

Sirota, P., Y. Barak, T. Sobe, et H. Slor. 1994. « Lithium effects on DNA damage and repair of actively transcribed genes » 4 (3) : 433. https://doi.org/10.1016/0924-977X(94)90271-2.

Skalny, Anatoly V., Lydmila L. Klimenko, Aliya A. Turna, Maria N. Budanova, Ivan S. Baskakov, Marina S. Savostina, Aksana N. Mazilina, Anatoly I. Deyev, Margarita G. Skalnaya, et Alexey A. Tinkov. 2017a. « Serum trace elements are associated with hemostasis, lipid spectrum and inflammatory markers in men suffering from acute ischemic stroke. » *Metabolic brain disease* 32 (3) : 779-88. https://doi.org/10.1007/s11011-017-9967-6.

———. 2017b. « Serum trace elements are interrelated with hormonal imbalance in men with acute ischemic stroke ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 43 (septembre) : 142-47. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.12.018.

Skalny, Anatoly V., Anna L. Mazaletskaya, Olga P. Ajsuvakova, Geir Bjørklund, Margarita G. Skalnaya, Svetlana V. Notova, Lyubov N. Chernova, Andrey A. Skalny, Tatiana I. Burtseva, et Alexey A. Tinkov. 2020. « Hair trace element concentrations in autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 61 (septembre) : 126539. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126539.

Skalny, Anatoly V., Natalia V. Simashkova, Tatiana P. Klyushnik, Andrei R. Grabeklis, Geir Bjørklund, Margarita G. Skalnaya, Alexandr A. Nikonorov, et Alexey A. Tinkov. 2017. « Hair

toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder ». *Metabolic Brain Disease* 32 (1) : 195-202. https://doi.org/10.1007/s11011-016-9899-6.

Skalny, Anatoly V., Natalia V. Simashkova, Tatiana P. Klyushnik, Andrei R. Grabeklis, Ivan V. Radysh, Margarita G. Skalnaya, et Alexey A. Tinkov. 2017. « Analysis of Hair Trace Elements in Children with Autism Spectrum Disorders and Communication Disorders ». *Biological Trace Element Research* 177 (2) : 215-23. https://doi.org/10.1007/s12011-016-0878-x.

Skalny, A.V., T.V. Korobeinikova, M. Aschner, M.M.B. Paoliello, R. Lu, A.A. Skalny, A.L. Mazaletskaya, et A.A. Tinkov. 2024. « Hair and Serum Trace Element and Mineral Levels Profiles in Women with Premenopausal and Postmenopausal Osteoporosis ». *Biological Trace Element Research* 202 (9) : 3886-99. https://doi.org/10.1007/s12011-023-03970-z.

Skalny, A.V., A. Tsatsakis, T.V. Korobeinikova, O.V. Baranova, S.V. Notova, M.N. Tinkova, R. Lu, et A.A. Tinkov. 2024. « HAIR AND SERUM TRACE ELEMENT AND MINERAL LEVELS IN PATIENTS WITH AGE-RELATED CATARACT ». *Farmacia* 72 (5) : 1122-30. https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.5.15.

Slamenová, D., E. Budayová, A. Gábelová, A. Morávková, et L. Pániková. 1986. « Results of genotoxicity testing of mazindol (degonan), lithium carbonicum (contemnol) and dropropizine (ditustat) in Chinese hamster V79 and human EUE cells. » *Mutation research* 169 (3) : 171-77. https://doi.org/10.1016/0165-1218(86)90096-0.

Smical, I., A. Muntean, V. Micle, et I.M. Sur. 2023. « The Influence of Spent Portable Battery Waste on the Aquatic Environment ». *Applied Sciences (Switzerland)* 13 (21). https://doi.org/10.3390/app132111658.

Sobti, RC, M Sharma, et RK Gill. 1989. « Frequency of sister chromatid exchanges (SCEs) and chromosome aberrations (CAs) caused by three salts of lithium (in vivo) ». *Cytologia* 54 : 245-48.

Šrám, R.J., B. Binková, J. Topinka, et I. Fojtíková. 1990. « Inhibition of DNA repair synthesis in the rat by in vivo exposure to psychotropic drugs and reversal of the effect by co-administration with α-tocopherol ». *Mutation Research Letters* 244 (4) : 331-35. https://doi.org/10.1016/0165-7992(90)90081-T.

Stampone, Emanuela, Debora Bencivenga, Clementina Barone, Arianna Aulitto, Federica Verace, Fulvio Della Ragione, et Adriana Borriello. 2020. « High Dosage Lithium Treatment Induces DNA Damage and p57(Kip2) Decrease. » *International journal of molecular sciences* 21 (3). https://doi.org/10.3390/ijms21031169.

Su, Jian-An, Bi-Hua Cheng, Yin-Cheng Huang, Chuan-Pin Lee, Yao-Hsu Yang, Mong-Liang Lu, Chung-Yao Hsu, et al. 2017. « Bipolar disorder and the risk of fracture: A nationwide population-based cohort study. » *Journal of affective disorders* 218 (août) : 246-52. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.037.

Sun, Yue Ran, Nathan Herrmann, Christopher J. M. Scott, Sandra E. Black, Maisha M. Khan, et Krista L. Lanctôt. 2018. « Global grey matter volume in adult bipolar patients with and without lithium treatment: A meta-analysis. » *Journal of affective disorders* 225 (janvier) : 599-606. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.078.

Swann, A. C., N. Berman, A. Frazer, S. H. Koslow, J. W. Maas, G. N. Pandey, et S. Secunda. 1990. « Lithium distribution in mania: single-dose pharmacokinetics and sympathoadrenal function. » *Psychiatry research* 32 (1) : 71-84. https://doi.org/10.1016/0165-1781(90)90137-t.

Tabibzadeh, Nahid, Mathieu Klein, Mélanie Try, Joël Poupon, Pascal Houillier, Christophe Klein, Lydie Cheval, et al. 2024. « Low exposition to lithium prevents nephrogenic diabetes insipidus but not microcystic dilations of the collecting ducts in long-term rat model. » *Archiv der Pharmazie* 357 (8) : e2400063. https://doi.org/10.1002/ardp.202400063.

Takahashi, Tsutomu, Gin S. Malhi, Stephen J. Wood, Murat Yücel, Mark Walterfang, Yasuhiro Kawasaki, Michio Suzuki, et Christos Pantelis. 2010. « Gray matter reduction of the superior

temporal gyrus in patients with established bipolar I disorder ». *Journal of Affective Disorders* 123 (1-3) : 276-82. https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.08.022.

Thakur, Sonu Chand, Sarjeet Singh Thakur, Shail K. Chaube, et Shiv P. Singh. 2003. « Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat. » *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 17 (6) : 683-90. https://doi.org/10.1016/s0890-6238(03)00107-2.

Thygesen, Malene, Jörg Schullehner, Birgitte Hansen, Torben Sigsgaard, Denitza D. Voutchkova, Søren Munch Kristiansen, Carsten B. Pedersen, et Søren Dalsgaard. 2021. « Trace elements in drinking water and the incidence of attention-deficit hyperactivity disorder ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 68 (décembre) : 126828. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126828.

Timson, J., et D.J. Price. 1971. « LITHIUM AND MITOSIS ». *The Lancet* 298 (7715) : 93. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92064-2.

Tirado, Noemi, Josué Mamani, Jessica De Loma, Franz Ascui, Karin Broberg, et Jacques Gardon. 2024. « Genotoxicity in humans exposed to arsenic, lithium, and boron in drinking water in the Bolivian Andes-A cross sectional study. » *Environmental and molecular mutagenesis* 65 (3-4) : 121-28. https://doi.org/10.1002/em.22587.

Toghiani, S., M. Gholami, A. Zendedel, et V. Assadollahi. 2012. « The effects of low-dose lithium carbonate on the spermatogenic parameter in the adults male wistar rats ». *Life Science Journal* 9 (4) : 4360-67.

Toghyani, Shima, Gholam R. Dashti, Nasim Hayati Roudbari, Shaila Rouzbehani, et Ramesh Monajemi. 2013. « Lithium carbonate inducing disorders in three parameters of rat sperm. » *Advanced biomedical research* 2 : 55. https://doi.org/10.4103/2277-9175.115793.

Tondo, Leonardo, Maria Abramowicz, Martin Alda, Michael Bauer, Alberto Bocchetta, Lorenza Bolzani, Cynthia V. Calkin, et al. 2017. « Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. » *International journal of bipolar disorders* 5 (1) : 27. https://doi.org/10.1186/s40345-017-0096-2.

Tredget, J., A. Kirov, et G. Kirov. 2010. « Effects of chronic lithium treatment on renal function ». *Journal of Affective Disorders* 126 (3) : 436-40. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.018.

Tsui, Kwan Yee Queenie. 2015. « The impact of Lithium on thyroid function in Chinese psychiatric population. » *Thyroid research* 8 : 14. https://doi.org/10.1186/s13044-015-0026-2.

Turecki, G., M. C. Smith, et J. de J. Mari. 1994. « Lithium mutagenicity. » *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 165 (4) : 552-53. https://doi.org/10.1192/bjp.165.4.552.

Ummar, S., B. Dorai, et S. Ramanathan. 2016. « Distressing cutaneous lesion among bipolar affective disorder patients on lithium therapy: A retrospective cross-sectional study ». *Indian Journal of Psychiatry* 58 (4) : 383-86. https://doi.org/10.4103/0019-5545.196708.

US EPA. 2008. « Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Lithium (CASRN 7439-93-2). »

U.S. Geological Survey. 2024. « Lithim, Mineral Commodity Summaries ». https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2024/mcs2024-lithium.pdf.

Uwai, Y., et T. Nabekura. 2022. « Analysis of adverse drug events in patients with bipolar disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report database. » *Die Pharmazie* 77 (7) : 255-61. https://doi.org/10.1691/ph.2022.2386.

Uwai, Yuichi, et Tomohiro Nabekura. 2022. « Relationship between lithium carbonate and the risk of Parkinson-like events in patients with bipolar disorders: A multivariate analysis using the Japanese adverse drug event report database. » *Psychiatry research* 314 (août) : 114687. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114687.

———. 2025. « SGLT2 Inhibitors May Increase Creatinine Clearance: Data Mining Utilizing the FDA Adverse Event Report System Database and Pharmacokinetic Study with Rats ». *Pharmacology* 110 : 310-308. https://doi.org/10.1159/000546838.

Valentina, Prokopieva, Yarygina Ekaterina, Bokhan Nikolay, et Plotnikov Evgenii. 2020. « The Effect of Organic Lithium Salts on Plasma 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in Bipolar Patients In Vitro. » *Psychopharmacology bulletin* 50 (1) : 19-27.

Van Alphen, Arjan M., Tessa M. Bosch, Ralph W. Kupka, et Rocco Hoekstra. 2021. « Chronic kidney disease in lithium-treated patients, incidence and rate of decline. » *International journal of bipolar disorders* 9 (1) : 1. https://doi.org/10.1186/s40345-020-00204-2.

Van Deun, Koen, H. Hatch, S. Jacobi, et W. Köhl. 2021. « Lithium carbonate: Updated reproductive and developmental toxicity assessment using scientific literature and guideline compliant studies. » *Toxicology* 461 (septembre) : 152907. https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152907.

Van Melick, E.J.M., I. Wilting, A.E. Meinders, et T.C.G. Egberts. 2010. « Prevalence and determinants of thyroid disorders in elderly patients with affective disorders: Lithium and nonlithium patients ». *American Journal of Geriatric Psychiatry* 18 (5) : 395-403. https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181c6584e.

Van Melick, E.J.M., I. Wilting, G. Ziere, R.M. Kok, et T.C.G. Egberts. 2014. « The influence of lithium on calcium homeostasis in older patients in daily clinical practice ». *International Journal of Geriatric Psychiatry* 29 (6) : 594-601. https://doi.org/10.1002/gps.4041.

Vecchio, Daniela, Fabrizio Piras, Federica Piras, Nerisa Banaj, Delfina Janiri, Alessio Simonetti, Gabriele Sani, et Gianfranco Spalletta. 2020. « Lithium treatment impacts nucleus accumbens shape in bipolar disorder. » *NeuroImage. Clinical* 25 : 102167. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102167.

Vestergaard, P., L. Rejnmark, et L. Mosekilde. 2006. « Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture ». *Osteoporosis International* 17 (6) : 807-16. https://doi.org/10.1007/s00198-005-0065-y.

Viguera, Adele C., D. Jeffrey Newport, James Ritchie, Zachary Stowe, Theodore Whitfield, Juliana Mogielnicki, Ross J. Baldessarini, Amanda Zurick, et Lee S. Cohen. 2007. « Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. » *The American journal of psychiatry* 164 (2) : 342-45. https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.342.

Walcher, Judith, Harald Schoecklmann, et Lutz Renders. 2004. « Lithium acetate therapy in a maintenance hemodialysis patient. » *Kidney & blood pressure research* 27 (3) : 200-202. https://doi.org/10.1159/000079812.

Wang, Enhui, Yilin Liu, Yucheng Wang, Xinyu Han, Yifang Zhou, Lingli Zhang, et Yanqing Tang. 2024. « Comparative Safety of Antipsychotic Medications and Mood Stabilizers During Pregnancy: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Congenital Malformations and Prenatal Outcomes. » *CNS drugs*, novembre. https://doi.org/10.1007/s40263-024-01131-x.

Wang, L, G Zhang, X Ling, M Wan, Q Chen, L Sun, H Yang, et al. 2025. « Low-level exposure to environmental lithium element affects male reproductive outcomes: Results from the MARHCS cohort study in Chongqing, China and in vivo animal experiments ». *Reprod Toxicol* 134 : 108875. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2025.108875.

Wang, M, K Liu, J Yu, Q Zhang, Y Zhang, M Valix, et D.C Tsang. 2023. « Challenges in Recycling Spent Lithium-Ion Batteries: Spotlight on Polyvinylidene Fluoride Removal ». *Global challenges (Hoboken, NJ)* 7 (3) : 2200237. https://doi.org/10.1002/gch2.202200237.

Wang, P.W., et T.A. Ketter. 2002. « Pharmacokinetics of mood stabilizers and new anticonvulsants ». *Psychopharmacology bulletin* 36 (1) : 44-66.

Wang, Tianshu, Lingshan Xue, Chenyang Li, Dan Zhao, Jiaping Huan, Xiao Han, Jing Song, et al. 2024. « The interaction between plasma polymetals and lifestyle on cognitive dysfunction in occupational aluminum exposed workers: A cross-sectional study in China. » *Neurotoxicology* 105 (novembre) : 313-22. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2024.11.002.

Wang, Yanning, Nicole E. Smolinski, Thuy Nhu Thai, Amir Sarayani, Celeste Ewig, Sonja A. Rasmussen, et Almut G. Winterstein. 2024. « Common teratogenic medication exposures-a

population-based study of pregnancies in the United States. » *American journal of obstetrics & gynecology MFM* 6 (1) : 101245. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101245.

Weiner, M. L., K. J. Batt, D. L. Putman, R. D. Curren, et L. L. Yang. 1990. « Genotoxicity evaluation of lithium hypochlorite. » *Toxicology* 65 (1-2) : 1-22. https://doi.org/10.1016/0300-483x(90)90075-r.

Wen, J., D. Sawmiller, B. Wheeldon, et J. Tan. 2019. « A review for lithium: Pharmacokinetics, drug design, and toxicity ». *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets* 18 (10) : 769-78. https://doi.org/10.2174/1871527318666191114095249.

Whaites Heinonen, Essi, Katarina Tötterman, Karin Bäck, Ihsan Sarman, Lisa Forsberg, et Jenny Svedenkrans. 2023. « High lithium concentration at delivery is a potential risk factor for adverse outcomes in breastfed infants: a retrospective cohort study. » *International journal of bipolar disorders* 11 (1) : 36. https://doi.org/10.1186/s40345-023-00317-4.

White, K., J. Cohen, J. Boyd, et R. Nelson. 1979. « Relationship between Plasma, RBC, and CSF lithium concentrations in human subjects ». *International Pharmacopsychiatry* 14 (4) : 185-89. https://doi.org/10.1159/000468380.

Wijeratne, Chanaka, Sonal Sachdev, Wei Wen, Olivier Piguet, Darren M. Lipnicki, Gin S. Malhi, Phillip B. Mitchell, et Perminder S. Sachdev. 2013. « Hippocampal and amygdala volumes in an older bipolar disorder sample ». *International Psychogeriatrics* 25 (1) : 54-60. https://doi.org/10.1017/s1041610212001469.

Williams, L.J., B. Agustini, A.L. Stuart, J.A. Pasco, J.M. Hodge, R.M. Samarasinghe, O. Bjerkeset, et al. 2024. « Lithium use and bone health in women with bipolar disorder: A cross-sectional study ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 149 (4) : 332-39. https://doi.org/10.1111/acps.13660.

Wilting, Ingeborg, Frank de Vries, Brahm M. K. S. Thio, Cyrus Cooper, Eibert R. Heerdink, Hubert G. M. Leufkens, Willem A. Nolen, Antoine C. G. Egberts, et Tjeerd P. van Staa. 2007. « Lithium use and the risk of fractures. » *Bone* 40 (5) : 1252-58. https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.12.055.

Wiuff, Anne Christine, Christopher Rohde, Botilla Dalsgaard Jensen, Andrew A. Nierenberg, Søren Dinesen Østergaard, et Ole Köhler-Forsberg. 2024. « Association between lithium treatment and renal, thyroid and parathyroid function: A cohort study of 6659 patients with bipolar disorder. » *Bipolar disorders* 26 (1) : 71-83. https://doi.org/10.1111/bdi.13356.

Wu, Jing, Dongfang Wang, Lailai Yan, Meixiang Jia, Jishui Zhang, Songping Han, Jisheng Han, Jingyu Wang, Xi Chen, et Rong Zhang. 2022. « Associations of essential element serum concentrations with autism spectrum disorder. » *Environmental science and pollution research international* 29 (59) : 88962-71. https://doi.org/10.1007/s11356-022-21978-1.

Yaramala, Satyanarayana R., Susan L. McElroy, Jennifer Geske, Stacey Winham, Keming Gao, Noreen A. Reilly-Harrington, Terence A. Ketter, et al. 2020. « The impact of binge eating behavior on lithium- and quetiapine-associated changes in body weight, body mass index, and waist circumference during 6 months of treatment: Findings from the bipolar CHOICE study ». *Journal of Affective Disorders* 266 (avril) : 772-81. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.025.

Yedomon, B., A. Menudier, F.L.D. Etangs, L. Anani, B. Fayomi, M. Druet-Cabanac, et C. Moesch. 2017. « Biomonitoring of 29 trace elements in whole blood from inhabitants of Cotonou (Benin) by ICP-MS ». *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 43 : 38-45. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.11.004.

Yoshida, K., H. Uchida, T. Suzuki, M. Watanabe, N. Yoshino, H. Houchi, M. Mimura, et N. Fukuoka. 2018. « Prediction Model of Serum Lithium Concentrations ». *Pharmacopsychiatry* 51 (3) : 82-88. https://doi.org/10.1055/s-0043-116855.

Yu, W., X. Sun, Y. Li, M. Li, K. Wang, et H. Li. 2016. « Population Pharmacokinetics of Lithium Carbonate in Young Male Healthy Chinese Volunteers ». *Pharmacopsychiatry* 49 (5) : 177-81. https://doi.org/10.1055/s-0042-103329.

Yuan, J., B. Zhang, Y. Xu, X. Zhang, J. Song, W. Zhou, K. Hu, et al. 2021. « Population Pharmacokinetics of Lithium in Young Pediatric Patients With Intellectual Disability ». *Frontiers in Pharmacology* 12. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650298.

Yukawa, E., N. Nomiyama, S. Higuchi, et T. Aoyama. 1993. « Lithium population pharmacokinetics from routine clinical data: Role of patient characteristics for estimating dosing regimens ». *Therapeutic Drug Monitoring* 15 (2) : 75-82. https://doi.org/10.1097/00007691-199304000-00002.

Zaidan, M., F. Stucker, B. Stengel, V. Vasiliu, A. Hummel, P. Landais, J.-J. Boffa, P. Ronco, J.-P. Grünfeld, et A. Servais. 2014. « Increased risk of solid renal tumors in lithium-treated patients ». *Kidney International* 86 (1) : 184-90. https://doi.org/10.1038/ki.2014.2.

Zamani, A., G.R. Omrani, et M.M. Nasab. 2009. « Lithium's effect on bone mineral density ». *Bone* 44 (2) : 331-34. https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.10.001.

Zarnescu, O., et G. Zamfirescu. 2006. « Effects of lithium carbonate on rat seminiferous tubules: an ultrastructural study. » *International journal of andrology* 29 (6) : 576-82. https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2006.00697.x.

Zhang, Jun, Jing Lin, Xiying Zhao, Fang Yao, Chengyun Feng, Zhijun He, Xueshan Cao, et al. 2022. « Trace Element Changes in the Plasma of Autism Spectrum Disorder Children and the Positive Correlation Between Chromium and Vanadium. » *Biological trace element research* 200 (12) : 4924-35. https://doi.org/10.1007/s12011-021-03082-6.

Zhao, Q.-Q., X.-L. Shu, Z. Yuan, Q. Gao, Y. Huang, Y.-Q. Yang, L.-M. Peng, et al. 2024. « Plasma Ionomic Profile and Interaction Patterns in Coronary Artery Disease Patients ». *Biological Trace Element Research*. https://doi.org/10.1007/s12011-024-04227-z.

Zhao, Tie, Tianlu Chen, Yunping Qiu, Xiangyu Zou, Xin Li, Mingming Su, Chonghuai Yan, Aihua Zhao, et Wei Jia. 2009. « Trace element profiling using inductively coupled plasma mass spectrometry and its application in an osteoarthritis study. » *Analytical chemistry* 81 (9) : 3683-92. https://doi.org/10.1021/ac900311q.

Zhong, Q, HB Wu, QS Niu, PP Jia, QR Qin, XD Wang, JL He, WJ Yang, et F Huang. 2021. « Exposure to multiple metals and the risk of hypertension in adults: A prospective cohort study in a local area on the Yangtze River, China ». *Environ Int* 153 (106538). https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106538.

12.2 Législation et réglementation

Décret n°2024-740 du 5 juillet 2024 qualifiant de projet d'intérêt national majeur l'extraction et la transformation de lithium par la société Imérys dans l'Allier

ANNEXES

Annexe 1 : Recherche bibliographique

- **PICOS**

Thématique	Mots-clés issus de thésaurus [31]
Population* (ou sujets étudiés)	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles
Intervention* ciblée (peut désigner une technologie, un médicament, un mode d'intervention ou un programme) / **E**xposition	Lithium Exposition court, moyen et/ou long terme
Comparateur* scénario de référence contre lequel la population exposée est comparée	Population non exposée
***O**utcome** (résultat d'intérêt événement mesuré, critère de jugement. Ex : mortalité; effets sur la santé, effets psychosociaux, perceptions, résultats économiques)	Tous les effets et associations observés sur la santé
***S**etting* (localisation d'intérêt)	Monde

- **Recherche bibliographique pour les chapitres 3 à 5**

Date de la fin de la recherche bibliographique : 04/02/2025

Mots-clés **:** Valeur toxicologique de référence, VTR, lithium, voie respiratoire, voie orale, court/moyen/long terme, aiguë/subchronique/chronique, cancer, interne, biomarqueur d'exposition, IBE

[31] Vous trouverez plusieurs liens vers des Thésaurii à cette adresse : *https://bit.ly/3nD6L9M*

Les requêtes suivantes ont été réalisées :

Base de données	Date	Requête	Nombre de références	Commentaires
Pubmed	2025-02-04	(Lithium[Title/Abstract]) AND (("Physiologically based pharmacokinetic"[Title/Abstract]) OR ("PBPK"[Title/Abstract]) OR ("PBTK"[Title/Abstract]) OR ("PBPD"[Title/Abstract]) OR ("PK"[Title/Abstract]) OR (pharmacokinetic*[Title/Abstract]) OR (toxicokinetic*[Title/Abstract]) OR (kinetic*[Title/Abstract]) OR ("half-life"[Title/Abstract]) OR ("PK/PD"[Title/Abstract]) OR ("PK/TD"[Title/Abstract]) OR("IVIVE"[Title/Abstract]) OR (modeling[Title/Abstract]) OR (modelling[Title/Abstract]) OR (simulation[Title/Abstract]) OR (predicting[Title/Abstract]) OR ("AUC"[Title/Abstract]) OR ("area under the curve"[Title/Abstract]) OR (Vd[Title/Abstract]) OR ("volume of distribution"[Title/Abstract]) OR (clearance[Title/Abstract]) OR ("prediction pharmacokinetic"[Title/Abstract]) OR (absorption[Title/Abstract]) OR (distribution[Title/Abstract]) OR (metabolism[Title/Abstract]) OR (elimination[Title/Abstract]) OR (excretion[Title/Abstract]) OR (ADME[Title/Abstract]) OR (biotransformation [Title/Abstract]) OR ("pharmacokinetic modeling"[Title/Abstract]) OR ("pharmacokinetic modelling"[Title/Abstract]) OR ("PK modelling"[Title/Abstract]) OR ("PK modeling"[Title/Abstract]) OR ("PK modeling"[Title/Abstract]) OR (bioavailability[Title/Abstract])) + Filtres: « meta-analysis », « review », « systematic review », anglais, français, année plancher 2002	336	Cinétique ➔ 690 articles après suppression des doublons ➔ Sélection de 19 revues sur titre et abstract ➔ Sélection finale de 13 revues après lecture en texte intégral et de 1 cross-référence, soit 14 articles. A noter, 6 références supplémentaires ont été identifiées a posteriori afin d'étoffer les connaissances sur le lithium dans les érythrocytes et 16 références supplémentaires ont été identifiées ont été identifiées a posteriori afin d'étoffer la caractérisation des modèles cinétiques existants.
Scopus	2025-02-04	TITLE-ABS (lithium) AND TITLE-ABS ("physiologically based pharmacokinetic" OR "pbpk" OR "pbtk" OR "pk" OR pharmacokinetic* OR toxicokinetic* OR kinetic* OR "half-life" OR "pbpd" OR "pk/td" OR "pk/pd" OR "ivive" OR modeling OR modelling OR simulation OR predicting OR "auc" OR "area under	539	

		the curve" OR "vd" OR "volume of distribution" OR clearance OR "prediction pharmacokinetic" OR absorption OR distribution OR metabolism OR elimination OR excretion OR adme OR biotransformation OR "pharmacokinetic modeling" OR "pk modeling" OR "pharmacokinetic modelling" OR "pk modelling" OR bioavailability) AND PUBYEAR > 2005 AND PUBYEAR < 2026 AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "NEUR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re")) ➔ Les filtres « SUBJAREA » ont pour objectif de correspondre au champ d'expertise de PubMed		
Pubmed	2024-12-02 Mise à jour le 2025-02-04	(Lithium[Title/Abstract]) AND (("prospective studies"[Title/Abstract] OR "prospective study"[Title/Abstract] OR "cohort studies"[Title/Abstract] OR "cohort "[Title/Abstract] OR "follow-up studies"[Title/Abstract] OR "follow-up study"[Title/Abstract] OR "case-control studies"[Title/Abstract] OR "case-control"[Title/Abstract] OR "Retrospective studies"[Title/Abstract] OR "Retrospective study"[Title/Abstract] OR "longitudinal studies"[Title/Abstract] OR "longitudinal study"[Title/Abstract] OR "cross-Sectional studies"[Title/Abstract] OR "cross-sectional study"[Title/Abstract] OR "pilot projects"[Title/Abstract] OR "pilot project"[Title/Abstract] OR "risk factors"[Title/Abstract] OR "risk factor"[Title/Abstract] OR "multicenter study"[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract])) + filtre anglais/français, année plancher 2006	1122	Epidémiologie ➔ 1683 articles après suppression des doublons ➔ Sélection de 352 articles sur titre et abstract ➔ Sélection finale de 161 articles après lecture en texte intégral et de 48 cross-références, soit 209 articles. A noter, l'étude de Wang et al. (2025) a été ajoutée a posteriori étant la continuité de l'étude de Chai et al. (2022).

Scopus	2024-12-02 Mise à jour le 2025-02-04	TITLE-ABS (lithium) AND TITLE-ABS ("prospective studies" OR "prospective study" OR "cohort studies" OR "cohort" OR "follow-up studies" OR "follow-up study" OR "case-control studies" OR "case-control" OR "retrospective studies" OR "retrospective study" OR "longitudinal studies" OR "longitudinal study" OR "cross-sectional studies" OR "cross-sectional study" OR "pilot projects" OR "pilot project" OR "risk factors" OR "risk factor" OR "multicenter study" OR "meta-analysis") AND PUBYEAR > 2005 AND PUBYEAR < 2026 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French"))	1621	
Pubmed	06/08/2024 Mise à jour le 2025-02-04	(Lithium[Title/Abstract]) AND ((genotox*[Title/Abstract]) OR (muta*[Title/Abstract]) OR (Ames[Title/Abstract]) OR (micronucl*[Title/Abstract]) OR (comet[Title/Abstract]) OR ("DNA damage"[Title/Abstract]) OR (HPRT[Title/Abstract]) OR (MLA/TK[Title/Abstract]) OR ("gene mutation"[Title/Abstract]) OR ("chromosomal aber*"[Title/Abstract])) + filtre anglais/français	727	Génotoxicité ➔ 1037 articles après suppression des doublons ➔ Sélection de 61 articles sur titre et abstract ➔ Sélection finale de 21 articles après lecture sur texte intégral et de 15 cross-références, soit 36 articles.
Scopus	06/08/2024 Mise à jour le 2025-02-04	TITLE-ABS (lithium) AND TITLE-ABS ((genotox*) OR (muta*) OR (ames) OR (micronucl*) OR (comet) OR ("DNA damage") OR (hprt) OR ("MLA/TK") OR ("gene mutation") OR ("chromosomal aber*")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French"))	1009	
Pubmed	2025-02-04	(lithium[Title/Abstract]) AND (("health effect*"[Title/Abstract]) OR (endocrine[Title/Abstract]) OR ("adverse effect*"[Title/Abstract]) OR (neurologic*[Title/Abstract]) OR (reprotox*[Title/Abstract]) OR (toxic*[Title/Abstract]) OR (neurotox*[Title/Abstract]) OR (neurodev*[Title/Abstract]) OR (developmental[Title/Abstract]) OR (immun*[Title/Abstract]) OR (reproduc*[Title/Abstract]) OR (chronic[Title/Abstract]) OR ("long term"[Title/Abstract]) OR	1908	Toxicités animales ➔ 3106 articles après suppression des doublons ➔ Sélection de 157 articles sur titre et abstract

		(nephro*[Title/Abstract]) OR (renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract])) AND ((animal*[Title/Abstract]) OR (rodent*[Title/Abstract]) OR (rabbit[Title/Abstract]) OR ("guinea pig*"[Title/Abstract]) OR (rat*[Title/Abstract]) OR (mouse[Title/Abstract]) OR (mice[Title/Abstract]) OR (monkey*[Title/Abstract]) OR (hamster*[Title/Abstract]) OR (dog*[Title/Abstract])) + filtre anglais/français, année plancher 2006		➔ 21 articles retenus sur texte intégral et 2 cross-références, soit 23 articles.
Scopus	2025-02-04	TITLE-ABS (lithium) AND TITLE-ABS (("health effect*") OR (endocrine) OR ("adverse effect*") OR (neurologic*) OR (reprotox*) OR (toxic*) OR (neurotox*) OR ("in vivo") OR (neurodev*) OR (developmental) OR (immun*) OR (reproduc*) OR (chronic) OR ("long term") OR (nephro*) OR (renal) , OR (kidney)) AND TITLE-ABS ((animal*) OR (rodent*) OR (rabbit) OR ("guinea pig*") OR (rat*) OR (mouse) OR (mice) OR (monkey*) OR (hamster*) OR (dog*)) AND PUBYEAR > 2005 AND PUBYEAR < 2026 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "NEUR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU")) ➔ Les filtres « SUBJAREA » ont pour objectif de correspondre au champ d'expertise de PubMed	2890	
Pubmed	2025-02-04	(lithium[Title/Abstract] OR "trace element*"[Title/Abstract]) AND (biomonitoring[Title/Abstract] OR "biological monitoring"[Title/Abstract] OR "biometrology"[Title/Abstract] OR "biomarker"[Title/Abstract] OR "blood"[Title/Abstract] OR "serum"[Title/Abstract] OR "plasma"[Title/Abstract] OR "erythrocyte"[Title/Abstract] OR "urine"[Title/Abstract] OR "breast	1277	Biomonitoring ➔ 2842 articles après suppression des doublons ➔ Sélection de 102 articles sur titre et abstract

		milk"[Title/Abstract] OR "hair"[Title/Abstract] OR "nail"[Title/Abstract] OR "saliva"[Title/Abstract] OR "placenta"[Title/Abstract] OR "cord blood"[Title/Abstract] OR "analytical method"[Title/Abstract]) AND ("general adult population"[Title/Abstract] OR "general population"[Title/Abstract] OR "healthy"[Title/Abstract] OR "worker*"[Title/Abstract] OR "employee*"[Title/Abstract] OR "occupational"[Title/Abstract]) + Filtres anglais/français, exclusion Review		➔ Sélection finale de 46 articles sur texte intégral et de 12 cross-références, soit 58 articles.
Scopus	2025-02-04	TITLE-ABS (lithium OR "trace element*") AND TITLE-ABS (biomonitoring OR "biological monitoring" OR "biometrology" OR "biomarker" OR "blood" OR "serum" OR "plasma" OR "erythrocyte" OR "urine" OR "breast milk" OR "hair" OR "nail" OR "saliva" OR "placenta" OR "cord blood" OR "analytical method") AND TITLE-ABS ("general adult population" OR "general population" OR "healthy" OR "worker*" OR "employee*" OR "occupational") AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "NEUR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French")) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re")) ➔ Les filtres « SUBJAREA » ont pour objectif de correspondre au champ d'expertise de PubMed	2504	
Pubmed	2025-02-04	(lithium[Title/Abstract]) AND ((sensitization[Title/Abstract]) OR (sensitisation[Title/Abstract]) OR (irritation[Title/Abstract])) + Filtres anglais/français	90	Irritation ➔ 110 articles après suppression des doublons ➔ Sélection de 8 articles sur titre et abstract ➔ Sélection finale de 1 articles sur texte intégral et de 6 cross-
Scopus	2025-02-04	TITLE-ABS (lithium) AND TITLE-ABS ((sensitization) OR (sensitization) OR (irritation)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI"	93	

		) OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "NEUR")) ➔ Les filtres « SUBJAREA » ont pour objectif de correspondre au champ d'expertise de PubMed		références, soit 7 articles.

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été les suivants :

Critères d'inclusion/exclusion pour l'équation « pharmacocinétique »

Critères		Inclusion si…	Exclusion si…
Population (ou sujets étudiés)	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles	Revues de la littérature sur les données de pharmacocinétique (sans cross-référence) Etude postérieure à 2006 (année plancher)	Etudes de toxicité *in vitro* Etude d'écotoxicologie Etudes chez les poissons, amphibiens, plantes Etude d'exposition (interne ou externe), de physicochimie, sur les méthodes analytiques Etude sur le mode ou le mécanisme d'action Cas clinique ou série de cas isolés
Exposition	Lithium	Etude par voies orale, respiratoire et parentérale Doses internes	Efficacité, intoxications Etudes avec des co-expositions à d'autres substances / anions avec un effet propre (exclusion uniquement des études ne permettant pas d'identifier les toxicités dues au lithium seul)
Comparateur	Non exposés	/	/
Outcome (évènements de santé)	Tous les effets observés sur la santé de la population		/
Timings (durée d'exposition)	Court, moyen et/ou long terme	Etude à court, moyen et/ou long terme	/

Setting (localisation d'intérêt)	Monde	Toutes localisations géographiques	/

Critères d'inclusion/exclusion pour l'équation « épidémiologie »

Critères		**Inclusion si…**	**Exclusion si…**
Population (ou sujets étudiés)	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles	Etude épidémiologique en population générale ou professionnelles, dont méta-analyse (avec étude association entre expo et effets) Etude clinique Etude postérieure à 2006 (année plancher)	Etudes de toxicité *in vitro* Etude d'écotoxicologie Etudes chez les poissons, amphibiens, plantes Revue de la littérature Etude d'exposition (interne ou externe), de physicochimie, sur les méthodes analytiques Etude sur le mode ou le mécanisme d'action Cas clinique ou série de cas isolés
Exposition	Lithium	Etude par voies orale et respiratoire Doses internes	Efficacité, intoxications Etude par voie cutanée, IV, IP, *etc.* Etudes avec des co-expositions à d'autres substances / anions avec un effet propre (exclusion uniquement des études ne permettant pas d'identifier les toxicités dues au lithium seul)
Comparateur	Non exposés	/	/
Outcome (évènements de santé)	Tous les effets observés sur la santé de la population		/
Timings (durée d'exposition)	Court, moyen et/ou long terme	Etude à court, moyen et/ou long terme	/
Setting (localisation d'intérêt)	Monde	Toutes localisations géographiques	/

Critères d'inclusion/exclusion pour l'équation « génotoxicité »

Critères		Inclusion si…	Exclusion si…
Population (ou sujets étudiés)	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles	Etude clinique Etude expérimentale *in vivo* chez des animaux de laboratoires (mammifères) (ex. rats, souris, lapins, singes, chiens) Etude de génotoxicité *in vitro*	Etude d'écotoxicologie Revue de la littérature Etude d'exposition (interne ou externe), de physicochimie, sur les méthodes analytiques Etude sur le mode ou le mécanisme d'action Cas clinique ou série de cas isolés
Exposition	Lithium	Etude par voies orale et respiratoire Doses internes	Efficacité, intoxications Etude par voie cutanée, IV, IP, *etc.* Etudes avec des co-expositions à d'autres substances / anions avec un effet propre (exclusion uniquement des études ne permettant pas d'identifier les toxicités dues au lithium seul)
Comparateur	Non exposés	/	/
Outcome (évènements de santé)	Tous les effets observés sur la santé de la population		/
Timings (durée d'exposition)	Court, moyen et/ou long terme	Etude à court, moyen et/ou long terme	/
Setting (localisation d'intérêt)	Monde	Toutes localisations géographiques	/

Critères d'inclusion/exclusion pour l'équation « toxicités animales »

Critères	Inclusion si…	Exclusion si…

Population (ou sujets étudiés)	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles	Etude expérimentale *in vivo* chez des animaux de laboratoires (mammifères) (ex. rats, souris, lapins, singes, chiens) Etude postérieure à 2006 (année plancher)	Etudes de toxicité *in vitro* Etude d'écotoxicologie Etudes chez les poissons, amphibiens, plantes Revue de la littérature Etude d'exposition (interne ou externe), de physicochimie, sur les méthodes analytiques Etude sur le mode ou le mécanisme d'action
Exposition	Lithium	Etude par voies orale et respiratoire Doses internes Doses inférieures aux concentrations thérapeutiques humaines	Efficacité, intoxications Etude par voie cutanée, IV, IP, *etc.* Etudes avec des co-expositions à d'autres substances/ anions avec un effet propre (exclusion uniquement des études ne permettant pas d'identifier les toxicités dues au lithium seul) Doses équivalentes à la dose thérapeutique humaine (préciser les valeurs)
Comparateur	Non exposés	/	/
Outcome (évènements de santé)	Tous les effets observés sur la santé de la population		/
Timings (durée d'exposition)	Court, moyen et/ou long terme	Etude à court, moyen et/ou long terme	/
Setting (localisation d'intérêt)	Monde	Toutes localisations géographiques	/

Critères d'inclusion/exclusion pour l'équation « irritation/sensibilisation »

Critères	Inclusion si…	Exclusion si…

Population (ou sujets étudiés)	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles	Etude expérimentale *in vivo* chez des animaux de laboratoires (mammifères) (ex. rats, souris, lapins, singes, chiens) Etudes cliniques	Etude d'écotoxicologie Etudes chez les poissons, amphibiens, plantes Revue de la littérature Etude d'exposition (interne ou externe), de physicochimie, sur les méthodes analytiques Etude sur le mode ou le mécanisme d'action Cas clinique ou série de cas isolés
Exposition	Lithium	Toutes voies	Efficacité, intoxications Etudes avec des co-expositions à d'autres substances / anions avec un effet propre (exclusion uniquement des études ne permettant pas d'identifier les toxicités dues au lithium seul)
Comparateur	Non exposés	/	/
Outcome (évènements de santé)	Tous les effets observés sur la santé de la population		/
Timings (durée d'exposition)	Court, moyen et/ou long terme	Etude à court, moyen et/ou long terme	/
Setting (localisation d'intérêt)	Monde	Toutes localisations géographiques	/

Critères d'inclusion/exclusion pour l'équation « biomonitoring »

Critères	Inclusion si…	Exclusion si…

Population (ou sujets étudiés)	Population générale incluant les sous-populations plus vulnérables et sensibles	Etude de cinétique Etude expérimentale *in vivo* chez des animaux de laboratoires (mammifères) (ex. rats, souris, lapins, singes, chiens) Etude épidémiologique en population générale ou professionnelles Etude d'exposition (interne ou externe), de physicochimie, sur les méthodes analytiques	Etudes de toxicité *in vitro* Etude d'écotoxicologie Etudes chez les poissons, amphibiens, plantes Revue de la littérature Etude sur le mode ou le mécanisme d'action Cas clinique ou série de cas isolés
Exposition	Lithium	Etude par voies orale et respiratoire Doses internes	Efficacité, intoxications Etude par voie cutanée, IV, IP, *etc.* Etudes avec des co-expositions à d'autres substances / anions avec un effet propre (exclusion uniquement des études ne permettant pas d'identifier les toxicités dues au lithium seul)
Comparateur	Non exposés	/	/
Outcome (évènements de santé)	Tous les effets observés sur la santé de la population		/
Timings (durée d'exposition)	Court, moyen et/ou long terme	Etude à court, moyen et/ou long terme	/
Setting (localisation d'intérêt)	Monde	Toutes localisations géographiques	/

Annexe 2 : VR recensées pour les travailleurs

VR par voie respiratoire

Plusieurs valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP) par voie respiratoire sont disponibles et résumées dans le Tableau 38.

En 2010, le *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* (SCOEL) a établi une VLCT-15min de 0,02 mg.m^{-3} pour l'hydrure de lithium. Celle-ci est fondée sur deux études mettant en évidence des signes d'irritation respiratoire dose-dépendants (toux, expectorations, écoulements nasaux, gorge sèche) chez des travailleurs dès 0,025 mg.m^{-3} (LOAEC) (Salisbury & Keenlyside 1981, Beliles 1994 non publié cités dans SCOEL 2010) : entre 0 et 0,025 mg LiH.m^{-3}, aucun effet n'a été observé alors que de 0,025 à 0,10 mg LiH.m^{-3}, des picotements dans le nez étaient ressentis, accompagné d'un écoulement nasal. Au-dessus de 0,10 mg LiH.m^{-3}, une nette irritation nasale accompagnée de toux a été décrite, parfois associée à de l'irritation oculaire de 0,50-1,0 mg LiH.m^{-3} ou à de l'irritation cutanée entre 1,0 et 5,0 mg LiH.m^{-3} (Salisbury & Keenlyside 1981, Beliles 1994 non publié cités dans SCOEL 2010).

L'ACGIH a élaboré une VLEP-8h à partir d'une étude chez le lapin, souris, et le cobaye exposés, pendant 4 à 7h ou pendant 1 semaine, 4 à 7 h.j^{-1}, à des concentrations comprises entre 4,8 mg.m^{-3} et 55 mg.m^{-3} d'hydrure de lithium. Cette étude a mis en évidence des lésions cutanées au niveau du corps et des pattes, chez les trois espèces, après exposition à une dose unique dès 10 mg.m^{-3}. Durant l'exposition d'une semaine, considérée comme subchronique par les experts de l'ACGIH, les trois espèces ont montré des ulcérations des pattes avant et du nez dès 5 mg.m^{-3}. Aucun effet n'est rapporté à 4,8 mg.m^{-3} (NOAEC) (Spiegl et al. 1956 cité dans ACGIH 2018). Après application d'un FI total de 100 (FI_A = 10, FI_H = 10), l'ACGIH retient une VLEP-8h de 0,05 mg.m^{-3}. D'autre part, l'ACGIH indique que les données sont insuffisantes pour construire une VLCT-15min.

Le SCOEL et l'ACGIH indiquent que ces VLEP ne sont applicables qu'à l'hydrure de lithium et ne sont pas extrapolables aux autres dérivés du lithium. A l'inverse, le comité allemand MAK a conclu que les données toxicologiques relatives à l'hydrure de lithium ne constituaient pas un fondement suffisant pour proposer une valeur MAK (DFG 1990)[32].

Dans un rapport de 2014 sur les dérivés inorganiques du lithium, pour dériver une valeur MAK pour les composés modérément irritants du lithium, comme le carbonate de lithium, le comité allemand pour l'élaboration de valeurs MAK a pris l'hydroxyde de calcium comme référence, car les valeurs des pH des solutions aqueuses saturées du carbonate de lithium (solution à 1 %, presque saturée : 11,2) et de l'hydroxyde de calcium (solution saturée, 1,8 g.L^{-1} : 12,4) sont similaires, et les effets irritants des deux substances résultent probablement de leur basicité. La valeur MAK pour l'hydroxyde de calcium est de 1 mg.m^{-3}. Les masses molaires du carbonate de lithium et de l'hydroxyde de calcium étant équivalentes (environ, 74 g.mol^{-1}), la valeur MAK recommandée pour le carbonate de lithium est également de 1 mg.m^{-3} ou 0,2 mg de lithium.m^{-3}. Cette concentration

[32] Le rapport DFG de 2024 ne mentionne pas cet élément.

représentait environ la moitié de la concentration moyenne de lithium (en tant que carbonate de lithium) mesurée sur le lieu de travail (NIOSH 1981 cité dans DFG 2014), à laquelle des effets irritants sur les voies respiratoires supérieures ont été décrits. L'effet de l'hydroxyde de calcium dans le test de Draize sur les yeux est plus prononcé que celui du carbonate de lithium, ce qui rend la valeur MAK proposée plutôt conservatrice. Les effets irritants du chlorure de lithium sur les yeux dans le test de Draize sont similaires de ceux du carbonate de lithium (ECHA 2012 cité dans DFG 2014). Par conséquent, la fondation allemande pour la recherche (DFG) a établi une valeur MAK de **0,2 mg de lithium.m^{-3}** mesurée sur le lieu de travail pour le carbonate de lithium, **applicable à l'ensemble des composés inorganiques du lithium**, à l'exception du lithium élémentaire et des composés du lithium les plus irritants tels que l'amidure, l'hydrure, l'hydroxyde, le nitrure, l'oxyde, le tétrahydroaluminate et le tétrahydroborate de lithium.

Tableau 38 : Valeurs de référence externes par voie respiratoire

		Hydrure de lithium	Lithium	Hydrure de lithium
VR	**Organisme**	SCOEL	MAK	ACGHI
	Année	2010	2014	2018
	Nom	VLCT-15min	VLEP-8h *	VLEP-8h
	Valeur	0,02 mg LiH.m^{-3}	0,2 mg de lithium.m^{-3}	0,05 mg LiH.m^{-3}
Population cible		Travailleurs		
Effet critique		Irritation du tractus respiratoire	Irritation oculaire et du tractus respiratoire	Irritation oculaire et du tractus respiratoire
Étude clé	**Référence**	Salisbury & Keenlyside (1981) & Beliles (1994, non publié)	NIOSH 1981, ECHA 2012	Spiegl et al. 1956
	Espèce	Homme	Homme	Lapin, souris, cobaye
	Exposition (durée)	Non indiqué	moitié des concentrations moyennes de carbonate de lithium mesurées sur le lieu de travail	exposition pendant 1 semaine, 4 à 7h par jour
Point de départ (PoD)		LOAEC = 0,025 mg.m^{-3}	0,2 mg.m^{-3}	LOAEC = 5 mg.m^{-3} NOAEC = 4,8 mg.m^{-3}
Ajustement temporel		/	/	/
Ajustement allométrique		/	/	/
Facteurs d'incertitude (FI)		/	/	100 (FI_A : 10, FI_H : 10)

* applicable à tous les sels de lithium, à l'exception du lithium élémentaire et des sels les plus irritants, comme l'amidure, l'hydrure, l'hydroxyde, le nitrure, l'oxyde, le tétrahydroaluminate et le tétrahydroborate de lithium.

Valeur d'imprégnation

La DFG a considéré en 2013 (rapport traduit en anglais en 2021), que l'évaluation de l'excrétion urinaire de lithium est la plus adaptée pour enregistrer l'exposition au lithium causée par l'environnement. Dans les études répertoriées dans le rapport, les valeurs médianes et moyennes de lithium urinaire varieraient entre 9,6 et 35 µg.L^{-1} d'urine après exposition à des concentrations environnementales de lithium. Les 95e percentiles variaient également entre 42 et 115 µg.L^{-1} d'urine. Pour l'établissement d'une valeur biologique de référence (BAR), la DFG a privilégié les études allemandes car il est connu que l'excrétion habituelle de lithium est principalement liée à l'alimentation. Dans les études menées par Heitland et Köster (2004, 2006) en Allemagne (cité dans Schaller 2021), les P95 calculés étaient de 47 et 115 µg.L^{-1}. Aucune explication n'est donnée quant à la variabilité importante entre les valeurs des études de 2004 et 2006, qui utilisent les mêmes méthodes de mesure. Néanmoins, le P95 de 47 µg.L^{-1} est similaire aux résultats deux autres études non allemandes énumérées (Abou-Shakra et al. 1989; Iguchi et al. 1999 cités dans Schaller 2021).

Ainsi la DFG propose une **valeur de référence biologique (BAR, *biological reference value*) égale à 50 µg lithium.L^{-1} urine** et ne recommande pas de temps d'échantillonnage fixe. Cette valeur est fondée sur des données d'exposition et se rapporte à une urine normalement concentrée, dans laquelle la concentration de créatinine doit être de l'ordre de 0,3 à 3 g.L^{-1}. En outre, la commission estime utile, afin d'améliorer encore la validité des analyses, de sélectionner une fourchette cible plus étroite de 0,5 à 2,5 g.L^{-1} pour les échantillons d'urine. En règle générale, lorsque des échantillons d'urine sont en dehors des limites ci-dessus, il est recommandé de répéter la mesure chez des personnes normalement hydratées (Bader et al. 2016 cité dans Schaller 2021). Enfin, il est précisé que cette valeur ne peut être considérée que comme **provisoire** et doit être vérifiée par des études complémentaires. Une BAR de 100 µg lithium.L^{-1} urine est proposée dans la List of MAK and BAT Values 2025 mais le rapport associé n'est pas disponible (publication prévue en 2026)[33].

Tableau 39 : Valeur de référence biologique sur le lieu de travail

		Indicateur biologique d'exposition 1
Organisme		DFG (Schaller 2021)
Année		2013
VR	**Nom**	BAR = 50 µg.L^{-1} d'urine
	Valeur	
Population cible		Travailleur
Approche de construction		P95 des concentrations urinaires mesurées (études en population générale non exposée)
Effet critique		/ (valeur fondée sur les données d'imprégnation de la population générale)
Étude clé	**Référence**	Heitland et Köster (2004, 2006)
	Espèce	Homme
	Exposition (durée, voie)	Exposition environnementale
PoD		P95 = 47 - 115 µg.L^{-1}
Ajustement		/

33 https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2025/Iss2/Doc002/mbwl_2025_eng.pdf, consulté le 13/11/2025

FI	/

Annexe 3 : Niveau de confiance pour la VTR long terme par voie orale

Type de VTR		VTR LT orale
VR	Organisme constructeur	Anses
	Année	2025
	Nom	VTR LT orale
	Valeur	0,02 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
Effet critique		Faisceaux d'effet
Etude clé	Référence	Faisceaux d'effet
	Population de l'étude, espèce	Homme
	Exposition (durée, voie)	VO, chronique
PoD		1,8 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
Ajustement temporel		/
Ajustement allométrique		/
Facteurs d'incertitude (FI)		100
Read-across		non

			VTR LT VO	
			Nom de l'évaluateur : GT	Date de l'évaluation : oct-2025
			Niveau de confiance	Argumentation de l'évaluateur
Corpus de données	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée		4	Nombreuses études disponibles à dose thérapeutique, mais absence de données robustes à doses environnementales et d'études robustes sur la fertilité masculine chez l'Homme
Choix de l'effet critique	Caractère néfaste de l'effet		5	Faisceau d'effets
	Convergence des études		5	Faisceau d'effets
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode d'action)		5	Pas de transposition. Non applicable.
	Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"		**5,0**	
Hypothèse de construction	À seuil par défaut			
Choix de l'étude (ou des études) clé	Qualité de l'étude			Critère non applicable
	Voie exposition			Voie principale de l'exposition humaine (y compris environnementale)
	Durée			Long terme
	Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"		Non applicable	
Choix du PoD	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)		fonction E-R faible ou NOAEL ou LOAEL 1	Lithémie thérapeutique minimale retenue pour laquelle de nombreux effets indésirables sont observés. Aucun NOAEL n'a pu être identifié
Ajustements	Temporel			
	Allométrique		Choix du paramètre	Pas d'ajustement allométrique
Choix FI	FI_A			
	FI_H		5	nombreuses données chez l'Homme sont disponibles.
	FI_L			
	FI_S			
	FI_D			
Niveaux de confiance	**Niveau de confiance global**	**valeur**	**4,00**	
		Niveau	**Moyen-fort**	
	si read-across : possibilité de baisser le niveau de confiance en fin d'évaluation (jugement d'experts)	**valeur**	Non applicable	
		Niveau	Non applicable	

Annexe 4 : Niveau de confiance pour la VTR long terme par voie respiratoire

Type de VTR		VTR LT respiratoire
VR	Organisme constructeur	Anses
	Année	2025
	Nom	VTR LT orale
	Valeur	0,05 $mg.m^{-3}$ Eq Li
Effet critique		Faisceaux d'effet
Etude clé	Référence	Faisceaux d'effet
	Population de l'étude, espèce	Homme
	Exposition (durée, voie)	VO, chronique
PoD		1,8 mg Eq Li.kg $pc^{-1}.j^{-1}$
Ajustement temporel		/
Ajustement allométrique		/
Facteurs d'incertitude (FI)		100
Read-across		non

			VTR LT voie respiratoire	
			Nom de l'évaluateur : GT	Date de l'évaluation : oct-2025
			Niveau de confiance	Argumentation de l'évaluateur
Corpus de données	Quantité et qualité pour la voie et la durée considérée		3	Nombreuses études disponibles à dose thérapeutique, mais absence de données robustes à doses environnementales, d'études robustes sur la fertilité masculine chez l'Homme et d'études par voie respiratoire
Choix de l'effet critique	Caractère néfaste de l'effet		5	Faisceau d'effets
	Convergence des études		5	Faisceau d'effets
	Transposabilité Animal --> Homme et MoA (mode d'action)		5	Pas de transposition. Non applicable.
	Confiance pour le critère "choix de l'effet critique"		**5,0**	
Hypothèse de construction	À seuil par défaut			
Choix de l'étude (ou des études) clé	Qualité de l'étude			Critère non applicable
	Voie exposition			Voie principale de l'exposition humaine (y compris environnementale)
	Durée			Long terme
	Confiance pour le critère "choix de l'étude clé"		Non applicable	
Choix du PoD	BMD/BMDL, couple NOAEL/LOAEL, NOAEL seul ou LOAEL seul, fonction Exposition-Risque (E-R)		fonction E-R faible ou NOAEL ou LOAEL 1	Lithémie thérapeutique minimale retenue pour laquelle de nombreux effets indésirables sont observés. Aucun NOAEL n'a pu être identifié
Ajustements	Temporel			
	Allométrique		Choix du paramètre	Pas d'ajustement allométrique
Choix FI	FI_A			
	FI_H		5	nombreuses données chez l'Homme sont disponibles.
	FI_L			
	FI_S			
	FI_D			
Niveaux de confiance	**Niveau de confiance global**	**valeur**	**3,80**	
		Niveau	**Moyen-fort**	
	si read-across : possibilité de baisser le niveau de confiance en fin d'évaluation (jugement d'experts)	**valeur**	Non applicable	
		Niveau	Non applicable	

Notes



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr

ISBN 979-10-286-0600-8 - Dépôt légal : mars 2026 - © Anses Éditions 2022