

Recommandation du Département de psychiatrie pour adultes

RECOMMANDATIONS SUR LE SUIVI DES PARAMETRES CLINIQUES ET DE LABORATOIRE LORS D'UN TRAITEMENT AU LITHIUM

Spécialités à base de lithium et équivalence en lithium

Spécialité	Type de comprimé	Principe actif par comprimé	Equivalence en lithium [mmol]
Lithiofor	comprimés à action prolongée, sécable, non écrasable	660 mg de sulfate de lithium	12
Priadel retard	comprimé retard, sécable, non écrasable	400 mg de carbonate de lithium	10,8
Quilonorm retard	comprimé pelliculé retard, sécable, non écrasable	450 mg de carbonate de lithium	12,2

Pour les situations qui nécessitent une forme liquide non retard, la spécialité anglaise Li-Liquid Rosemont - sirop à 10.8 mmol/5 ml (1018 mg de citrate de lithium/5 ml) est disponible au CHUV. Elle doit être administrée en 2 prises journalières.

Introduction du lithium

Date d'introduction	Nom de spécialité

Les **paramètres cliniques et de laboratoire** suivants doivent être contrôlés **avant** l'introduction du lithium (* suivi obligatoire/recommandé selon Swissmedic) :

	Date
Poids*, indice de masse corporelle*, tour de taille	
ECG*, tension artérielle	
Formule sanguine complète*	
Fonction rénale (urée, créatinine*), électrolytes (Na*, K), sédiment urinaire*	
Fonction thyroïdienne (T4 libre, TSH)*	
Calcium total et albumine (pour la détermination du calcium corrigé qui est modifié en cas d'hyperparathyroïdie)	
Glycémie (à jeun) ou hémoglobine glyquée (HbA1c)	
Profil lipidique (à jeun ; cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides)	
Test de grossesse pour les femmes suivi d'un conseil concernant une méthode contraceptive*	

L'introduction du lithium se fait sur plusieurs jours, selon le modèle décrit pour le Lithiofor :

Jour	Dose de lithium [mmol]
1 + 2	6 - 0 - 0
3 + 4	6 - 0 - 6
5 + 6	6 - 0 - 12
7	12 - 0 - 12

Une dose cible plus faible est recommandée notamment en cas d'insuffisance rénale, d'âge avancé, d'interactions médicamenteuses (cf précautions ci-dessous) ou si une lithiémie vers le bas des valeurs recommandées est visée (par exemple pour la potentialisation du traitement antidépresseur).

Dans tous les cas, la posologie doit être adaptée afin de viser la lithiémie minimale efficace.

Le lithium doit être utilisé avec prudence chez le **patient âgé** (voir chapitre précautions et interactions).

Mesure de la lithiémie (taux plasmatique/sérique)

Dès l'introduction du traitement, la **lithiémie** est déterminée régulièrement selon le tableau suivant (* suivi obligatoire selon Swissmedic) :

Mois/Jour	Date	Dose [cp]	Dose [mmol/j]	Taux
Mois 1 (hebdomadaire)				
Jour 8				Lithiémie* =
Jour 14				Lithiémie* =
Jour 21				Lithiémie* =
Jour 28				Lithiémie* =
Mois 2 (bimensuel)				
				Lithiémie 1* =
				Lithiémie 2* =
Mois 3 (bimensuel)				
				Lithiémie 1* =
				Lithiémie 2* =
Mois 4 (mensuel)				Lithiémie* =
Mois 5 (mensuel)				Lithiémie* =
Mois 6 (mensuel)				Lithiémie* =
Puis détermination de la lithiémie chaque 2 mois* (au maximum chaque 3 mois*)				

La dose journalière doit être ajustée individuellement en fonction des concentrations obtenues et de l'évolution clinique. Il est important de doser la lithiémie dans les échantillons sanguins prélevés si possible **12 h** exactement après la dernière prise.

- **Episode maniaque aigu** : La dose doit être choisie pour atteindre une lithiémie de l'ordre de **0,8 à 1,2 mmol/l**.
- **Traitement au long cours et prévention des rechutes, ainsi que pour le traitement de la dépression bipolaire et pour la potentialisation du traitement antidépresseur dans la**

dépression unipolaire: La dose doit être choisie pour atteindre une lithiémie de l'ordre de **0,5 à 0.8 mmol/l** (risque de toxicité rénale accentué à des taux plus élevés).

- **Toxicité :** La toxicité chronique du lithium se manifeste déjà entre 1.2 et 2.0 mmol/l et des concentrations supérieures à 3.0 mmol/l peuvent être fatales.

Oubli d'une dose et reprise du lithium après un arrêt temporaire

En cas d'oubli d'une dose, le schéma suivant peut être proposé :

Prise du lithium en 2 prises par jour :	Prise du lithium en 1 prise par jour :
oubli < 4h : prendre la dose oubliée	oubli < 6h : prendre la dose oubliée
oubli 4-8h : prendre la dose si oubli exceptionnel	oubli 6-12h : prendre la moitié de la dose oubliée
oubli > 8h : ne pas prendre la dose oubliée	oubli > 12h : ne pas prendre la dose oubliée

En cas d'arrêt temporaire du traitement, le schéma de reprise suivant peut être proposé :

- Arrêt ≥ 1 mois : recommencer avec le schéma d'introduction progressif de base.
- Arrêt > 1 semaine et < 1 mois : recommencer avec le schéma progressif de base, mais ce dernier pourrait être accéléré selon la réponse clinique et la tolérance (p.ex en milieu hospitalier), si pas de changement au niveau de la fonction rénale.
- Arrêt ≤ 1 semaine : reprendre directement à la posologie habituelle si la situation clinique et les effets secondaires le permettent.

Prise du lithium une fois par jour chez les patients stabilisés

Il a été suggéré que l'administration du lithium en une seule prise journalière pourrait diminuer la toxicité rénale, en raison de taux résiduels plus faibles qui pourraient permettre aux cellules rénales de se régénérer. Les évidences actuelles (Carter et al. 2013, Schoot et al. 2020) sont toutefois insuffisantes pour déterminer si une seule prise journalière pourrait réduire la toxicité rénale. Certaines études ont montré une diminution de la toxicité rénale, alors que d'autres n'ont pas montré de changement. Cependant, aucune étude n'a observé de péjoration de la toxicité rénale, ni de diminution de l'efficacité prophylactique lors du passage à une seule prise journalière. Ce schéma posologique était généralement bien toléré et aurait l'avantage d'améliorer l'adhésion médicamenteuse.

Ces auteurs recommandent donc que les patients débutant un traitement au lithium soient évalués et considérés pour une administration du lithium en une seule prise au coucher aussi tôt que possible dans leur parcours thérapeutique.

Vu que les taux plasmatiques recommandés de lithium sont basés sur une posologie journalière en deux prises par jour avec un taux résiduel mesuré 12h après la dernière prise, les patients devraient débuter avec un traitement en deux prises par jour pour déterminer le dosage journalier associé au taux minimal efficace. Chez les patients stabilisés, la dose journalière de lithium pourrait être ensuite administrée en une seule prise au coucher. Se référer au tableau ci-dessous pour l'équivalence de taux suite au changement de schéma posologique.

Pour les patients stabilisés depuis longtemps avec deux prises journalières, le passage à une seule prise journalière pourrait être considéré selon les conditions cliniques et les préférences du patient.

En raison d'un pic de concentration plasmatique plus important avec la prise du lithium en une seule prise journalière, nous recommandons par précaution de maintenir deux prises journalières si la dose est supérieure à 36 mmol/j.

Le tableau ci-dessous permet de déterminer l'équivalence de taux (en mmol/l) pour une dose équivalente selon le nombre de prises de lithium par jour et l'intervalle entre la dernière prise du lithium et la prise de

sang. Ces chiffres sont à considérer avec prudence car ils sont basés sur une demi-vie d'élimination de 24h, et donc ne tiennent pas compte d'une possible insuffisance rénale et/ou d'interaction(s) médicamenteuse(s).

2 prises par jour Taux 12h après la dernière prise (conditions de référence)	1 prise par jour Taux 12h après la dernière prise	1 prise par jour taux 24h après la dernière prise
0.5	0.6	0.4
0.6	0.7	0.5
0.7	0.8	0.6
0.8	0.95	0.65
0.9	1.05	0.75
1.0	1.2	0.85
1.1	1.3	0.9
1.2	1.4	1.0

Précautions et interactions

Une **adaptation posologique** et/ou des mesures **supplémentaires du taux plasmatique** du lithium sont recommandées en cas de :

- épisode dépressif ou maniaque,
- changement de dose,
- suspicion de non-adhésion médicamenteuse ou d'adhésion partielle,
- déshydratation et/ou lors d'état infectieux en général (diarrhée, vomissement, fièvre >38°C),
- diminution de la fonction rénale ou thyroïdienne,
- apparition d'effets secondaires, notamment polydipsie et polyurie,
- suspicion d'intoxication (troubles gastro-intestinaux tels que diarrhées, vomissements et déshydratation, troubles neurologiques tels qu'ataxie, tremblements, hypertonie et contractions musculaires involontaires, hyperréflexie, troubles de l'élocution, états confusionnels, somnolence et nystagmus, défaillance rénale aiguë, convulsions),
- potomanie.

Chez les **patients âgés**, les doses nécessaires à l'obtention de concentrations plasmatiques efficaces sont souvent plus faibles. De même, on peut observer chez les patients âgés des effets secondaires à des posologies tolérées par des patients plus jeunes.

Certains médicaments peuvent **diminuer la clairance rénale du lithium** avec un risque de surdosage (à noter que cette interaction peut prendre quelques semaines pour se déployer, recommandation de contrôler la lithiémie 2 fois par semaine pendant environ 4 semaines et ajuster la dose de lithium en fonction):

- diurétiques thiazidiques, d'épargne potassique et de l'anse de Henle,
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA ; par ex. lisinopril, périndolpril),
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans ; par ex. valsartan, candésartan),
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- métronidazole,
- autres médicaments avec effet sur l'équilibre hydrique comme par ex. les stéroïdes.

D'autres médicaments peuvent **accélérer l'élimination du lithium** et nécessiter une surveillance accrue de la lithiémie pour éviter un sous-dosage :

- diurétiques osmotiques (mannitol)
- inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide)
- urée (carbamide),

- inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2 ; par ex. dapagliflozine, empagliflozine),
- substances alcalinisantes (par ex. bicarbonate de sodium) ou produits contenant un grande quantité de sodium (par ex. médicaments effervescents),
- xanthines (caféine, théobromine, théophylline), la conséquence clinique de cette interaction est incertaine, mais un changement abrupte dans la consommation de caféine peut provoquer des variations de lithiémie (Finley 2016).

Suivi des paramètres cliniques et de laboratoire durant le traitement

En plus de la lithiémie qui doit être contrôlée chaque 2 mois (au maximum chaque 3 mois) lors d'un traitement au long cours, d'autres paramètres cliniques et de laboratoire doivent être contrôlés à intervalle régulier selon les tableaux suivants (* suivi obligatoire/recommandé selon Swissmedic) :

Après 1 mois de traitement

	Date
Poids*, indice de masse corporelle*, tour de taille	

Après 3 mois de traitement

Poids*, indice de masse corporelle *, tour de taille	
Tension artérielle	
Glycémie à jeun ou hémoglobine glyquée (HbA1c)	
Profil lipidique (à jeun ; cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides)	

Une à deux fois par an

Poids*, indice de masse corporelle *, tour de taille	
Tension artérielle	
Formule sanguine complète*	
Fonction rénale (urée, créatinine*), électrolytes (Na*, K), sédiment urinaire	
Fonction thyroïdienne (T4 libre, TSH)*	
Glycémie (à jeun) ou hémoglobine glyquée (HbA1c)	
Profil lipidique (à jeun ; cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides)	
Calcium total et albumine (pour la détermination du calcium corrigé qui est modifié en cas d'hyperparathyroïdie)	

Concernant les **effets secondaires métaboliques** lors d'un traitement de lithium, des informations complémentaires aux tableaux ci-dessus se trouvent dans le document intitulé « Suivi des effets secondaires notamment métaboliques lors de traitement par des psychotropes » disponible sur le site internet de l'UPPC.

Grossesse et allaitement

Les données épidémiologiques réunies à ce jour paraissent indiquer que le lithium fait augmenter le risque d'anomalies cardiaques, en particulier celui du syndrome d'Ebstein et d'autres anomalies. Le lithium ne devrait donc pas être administré pendant la grossesse (en particulier durant le premier trimestre), sauf si le **bénéfique** potentiel à escompter pour la femme enceinte l'emporte sur le **risque** couru par l'enfant.

Le lithium est contre-indiqué pendant l'allaitement selon Swissmedic, toutefois une consultation spécialisée auprès du STIS permet de déterminer si le **bénéfice** potentiel à escompter pour la femme et l'enfant l'emporte sur le **risque** couru par l'enfant.

Pour toutes questions, vous pouvez vous adresser au **Swiss Teratogen Information Service** (www.swisstis.ch, lu-ve 9h-18h: 021 314 42 67).

Contre-indications

Patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité au lithium ou à un autre composant de la spécialité prescrite.

En règle générale, le lithium ne devrait pas être prescrit dans les cas suivants:

- néphropathie,
- maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque en particulier), syndrome du QT long ou antécédents familiaux de QT long (intervalle QTc >450 msec chez l'homme et intervalle QTc >470 msec chez la femme),
- hypothyroïdie non traitée,
- troubles du bilan hydrosodique par déshydratation,
- régime hyposodé,
- maladie d'Addison.

Ces patients présentent un **risque accru d'intoxication** par le lithium. Toutefois, si l'indication psychiatrique avait un caractère vital, le traitement au lithium pourrait être instauré, mais avec une grande prudence. Il faudrait alors hospitaliser le patient et procéder journalièrement au dosage de la lithiémie.

Références

Information sur le médicament de Swissmedic, www.swissmedicinfo.ch, consulté le 09.02.23.

NICE clinical guideline 185. Bipolar disorder: assessment and management. Sept 2014. www.nice.org.uk/guidance/cg185

Suivi des effets secondaires notamment métaboliques lors de traitement par des psychotropes, document de l'UPPC, disponible sur www.chuv.ch/uppc

Carter L, Zolezzi M, Lewczyk A. An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection. Can J Psychiatry. 2013 Oct;58(10):595-600.

Schoot TS, Molmans THJ, Grootens KP, Kerckhoffs APM. Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Feb;31:16-32.

Finley PR. Drug Interactions with Lithium: An Update. Clin Pharmacokinet (2016) 55:925–941.

Rédigé par S. Crettol Wavre et N. Ansermot, en collaboration avec F. Vandenberghe, G. Sibailly, C. Grandjean, C. Dubath, CB Eap (UPPC),

Ce document est à usage interne, il est susceptible d'être réactualisé régulièrement, son usage externe n'engage en rien la responsabilité du CHUV.