

# Lithium: Durable, Mais à Quel Prix ?

## Médecine de 1<sup>er</sup> Recours & Psychiatrie

Les Jeudis de Formation Continue de Médecine Interne Générale

Jeu di 09 juin 2016, Sion

**Dr Niels GOBIN**

Médecin-Adjoint

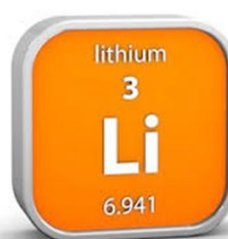
Service de Médecine Interne

027 603 42 54, [niels.gobin@hopitalvs.ch](mailto:niels.gobin@hopitalvs.ch)



## Plan

- Quelques rappels
  - Indications
  - Mécanismes d'action
  - Profil pharmacologique
  - Interactions
- Intoxication
  - Aiguë ↔ Chronique
  - Tableau clinique
  - Options thérapeutiques
- Complications
  - Rénales
  - Thyroïdiennes
  - Parathyroïdiennes
- Suivi biologique
- Messages clés



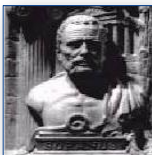
## Quelques Rappels



## Avant et maintenant...

### Historique

- Soranos d'Ephèse (98-177): Effet bénéfique des **eaux thermales** chargées en **Li** sur les manies et les mélancolies;
- Dr **John Cade**, 1949:
  - Par **hasard**, en croyant que l'urate était responsable de maladies psychiatriques;
  - Il injecta à des cobayes de l'urate de lithium, et constata qu'au contraire l'injection possédait un **effet calmant**;
  - Effets secondaires: **tremor** et **faiblesse**.



### Indications

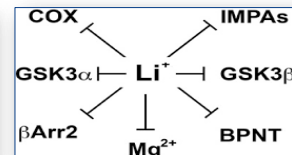
- Un des traitements dans la prise en charge et la prévention des rechutes des **troubles bipolaires** (FDA, 1970);
- Off-label: **dépression**.
- USA, 2010: **6307** cas d'**intoxication** reportés.

Web J. Aust. 1949 Sep 3;2(10):348-52.  
Lithium salts in the treatment of psychotic excitement.  
Cade JE  
PMID: 13142710 (PubMed - indexed for MEDLINE)



### Mécanismes d'action

- Mécanisme d'action exact **pas** clairement identifié...
- Affecterait 3 voies de signalisation intracellulaire:
  - **↓ Inositol** ⇒ stabilisation de l'humeur;
  - Influence plusieurs **neuro-transmetteurs** (NE, Do, 5HT, glutamate, etc);
  - Inhibition de la Glycogen Synthase Kinase-3 (**GSK-3**) ⇒ métabolisme énergétique, neuroprotection et plasticité neuronale.



## Profil pharmacologique

### Caractéristiques

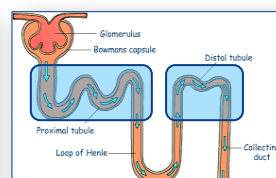
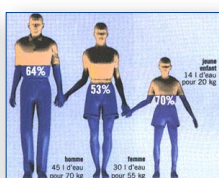
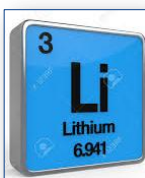
- Petit cation: **74 Daltons**;
- Pas de liaison protéique ou tissulaire;
- Se distribue librement dans toute l'eau corporelle;
- Peu ou pas influencé par la prise alimentaire.

### Pharmacocinétique

- Absorption gastro-intestinale:
- Dose thérapeutique standard: **1-2 h**;
- Dose thérapeutique retard: **4-6 h**;
- Overdose aiguë: **12 h**;
- Demi-durée de vie:
- Adulte: **18 h (aigu)**;
- Âgé: **36 h (aigu)**;
- Chronique: **> 60 h**;
- Etat stationnaire plasmatique généralement atteint dans les **5 jours**.

### Élimination

- Excrété en quasi-totalité par les **reins**;
- Librement filtré au niveau glomérulaire;
- **60-80 %** est réabsorbé au niveau du PCT;
- «Suit» Na au niveau des transporteurs rénaux...
- Très sensible à la déplétion volémique;
- AINS;
- IEC.



## Adaptation rénale

**CKD 3**

↓ 20-50 %

**CKD 4**

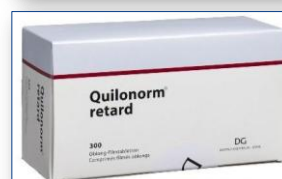
↓ 50-75 %

**CKD 5**

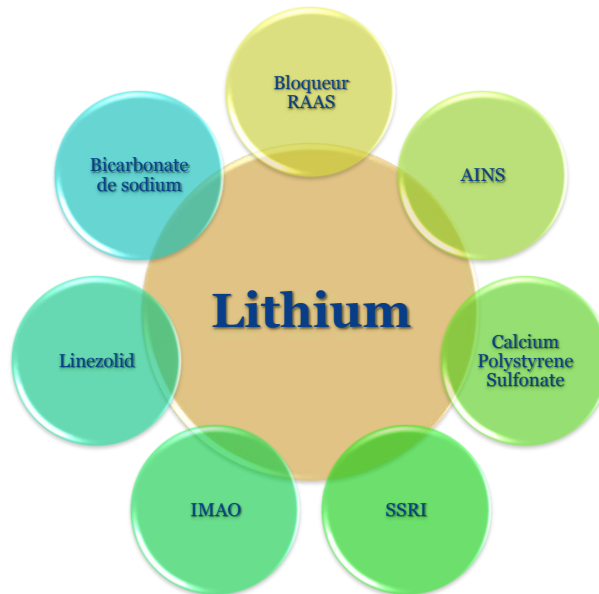
A éviter

**HD**

Dosage habituelle après HD



## Interactions



## Intoxications



# Intoxications



# Taux plasmatique [Li]



[Li] n'est **pas**  
d'emblée  
corrélé aux Sx

Aigu ≠  
Chronique

Sévérité de  
l'overdose

Nécessité HD

0.8 à 1.2

OK

> 2.5+Sx

HD

> 4.0

HD

## Intoxications aiguës

### Gastro-intestinale

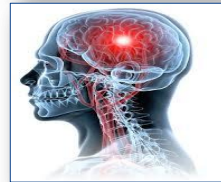
- Nausées, vomissements;
- Diarrhées.

### Cardiaque

- Modifications ECG (aplatissement du segment ST);
- Rarement malin (bradycardie, allongement du segment QTc);
- Ne modifie en principe pas les biomarqueurs.

### Neurologique

- Tardif (pénétration dans le SNC);
- Ralentissement, ataxie;
- Confusion, agitation;
- Tremor, fasciculation;
- Convulsion, encéphalopathie;
- **SILENT**: persistance des signes d'intoxication après élimination complète du Li (hémodialyse) – plusieurs mois !



## Intoxications chroniques

### Neurologique

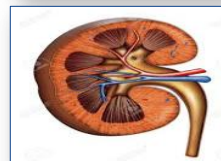
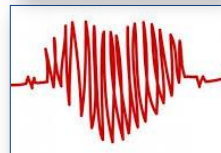
- Ralentissement, ataxie;
- Confusion, agitation;
- Tremor, fasciculation;
- Convulsion, encéphalopathie.
- Facteurs de risque: >50 ans, NID, hyperthyroïdisme, CKD.

### Cardiaque

- Modifications ECG (aplatissement du segment ST);
- Rarement malin (bradycardie, allongement du segment QTc);
- Ne modifie en principe pas les biomarqueurs.

### Rénale

- Diabète insipide néphrogénique;
- Néphrite tubulo-intersticielle chronique;
- Acidose tubulaire distale;
- Hypercalcémie.



## Options thérapeutiques

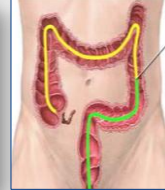
### Support

- Voies aériennes, ventilation, circulation;
- **BZD** en cas d'agitation.



### Hydratation

- **NaCl 0.9 %** ;
- Souvent **plusieurs litres** si NDI.



### Décontamination

- **Charbon activé**;
- **PEG** (4 heures);
- Sodium **polystyrene** sulfonate.

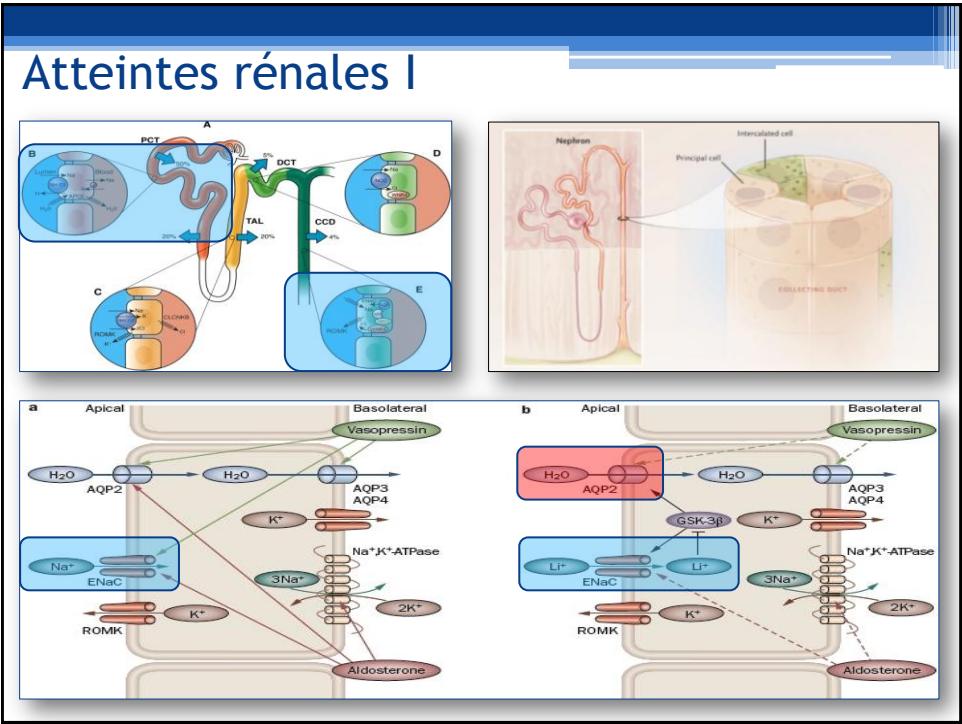
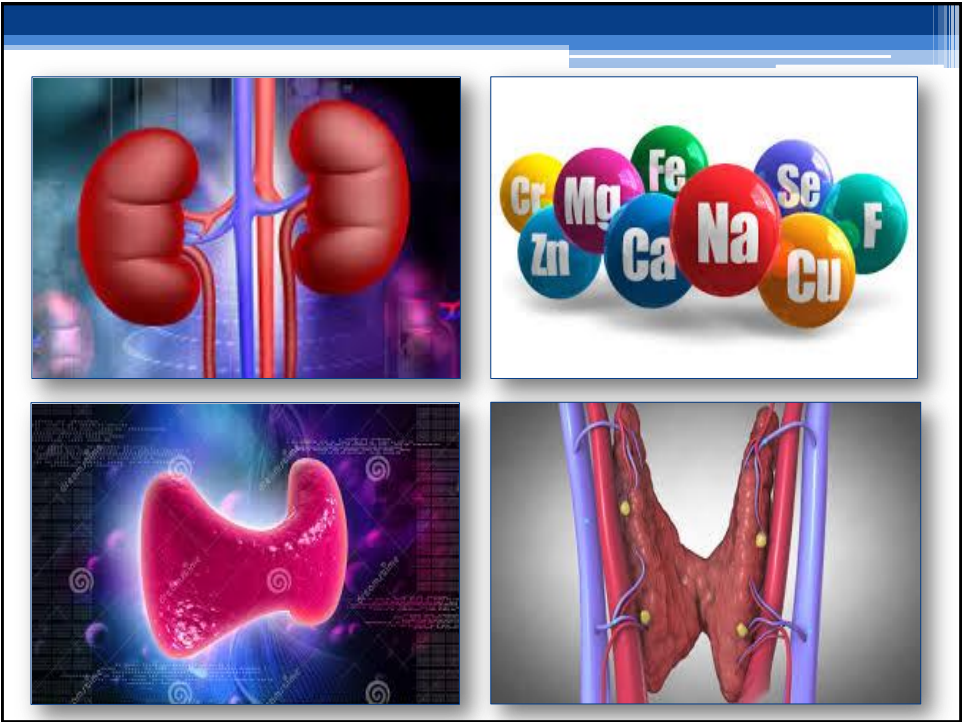


### Épuration

- **Hémodialyse** (CVVHDF possible);
- Durée **selon taux** (avant et après HD);
- Effet **rebond** (9h élimine 60% du total).

## Complications

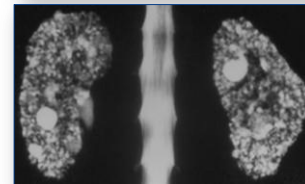
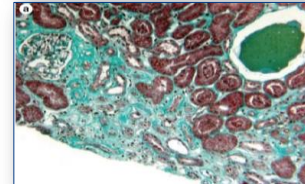




## Atteintes rénales II

### Diabète insipide néphrogénique

- Polyurie-polydipsie dans 20-40 %;
- Peut devenir irréversible (quasi 100 % après 18 ans de traitement);
- DD: diabète insipide central, potomanie;
- Indice: nycturie d'apparition rapide;
- Risque: hypernatrémie si défaut d'accès à l'eau;
- Options thérapeutiques:
  - Arrêt si possible du traitement par Li;
  - Amiloride (osmolalité urinaire < 200 mosm/kg);
  - Thiazide + diète pauvre en NaCl;
  - AINS.



### Néphrite tubulo-interstielle

- Après 10-20 ans de traitement;
- Toxicité tubulaire chronique (dilatation → microkyste; fibrose);
- Développement insidieux, faible degré de protéinurie;
- Facteurs de risque: durée de traitement, dose cumulée, intoxication aiguë, âge, co-morbidités;
- Peut progresser vers
  - CKD (III) dans 15-20 % des cas;
  - ESRD (perte GFR: 2 ml/min/an ; 2 % des patients dialysés);
- Options thérapeutiques:
  - Arrêt si possible du traitement par Li (créatinine < 220 μM);
  - Il existe un point de non retour (fibrose, protéinurie sévère).

## Atteintes rénales III

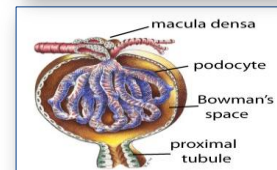
### Acidose tubulaire rénale

- Atteinte tubulaire distale (~ type 1, défaut de sécrétion H<sup>+</sup>);
- pH urinaire > 5.3, pH et HCO<sub>3</sub> (sang) normal.

	Type 1	Type 2	Type 4
Metabolic acidosis	Yes	Yes	Yes
Minimum urine pH	>5.5	<5.5 (but usually >5.5 before the acidosis becomes established)	<5.5
Plasma potassium	Low/normal	Low/normal	High
Renal stones	Yes	No	No
Defect	Reduced H <sup>+</sup> secretion in distal tubule	Impaired HCO <sub>3</sub> reabsorption in proximal tubule	Impaired cation exchange in distal tubule

### Autres

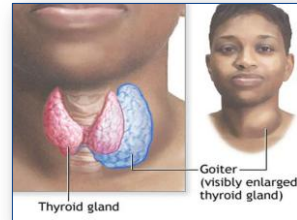
- Syndromes néphrotiques:
  - Toxicité podocytaire;
  - Rare: MCD, FSGS;
  - Protéinurie apparaît entre 2-10 mois et se résout en principe 4 semaines après l'arrêt du traitement (+ corticoïde).



## Atteintes thyroïdiennes

### Goitre

- Atteinte la plus fréquente: 40-50 % des patients;
- Apparaît dans les 1-2 ans de traitement;
- ↓ Disponibilité T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> ⇒ ↑ TSH (facteur trophique);
- Taille à 2x norme;
- Diffus ≠ nodulaire (ad bilan US);
- Options thérapeutiques:
  - Levothyroxine peut stabiliser la situation;
  - Chirurgie est parfois une alternative.



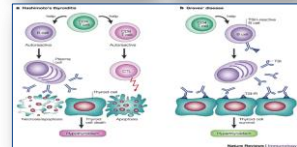
### Hypothyroïdie

- Prévalence variable: 6-52 %;
- Apparaît aussi dans les 1-2 ans de traitement;
- Avec ou sans goitre;
- Facteur de risque: femme, > 45 ans;
- Options thérapeutiques:
  - Levothyroxine selon recommandation;
  - Pas d'arrêt d'emblée d'interruption du Li.



### Autres

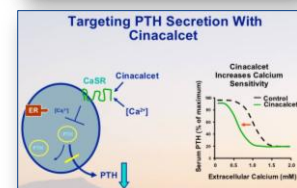
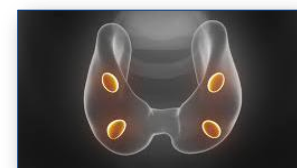
- Li révèle souvent de thyroïdites auto-immunes (↑ prévalence);
- Intérêt de rechercher des anticorps anti-thyroïdiens avant d'initier un traitement par Li;
- Hyperthyroïdie plus fréquente (Graves, nodule toxique).



## Atteintes parathyroïdiennes

### Hyperparathyroïdisme

- Toxicité chronique;
- Présent jusqu'à 10-15 % des patients;
- Mécanismes:
  - Changement du seuil de sécrétion de PTH (calcium-sensing mechanism);
  - Surproduction de PTH en bloquant la GSK-3β;
  - Inhibition du transport transcellulaire du Ca;
- Électrolytes:
  - Hypercalcémie +/- hypocalciurie (néphrocalcinose/néphrolithiase);
  - Phosphate normal; Magnésium ↑;
- Options thérapeutiques:
  - Cinacalcet;
  - Parathyroïdectomie chirurgicale;
  - Retrait du Li souvent pas immédiatement efficace;



# Suivi



## Suivi biologique

### [Li] plasmatique

- Idéalement **avant un changement** de dose;
- **5-7 jours après** un changement de dose;
- Contrôle tous les **6-12 mois** pour les patients stables...



### Rein

- Na/K, **Créatinine**/Urée, **Sédiment**/Spot (Na/K, protéine/albumine, créatinine/urée):
- **6 premiers mois**: **tous les 2 mois**;
- Tous les **6-12 mois** par la suite.



### Thyroïde

- Essentiellement **TSH** (év. T4L);
- **6 premiers mois**: **tous les 2 mois**;
- Tous les **6-12 mois** par la suite.

### Parathyroïde


- Contrôle **annuel**.


Ne pas  
oublier


## Messages Clés





### Messages clés I

- 

Traitement de **choix** dans la prise en charge et la prévention des rechutes des **troubles bipolaires**.
- 

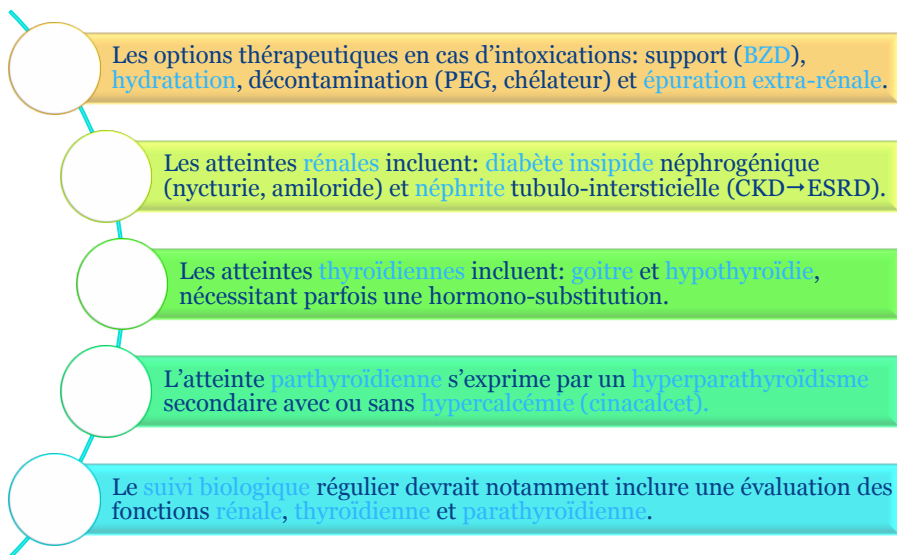
Le lithium est un petit cation, qui se distribue très **rapidement** dans **l'eau corporel**; il est éliminé essentiellement par voie **rénale** ( $\cong$  Na).
- 

Il y a de nombreuses **interactions** potentielles: bloqueur du RAAS, AINS, anti-dépresseurs, chélateurs, antibiotiques, etc.
- 

Le tableau clinique des intoxications **diffère** en fonction de l'imprégnation **aiguë** (GLG>CAR>NLG) ou **chronique** (NLG, CAR, NEP).
- 

Le **taux plasmatique** de [Li] est une aide diagnostique, mais il **ne détermine pas** d'emblée la sévérité du tableau clinique.

## Messages clés II



*Merci pour Votre  
Attention !*

*En restant à disposition:  
à [niels.gobin@hopitalvs.ch](mailto:niels.gobin@hopitalvs.ch)  
ou au 027 603 42 54*