

Intoxication volontaire par les sels de lithium, risques de la forme retard

B. Branger¹, H. Peyrière², B. Zabadani¹, F. Vécina¹ et M. Abbar³

¹Services de médecine C et de néphrologie ; ²pharmacie ; ³psychiatrie adultes, CHU, Nîmes

Résumé • Summary

Le lithium offre une marge de sécurité thérapeutique appréciable dans le traitement des troubles de l'humeur. La forme « retard » apparue en 1994 sur le marché français permet la prise unique avec stabilité des taux de lithium circulant, mais expose à des effets prolongés en cas d'intoxication volontaire.

Nous rapportons trois observations d'intoxication volontaire par le Teralithe[®]. Le traitement a nécessité deux séances d'hémodialyse successives en raison d'un rebond de la lithiémie en rapport avec la forme galénique retard de ce sel de lithium. Des manifestations neurologiques sévères sont survenues après la première séance de dialyse dans deux cas.

Ces observations illustrent l'insuffisance thérapeutique d'une seule séance d'hémodialyse au cours des intoxications volontaires au lithium avec les formes retard. Deux séances d'hémodialyse sont nécessaires : cette information claire doit être donnée à tous ceux (néphrologues ou non) qui seront amenés à prendre en charge ces patients.

Mots clés : Lithium – Forme retard – Intoxication volontaire – Hémodialyse.

Lithium carbonate has been an invaluable drug in the treatment of manic-depressive illness. At the present time slow-release forms are available for better stability of circulating drug level with one daily take. However the better stability of lithium with these forms has to be balanced with a higher toxic risk in cases of lithium carbonate overdose because of continuous release.

We report three cases of overdose with sustained-release lithium salts reaching life threatening complications. Two hemodialysis sessions were necessary to control plasma lithium levels. In two cases, lithium rebound was observed after the first hemodialysis session, and was associated with severe neurological disorders.

This publication pointed out the therapeutic rule of at least two hemodialysis sessions in cases of severe slow release lithium carbonate salts intoxication.

Key words : Lithium – Overdose – Slow release – Hemodialysis.

Depuis les années 1950 les sels de carbonate de lithium sont utilisés dans le traitement des maladies maniaco-dépressives.¹ Ils offrent une marge de sécurité thérapeutique appréciable dans le traitement des troubles de l'humeur sous réserve d'un contrôle régulier des taux de lithiémie plasmatique (lithiémie comprise entre 0,6 à 1,2 mmol/l). La forme « retard » apparue en 1994 sur le marché français permet une stabilité des taux de lithium circulant avec une seule prise journalière. Cet avantage pratique expose toutefois les patients à des effets prolongés en cas d'intoxication volontaire.

Nous rapportons trois observations d'intoxication volontaire par le Teralithe[®] LP 400 (carbonate de lithium). Le traitement a nécessité deux séances d'hémodialyse successives en raison d'un rebond de la lithiémie en rapport avec la galénique retard de ce sel de lithium. Des manifestations cliniques neurologiques sévères sont survenues après la première séance de dialyse.

■ Les observations cliniques

Observation 1. Monsieur X, 63 ans, 93,500 kg, 1,76 m, est connu depuis quatorze ans du Service de psychiatrie adulte pour

une psychose maniaco-dépressive. Un traitement par lithium a été instauré dès 1986, avec semble-t-il un effet mitigé : persistance d'épisodes dépressifs majeurs jusqu'en 1993, puis épisodes maniaques francs depuis 1993.

Il est admis le 10 décembre 1996 dans le département des urgences après une tentative de suicide au lithium.

Il avait pris la veille au soir 60 comprimés de Teralithe[®] LP 400, forme galénique retard correspondant à 24 g de carbonate de lithium en association avec un flacon de Théralène[®] (75 mg d'alimémazine) et du Tranxène[®] (clorzépatate dipotassique) en quantité non définie.

L'examen clinique est satisfaisant, le patient bien orienté, seulement légèrement somnolent. Le contrôle biologique réalisé montre une lithiémie à 1,07 mmol/l, il n'y a pas d'insuffisance rénale associée (créatininémie 62 µmol/l, natrémie 135 mmol/l), pas de signes cliniques de déshydratation.

La décision de mettre en œuvre une hémodialyse de suppléance est prise rapidement quoique le taux de lithiémie circulant soit dans les limites de la normale, compte tenu du caractère « retard » du lithium ingéré et de la quantité totale élevée. La

séance de dialyse, avec bain de bicarbonate (30 mmol/l) s'effectue par cathéter fémoral autorisant un débit sanguin moyen de 250 ml/min. La lithiémie, après trois heures de dialyse sans incidents, est de 1,36 mmol/l.

Le patient, cliniquement normal, est muté en psychiatrie. L'état clinique se détériore alors progressivement avec apparition d'un état stuporeux, puis d'un coma vigile. Le dosage de la lithiémie est de 2,87 mmol/l le 12 décembre 1996. Une nouvelle hémodialyse est réalisée le 13 novembre 1996 (3 h 30, dialysat bicarbonate, Na 140 mmol/l, membrane hémophan® 1,8m²) qui permet une réduction de lithiémie de 3,86 mmol/l avant à 1,50 mmol/l après séance. L'état clinique s'améliore et le patient est à nouveau muté en psychiatrie. Le 26 décembre le taux de lithiémie est de 0,61 mmol/l. (fig. 1 a)

Observation 2. Mme Y, 51 ans, 86 kg, 1,68 m, est anxiodépressive et a réalisé sa première tentative de suicide à l'âge de 20 ans. Elle réalise une tentative de suicide similaire au patient précédent en juillet 1997. La quantité de carbonate de lithium ingérée est également de 24 grammes. L'examen clinique montre une obnubilation sans autres manifestations cliniques, la fonction rénale est normale: créatininémie 74 µmol/l, natrémie 135 mmol/l. La lithiémie plasmatique est de 3,74 mmol/l. Compte tenu de notre expérience précédente, deux hémodialyses de 3 heures chacune sont réalisées à 24 heures d'intervalle avec une résolution clinique complète. L'évolution des lithiémies figure sur la figure 1b.

Observation 3. Mlle Z, 33 ans, 58 kg, 1,64 m, au lourd passé psychiatrique est admise le 2 mars 1999 aux urgences pour coma après tentative de suicide par des médicaments « inconnus, en quantité inconnue ». Le bilan toxicologique ne retrouve pas de traces de barbituriques, de benzodiazépines ni de tricycliques, l'alcoolémie est nulle. La lithiémie est à 3,96 mmol/l. Il existe des troubles ioniques avec acidose métabolique (bicarbonatémie 14,4 mmol/l, kaliémie 3,6 mmol/l, natrémie 129 mmol/l). La fonction rénale est conservée avec une créatininémie à 82 µmol/l. La patiente est adressée en néphrologie pour hémodialyse en urgence. A l'admission l'examen clinique révèle un coma hyperréflexique avec de fréquentes fasciculations musculaires diffuses, l'état d'hydratation est normal, la pression artérielle est mesurée à 120/70 mmHg. Le score de Glasgow est de 3. Après la première hémodialyse la lithiémie chute à 1,25 mmol/l. Le lendemain apparaissent des convulsions: la lithiémie est à 2 mmol/l. Une nouvelle hémodialyse de 3 heures est réalisée. La lithiémie est normalisée (fig. 1c), mais un état de mal convulsif persiste 48 heures. La patiente est ensuite mutée en psychiatrie.

■ Discussion

Ces observations illustrent la gravité des intoxications volontaires au lithium dont la mortalité peut atteindre 15%.² Les manifestations cliniques en rapport avec une intoxication aiguë sont essentiellement neurologiques: elles vont de la somnolence, du tremblement léger, à la céphalée dans les formes minimales, à l'apathie avec difficultés d'élocution, tremblements musculaires, acouphènes dans les aspects modérés. Dans les aspects les plus graves apparaissent coma, mouvements choréo-athétosiques, contractions musculaires diffuses, convulsions. S'associent également des troubles digestifs faits de nausées et vomissements ainsi que des douleurs abdominales. Les manifestations cardiaques

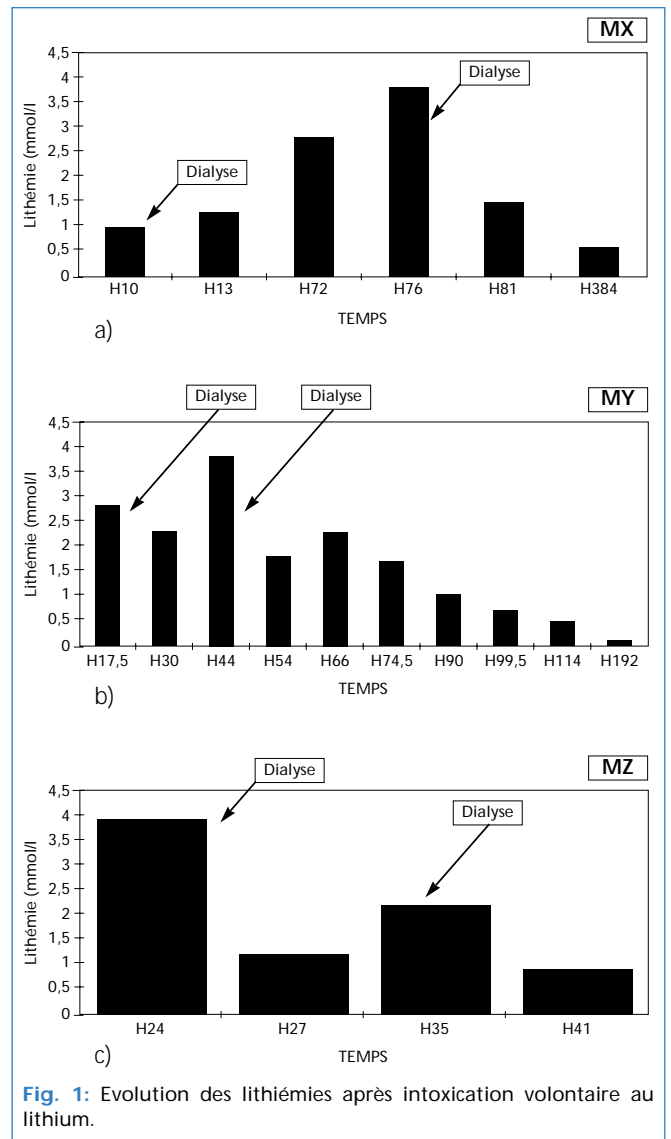


Fig. 1: Evolution des lithiémies après intoxication volontaire au lithium.

sont également rares, arythmie supraventriculaire, et plus souvent modifications électrocardiographiques isolées (QT long, modifications des ondes T).¹ IL n'y a pas de manifestations rénales liées à l'intoxication aiguë par les sels de lithium, par contre il est fréquent d'observer au cours du traitement chronique un diabète insipide néphrogénique avec polyurie pouvant favoriser une déshydratation.²

Les manifestations toxiques sont d'autant plus marquées qu'elles sont le fait de patients traités au long cours ingérant massivement les sels de lithium: la demi-vie plasmatique du lithium peut en effet passer de 12 heures à 58 heures suivant l'absence ou la présence d'un traitement chronique (plus d'un an) par le lithium.³ Lors des traitements prolongés par le carbonate de lithium, l'accumulation intra-cellulaire du lithium d'une part ainsi que l'inhibition de la sortie du lithium intra-érythrocytaire d'autre part expliquent l'augmentation de la demi-vie du lithium plasmatique.⁴ Ceci est indépendant de la forme galénique, qui, pour les formes à libération prolongée, retardent le pic d'absorption intestinale de 2 à 8 heures et l'élimination urinaire de 8 à 24 heures. D'autres facteurs peuvent intervenir dans l'accumulation du lithium: l'insuffisance rénale, les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les diurétiques thiazidiques.¹

Les critères thérapeutiques ont été définis sur les aspects cliniques et le taux de lithiémie:^{1,5,6} lavage digestif au polyéthylène glycol si le patient est admis précocement et sans troubles de la conscience, réhydratation si nécessaire mais pas de bénéfice d'une diurèse forcée. La place de l'hémodialyse avec tampon bicarbonate qui est la technique d'épuration de référence,^{2,3,5} est définie: tous les patients traités au long cours par lithium si la lithiémie dépasse 4 mmol/l; si elle est entre 2,5 et 4 mmol/l, hémodialyse en cas de manifestations neurologiques sévères associées ou d'instabilité hémodynamique ou neurologique. Si la lithiémie est inférieure à 2,5 mmol/l, la dialyse n'est indiquée qu'en cas d'insuffisance rénale chronique associée ou de délai de normalisation de la lithiémie supérieur à 36 heures.^{1,5} La clairance du lithium par l'hémodialyse est de l'ordre de 170 ml/min, elle n'est que de 20 à 40 ml/min par les reins propres; la dialyse péritonéale est très médiocrement active: clairance de 10 à 15 ml/min.³

Notre première observation peut, a posteriori, être qualifiée de « ce qu'il ne faut pas faire»: traitement initial trop précoce qui n'a pas épuré correctement le patient en raison de la persistance de l'absorption digestive du carbonate de lithium et des transferts intra- extra-cellulaires chez ce patient traité par lithium depuis dix ans.¹ Ensuite le transfert hors de l'unité de soins intensifs néphrologiques a été prématuré, la situation somatique s'est nettement détériorée dans un service ne pouvant assurer une surveillance « intensive ». C'est alors à 76 heures de l'intoxication que la seconde séance d'hémodialyse a pu être réalisée avec efficacité.

Cette leçon a été comprise et la patiente suivante a clairement bénéficié de nos connaissances acquises avec Monsieur X. En outre, la lecture de la littérature² confirmait la nécessité d'au moins deux séances d'hémodialyse dans les intoxications sévères définies par des manifestations cliniques neurologiques et/ou des taux de lithiémie supérieurs à 3 mmol/l. La troisième observation souligne s'il en était besoin, la gravité des tentatives de suicide chez les patients traités au long cours par le lithium. L'état de mal consulsif de cette malade a été rapporté à l'intoxication par le lithium en l'absence d'antécédents, d'autres causes de convulsions, et devant la connaissance de cette complication au cours de tentative de suicide au lithium.¹

Les critères de dialyse au cours des intoxications par les sels de lithium n'ont pas changé depuis dix ans: manifestations neurologiques graves, lithiémie au-delà de 4 mmol/l¹⁻³ alors que l'évolution des préparations galéniques a mis à notre disposition les formes retard.⁶ Ainsi dans le dictionnaire Vidal 1999, aucune mention particulière n'est indiquée pour les risques propres à ces formes à libération prolongée.

La sécurité donnée par une seule hémodialyse précoce au cours des tentatives de suicide au lithium avec les formes retard est clairement insuffisante. Nos observations montrent que des manifestations cliniques sévères peuvent survenir après une seule séance de dialyse. Ceci impose d'une part une surveillance prolongée en milieu de réanimation et d'autre part la réalisation d'au moins deux séances d'hémodialyse espacées d'une journée. Nos observations confirment bien les données de la littérature:⁶⁻⁸ la nécessité d'un délai est expliquée par, d'une part, la persistance de l'absorption digestive des sels de lithium jusqu'à trois jours après la prise orale des formes retard (contre 8 heures pour les sels standards), d'autre part, par les relargages du secteur

intracellulaire vers le secteur extracellulaire et vasculaire sur lequel s'effectuent les échanges en hémodialyse. La clairance spontanée rénale du lithium est de 1 à 18 ml/ml donnant une demi-vie de plus de 60 heures pour les prises chroniques de lithium. Elle est de l'ordre de 70 à 170 ml/min avec l'hémodialyse.⁵ Ainsi il paraît préférable de débiter les séances 8 à 12 heures après l'ingestion de lithium est de répéter l'hémodialyse 12 à 36 heures plus tard.

■ Conclusion

Ces observations illustrent l'insuffisance thérapeutique d'une seule séance d'hémodialyse au cours des intoxications volontaires au lithium avec les formes retard. Cette information claire doit être donnée à tous ceux (néphrologues ou non) qui seront amenés à prendre en charge ces patients après ces tentatives de suicide: deux séances d'épuration espacées d'au moins 12 heures sont nécessaires.

Cette information devrait être indiquée sur les notices de présentation du médicament et un recueil précis de cas similaires nous paraît ressortir des dispositions de veille de pharmacovigilance.

Adresse de correspondance :

Dr B. Branger
Service de médecine C et de néphrologie
Centre hospitalier universitaire
5, Rue Hoche
F-30029 Nîmes Cedex 4



Références

1. Timmer RT, Sand JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666-742.
2. Simard M, Gumbiner B, Lee A, Lewis H, Norman D. Lithium carbonate intoxication: A Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149: 36-46.
3. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med* 1994; 97: 383-9.
4. Baldessarini RJ. Lithium salts: 1970-1975. *Ann Intern Med* 1975; 83: 527-33.
5. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Lithium in medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. Edited by Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997;1579.
6. Bosse GM, Arnold TC. Overdose with sustained-release lithium preparations. *J Emerg Med* 1992; 10: 719-21.
7. Dupuis RE, Cooper AA, Rosamund LJ, Campbell-Bright S. Multiple delayed peak lithium concentration following acute intoxication with an extended-release product. *Ann Pharmacol* 1996; 30: 356-60.
8. Bosinski T, Baillie GR, Eisele G. Massive and extended rebound of serum lithium concentration following hemodialysis in two chronic overdose cases. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 98-100.