

Lithium: médicament et intoxication

F. Trümpler, T. Schläpfer

Réaction violente après administration de lithium à une femme âgée dépressive

Cette patiente née en 1933 a présenté en 1956 un épisode dépressif post-partum. En 1959, après la naissance de son second enfant, elle a présenté une grave récurrence dépressive, qui a duré une année malgré l'électroconvulsivothérapie. En 1967, première hospitalisation avec diagnostic de dépression endogène. En 1996, après une opération pour lithiase vésiculaire, état euphorique, qui a évolué vers une dépression en 1997 et qui n'a pas réagi durablement à Tofranil®, Ludiomil®, Anafranil®, Seropram®, ni à des associations de ces médicaments. Puis en 1998, tentative avec le lithium, qui a semblé stabiliser l'humeur au début. Après une augmentation rapide des doses, apparition d'effets indésirables gênants sous forme de tremor marqué, diarrhée profuse, faiblesse dans les membres inférieurs et démarche très hésitante. Une dysgueusie lui a fait perdre 7 kg (de 90 à 83 kg) en quatre semaines. La décision de l'hospitaliser a fait suite à une remarque de l'une de ses petites filles (infirmière de profession): «Grand-mère, tu deviens intoxiquée par tes médicaments!». La dernière lithiémie était à 0,9 mmol/L deux semaines avant son admission. Lors de son entrée dans le service de psychia-

trie, elle était à 0,98 mmol/L (normes 0,5–1,0, pour les vieillards 0,4–0,6), la créatinine à 107 µmol/L.

En fonction de cette symptomatologie clinique, le diagnostic probable d'intoxication au lithium semble se confirmer, et ce traitement est interrompu immédiatement. Deux jours plus tard, son goût métallique dans la bouche a diminué, et elle n'a plus de diarrhée. Sa démarche est encore hésitante et elle se plaint de tremblements des mains. Sa symptomatologie dépressive reprend le dessus avec une fatigue matinale. Après trois autres jours, la patiente signale qu'elle peut porter à ses lèvres des tasses à moitié pleines. Mais elle se plaint toujours d'agitation interne, et son «bloc» dans la poitrine a nettement réapparu. Douze jours après son admission, tous les symptômes d'intoxication au lithium ont disparu. Ses résultats se sont ensuite stabilisés à 0,04 mmol/L pour le lithium, 103 µmol/L pour la créatinine.

L'indication à un traitement de lithium était clairement donnée chez cette patiente. Elle souffre d'une dépression endogène, dont la dernière phase est apparue il y a une année et dure encore, malgré l'augmentation des doses suivie de traitements combinés. Il n'y a aucune contre-indication absolue, et les créatininémies limites auraient dû faire demander un contrôle de la fonction rénale [2]. Le psychiatre de cette patiente s'est imprudemment fié à une seule lithiémie de 0,9 mmol/L, sans la contrôler dans les deux semaines ayant précédé l'hospitalisation, et sans réduire la dose chez une personne d'un certain âge, ce qui est habituel. La diarrhée a encore fait augmenter la concentration du lithium sous l'effet des pertes liquidiennes [4, 11, 15]. Le tremor, le ralentissement psychomoteur, l'inappétence et la diarrhée, premières manifestations d'une intoxication, auraient dû rendre ce psychiatre plus attentif [6].

Mécanisme d'action et pharmacocinétique

Nous partons actuellement du principe que l'effet prophylactique et antidépresseur du lithium résulte d'une amélioration des fonctions sérotoninergiques [7]. Une inhibition des récepteurs dopaminergiques est supposée être à la base de son effet antimaniaque. Du fait de ses marges thérapeutiques étroites, il faut connaître quelques notions de sa pharmacocinétique. Le pic de concentration sanguine est atteint 2–4 heures après la prise, et l'état d'équilibre après 3–5 jours. Le lithium n'est pas métabolisé, son excrétion se fait pratiquement en totalité par les reins. La demi-vie du lithium varie considérablement d'un individu à un autre, de 7–33 heures (normalement 24 heures).

Tableau 1. Contre-indications à un traitement par le lithium.

absolues

Insuffisance rénale à un stade avancé
Maladie cardio-vasculaire grave

relatives

Régime sans sel ou amaigrissant
Traitement par diurétiques
Maladies gastro-intestinales
Hypothyroïdie et maladie d'Addison

Correspondance:
François Trümpler
Policlinique de psychiatrie
de l'enfant et de l'adolescent
Effingerstrasse 12
CH-3011 Berne

frantru@hotmail.com

Information du patient et traitement

Comme le montre ce cas d'exemple, l'explication donnée au patient est la condition majeure de l'efficacité du traitement par le lithium [7]. Pour ce faire, la «Brochure d'information sur les troubles affectifs et le lithium» est utile, qui contient un agenda pour la reconnaissance et le contrôle des signaux d'alarme, et un plan d'urgence. En raison de la possibilité de malformations cardio-vasculaires au premier trimestre de la grossesse, les femmes en âge de concevoir doivent recevoir toutes les explications nécessaires sur les risques éventuels avant de commencer ce traitement, et être motivées pour une méthode anticonceptionnelle efficace [4, 6, 7]. Le lithium passe pour être le médicament de choix des troubles schizo-affectifs, du fait de la possibilité d'une rémission totale et de son effet antisuicidaire marqué.

Cette propriété du lithium est associée à son effet antiagressif. Dans le traitement de la dépression, le lithium n'est habituellement utilisé ni en monothérapie, ni comme premier médicament. Mais dans les dépressions réfractaires à tout traitement, le lithium est une alternative thérapeutique importante. Si aucune amélioration n'est constatée après deux semaines, cette tentative peut être abandonnée [4]. Chez le vieillard, les deux tiers de la dose usuelle sont généralement suffisants, car la concentration thérapeutique est plus rapidement atteinte par diminution de la fonction rénale, de l'apport liquidien et des liquides totaux de l'organisme. En règle générale, ce traitement s'étend sur une année au moins, mais il est la plupart du temps sans limites. L'arrêt du lithium impose une certaine prudence vu la disparition de son effet antisuicidaire.

Le lithium peut perdre son effet prophylactique dans l'hypothyroïdie [4]; les résultats de nouvelles études montrent que des valeurs de T4 libre pendant le traitement de lithium s'accompagnent d'une accentuation de la dépression [11]. Des interruptions de quelques jours, voire semaines, de la prophylaxie par le lithium ne font aucun mal, et sont indiquées lors de: état fébrile, gastro-entérite, colite, avant une narcose, en raison de l'effet prolongé de la succinylcholine [4].

Tableau 2. Mise en route du traitement de lithium.

Anamnèse	rein, cœur, thyroïde, grossesse, médicaments, évolution de la dépression.
Etat physique	avec poids corporel, circonférence du cou.
Laboratoire	(formule sanguine, vitesse de sédimentation, examen d'urine) et surtout créatinine, électrolytes, glycémie, TSH, évent. test de grossesse ou lipides sanguins (sur la base de l'anamnèse/examen clinique)
Clinique	ECG, TA et pulsations, évent. EEG si suspicion de problème cérébral organique
A 10 jours au plus tard, contrôler la lithiémie. La dose doit être fixée en fonction de la concentration sanguine, vu les marges thérapeutiques étroites [6, 7, 9]:	
0,4–0,6 mmol/L chez les patients gériatriques	
0,6–0,8 mmol/L en prophylaxie à long terme des psychoses affectives et schizo-affectives	
0,5–0,7 mmol/L en association aux antidépresseurs	
0,5–1,0 mmol/L en monothérapie d'une dépression aiguë	
1,0–1,2 mmol/L dans le traitement des manies	

Tableau 3. Interactions médicamenteuses.

Les substances suivantes font **augmenter** la lithiémie: acide acétylsalicylique, tétracyclines, méthylidopa, indométacine, phénylbutazone, thiazides, carbamazépine, phénytoïne, diclofénac, furosémide, spironolactone et antagonistes du récepteur AT₂.

Les substances suivantes font **baisser** la lithiémie: alcool, neuroleptiques, antagonistes du Ca, caféine à hautes doses, pH alcalin sur régime végétarien.

Prudence lors de la prise en parallèle d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'ECA, antibiotiques néphrotoxiques. Des études gérontopsychiatriques récentes ne montrent aucune intolérance ni signe de syndrome sérotoninergique sous lithium en association aux ISRS. Toute association aux diurétiques thiazidiques est formellement contre-indiquée [4].

Effets indésirables

Les problèmes initiaux concernent surtout le tube digestif, avec nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée (avec les spécialités retard) et inappétence (10%). Ils peuvent spontanément disparaître après changement de spécialité (p.ex. si problèmes gastriques, citrate au lieu de carbonate de lithium), diminution de la dose ou prise avec un repas [4, 6]. L'effet indésirable rénal le plus important est une diminution de la capacité de concentration de l'urine, pouvant entraîner une sensation de soif (polydipsie, polyurie). Ce mécanisme fait que 10–30% des patients verront leur poids augmenter [9, 11, 14]. Une étude rétrospective ayant porté sur 718 patients a découvert une incidence d'hypothyroïdie induite par le lithium de 10,4%. Chez les femmes de 40–59 ans, cette incidence dépasse les 20% au cours des deux premières années d'un traitement de lithium [3]. Ce collectif doit donc être informé par le détail de cet effet indésirable.

Signes d'intoxication

Les signes d'intoxication apparaissent généralement à partir d'une lithiémie >1,5–2,0 mmol/L. A 2,5–3,0 mmol/L, il s'agit d'une intoxication

grave. Ces signes d'intoxication se manifestent lentement [7]!

Comme une intoxication s'accompagne souvent d'une insuffisance rénale, cela peut mettre en route un cercle vicieux. 30% des patients montrent une corrélation entre diminution de la fil-

tration glomérulaire et intensité de l'intoxication. Les premiers signes perceptibles d'un effet du lithium sur la capacité du rein de concentrer l'urine sont une polyurie et une nycturie. La capacité de concentration doit être mesurée sur les urines de 24 heures. Si elle est diminuée, il faut examiner de plus près la fonction rénale. Le lithium est l'une des causes fréquentes d'un diabète insipide néphrogène [2]. Si la lithiémie est $>2,5$ mmol/L, l'hémodialyse est indiquée comme traitement de choix. Les complications d'une intoxication peuvent se manifester après deux semaines, voir plus tard dans certains cas. Il y a une menace vitale à partir de concentrations $>3,5$ mmol/L [4]. Des lithiémies de 4–6 mmol/L peuvent être mortelles.

Tableau 4. Signes d'intoxication.

Initiaux	Nausée, vomissement, diarrhée, inappétence, apathie, ralentissement psychomoteur, somnolence, vertige, élocution indécise, ataxie, nystagmus, adiadococinésie, Romberg positif. Tremor grossier des mains et contractions musculaires fasciculaires sont les premiers signaux d'alarme [6].
Tardifs	Rigidité, hyperréflexie, crampes de l'écrivain, crise d'épilepsie, troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma, insuffisance rénale avec oligurie, état de choc, arrêt cardiaque.

Quintessence

- Les sels de lithium sont toujours le traitement et la prophylaxie de choix des troubles bipolaires.
- Il n'y a pour l'heure aucune alternative thérapeutique équivalente.
- La toxicité considérable des sels de lithium est souvent sous-estimée.
- Malgré tout cela, un traitement par le lithium efficace et pratiquement dépourvu d'effets indésirables est simple à suivre, pour autant que certaines règles et précautions soient respectées.

Traitement d'une intoxication par le lithium

Arrêter le lithium! Doser la lithiémie, la créatinine, le Na^+ et le K^+ . Traitement symptomatique et évent. lavage gastro-intestinal par solution de Fordtran (1–2 L/h). Le charbon activé ne sert à rien, car il n'adsorbe pas le lithium. Corriger tout déséquilibre hydroélectrolytique. L'hospitalisation dans un service de soins intensifs est indispensable dans une situation dramatique!

Remerciement

Je remercie Mme Dr Liselotte Gerber pour son inspiration de cet article.

Références

- Favrod J, McQuillan A, Ferrero F, Schulz P. Informationsbroschüre über affektive Störungen und Lithium, Genf, 1999.
- Johnson G. Lithium-early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(3):200-5.
- Johnston A M, Eagles J M: Lithium-associated clinical hypothyroidism. *British J Psy* 1999;175:336-9.
- Schöpf J. Lithium. Standardpräparate der Psychopharmakotherapie. Darmstadt, Steinkopff 1999.
- Schou M. Mortality-lowering Effect of Prophylactic Lithium treatment: A look at the Evidence. *Pharmacopsychiat* 1995;28:1.
- Weberitsch W. Lithiumtherapie affektiver Psychosen. *pharma-kritik* 1983;3.
- Woggon B: Behandlung mit Psychopharmaka: aktuell und massgeschneidert. Bern, Verlag Hans Huber 1998.1:77-84.
- Goodwin FK, Ghaemi SN. The impact of the discovery of lithium on psychiatric thought and practice in the USA and Europe. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33 (Suppl):54-64.
- Baldessarini RJ, Tondo L. Does Lithium treatment still work? Evidence of stable responders over three decades. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:187-90.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Rudas N. Effectiveness of restarting Lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997;154:5488-550.
- Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D, et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in Lithium-maintained bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1909-14.
- Moore GJ, Bechuck JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, Manij HK. Temporal dissociation between Lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1999;156:1902-8.
- Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:124-6.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of Recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing Lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000;157:179-84.