

# LITHIUM

## DEFINITION

Le lithium est un psychotrope thymorégulateur, indiqué dans le traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque et dans la prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents.

Dans cette indication, le lithium est commercialisé en France sous le nom de Théralithe®, Comprimés de carbonate de lithium à 250 mg à libération immédiate, soit en lithium : 6,8 mEq/cp et comprimés à 400 mg à libération prolongée (LP), soit en lithium : 10,8 mEq/cp

La posologie habituelle est de 10 à 20 mEq de lithium/jour, administrés en 2 ou 3 prises quotidiennes au cours des repas pour les formes à libération immédiate et en une prise par jour pour les formes LP.

**Synonyme :** nom de spécialité : Théralithe®.

## PHARMACOCINETIQUE

<b>Biodisponibilité (voie orale)</b>	Proche de 100 %
<b>Pic de concentration</b>	Forme conventionnelle : 0,5 à 3 heures dans le plasma ; 5 heures dans les érythrocytes. Forme à libération prolongée : 2,5 à 6 heures dans le plasma
<b>Obtention de l'état d'équilibre</b>	Environ 1 semaine (4 à 8 jours)
<b>Fixation aux protéines plasmatiques et métabolisme</b>	Faibles ou nuls
<b>Élimination</b>	Essentiellement rénale. Lithium filtré à 100 % par le glomérule et réabsorbé à 75 % au niveau du tube proximal (réabsorption compétitive du sodium et du lithium)
<b>Demi-vie d'élimination</b>	Variable selon les individus: de 12 à 45 heures
<b>Clairance</b>	10 à 30 ml/min chez le sujet ayant une fonction rénale normale

## INDICATIONS DU DOSAGE

### ■ DOSAGE PLASMATIQUE/SÉRIQUE

Des dosages réguliers de la lithiémie sont nécessaires pour le **suivi thérapeutique** pour les raisons suivantes :

- index thérapeutique du lithium étroit (faible marge de sécurité entre la zone thérapeutique et la zone toxique) ;
- variabilité inter-individuelle importante de la pharmacocinétique et de la relation entre posologie et concentrations sanguines.

Les principaux facteurs modifiant la pharmacocinétique du lithium sont :

- l'insuffisance rénale, l'âge, les diarrhées/vomissements, l'exercice physique et un régime désodé (diminution de l'excrétion du lithium) ; la grossesse, le froid, le repos, l'obésité (augmentation de l'excrétion du lithium) ;
- les interactions médicamenteuses (*cf. infra*) ;

c) relation établie entre concentration sérique et effet thérapeutique et entre concentration sérique et toxicité. Les signes les plus fréquents d'un surdosage sont des nausées, des tremblements, la soif et des troubles de l'équilibre. Des perturbations de l'électroencéphalogramme apparaissent précocement.

Les dosages plasmatiques/sériques sont aussi utilisés pour la surveillance du traitement des intoxications par les sels de lithium.

### ■ DOSAGE ERYTHROCYTAIRE

#### a) Prévention des effets toxiques du traitement

La relation entre effets toxiques du lithium (notamment anomalies de l'électroencéphalogramme) et concentration de lithium érythrocytaire est meilleure que celle entre effets toxiques et concentration plasmatique/sérique.

#### b) Mise en évidence d'une mauvaise observance du traitement

Un patient qui ne prend son traitement que quelques heures avant le prélèvement sanguin aura une concentration de lithium plasmatique dans la zone thérapeutique alors que la concentration érythrocytaire sera très basse.

#### c) Surveillance du traitement des intoxications

Après une intoxication par sels de lithium (tentative de suicide), le dosage érythrocytaire a un intérêt pronostique et aide à la décision thérapeutique (diurèse osmotique au mannitol ou épuration extra-rénale).

### ■ DOSAGE URINAIRE

**a) Indication principale :** vérifier que le malade est observant lorsque les concentrations plasmatiques sont basses malgré une posologie *a priori* efficace.

#### b) Autres indications :

- dosage utilisé pour le calcul de la clairance du lithium, utile pour déterminer la posologie optimale chez certains patients pour lesquels les concentrations thérapeutiques sont difficiles à obtenir ;
- suivi du traitement des intoxications par le lithium, pour évaluer la quantité de lithium ingérée ;
- lors de l'utilisation de la forme à libération prolongée, les dosages urinaires permettent de vérifier leur biodisponibilité chez des patients ayant un transit intestinal accéléré, diminuant l'absorption du lithium.

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

#### NB :

Pour la surveillance thérapeutique, il convient de prélever à l'état d'équilibre, c'est-à-dire 1 semaine après la mise en route du traitement ou un changement de posologie.

### ■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

- Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

- Créatinine plasmatique.

- Question à poser aux patients : prenez-vous un des médicaments suivants (risque d'interférence avec le métabolisme du lithium) ?

■ **Diminution de la concentration plasmatique/sérique de lithium** en cas d'association aux diurétiques osmotiques (par augmentation de la clairance du lithium).

■ **Augmentation de la concentration plasmatique de lithium** (risque de surdosage principalement par diminution de la clairance rénale du lithium) en cas d'association à :

- tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris les coxibs) à l'exception des salicylés ; surtout indométacine (Indocid®) : augmentation de la lithiémie à l'équilibre de 40 à 60 %, ibuprofène (Advil®, Antarène®, Nurofen®...) : augmentation de la lithiémie de 12 à 66 % ;

- diurétiques thiazidiques : augmentation de la lithiémie de 25 à 40 % ;

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion : augmentation de la lithiémie en moyenne de 36 % ;

- neuroleptiques à doses élevée : chlorpromazine (Largactil®), fluphénazine (Modécate®, Moditen®), rispéridone (Risperdal®), thioridazine (Melleril®) ;

- méthyl dopa (Aldomet®), vérapamil (Isoptine®, Ocadril®, Tarka®).

## METHODES DE DOSAGE

Photométrie de flamme par émission atomique, électrodes sélectives (potentiométrie directe ou indirecte), réflectométrie, spectrophotométrie d'absorption atomique.

## VALEURS DE REFERENCE

### ■ CONCENTRATIONS PLASMATIQUES/SÉRIQUES RECOMMANDÉES

■ **Forme standard à libération immédiate administrée le soir :**

- Concentration minimale efficace : 0,5 à 0,8 mEq/l (ou mmol/l) (concentration résiduelle, prélèvement le matin, 12 heures après la prise vespérale).

■ **Forme à libération prolongée administrée le soir :**

- concentration minimale efficace : 0,5 à 0,8 mEq/l (concentration résiduelle, prélèvement le soir, 24 heures après la prise).

- concentration intermédiaire : 0,8 à 1,2 mEq/l (prélèvement le matin, 12 heures après la prise).

**NB :** chez le sujet âgé, une lithiémie plus basse d'environ 0,10 mEq/l suffit généralement ; de même, les patients asiatiques répondent habituellement à des doses correspondant à des concentrations plasmatiques plus faibles.

### ■ CONCENTRATIONS ERYTHROCYTAIRES

A l'équilibre (après environ 5 demi-vies, soit environ 1 semaine de traitement), elles sont un bon reflet de l'imprégnation tissulaire, notamment cérébrale. A l'état d'équilibre, le lithium intra-érythrocytaire est lié au lithium sérique par la relation suivante :

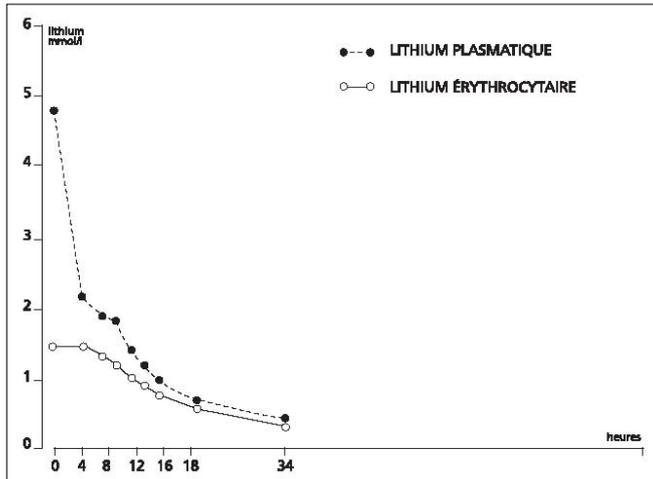
$Li\text{ érythrocytaire} = (Li\text{ sérique} \times 0,49) - 0,035$ .

La zone thérapeutique est comprise, pour la forme standard, entre 0,2 et 0,4 mmol/l et, pour la forme à libération prolongée, entre 0,3 et 0,6 mmol/l.

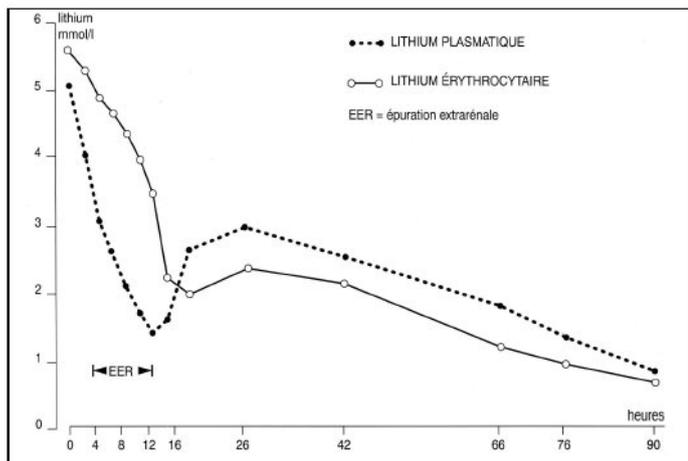
Les signes d'intoxication apparaissent pour des valeurs de lithiémie intra-érythrocytaire 0,60 mmol/l.

Au cours du suivi d'une intoxication par le lithium, l'évolution des concentrations est présentée sur les figures ci-dessous.

**Figure 1 : Evolution des concentrations de lithium plasmatique et érythrocytaire aux cours d'une intoxication aiguë bénigne.**



**Figure 2 : Evolution des concentrations de lithium plasmatique et érythrocytaire aux cours d'une intoxication aiguë grave.**



Figures issues du Cahier de formation BIOFORMA n° 19 de décembre 1997, chapitre lithium pages 43 à 75.

**CONCENTRATIONS URINAIRES/CLAIRANCE**

- Clairance : 10 à 30 ml/min chez le sujet ayant une fonction rénale normale.
- Vérification de l'observance du traitement : après avoir recueilli les urines plusieurs jours consécutifs et dosé parallèlement le lithium dans le plasma et les urines :
  - si au moins 80 % de la quantité de lithium prescrite n'est pas retrouvée chaque jour dans les urines, le patient est inobservant ;
  - si la quantité prescrite est retrouvée dans les urines et les concentrations plasmatiques stables, le patient est observant ;
  - si la quantité prescrite est retrouvée dans les urines et que les concentrations plasmatiques augmentent : il est vraisemblable que le patient ne prenait pas correctement son traitement avant les analyses urinaires.

**POUR EN SAVOIR PLUS**

- Dictionnaire Vidal®. Paris : Editions du Vidal ; 2003.
- Poirier J.M., Diquet B., Alvarez J.C., *Suivi thérapeutique du lithium: 501-510*. In: Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2004:97-104.
- Greffe J., *Lithium. Dosage des médicaments, tome 1*, Cahier de formation BIOFORMA N° 9, Paris, décembre 1997, chapitre lithium :43-75.
- Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4) :431-450.