

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE DU MALI**

Année 1985

85-P. B

No 6

**LES TRAITEMENTS AUX SELS DE  
LITHIUM LEUR INTERET.  
LES POSSIBILITES ACTUELLES  
D'APPLICATION PRATIQUE AU MALI**

**THESE :**

Présentée et soutenue publiquement le ..... Octobre 1985  
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par

**Lacana Traoré**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

**( DIPLOME D'ETAT )**

Jury :

Président : Professeur Agrégé Aliou BA

Membres :

Dr Baba KISSARE

Dr Jean Pierre COUDRAY

Dr Hama CISSE

Dr Boubakar CISSE

TI NA/MAIGA

ECOLE NATIONALE D E MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACAD EMIQUE 1984-1985

Directeur Général..... Professeur Aliou BA  
Directeur Général Adjoint..... Professeur Bocar SA LL  
Conseiller Technique..... Professeur Philippe RANQUE  
Secrétaire Général..... Monsieur Demba DOUCOURE  
Econome..... Monsieur Philippe SAYE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Docteur MILLIET..... O.R.L.  
Professeur Francis MIRANDA..... BIOCHIMIE  
Professeur Alain GERAULT..... BIOCHIMIE  
Professeur Michel QUILICI..... IMMUNOLOGIE  
Docteur François ROUX..... BIOPHYSIQUE  
Professeur Humbert GIONO-BARBER..... PHARMACODYNAMIE  
Professeur Gumar SYLLA..... PHARMACIE CHIMIQUE  
Docteur Jean REYNJER..... PHARMACIE GALENIQUE  
Docteur Mlle Marie HADJOU BOUMET..... PHARMACIE GALENIQUE  
Docteur Guy BECHIS..... BIOCHIMIE  
Docteur Mme GIONO-Paulette BARBER..... ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINES  
Monsieur El. Haché Maktar WADE..... BIBLIOGRAPHIE

PROFESSEURS RESIDENT A BAMA KO

Professeur Aliou BA..... OPHTALMOLOGIE  
Professeur Bocar SALL..... ~~ORTHOPEDIE~~-TRAUMATOLOGIE  
Professeur Philippe RANQUE..... PARASITOLOGIE  
Professeur Mamadou DEMBELE..... CHIRURGIE GENERALE  
Professeur Souleymane SANGARE..... PNEUMO-PHTISIOLOGIE  
Professeur Ag RHALY..... MEDICINE INTERNE  
Professeur Aly GUINDO..... GASTRO-ENTEROLOGIE  
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE..... CARDIOLOGIE  
Professeur Yaya FOFANA..... HEMATOLOGIE  
Professeur Mahamane MAIGA..... NEPHROLOGIE  
Professeur Mamadou Lamine TRAORE..... CHIRURGIE GENERALE-MEDICINE LEGALE  
Professeur Abdel Karim KOUMARE..... ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE

Professeur Bréhima KOUMARE.....	MICROBIOLOGIE
Professeur Siné BAYO.....	HISTO-EMBRYOLOGIE-ANATOMIE- PATHOLOGIE
Professeur Boubou DIARRA.....	BACTERIOLOGIE
Professeur Moussa ARIMA.....	CHIMIE ORGANIQUE-ANALYTIQUE
Professeur Niamantou DIARRA.....	MATHEMATIQUES
Professeur N'GOLLO DIARRA.....	BOTANIQUE
Professeur Salikou SANOGO.....	PHYSIQUE
Professeur Mamadou KOUMARE.....	PHARMACOLOGIE-MATIÈRES MÉDICALES
Professeur Sidi Yaya SIMAGA.....	SANTÉ PUBLIQUE
Professeur Souleymane TRAORE.....	PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE
Professeur Yéya Tiémoko TOURE.....	BIOLOGIE
Professeur Amadou DIALLO.....	GÉNÉTIQUE-ZOOLOGIE

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abderhamane Sidéye MAIGA.....	PARASITOLOGIE
Docteur Sory Ibrahima KABA.....	SANTÉ PUBLIQUE
Docteur Balla COULIBALY.....	PÉDIATRIE
Docteur Boubacar CISSE.....	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Issa TRAORE.....	RADIOLOGIE
Docteur Sidi Yéya TOURE.....	ANESTHÉSIE-REANIMATION
Docteur Baba KOUMARE.....	PSYCHIATRIE
Docteur Jean Pierre COUDRAY.....	PSYCHIATRIE
Docteur Aly N'houjam DIALLO.....	MÉDECINE INTERNE
Docteur Mamadou Marouf KEITA.....	PÉDIATRIE
Docteur Toumani SIDIBE.....	PÉDIATRIE
Docteur Moussa TRAORE.....	NEUROLOGIE
Docteur Eric PICHARD.....	SEMIOLOGIE MÉDICALE-HEMATOLOGIE
Docteur Gérard GROSSETETE.....	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Marc JARRAUD.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Bénitiéni FOJANA.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Mme SY AI DA SOW.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Amadou Ingré DOLO.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Kalilou OUATTARA.....	UROLOGIE
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA.....	STOMATOLOGIE
Docteur Massoulé SAMAKE.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Salif DIAKITE.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Abdou Alassane TOURE.....	CHIRURGIE-SEMI-CHIRURGICALE

Docteur Djibril SANGAR E . . . . . CHIRURGIE  
 Docteur Sambou SOUMARE . . . . . CHIRURGIE  
 Docteur LE DU . . . . . PARASITOLOGIE  
 Docteur Moussa Issa DIARRA . . . . . BIOPHYSIQUE  
 Docteur Mme THIAM ATISSATA SOW . . . . . BIOPHYSIQUE  
 Docteur Daouda DIALLO . . . . . CHIMIE MINERALE  
 Docteur Abdoulaye KOUMARE . . . . . CHIMIE GENERALE-ORGANIQUE-ANALYTIQUE  
 Docteur Hama CISSE . . . . . CHIMIE GENERALE  
 Docteur Sanoussi KONATE . . . . . SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Georges SOULA . . . . . SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Pascal . . . . . SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Boubacar CISSE . . . . . TOXICOLOGIE  
 Docteur Elimane MARIKO . . . . . PHARMACODYNAMIE

CHARGES DE COURS

Docteur Gérard TRUSCHEL . . . . . ANATOMIE-SEMILOGIE CHIRURGICALE  
 Docteur Boukassoum HAIDARA . . . . . GALENIQUE  
 Professeur N'Golo DIARRA . . . . . BOTANIQUE  
 Professeur Souleymane TRAORE . . . . . PHYSIOLOGIE GENERALE  
 Professeur Niamantou DIARRA . . . . . MATHEMATIQUES  
 Docteur Boubacar KANTE . . . . . GALENIQUE  
 Professeur Boubacar DIARRA . . . . . PARASITOLOGIE  
 Docteur Abdoulaye DIALLO . . . . . GESTION  
 Docteur Bakary SACKO . . . . . BIOCHIMIE  
 Docteur Souleymane DIA . . . . . PHARMACIE CHIMIQUE  
 Docteur Modibo DIARRA . . . . . BIOCHIMIE - NUTRITION  
 Docteur Jacqueline CISSE . . . . . BIOLOGIE ANIMALE  
 Monsieur Cheick Tidiani TANDIA . . . . . HYGIENE DU MILIEU  
 Monsieur Ibrahim CAMARA . . . . . HYGIENE DU MILIEU  
 Docteur Sory Ibrahima KABA . . . . . SANTE PUBLIQUE

DEDICACE

Je dedie ce travail

- A la memoire de ma mère

Je vous ai perdu lorsque j'étais encore au second cycle. Je n'ai cessé d'exploiter vos multiples conseils qui m'ont permis de faire un succès

Que ton âme repose en paix

- A mes marâtres, vous êtes remarquables par votre parfaite entente et votre esprit de collaboration qui vous ont permis de vivre dans un climat serein.

- A mon père, votre sens de l'honnêteté, votre rigueur dans le travail et vos preceptes religieux, ont fait de vous un homme exemplaire et ne cesseront d'être pour moi une ligne de conduite à suivre.

- A mes frères :

- Fanta Mady Traoré

- Adama TRAORE

- N'Faly TRAORE

- Mansour TRAORE

- Fafremba TRAORE

Pour l'esprit de cordialité qui existe entre nous

- A mes sœurs

- A mes tantes

Ce travail est à vous.

- mes oncles

Pour m'avoir encourager matériellement et socialement dans mes Etudes.

- A tous mes parents de Niagadina que je ne saurais nommer par crainte d'en oublier.

- A tous les membres de l'A.R.N. (Association des Ressortissants de Niagadina) pour l'entente et la bonne collaboration qui caractérise notre Association.

Trouvez par ce travail l'expression de ma profonde sympathie.

- A mes amis :

- |                     |                      |
|---------------------|----------------------|
| - Broulaye TRAORE   | - Lassine TRAORE     |
| - Mady TRAORE       | - Demba KONATE       |
| - Abdoulaye SANGARE | - Souleymane TRAORE  |
| - Zakaria COULIBALY | - Fanta Mady DUUMBIA |

Ce travail est à vous.

- A tous les Etudiants de l'E.N.M.P. et en particulier à tous mes collègues et promotionnaires :

- |                     |                   |
|---------------------|-------------------|
| - Benoit KOUMARE    | - Bema OUATTARA   |
| - Bah DIARRA        | - Tidiane TRAORE  |
| - Abdramane DEMBELE | - Abdoulaye TOURE |
| - Karamoko NIMACA   | - Yassim TRAORE   |

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

## R E M E R C I E M E N T S

---

Je remercie tout sincèrement le personnel du Laboratoire de l'Hopital du Pt G et en particulier à la Pharmacienne Mme Niambelé pour toute l'assistance qu'ils ont porté en moi pour la réalisation de cette thèse.

Mes remerciements vont :

- A tous les membres du corps professoral de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
- A tous le personnel de l'E.N.M.P.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

- A Mr Nouhoum Tanga DIARRA, qui malgré ses multiples occupations a bien voulu s'occuper de la dactylographie de cette thèse.
- A tous le personnel du service de psychiatrie.

Mes remerciements vont :

- Au Professeur Aliou BA, Directeur et Doyen de l'E.N.M.P. chargé de cours d'ophtalmologie.

Vous me faites un grand honneur en acceptant la présidence de ce jury de thèse.

Nous avons admiré votre constante et votre dévouement à notre formation.

Decoré à juste titre Chevalier de l'Ordre National, nous gardons de vous le souvenir d'un pionnier du progrès médical au Mali.

- Au Docteur Baba KOUMAPE, chef de service de Psychiatrie de l'hôpital du Pt G, chargé de cours de psychiatrie à l'E.N.M.P. .

Vous avez accepté en me donnant ce sujet avec la plus grande volonté qui vous caractérise, de sacrifier une partie si précieuse de votre temps en vue d'être mon premier guide.

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

- Au Docteur Jean Pierre COUDRAY : Psychiatre au service de Psychiatrie de l'hôpital du Pt G, Chargé de cours de Psychiatrie à l'E.N.M.P. Vous avez toujours été auprès de nous pour la réalisation de cette thèse. Serviabile, aimable, conscient des problèmes qui nous entourent, vous avez su nous calmer et nous apporter des solutions.

Trouvez ici mes vifs remerciements.



/- U DOCTEUR BOUBACAR CISSE

Nous vous avons très tôt découvert à travers votre enseignement très passionnant de la toxicologie.

Votre gentillesse, votre générosité et votre modestie jointes à vos qualités professionnelles vous valent l'admiration de tous les élèves en Pharmacie.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

/- U DOCTEUR HAMA CISSE : Inspecteur de la Santé

Sans être directement mon directeur de thèse, vous avez participé de façon significative à la réalisation de cette thèse, en mettant à ma disposition toute votre compétence et votre expérience.

Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance".



3.7.1. Absorption.....	23
3.7.2. Diffusion. ....	23
3.7.3. Elimination.....	24
3.8. Inter-actions medicamenteuses de lithium.....	25
3.8.1. Les Diuretiques.....	25
3.8.2. Les Anfi - infl...atoires. ....	25
3.8/3. Les neuroleptiques.....	26
3.8.4. Les antidepresseurs.....	26
3.9. Mecanismes d'action des sels de lithium.....	27
3.9/1. Lithium et metabolisme hydro-electrolytique.	27
3.9.2. Lithium et amines biogenes.....	27
3.10. Principales actions du lithium.....	28
3.10.1. Lithium de rein.....	28
3.10.1.1. Effet reversible du lithium sur la fonction renale.	
3.10.1.2. Effet ineversible sur la fonction renale	29
3.10.2. Lithium et metabolisme glucidique et lipidique.	
3.10.3. Lithium et metabolisme de l'eau.....	29
3.10.4. Lithium et coeur. ....	31
3.10.5. Lithium et thyroïde.....	31
3.10.6. Lithium et autres glandes endocrines.....	31
3.10.7. Lithium et S.N.C.....	32
3.11. Surveillance du traitement. ....	33
3.11.1. Bilan préalable avant l'emploi.....	33
3.11.2. Surveillance de la lithiotherapie ....	33
3.11.2.1. Surveillance biologique.....	33
3.11.2.1.1. Contrôle de la lithiémie ....	33
3.11.2.1.2. Annuel et contrôle de certaines fonctions	
3.11.2.1.3. lithiémie d'urgence.....	34
3.11.2.2. Surveillance clinique.....	35
3.12. Mode d'utilisation du lithium.....	35
3.12.1. Présentation en France. ....	35
3.12.2. Posologie. ....	36

4.	Technique de dosage du lithium	
4.1.	Etude physico clinique du lithium	38
4.1.1.	Origine naturelle	38
4.1.2.	Caractère physico chimiques des metaux alcalins	
4.2.	Methodes de dosage du lithium	40
4.2.1.	Introduction	40
4.2.2.	Methodes spectrales	40
4.2.2.1.	Spectrophotometrie par absorption atomique	42
4.2.2.3.	Spectrophotometrie par emission	44
4.2.3.	Comparaison entre spectrometrie par absorption atomique et spectrometrie par emission de spectre	47
4.3.	Methodes et dosage utilisé	48
4.3.1.	Spectrophotometrie de flamme par emission	48
4.3.1.1.	Appareil utilisé	48
4.3.1.2.	Fiche de manipulation de l'appareil	48
4.3.2.	Preparation des solutions Etalons pour le dosage du lithium	49
4.3.3.	Résultats	50
4.3.3.1.	Limite de sensibilité	
4.3.3.2.	Courbe d'etalonnage	51
4.3.3.3.	Adaptation aux valeurs therapeutiques	
4.3.4.9.	Discussion des résultats	54
4.3.5.	Conclusion	55

5. Conclusion.

Le dosage du lithium par spectrophotometrie de flamme par emission est une methode simple, rapide et precise. Elle permet de doser le lithium dans des matrices complexes. Les resultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus par d'autres methodes de dosage.

Les methodes de dosage du lithium sont nombreuses. Elles peuvent etre classées en deux categories: les methodes chimiques et les methodes physiques. Les methodes chimiques sont basées sur la précipitation, la gravimétrie ou le dosage par titrimétrie. Les methodes physiques sont basées sur la mesure de l'absorption ou de l'émission de rayonnement.

Le dosage du lithium par spectrophotometrie de flamme par emission est une methode physique qui permet de doser le lithium dans des matrices complexes. Elle est basée sur la mesure de l'émission de rayonnement par les atomes de lithium excités dans une flamme.

Les resultats obtenus par cette methode sont en accord avec ceux obtenus par d'autres methodes de dosage. Elle est simple, rapide et precise. Elle permet de doser le lithium dans des matrices complexes.

## I N T R O D U C T I O N

-----

Les sels de lithium ont prouvé depuis fort longtemps leur efficacité dans la psychose maniaco-dépressive. Pour instituer un tel traitement tant sollicité dans un service de psychiatrie, il faut disposer d'un laboratoire fiable pouvant assurer le dosage du lithium dans le sang. Ce modeste travail tente les possibilités actuelles pour rendre pratique ce dosage et à faire une revue sur la littérature. A cet effet la présence d'un spectrophotomètre dans le laboratoire de l'hôpital du Point G (Photomètre à flamme modèle ANA - 10 BL type japonais) nous a incité de procéder à un dosage du lithium dans les conditions de travail et de déterminer la limite de sensibilité de cet appareil.

Notre travail est divisé en 3 parties :

. Une première partie traite de l'historique des sels de lithium, qui dans le temps étaient utilisés à tort et à travers. Plusieurs accidents mortels avaient été alors signalés. Leurs utilisations furent abandonnées plusieurs fois et peu de publications y étaient consacrées.

Il fallait s'attendre au grand espoir qui est venu avec la mise au point d'une technique de dosage du lithium sanguin par un chercheur danois Mogens SCHOU. Cela permettait ainsi aux psychiatres d'éviter les accidents mortels causés par les surdosages et de déterminer une posologie adaptée.

L'usage thérapeutique des sels de lithium est actuellement considéré comme l'une des découvertes les plus importantes en psychiatrie de ces trente dernières années. (9)

. La deuxième partie porte sur un ensemble de littérature concernant le lithium.

Cette partie traite les principales indications qui sont la psychose maniaco-dépressive et la schizophrénie dysthymique. Nous avons fait la lumière sur les contre-indications et les effets secondaires dont une meilleure connaissance rendra son emploi plus fréquent. En effet trois impératifs règlent la bonne utilisation des sels de lithium : les contre-indications, les indications, une adaptation posologique.

..../....

Nous avons fait un aperçu sur la pharmacocinetique de ce metal, sa pharmacologie étant déterminée par le rein, pour une dose donnée, la concentration plasmatique dépend de son élimination rénale.

Le mecanisme d'action des sels de lithium étant très important pour une pharmacien, nous avons insisté sur ce point.

Les interactions medimenteuses avec le lithium ont aussi attirés notre attention car il y a des associations synergiques et des associations antagonistes.

Les surveillances (un bilan avant et après l'emploi) apparaissent comme une demarche indispensable.

Une surveillance biologique permettra d'une part d'atteindre le seuil therapeutique et d'autre part d'éviter les surdosages.

La troisième partie concerne la technique de dosage du lithium. Nous avons étudié les principales méthodes de dosage dans les milieux biologiques qui sont essentiellement la spectrophotometrie d'absorption atomique et la spectrophotometrie de flamme par émission.

Enfin nous avons procedé à l'essai de dosage du lithium avec notre appareil et la discussion des résultats obtenus.

## 2. HISTOIRE DES SELS DE LITHIUM

### 2.1.

#### 1° Histoire de la thérapeutique

Le lithium est connu depuis longtemps. Découvert par le suédois Arfwedson à Stockholm en 1817 (41, 52). Isolé par Bunsen en 1856 qui fait connaître ses propriétés principales. Le lithium est prescrit en 1841 par Lypowitz, puis en 1851 par GARROD dans différentes affections notamment la goutte et la lithiase urinaire "en raison de la solubilité particulière de l'urate de lithium in vitro" (7, 41, 52).

En 1874, Levy et Culbreth le prescrivent comme sédatif et anticonvulsivants (41). En effet Levy avait consacré sa thèse à un "essai sur l'action physiologique et thérapeutique du bromure de lithium", il le présente comme un hypotenseur, diurétique, efficace dans les insomnies et la neuropsychiatrie".

Il faudrait également signaler qu'on peut remonter au Ve siècle de notre ère l'utilisation du lithium dans la thérapeutique psychiatrie. Un médecin africain Caelius Aurélianus recommandait alors les eaux de sources très calcaires et riches en lithium pour le traitement des accès d'excitation (7). Le lithium tombait progressivement dans l'oubli par manque d'efficacité. En 1940, les sels de lithium sont préconisés en remplacement des sels de sodium dans le but d'obtenir une meilleure acceptabilité des régimes desodés dans l'insuffisance cardiaque et rénale (49). Après la deuxième guerre mondiale, cette utilisation était à grande échelle, un grand nombre d'accidents mortels furent alors observés chez ces sujets souvent hypertendus et éventuellement porteurs de néphrites (48). On a pu estimer en 1953 que 10 000 sujets étaient morts d'intoxication au lithium (7), ainsi l'utilisation du lithium était une nouvelle fois bannie en 1949 au U.S.A. et en France

La même année, c'est à CADE que revint le mérite de réintroduire le lithium dans la thérapeutique médicale. Il notait pour la première fois que les sels de lithium avaient une efficacité sur les symptômes rencontrés dans les états de manies aigus, efficacité prouvée dans 10 cas de manie chronique (41. 52 ). La publication princeps de CADE fut bientôt suivie de toute une série de travaux d'abord en Australie, puis aux U.S.A. et en France, par lesquelles il faut signaler ceux de Noack et Trautner en 1951, de Despinoy et de Romeuf qui la même année obtiennent de bons résultats dans des cas de manie. En 1952 les travaux de Deschamps et Denis, en 1953 ceux de Duc et Maurel, en 1955 ceux de Taulie et Follin, puis de Daumezon confirment l'efficacité des sels de lithium dans les états d'excitation (41 ). Et pourtant ce n'était pas encore l'ère du lithium. Les différents auteurs avaient noté une série d'accidents

...../.....



graves, parfois mortels, peu de temps après les succès enregistrés, si bien que l'utilisation des sels de lithium fut abandonnée dans la thérapeutique psychiatrique et cela d'autant plus rapidement qu'un engouement était suscité avec la découverte de la chlorpromazine à cette période. De 1949 à 1959, neufs publications seulement lui sont consacrées (58)

Il fallut attendre en 1960, M. SHOU, auteurs Danois, véritable père du lithium qui était l'un des seuls à suivre de façon méthodique l'utilisation du lithium et de mettre ainsi peu à peu une technique de dosage du lithium qui permettait de définir la posologie utile pour consacrer l'utilisation du lithium en psychiatrie. La flambée d'intérêt née à ce moment là n'est pas encore atteinte, l'utilisation du lithium a eu divers prolongements extra psychiatriques. Les travaux de H. Dufour en 1970, puis ceux de Bertagna, Peyrousset, Quetin et Dalle en 1971, rapidement suivit d'autres marquent le renouveau de la chimiothérapie par les sels de lithium en psychiatrie (48) L'usage thérapeutique des sels de lithium est actuellement considéré comme l'une des découvertes les plus importantes en psychiatrie de ces 30 dernières années.

## 2.2.

### Fréquence d'apparition de publication<sup>s</sup> sur le lithium

La fréquence de publication sur la biologie clinique et médicale était très lente jusqu'en 1950. J. CADE a publié un article en 1949 sur le traitement de l'agitation psychotique (49)

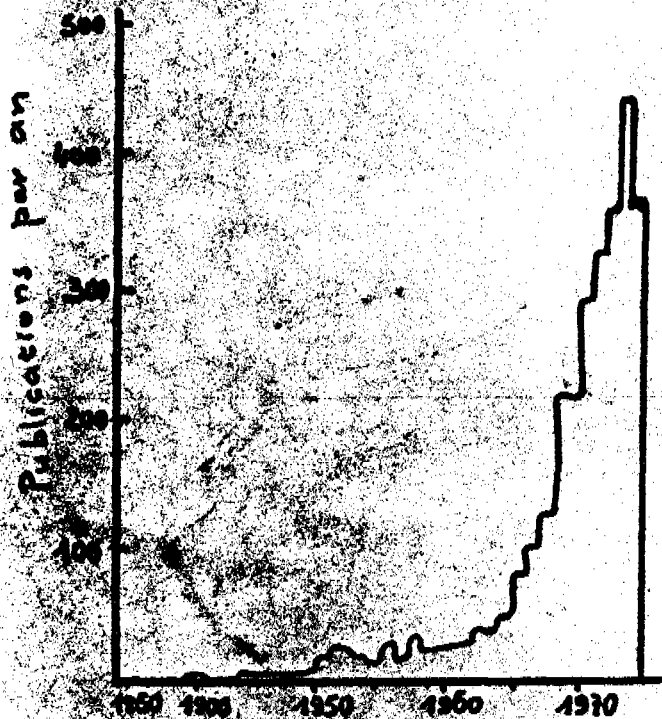
Pendant les 15 années suivantes, la publication sur le lithium fut un peu plus fréquente. Si on compare au nombre de publication sur les traitements neuroleptiques, antidépresseurs et anxiolytiques pendant le même moment, il est évident que le lithium malgré son ancienneté en médecine et en psychiatrie est resté une petite étoile au firmament psychopharmacologique (49). En 1969 changement de situation, la fréquence fut élevée par le lithium et pendant les 8 à 10 dernières années, il y a eu un développement explosif.

En 1975 le nombre de publication sur la biologie et la pharmacologie du lithium dépassait 30 000, 50 % étant publié les 5 dernières années, la vague d'intérêt est obligée de culminer tôt ou tard. (49)

De nombreux auteurs ne s'occupent du lithium que comme d'une cation parmi les autres, cela est un signe de l'augmentation de la prééminence du lithium. En 1960, moins de 50 % des articles contenant des

données sur le lithium portant le mot "lithium" en titre, en 1973 cette proportion atteint 80 % ( 49 )

Bien que le lithium est un vieux traitement en médecine et en psychiatrie, il est toujours jeune dans la mesure où continue l'intérêt pour sa biologie, sa pharmacologie et son utilisation clinique.



( 49 ) Fréquence des publications sur la biologie, la pharmacologie et l'utilisation clinique du lithium, exprimé en nombre de publications par année à partir du moment de l'introduction du lithium en médecine jusqu'à aujourd'hui. A remarquer la compression des échelles de temps pour les années antérieures à 1950 la collection des références est incomplètes pour l'année 1974.

### 3. ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

#### 3.1. Principales indications

##### 3.1.1. Psychose maniaco-dépressive (P.M.D.)

La P.M.D. se définit par des oscillations thymiques entre l'état normal, la manie et la dépression mélancolique ( 16 ) C'est l'indication la plus originale et la plus indiscutable du lithium.

Le lithium est utilisé ( 40 )

- non comme traitement curatif des états d'agitation maniaque ou hypomaniaque. Les neuroleptiques d'action rapide sont préférés.

- Mais comme traitement préventif, prophylactique des accès de la P.M.D. par une prescription au long cours. Le lithium agit sur la fréquence, la durée et l'intensité des hyperthymiques maniaque ou dépressives, il a un effet normothymique ( 16 , 40). Les formes les plus sensibles en lithium sont :

‡ les psychosés bipolaires (caractérisées par l'alternance d'accès maniaques et dépressifs.

\* Les psychoses monopolaires maniaques, par opposition aux formes monopolaires mélancoliques souvent résistants. En fait les formes bipolaires seraient plus sensibles que les formes monopolaires maniaques ( 6 ). Cette moindre activité prophylactique du lithium dans le type unipolaire des troubles thymiques peut avoir plusieurs motifs : les patients qui souffrent de dépressions non endogènes sont plus facilement inclus dans un groupe de patients unipolaires que bipolaires et le lithium n'exerce pas d'action prophylactique contre de telles dépressions. Il faut signaler que les maniaques dépressifs dont les cycles sont très rapides répondent moins bien au lithium. Actuellement, l'attitude courante consiste à administrer le lithium seul dans les formes bipolaires et dans les formes monopolaires à lui associer au long cours de petites doses d'un antidépresseur tricyclique.

Enfin, à quel moment du cycle maniaco dépressif faut-il mettre en oeuvre la thérapeutique lithique ? Certains auteurs ( 40 ) affirment que s'il peut être naturellement intéressant de l'instituer à l'occasion d'un accès maniaque, il est le plus souvent conseillé de la faire débuter à l'occasion d'une phase de normalité thymique, et d'éviter d'instaurer le lithium lors d'un accès mélancolique.

Etudes portant sur la validité d'un traitement au lithium:

- Coppen (14, 16) dans une étude sur 65 patients traités par le lithium ou placebo pendant 112 semaines donnait les résultats suivants :  
diminution de la morbidité sous lithium : 5 % chez les unipolaires  
17 % chez les bipolaires.

Chez les patients sous placebo, 43 % ont nécessité une cure d'électrochoc et chez les patients sous lithium aucun n'a nécessité un tel traitement.

- Prien confirme que chez les patients bipolaires, l'incidence de rechute maniaque ou dépressive est 2 à 3 fois plus élevée sous placebo que sous lithium ( 14 )

Les études de Fiève <sup>confirment</sup> aussi la prophylaxie du lithium.

- Bertagna et Coll, dans une étude portant sur 275 malades traités sous lithium, avec une lithémie de 0,5 à 1 mEq/l, après un recul de 6 mois à 2 ans, sur 130 de ces malades, l'efficacité du lithium a été confirmée dans les psychoses maniaco-dépressives et les dépressions récurrentes ( 14 ).

Schou et Boastrup ( 15 ) ont prouvé l'efficacité des sels de lithium comme traitement préventif des accès non seulement maniaques, mais aussi dépressifs. En 1967, ils ont publié le résultat d'un travail portant sur 88 malades traités par les sels de lithium depuis 1 à 5 ans.

Constatation : avant traitement il y a rechute tous les 8 mois en moyenne.

Après traitement il y a : <sup>rechute</sup> tous les 30 mois. La durée moyenne répartie à l'année pendant laquelle le malade était en accès maniaque ou dépressif était de 13 semaines avant et 2 semaines après. Ces résultats furent confirmés statistiquement en 1970 et d'autres travaux réalisés simultanément en Suisse, en Tchécoslovaquie et au Danemark.

3.1.2.

Les Schizophranies

Le polymorphisme de la schizophrénie est si remarquable qu'on a pu souvent être tenté d'y voir un vaste syndrome ne trouvant son unité que dans quelques constants symptomatiques et évolutives.

Il est actuellement raisonnable de penser, à la lumière de récents travaux qu'il existe au moins deux grandes formes de schizophrénies ( 27 )

D'une part, celles qui sont dominées par une symptomatologie déficitaire (devitalisation, inhibition, apathie, apragmatisme, athymormie et appauvrissement intellectuel progressif, qui semble répondre aux neuroleptiques desinhibiteurs et qui sont améliorés par les antidépresseurs tricycliques.

- D'autre part, les formes productives (delires hallucinatoires, syndrome d'automatisme mental, excitation psycho-motrice) qui sont améliorés par les neuroleptiques qui provoquent un hypofonctionnement dopaminergique en bloquant les sites récepteurs post-synaptiques.

Le lithium agit sur les formes productives ou schizophrénie dysthymiques. Il convient de désigner sous le terme de schizophrénie dysthymique des troubles mentaux évoluant par crise comportant cliniquement des éléments dysthymiques et en même temps des éléments spécifiquement dissociatifs ayant débuté chez l'adulte jeune ou adolescent et évoluant pendant plusieurs années ( 27 ). Les manifestations dysthymiques sont de type maniaque ou pseudo maniaque ou dépressions atypiques.

Les éléments spécifiquement dissociatifs et inversement associés sont : automatisme mental, syndrome de dépersonnalisation ou de morcellement comportement antistatique, discordance idéo-affective, délire paranoïde.

Le lithium n'agit très probablement que sur l'expression thymique et non sur les symptômes dissociatifs et les hallucinations ( 9. 48 ). On fait ainsi une association lithium + neuroleptique et/ ou lithium + antidépresseur.

Etudes portant sur la validité d'un traitement au lithium dans

- Dans l'article de H. HUON ( 28 ), il rapporte la biographie de 5 malades, attirant ainsi l'attention sur l'intérêt prophylactique du lithium dans les schizophrénies dysthymiques :

- \* +Arrêt des crises
- \* bonne réinsertion socio-professionnelle
- \* Rechute après arrêt du traitement

...../.....

Parmi les 5 malades âgées de 14 à 25 ans, il y avait 3 femmes et 2 mâles. La symptomatologie morbide était dominée par des troubles de l'humeur, trois fois maniaques, deux fois bipolaires, dans tous les cas symptômes dissociatifs. Les résultats expérimentaux obtenus par les divers auteurs comportant des discordances aussi dans les opinions ( 28 )

- Maggs en 1963, constate chez 18 patients, séparé grâce à l'échelle de Witherhorn, en maniaques et schizomaniaques, après 2 semaines de traitement par le lithium, une amélioration supérieure à celles de malades ayant reçu un placebo ( 28 ). Gottfries en 1968 n'observe une amélioration par le lithium que des seules dysthymiques agités ( 28 ).

- Pour Johnson et Coll, le lithium n'a aucun effet thérapeutique sur les états d'agitation des schizophrénies dysthymiques agités ( 28 )

- En 1971, Prien et Coll attribuent au lithium après une étude sur 255 maniaques, une efficacité thérapeutiques comparable à celle de la chlorpromazine sur les syndromes dysthymiques ( 28 ). Ces auteurs affirment que le lithium agirait également sur les troubles au cours de la pensée. Sur le plan prophylactique, des études menées dans ce domaine ont permis de le montrer.

- Angst et Coll, en 1962, montrent que le nombre d'épisodes et le temps passé à l'hôpital diminuent significativement pendant le traitement par le lithium. En 1970, dans une étude sur 244 malades et menée simultanément à Zurich, Prague et Glastrup, ils observent un allongement des cycles considérables dans les psychoses maniaco-dépressives uni et bipolaires et modérés dans les schizophrénies dysthymiques ( 28 ). Smulevitch publie en 1974 des résultats semblables.

3.1.3.

L'Accès maniaque :

L'accès maniaque typique est caractérisé par l'humeur expansive, l'agitation motrice et l'hyperactivité intellectuelle (16). Le lithium agit sur le dérèglement de l'humeur, donc sur l'ensemble du tableau sémiologique et il ne provoque pas d'inversion d'humeur (16). Dépourvu d'effet sédatif, il ne provoque ni torpeur, ni trouble de la vigilance (16) mais son effet apparaît en une à deux semaines, d'où la nécessité de réduire d'abord l'excitation par un traitement neuroleptique.

Certains auteurs, (9) affirment que le lithium reste le traitement de choix de manies avec agitation modérée où il apparaît supérieur aux neuroleptiques, d'autant que ses effets secondaires et ses séquelles sont moindres. SCHOU en 1977 considère le lithium comme son traitement le plus spécifique (9)

Dans cette indication, le lithium a cependant un spectre d'activité assez particulier. On ne peut guère compter sur lui comme traitement particulier de la manie aiguë car son délai d'action est trop long d'autant qu'il existe aucune forme injectable. Il est ainsi préférable d'associer au lithium un neuroleptique dont l'action est plus rapide (15)

Le neuroleptique est progressivement diminué quand le lithium prend le relais. Par contre le lithium rend de grands services dans la manie chronique mal contrôlée par les neuroleptiques.   
Etudes portant sur la validité d'un traitement par le lithium.

- Moyon SCHOU en 1964 a dressé un bilan des accès maniâques traités dont le total approbait 500 et dont le pourcentage de bons résultats atteignait 80 % (15)

- Spring et CHWEID l'estimaient également efficace mais non supérieur à la chlorpromazine dans le cadre d'une expérimentation en double aveugle (16)

- Le travail de WHARTON mérite d'être signalé. cet auteur opérait "un choix" parmi ses malades dont l'état maniaque devait être confirmé par 2 psychiatres cliniciens et avoir résisté pendant trois semaines au moins à des doses de phénothiazines supérieures à 800 mg. Si pendant une période d'observation ultérieure de 10 j, pendant laquelle les patients recevaient seulement un placebo, aucune amélioration ne se manifestait, le lithium était prescrit, 18 malades furent améliorés, WHARTON remplace chez certains malades en voie de guérison les sels de lithium par un placebo, tous rechutent. ( 15 )

Ainsi tous ces travaux convergent pour considérer les sels de lithium comme une thérapeutique précieuse des états maniaques.

Le résultat ne dépend ni de l'âge, ni du sexe, ni de la durée de l'accès ou de l'ancienneté de la maladie.

#### 3.1.4 L'accès mélancolique

La mélancolie se définit comme <sup>un</sup> aspect de dépression intense dont la guérison est spontanée et la récurrence fréquente. Ses symptômes dominants sont la douleur morale, l'anxiété. Le désir de mourir et la tendance autodestructrice en sont les symptômes majeurs. Elle se caractérise essentiellement par un déséquilibre fondamental de la vie émotionnelle ou une disposition cyclothymique (56). Ainsi Minkowski (56) le définit comme une "maladie du temps" dans laquelle le sujet dépassé par l'écoulement du temps, pour lui insaisissable, est rejeté vers le passé et freiné dans l'élan vers l'avenir. L'effet antidépresseur du lithium reste contesté (9 16). Les résultats des diverses recherches dans ce domaine sont hétérogènes et contradictoires. CADE avait d'emblée rejeté le lithium comme thérapeutique de la mélancolie (15). HANSEN dans une étude en double aveugle ne fut pas concluante ( 16 ). PLATMAN émet le même avis, il conclut d'une étude en double aveugle chez 29 malades visant à comparer après une période placebo, l'imipramine et le lithium, que ce dernier se comporte comme un antidépresseur moyen (15)

Dyson, par contre souligne son effet curatif à propos de 5 observations de dépressions récurrentes partiellement améliorées par la chimiothérapie (15).



### 3.2. Indications extensives en psychiatrie.

Ces indications sont à degré divers, certaines caractéristiques communes : périodicité ou coloration affectivo-émotionnelle. (avec en particulier une signification d'"équivalent dépressif" plus ou moins marqué). Toutes ces indications sont discutables, peu étayées et certaines sont très probablement abusives (40 48)

- La dipsomanie et l'alcoolisme périodique
- Le syndrome de tension et de dysphorie prémenstruelles
- L'instabilité émotionnelle et/ou caractérielle des enfants et des adolescents.
- l'agressivité des épileptiques
- Le sevrage des alcooliques et toxicomanes
- Certains delires chroniques émaillés de réactions dysthymiques
- Les bouffées délirantes à rechutes non schizo-phréniques
- L'agitation des catatoniques périodiques
- Les psychoses puerperales
- les insomnies rebelles.
- Certaines formes d'anorexie mentale.

### 3.3. Indications non psychiatriques proposées

Goutte et lithiase urinaire.

- Sel de remplacement de chlorure de Na
- Diabète sucré
- Epilepsie
- Cancer
- Troubles psycho-somatiques
- Chorée de Huntington
- Torticolis spasmodiques

Dyskinesie tardive

- Vertige de Ménière

Thyrotoxicose

- Leucopénie
- Paralysie périodique hypokaliémique

3.4.

LES ACCIDENTS A CRAINDRE

Ces accidents sont de 2 types : accidents à courts termes ; accidents à longs termes.

3.4.1.

Les accidents à courts termes

Fréquentes et précoces, ils témoignent souvent non d'une lithémie trop élevée, mais d'une ascension rapide

- trouble<sup>s</sup>digestifs : nausée - vomissement - anorexie - selles molles - gastralgies.

- tremblement fin des extrémités localisé surtout aux membres supérieurs, parfois associés à un tremblement labio-lingual. Ces tremblements sont améliorés par l'atrim ou les B bloquant, pas par les anti-parkinsoniens classiques ( 41, 52)

- Sensation de bouche sèche avec polydypsie : parfois syndrome polyuro polydypsiques (S.P.P.) Cette polyurie peut s'élever à 6 ou 8 litres par jour et en imposer pour un diabète insipide ( 44 )

Ces effets secondaires dépendent du gradient d'augmentation de la lithémie. Quand ces effets sont constants et marqués, ils témoignent d'un surdosage thérapeutique, voire une intoxication à son stade prodromique; Il faut alors pratiquer une lithémie urgente, soit dinunier ou arrêter la cure..

3.4.2.

Les accidents à longs termes :

Ces accidents sont susceptibles d'apparaître après plusieurs mois de traitement.

- Prise de poids modéré : c'est sans doute l'un des effets les plus souvent rencontrés. Bertagna ( 41 ) signale que la moitié de ses malades avaient augmenté un peu de poids.

- Il faut faire attention, ne jamais prescrire de régime désodé ou diurétique.

- Persistance d'un tremblement d'action ou du syndrome polyuro-polydypsique.

- Modification de l'E.C.G. sans manifestation clinique, aplatissement et inversion de l'onde T, élargissement de QRS, parfois trouble du rythme

...../.....

- Hyperleucocytose assez fréquemment ( 16 )

- Diminution de la libido

- Possibilité de développer un goître, il s'agit toujours de goître enthyroïdien et l'effet est réversible. L'administration de thyroxine ou d'extraits thyroïdiens (opothérapie) fait rapidement reculer ce goître. CHOSE ( 15 ) a décrit les effets secondaires subjectifs que présentaient les patients traités au lithium à la clinique de laboratoire de Medical Research Council : plus de 50 % des patients se plaignent du trouble de la mémoire, environ 40 % de soif, 37 % de polyurie, près de 35 % de tremblement et de douleurs somatiques, environ 17 % de gain de poids, près de 15 % d'œdème malléolaire, 10 % signalaient des difficultés d'élocution, 8 % de faiblesse musculaire, 2 % d'apparition de goître.

Dans le cadre d'un traitement prophylactique par le lithium, une question se pose. Est-ce qu'un traitement au lithium pendant de nombreuses années entraînent des effets secondaires tardifs, en particulier des transformations du psychisme ( 40 ). Les expériences de traitement au lithium pendant plus de 5 ans chez de nombreux patients, pendant plus de 10 ans chez certains et pendant plus de 15 ans chez quelqu'un permettent de répondre à cette question ( 40 ). Ces expériences montrent alors que le traitement par le lithium pendant de nombreuses années n'entraîne plus de risque ou d'inconvénients psychiques ou somatiques que ne le fait un traitement par le lithium pendant une période plus courte. Au contraire certains effets secondaires disparaissent lors d'un traitement continu par le lithium et les rechutes peuvent apparaître avec une fréquence décroissante quand la durée du traitement augmente.

### 3.5.

#### INTOXICATION PAR LE LITHIUM

Les intoxications par le lithium sont aujourd'hui exceptionnelles, si les surveillances biologiques avant et après le traitement sont effectuées correctement.

#### 3.5.1.

##### Etiologie des intoxications

##### TRAITEMENT mal contrôlé

- insuffisance rénale se développant au cours du traitement soit néphropathie, soit par insuffisance fonctionnelle

- instauration d'un régime hyposodé ou un traitement salidiurétique. < .....

- Rarement volontaire dans un but suicidaire, parfois, chez des patients indociles<sup>s</sup> prenant une quantité importante de lithium avant le contrôle.

### 3.5.2.

#### Les signes d'intoxication

Les premières symptômes ont valeurs de prodrome.

- Tremblement des mouvements, une dysarthrie, hyperreflexie ostéo-tendineuse.

- Troubles digestifs: nausées, diarrhées, vomissements

- Asthénie, apathie, somnolence avec obnubilation.

D'une manière générale la lithémie sera toujours élevée

Dans une étude de Olie et Coll. ( 16 ) ces signes peuvent apparaître avec une lithémie normale tandis que le lithium érythrocytaire est élevé (détermination d'un rapport érythroplasmatique)

- Au tracé de l'EEG il y a une alteration (ondes lentes tête ou delta) ( 16 ). Si l'intoxication se prolonge, la symptomatologie s'aggrave, traduisant ainsi une atteinte neurologique centrale, avec confusion mentale grave aboutissant jusqu'au coma vigil avec agitation, secousses cloniques diffuses, hypertonie musculaire, hyperreflexibilité ( 16 ). Après d'autres signes apparaissent : troubles respiratoires, crises épileptiques, troubles hydro-électrolytiques avec anurie. Une défaillance cardio-vasculaire provoque la mort du malade.

### 3.5.3.

#### Le traitement de l'intoxication

Il faut tout d'abord arrêter le traitement lithique. Appliquer un traitement symptomatique car il n'y a pas d'antidote au lithium.

- Pratiquer une diurèse forcée avec coma, transport rapide du patient en milieu de réanimation, réaliser nécessairement une épuration extra-renal par exemple dialyse péritoniale.

- Corriger la déshydratation (rééquilibre hydro électrolytique)

- Surveiller la fonction respiratoire, si nécessaire faire une ventilation assistée.

- Instaurer un traitement anti-infectieux.

L'arrêt immédiat du lithium est suffisant chez des individus à fonction renale très normale si l'intoxication n'est pas poussée.

...../.....

Pour des lithémies comprises entre 1,30 mEq/l et 2 mEq/l on observe les premiers symptômes de l'intoxication. Les cas graves d'intoxication surviennent pour des lithémies supérieures à 2 mEq/l. Mais néanmoins il faut signaler qu'il n'est pas toujours le cas ( 41 ), certains patients ont une lithémie voisine de 2 mEq/l et qui ne présentent pas de signes cliniques, tandis que d'autres présentent des signes discrets à 1,5 mEq/l, donc certains patients sont plus susceptibles à l'intoxication que d'autres. La toxicité tardive du lithium reste mal précisée, en dehors des troubles de la fonction thyroïdienne et des troubles du rythme cardiaque. Des publications récentes font état de l'apparition de néphropathies.

#### 3.5.4.

##### PREVENTION DES INTOXICATIONS

Un certain nombre de mesures s'imposent :

- Sélection préalable des malades en fonction des contre-indications somatiques, de leur assentiment à la thérapeutique et des possibilités de coopération, assiduité.

- Informer le malade sur le danger que présente un régime desodé et la prise de diurétique.

- Surveillance régulière du malade basé sur la clinique et la lithémie.

- De préférence, faire la mise en route du traitement en milieu hospitalier, ce qui laisse le temps d'éduquer, de convaincre et de définir la dose utile.

#### 3.6.

##### Contre - indications

##### 3.6.1.

1 Psychologiques : il serait inutile, voir dangereux d'installer une lithiothérapie chez un patient indocile ou dont le faible niveau mental n'assurerait pas l'observation correcte de ses règles.

##### 3.6.2.

##### Somatiques

##### 3.6.2.1. Contre-indications formelles :

- \* Insuffisances renales importantes
- \* Insuffisances cardiaques sévères
- \* Les hyponatémies
- \* Les régimes desodés et leurs indications
- \* Les traitements salidiurétiques
- \* La grossesse.

3.6.2.1.1. - Insuffisances renales importantes (voir lithium et rein)

3.6.2.1.2. - Insuffisances cardiaques sévère (voir lithium et coeur)

3.6.2.1.3. - Régimes desodés et leurs indications : entraînent une diminution importante de l'excrétion du lithium.

3.6.2.1.4. - Traitement<sup>s</sup> diurétiques (salidiurétiques) : provoquent une déplétion sodée entraînant une réabsorption proximale du lithium donc une rétention.

3.6.2.1.5. - La grossesse ( 60 )

\* Données physiologiques : il n'existe pas de barrière hémato-placentaire pour le lithium qui circule librement du sang de la mère à celui de l'enfant. Le lithium est éliminé par l'urine du fœtus et son taux augmente au cours de la grossesse dans le liquide amniotique. Les modifications de la lithémie chez la mère sont fidèlement reproduites chez l'enfant, ainsi toute cause entraînant une hyperlithémie chez la mère aura la même conséquence chez le fœtus. Le lithium est excrété dans le lait maternel au cours de l'allaitement et sa concentration est de 30 à 100 % de celle du sérum.

\* Données expérimentales : ces travaux expérimentaux ont été faits sur de petits mammifères (rat, souris) en vue d'une action tératogène éventuelle du lithium.

Chez les souris Bass (1955) ne retrouve aucune anomalie, S. Zabo (1970) constate un taux élevé de mal formation. Tuchman Duplessis précise qu'il n'y a pas de malformation si la lithémie est normale ou inférieure à la normale chez la mère.

Chez le rat, Trautner (1958) note un rôle inhibiteur sur l'ovulation (moins de 15 %). Johansen (1969) ne constate aucune anomalie fœtale. Wright (1970) en retrouve pour des lithémies élevées chez la mère.

\* Données cliniques : les critères d'entrée dans le protocole sont que la mère fut sous lithium pendant au moins une partie du 1er trimestre de la grossesse et que le fœtus ou l'enfant fut réellement examiné.

En 1976, sur 160 grossesses repertoriées, 18 cas de malformation ont été signalés soit environ 11 %

Les informations concernant les anomalies des "bébés lithium" viennent essentiellement d'une vaste étude rétrospective multicentrique

entreprise depuis une dizaine d'années.

En fait le lithium est prescrit pendant les trois premiers mois de la grossesse et une semaine avant l'accouchement.

3.6.2.2.

b) les contre-indications relatives :

Sous réserve d'une surveillance accrue, d'une posologie volontie plus faible, éventuellement d'un traitement spécifique associé et de l'accord du spécialiste.

- Les insuffisances renales modérées
- Les insuffisances hépatiques
- Certaines insuffisances cardiaques compensées
- Les épilepsies
- Les hypothyroïdes (en raison de leur aggravation sous lithium)

3.7. PHARMACOCINETIQUE DU LITHIUM

-----

3.7.1.

Absorption :

Elle se fait rapidement au niveau du tractus digestif avec une prédominance au niveau du Duodénum et du Jejunum. Après une administration orale, il peut être détecté dans l'organisme dans les minutes qui suivent ( 41 )

Le passage du lithium à travers les membranes cellulaires se fait selon un mécanisme de transport actif, ce passage est accéléré en milieu alcalin ( 16). Il y a une répartition entre les milieux intracellulaires et extracellulaires, il est admis que la distribution du lithium est voisine à celle de l'eau totale. La vitesse d'absorption est plus rapide pour le carbonate de lithium que pour le chlorure de lithium ( 52 )

3.7.2.

Diffusion :

Le lithium n'est pas lié aux protéines plasmatiques, il circule librement dans le plasma.

Après injection d'une dose unique du gluconate ou de carbonate de lithium, le lithium plasmatique est à son taux maximum

(pic lithiemique) en 1 à 3 H (16, 17, 41,) puis il décroît lentement. Dans les erythrocytes le taux maximal est atteint en 5 heures (16 ) La vitesse de pénétration est rapide en fonction des tissus, plus rapide dans le rein et le cœur (16, 17,) moins rapide dans le foie, les muscles, les os, très lente dans le cerveau. Au niveau du système nerveux central (S.N.C.) la concentration n'est pas uniforme, la concentration diencephalique est deux fois supérieures aux autres régions cérébrales (52 )

Les sels de lithium traversent mal la barrière hémato-encéphalique, la concentration dans le L.C.R. est de 1/3 à 1/2 du taux plasmatique (16, 17, 41, 52) Le lithium traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel (16 ). Il est admis que les concentrations intra-érythrocytaires sont un bon reflet des concentrations intracérébrales.

### 3.7.3.

#### Elimination :

Elle est surtout rénale et selon différentes études (16, 52) 95 % du lithium ingéré est éliminé par les urines. Le lithium est entièrement filtré au niveau du glomérule (100%) et il y a une réabsorption massive au niveau du tubule proximal (80 % de réabsorption); cette réabsorption est un processus actif. La clairance du lithium est de 15 à 30 ML/mn (16, 17, 41, 52) soit le quart de celle de la créatinine chez un sujet à fonction rénale normale. L'amplitude des pics lithiemiques n'est influencé que par la dose ingérée et le taux d'élimination urinaire, la pente de décroissance traduit la pénétration dans le milieu extracellulaire et l'excrétion rénale du lithium (52 ). La 1/2 <sup>vie</sup> moyenne du lithium est comprise entre 13 à 24 H (52). Le lithium non éliminé par le rein est éliminé dans les fèces (moins de 1 %) et dans la sueur (4 à 15 %) (46, 52)

Au niveau de tous les transports membranaires l'ion lithium peut entrer en contact avec l'ion Na, y compris le tubule rénal, cela explique pourquoi la clairance rénale du lithium, relativement indépendante des variations d'apport hydrique est beaucoup influencé par les apports sodés, ainsi un régime riche en Na entraîne une augmentation de l'excrétion du lithium et un régime pauvre en Na entraîne une diminution de l'excrétion. Dans une étude de Olie (46 ), il note plusieurs facteurs influençant l'élimination urinaire du lithium.

- L'âge : la clairance diminue avec l'âge

- Les conditions physiologiques

...../.....



- la nuit ou le repos, ainsi que le froid et une augmentation du pH urinaire augmente l'excretion du lithium, l'exercice l'abaisse.

- Regime desodé : entraîne une diminution de l'excretion.

Une surcharge en Na entraîne une augmentation de l'excretion

- Lors du 3e trimestre de la grossesse, la filtration glomerulaire et l'excretion du lithium augmente.

- L'état psychiatrique : dans ce domaine les données varient d'un auteur à l'autre et sont controversées : plusieurs d'entre eux citent une retention de lithium dans les phases maniaques et une plus forte élimination dans les phases dépressives.

- Les diurétiques peuvent soit augmenter la réabsorption comme les thiazidiques, soit diminuer comme le furosemide. L'utilisation judicieuse des paramètres pharmacocinetiques et pharmacologique du lithium accompagnée d'une compréhension des desordres affectifs permet au pharmacien clinicien et aux autres praticiens de contribuer significativement aux traitements des patients maniaco-dépressifs.

#### Mesure de la clairance du lithium (30)

Calculons d'abord la clairance de la créatinine endogène.

soit :  $Cu Cr$  = concentration urinaire de la créatinine (en m mol/l)

$S Cr$  = concentration sanguine au cours de l'intervalle de recueil en (  $\mu$ mol/l)

$Vu$  = Volume urinaire (en litre)

$Dt$  = temps (en heure) au cours de l'intervalle de recueil.

$$Cl_{cr} = \frac{Cu Cr \times Vu \times 10^6}{S Cr \times Dt \times 60}$$

en ml/mn

Avec des notations similaires, la  $Cl_{Li}$  (clairance du lithium) se calcule à partir de la formule.

$$Cl_{Li} = \frac{Cu Li}{S Li} \times \frac{Vu}{Dt}$$

Enl/H (Litre/h)

$Cu Li$  = Concentration urinaire du lithium en m mol/l

$S Li$  : concentration sérique au cours de l'intervalle de recueil en m mol/l

$Dt$  = temps en heure

$Vu$  = volume urinaire.

La réabsorption tubulaire fractionnelle du lithium est calculée par le calcul :

$$\left[ 1 - \frac{\text{Clairance du lithium}}{\text{Clairance de la créatinine}} \right] \times 100$$

3.8.

LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DU LITHIUM

3.8.1.

Les Diuretiques =

Ils sont susceptibles de perturber la pharmacocinétique du lithium

\* Les Diuretiques thiazidiques entraînent une déplétion sodée qui produit secondairement une augmentation de la réabsorption du Na au niveau du T.C.P, ceci s'accompagne d'une augmentation de la réabsorption tubulaire du lithium (20) Maletzky souligne néanmoins l'intérêt que peut représenter cette association dans le traitement des manies, les thiazidiques permettent d'atteindre plus rapidement une lithémie thérapeutique (20) et Himmelhock et Al avaient précisé précédemment qu'une dose de 500 mg de chlorothiazide entraîne une élévation de 70 % (20).

\* Pour le furosemide, en Administration aigue il entraîne une élévation de la clairance au lithium selon Steells, Jefferson et Kalin ne notent pas après 2 semaines de furosemide d'élévation de lithémie (20)

\* Pour les diuretiques ayant une action sur le K, les resultats des études semblent contradictoires. En administration aigu, la spiro-nolactone entraîne une légère élévation de l'excretion du lithium, tandis qu'en administration prolongée elle entraîne une élévation de la lithémie. Le triamterène et l'amiloride selon Basdevant et al s'opposeraient à la resistance du tubule renal à l'action de l'A.D.H. induit par le lithium (20).

\* Pour les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, ils ont été peu étudiés et selon Steels et Col l'administration d'acetezolamide entraîne une élévation de l'élimination du Li<sup>+</sup> (20)

\* Pour les diuretiques derivés des Xanthines (aminophylline, théophylline) entraînent une augmentation et l'excretion du lithium (16) Ainsi la théophylline est susceptible d'abaisser la lithémie au dessous du seul prophylactique menant ainsi à des rechutes maniaques et depressives (16,52), ce qui fait son intérêt dans le traitement des intoxications lithiques.

3.8.2. Les Anti-inflamatoires (16)

Nous repportons le cas d'une intoxication chez un patient traité par la phenylbutazone en association au lithium, cette même étude a également rapporté deux autres observations, d'augmentation de la lithémie lors de traitement par le (Ketaprofene (Profenid) et l'Oxyphentazone (Tanderil) metabolites actifs de la phenylbutazone, cette interaction

susceptible de provoquer une intoxication par la lithium a également été décrite avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et non salicylés comme l'Indometacine (Indocid) et le Diclofenac (Voltarène). Cette interaction a été confirmée expérimentalement avec précision de modalité en analysant l'influence des anti-inflammatoires sur l'élimination renale chez le rat.

La phenylbutazone et l'indometacine augmentent la lithiémie en majorant la réabsorption tubulaire du lithium (16, 20).

A l'inverse les corticoïdes comme l'hydrocortisone et la méthylprednisolone diminuent la réabsorption tubulaire du lithium.

### 3.8.3. LES NEUROLEPTIQUES

L'association avec de faibles doses est utile ( 16 ). Dans certaines études (10, 20) des cas d'encephalopathies toxiques secondaires à l'association lithium-haloperidol ont été observés.

Beaucoup d'autres études ( 20 ) révèlent une absence de signes neurologiques avec cette association lithium-haloperidol.

\* Pour les phénothiazines, de même que l'haloperidol, l'association lithium-phénothiazine est responsable de neurotoxicité (20 ) et d'autres auteurs signalent que la chlorpromazine augmente la clairance au lithium et facilite son passage dans le globule rouge avec une augmentation de la perméabilité passive, ce qui pourrait expliquer les 5 cas d'intolérance neurologique décrite par SPRING, mais l'hypothèse est néanmoins contestée par GRANIER et Col ( 20 )

L'effet synergique avec la carbamazépine est signalé ( 20 )

### 3.8.4. LES ANTIDEPRESSEURS

\* Pour les tricycliques des études de Villeneuve, De Montigny et Al signalent l'effet potentialisateur du lithium en association avec les tricycliques, tandis que cette propriété n'est pas retrouvée par GERBINO et Col et CHOU ( 20 ) :

\* Pour les IMAO : ( 16 ) on signale que l'association lithium-IMAO est déconseillée, tandis que Himmelhoch et Col indiquent que l'association entraînerait de meilleurs résultats, mais il n'y a pas d'étude contrôlée à cet effet.

Les Anti-parkinsoniens : l'association est déconseillée (16, 20).

### 3.9. MÉCANISME D'ACTION DES SELS DE LITHIUM

Deux théories sont étudiées :

#### 3.9.1. Lithium et métabolisme hydro-électrolytique

Dans cette hypothèse, les désordres thymiques des états dépressifs et maniaques seraient liés à des perturbations de la polarisation des membranes cellulaires des neurones centraux, perturbations consécutives à une distribution anormale du Na et du K de part et d'autre de la membrane cellulaire ( 41 )

Il semble actuellement bien établi que le lithium modifie la perméabilité des membranes cellulaires et par conséquent le transport trans-membranaire des ions physiologiques et sans doute d'autres métabolites. Le lithium interfère en raison de sa similarité structurale avec les ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$  dont il modifie les transferts de part et d'autre de la membrane cellulaire, en particulier le lithium favoriserait dans les états maniaques l'entrée du Na dans les neurones et aurait l'effet inverse dans les mélancolies ( 27 ). Il est vraisemblable que cet effet direct sur la membrane cellulaire a des conséquences sur le comportement des neuro-médiateurs en particulier au niveau de la synapse. Le lithium pourrait partiellement remplacer le Na dans le mécanisme de dépolarisation et le potentiel d'action ( 27 )

#### 3.9.2. Lithium et amines biogènes

La pathologie des états dépressifs et des états maniaques serait en relation avec un trouble de la transmission nerveuse au niveau des synapses centrales, ce dysfonctionnement synaptique aurait pour conséquence un trouble quantitatif des amines biogènes : indolamines et catécholamines (41)

En ce qui concerne les monoamines cérébrales, c'est au niveau du métabolisme de la sérotonine que l'action du lithium est la mieux établie. Il semble actuellement admis à la suite de plusieurs travaux concordants tant chez l'homme que chez l'animal que le lithium augmente d'une part l'entrée dans le neurone du tryptophane et d'autre part la sécrétion de sérotonine, ce qui se traduit en particulier par une augmentation de 5 HIAA dans le L.C.R.

Toutefois l'hypersecretion de sérotonine est transitoire, car elle est compensée en quelques jours par un feedback négatif inhibant le tryptophane hydroxylase et donc la sécrétion de sérotonine et ceci au niveau seulement de certains groupes cellulaires du raphé.

Pour la No-Adrenaline (NoAd) certaines hypothèses sont en faveur d'une diminution de la libération de NoAd. SCHILDRAUT et Col se basant sur le dosage

de metabolites urinaires de sujets temoins recevant du lithium ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) pensent que le lithium agirait surtout sur le metabolisme des Catecholamines et catalyserait la voie de la MAO. Le lithium semble modifier le metabolisme cerebral des Catecholamines ( 9 )

- En favorisant la voie de la MAO

- En diminuant leur degradation extracellulaire par la Catechol-O-methyl transferase.

- En favorisant le recaptage par les terminaisons pré-synaptiques

Cette regularisation des neuro-mediateurs pourrait se faire en agissant sur le metabolisme de l'A.M.P. cyclique, modifiant l'activité enzymatique de l'adenyl-cyclase (inhibition)

Sur le plan clinique, on sait par ailleurs que le lithium sans entraîner d'effets marqués à dose moyenne chez l'adulte sain (ni sur l'humeur, ni sur la vigilance), normalise le sommeil aussi bien des malades excités que déprimés et ceci en augmentant nettement la quantité de son sommeil paradoxal avec surtout une nette reduction des éléments phasiques et une absence de rebond à l'arrêt du traitement. Or, les anomalies du sommeil corrigées par le lithium sont également celles que l'on retrouve dans la schizophrénie (reduction du sommeil lent, stade 3 et stade 4 et augmentation des éléments phasiques du sommeil paradoxal ( 9 )

De toutes ces actions, c'est l'action sur la serotonine qui semble la mieux établie et la plus intéressante ( 9 ). De récents travaux rapportent que le déficit en serotonine et l'hyposécrétion de serotonine sont corrigés par le lithium dans un délai comparable à celui de l'action clinique c'est à dire plusieurs semaines.

L'effet thymoregulateur du lithium pourrait être lié à une augmentation de la synthèse de serotonine, cette serotonine assurant un contrôle des pics catecholaminergiques responsables des accès pathologiques.

3.10. PRINCIPALES ACTIONS DU LITHIUM

3.10.1. Lithium et rein (42, 52)

Le lithium s'élimine par le rein et se concentre dans la substance médullaire du rein, ce qui favorise le déclenchement des troubles rénaux d'origine médicamenteuse. Cependant l'innocuité rénale du traitement à long terme par le lithium a fait l'objet d'une réévaluation consécutive au développement apparent chez quelques malades traités au long cours d'une incapacité du rein à concentrer les urines ainsi que du développement de néphrite chronique interstitielle et d'insuffisance rénale. Ceci pose la question de néphrotoxicité du lithium qui reste cependant très controversée.

3.10.1.1.

\* Effet réversible du lithium sur la fonction rénale

\* Le lithium peut provoquer une maturité chez l'homme, il semble qu'il diminue la réabsorption du Na dans les tubes contournés proximales et distals et ou le tube collecteur (42). Pour ce mécanisme certaines possibilités sont envisagées :

- Compétition directe entre transport du lithium et du Na (par exemple l'axe rénine - angiotensine - aldostérone) (52). La déplétion sodée ainsi engendrée entraîne une augmentation de la réabsorption du lithium par les tubules rénaux. Ce processus peut créer un cercle vicieux dans lequel la déplétion du Na provoque une augmentation de la lithémie qui à son tour intensifie la déperdition du Na et ainsi de suite.

\* EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Le lithium réduit l'acidification urinaire en traitement aigu chez l'animal. Chez certains malades en traitement d'entretien (avec lithémie normale), il y a une incapacité de l'organisme à acidifier normalement les urines lorsqu'il est stressé par une charge acide. (42)

\* Equilibre hydrique

Le lithium entraîne fréquemment la polydypsie et la polyurie (52). La cause dominante de la polyurie est le diabète insipide néphrogène. Ce syndrome polyuro-polydypsie est lié à l'inhibition par le lithium de l'action de l'ADH au niveau du tube collecteur. Le lithium supprime la réponse des cellules tubulaires à l'ADH en bloquant l'effet de la production de l'AMPC (Adenosine 3-5 monophosphate), médiateur de l'activité de l'ADH au niveau cellulaire (52).

Le diabète insipide central (c'est à dire déficit de la synthèse et de la libération de l'ADH, déficit lié au lithium) peut aussi exceptionnellement contribuer à la polyurie induit par le lithium (42)

### 3.10.1.2. Effet irréversible du lithium sur la fonction renale

#### \* Diabète insipide nephrogène persistant

Jusqu'à tout récemment le diabète insipide nephrogène induit par le lithium était considéré comme facilement réversible par simple interruption du médicament.

Plusieurs travaux cependant incitent à penser que ce diabète induit par le lithium peut persister pendant de nombreux mois (parfois définitivement) après cessation de la cure (42) Albrecht et Col ont ainsi observé dans une proportion importante de malades (25 sur 40) une diminution de la capacité du rein à concentrer les urines après cessation d'un traitement par le lithium mais l'évaluation de la fonction renale n'a eu lieu qu'une à deux semaines après la fin du traitement (42)

#### \* Néphrite chronique interstitielle

En 1975, Lindop et Padfield (42) ont décrit un cas de diabète insipide chez un malade qui pendant 3 ans avait reçu des doses thérapeutiques de lithium et qui présentait à l'autopsie des lésions graves des tubes contournés distaux et du canal collecteur.

Deux ans plus tard, Histbech et Al (42) ont décrit les résultats des biopsies rénales dans une série de 14 malades qui avaient pris du lithium pendant 2 à 14 ans. Dans 13 cas sur 14, les biopsies confirmaient l'existence de foyers atrophiques dans les néphrons (ou de fibrose interstitielle). Les auteurs ont conclu à la possibilité de voir se développer une néphrite interstitielle progressive chez les malades en traitement à long terme par le lithium.

Dans une autre étude (42) les biopsies rénales de 5 malades australiens qui avaient reçu du lithium pendant 4 mois à 9 ans témoignent d'une nécrose de la partie distale du néphron et de divers degrés de fibrose interstitielle.

### 3.10.2. Lithium et métabolisme glucidique et lipidique

Les interférences du lithium <sup>avec</sup> ses métabolismes au niveau du et du tissu adipeux sont également la conséquence d'anomalies des processus biochimiques hormonodépendants modulés par l'activité de l'AMPC (AMP cyclique). L'action du lithium sur ces métabolismes est comparable à celle de l'insuline (52). Son effet insulino-mimétique est noté chez des sujets maniaco-dépressifs ou schizophrènes traités par le lithium au long cours. Il y a une cinquantaine d'années le lithium fut proposé pour traiter le diabète sucré (52). Ses effets sur le métabolisme glucosé sont mal précisés ; ils sont limités sur le métabolisme lipidique. Il diminue la synthèse hépatique du cholestérol et la libération des acides gras libres (52).

### 3.10.3. Lithium et métabolisme de l'eau

En dehors de ses effets rénaux, le lithium interfère avec tous les échanges sodés et hydriques de l'organisme notamment au niveau du tractus digestif. L'absorption de l'eau et des sucres étant partiellement dépendante de la pompe à Na, la substitution du Na par le lithium réduit le flux d'eau et de glucose dans la muqueuse intestinale. L'effet du lithium sur les mouvements d'eau et de solutés est tenu pour responsable des nausées, des vomissements et des diarrhées quelques fois observées chez les patients en début de traitement.

### 3.10.4. Lithium et Coeur

Les complications cardiovasculaires entraînées par un traitement au lithium sont d'ordinaire mineures et progressives :

- modifications électrocardiographiques ; elles sont bénignes toujours réversibles et apparaissent comme des signes d'impregnation myocardique.

- Aplatissement de l'onde T est le trouble le plus fréquent (20 à 100 % des cas)

- Dépression du segment ST et l'élargissement du QRS ont été décrites seulement chez l'animal d'expérience.

- Trouble du rythme et de la conduction peuvent survenir lors d'un traitement au long cours avec lithémie normale.

Les troubles cardiaques sont le plus souvent bénignes ; touchent le plus souvent un sujet.



- Les variations tensionnelles : restent modérées, touchent surtout les sujets âgés.

- Quatre cas de myocardites ont été rapportés (21 )

Les effets du lithium sur la fonction cardio-vasculaire résultent d'un triple mécanisme :

- Blocage du système adényl-cyclase, le lithium interférant sur l'activité de l'AMPC d'où inhibition <sup>de l'effet</sup> chronotrope positif, inotrope positif vasopresseur des  $\alpha$ -écholamines, de l'action inotrope positive du glucagon.

- Modification des protéines contractiles, le lithium modifiant la conformation des macromolécules.

- Altération de l'équilibre ionique de la cellule myocardique. Le lithium pouvant se substituer au K intracellulaire ; ce qui perturbe les mouvements ioniques déterminants dans les phénomènes de conduction et de contractibilité (26.52).

### 3.10.5 Lithium et thyroïde

La thyroïde est un organe de captation du lithium, sa concentration intrathyroïdienne est deux à trois fois celle du plasma. Le lithium possède un effet goitrigène chez environ 4 % des patients traités au long cours par le lithium et est responsable de l'apparition d'une hypothyroïdie fruste ou franche chez un tiers de ceux-ci (52)

L'action du lithium s'exercerait au niveau du couplage des iodothyrosines destinées à former les hormones thyroïdiennes et potentialiserait l'effet de certains antithyroïdiens tels que le Carbimazole, l'iodure de K ou les perchorates (52). La diminution de l'activité protéolytique de la fonction lysosomiale ainsi qu'il est observé lors d'un excès d'iode (effet Wolff et Chaïkoff). De fait une action synergique de l'iode et du lithium a été mentionnée à ce niveau. (52)

Enfin le lithium réduirait la dégradation périphérique de la thyroxine par une inhibition de la déiodation périphérique et compenserait ainsi partiellement son effet inhibiteur sur la libération hormonale (52). Ces mécanismes compensateurs et adaptatifs n'entraîneraient de goître ou d'insuffisance thyroïdienne que chez les patients présentant des antécédents thyroïdiens.

### 3.10.6 Lithium et autres glandes endocrines

Le lithium s'avère in vitro un inhibiteur général de toutes les hormones dont l'AMPC est le messager (52). Par exemple, le lithium

..../....

perturbe l'activation de l'A.M.Pc induite au niveau du tissu adipeux par l'ACTH, le glucagon, l'adrenaline la TSH ou la G.H. Le lithium étant concentré dans la région hypothalamo-hypophysaire, il est probable qu'il y joue un rôle sur la libération des hormones hypophysaires.

### 3.10/7 LITHIUM ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL (S.N.C.)

Son action à ce niveau découle de son action préventive dans le développement des cycles de la psychose maniaco-dépressive (voir psychose maniaco-dépressive et mécanisme d'action des sels de lithium).

### 3.11 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

#### 3.11.1 Bilan préalable avant l'emploi

Il faut poser un bilan clinique et biologique :

Une fois l'indication posée sur la double estimation clinique (connaissance suffisante de la durée et de la fréquence des accès dysthymiques) et psychologique : aptitude du patient (prévenu des accidents éventuels) à s'astreindre pour longtemps aux services d'un tel traitement, un bilan somatique et biologique s'impose :

- Bilan rénal : dosage de l'urée et de la créatinine sanguine ainsi que la recherche de la clairance à la créatinine, recherche d'albuminurie examen cytobactériologique des urines.

- Bilan cardio-vasculaire

Recherche d'une hypertension artérielle

d'une insuffisance cardiaque ou coronarienne

d'un trouble du rythme ou de la repolarisation à l'ECG

- Bilan hydroélectrolytique : ionogramme sanguin et urinaire.

- Bilan thyroïdien : palpation de la thyroïde et dosage de T3 et T4

- On effectuera de plus et si possible un EEG qui permettra de détecter une éventuelle pathologie organique risquant de potentialiser le pouvoir fusionnant du lithium

U - Un diagnostic de grossesse devra être pratiqué chez une femme pour ne pas la traiter pendant les trois premiers mois d'une grossesse ou de préférence prescrire une mesure contraceptive en raison de l'effet tératogène probable de ce métal.

#### 3.11.2 SURVEILLANCE DE LA LITHIOTHERAPIE

Une fois le traitement institué, il faut un contrôle biologique et clinique :

3.11.2.1. Biologique :

3.11.2.1.1. Contrôle de la lithémie (40.49)

La lithémie doit être hebdomadaire le premier mois, puis mensuel. Après un an de lithiothérapie, les contrôles seront trimestriels.

Toutes modifications notables de la lithémie, habituellement stable chez un patient donné, doit inciter à une triple investigation:

- habitudes alimentaires (par exemple régime desodé "clandestin")

- associations médicamenteuses

- Modification récente de la fonction rénale

La plupart du temps, la détermination des taux de lithium plasmatique suffit à la surveillance du traitement. Dans certains <sup>cas</sup> faut recourir à des explorations plus poussées comme la lithiurie de 24 H et le taux de lithium intraérythrocytaire.

Dosage du lithium dans les urines de 24 H, en cas de taux plasmatiques fluctuants pour savoir si le traitement est bien suivi par le patient et déterminer la clairance du lithium qui peut, dans certains cas, être augmentée.

- Dosage du lithium intra érythrocytaire et détermination du rapport érythro-plasmatique (37. 23 )

Son intérêt pratique est :

\* Prévention des effets toxiques : on observe une meilleure correction entre les effets toxiques du lithium et le taux de lithium érythrocytaire, qu'entre ceux-ci, et le taux de lithium plasmatique. Cependant, pour des taux de lithium érythrocytaire  $\geq$  à  $0,6$  mmol/l, on peut voir apparaître des signes d'intoxication, avec trouble de l'E.E.G. allant parfois jusqu'au coma, et certains malades supportent sans trouble évidents des taux de lithium érythrocytaire allant jusqu'à 1,00 mmol/l et parfois plus. Il n'y a pas encore de publication sur le taux minimal de lithium que l'on doit maintenir dans les hématies pour prévenir les rechutes dans la psychose maniaco-dépressive comme cela a été fait pour le lithium plasmatique.

\* Maintien d'un taux de lithium plasmatique en dessus des zones dites thérapeutiques, lorsque le taux de lithium érythrocytaire est en dessous ou à la limite des taux à partir desquels apparaissent des troubles. Cas d'un malade qui sur le plan psychiatrique n'allait bien qu'avec un taux de lithium plasmatique de l'ordre de 1,50 à 1,70 mmol/l, mais son taux de lithium érythrocytaire était alors seulement de l'ordre de 0,50 mmol/l.

..../\_....

\* Mise en évidence d'une prise irrégulière du traitement.  
Certains malades indociles ne prennent leur lithium que quelques heures avant de subir leur prélèvement de sang. Leur taux de lithium plasmatique est souvent dans une zone thérapeutique, alors que le taux de lithium érythrocytaire est très bas, voir nul.

\* Enfin la surveillance du traitement des intoxications

3.11.2.1.2. Annuellement on recommandera une surveillance de la fonction rénale

- fonction thyroïdienne

- l'E.E.G. sera contrôlé chez les patients maniaco-dépressifs qui sont aussi épileptiques (16)

3.11.2.1.3. En cas de fièvre, diarrhée, sueur profuses, un contrôle de la lithémie en urgence s'impose.

3.11.2.2. Clinique :

\* D'une part par des entretiens fréquents permettant de dépister précocement une rechute thymique.

\* D'autre part à la recherche d'éventuels effets secondaires ou de la survenue d'une pathologie organique susceptible de modifier la lithémie.

### 3.12. MODE D'UTILISATION DU LITHIUM

#### 3.12.1. Présentation en France (16)

Nom de la spécialité	Laboratoire	Sel	Présentation	Qté de Lithium/Unité
Theralithe	Theraplix	Carbonate	Comprimés à 250 mg	6,80 mmoles
Neurolithium	Labcatal	Gluconate	Amp. 5 ml Amp. 10 ml	4,96 mmol 9,92 mmol

Laboratoires Theraplix 46 - 52, rue Albert, 75013 Paris -  
Laboratoire LABCATAL, 7 rue Roger Salengro, 92100 MontRouge. Ces deux sels sont disponibles en France : le Carbonate et le gluconate de lithium. Leur maniement, leur efficacité thérapeutique et leur risque sont identiques : ils dépendent de la quantité d'ion lithium administrée.

Le carbonate de lithium est prescrit souvent en préparation

..../....

magistrale (parfois nécessaire pour simplifier une adaptation posologique individuelle)

Formule du carbonate de lithium  $\text{Li}_2\text{CO}_3$

Formule du gluconate de lithium  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7\text{Li}$

Il n'existe pas de posologie standard, celle-ci devant être adaptée à chaque patient (selon la sensibilité et selon son pouvoir d'élimination) en fonction d'un double but :

- Obtenir un taux sanguin efficace sur le plan thérapeutique  
0,4 mEq/l

La lithémie souhaitable ou marge thérapeutique varie de 0,60 à 1,2 mEq/l

La marge n'est pas exactement identique pour tous les auteurs elle dépend surtout du patient. La majeure partie des auteurs préconisent une posologie progressive et une prise de 2 à 3 fois/jour. Au début du traitement, le lithium plasmatique sera contrôlé au moins deux fois par semaine au début et il sera ajusté entre 0,50 et 1,20 mEq/l.

Charazac (16) note que le taux minimum de 0,50 mEq/l permet de limiter le pourcentage de rechute de la psychose maniaco-dépressive à 20 %. Ce chiffre ne s'abaisse pas avec les taux plus élevés. Mais il passe de 50 % en dessous de ce taux.

Le taux de 1,2 mmol/l ne doit pas être dépassé car il constitue une marge de sécurité vis à vis des concentrations toxiques qui débutent en général avec des taux beaucoup plus élevés.

J.M. Dany (13) note qu'en dessous de 0,6 mmol/l, l'efficacité du traitement est moins assurée et le risque d'une posologie insuffisante est grave. C'est entre autre celui d'un suicide réussi lors d'une récurrence dépressive. Au dessus de 1 mmol/l apparaissent des signes d'intolérance, aux concentrations de 2 mmol/l apparaît une toxicité cérébrale, cardiaque ou rénale, qui impose un traitement d'urgence en service de réanimation.

Ainsi l'index thérapeutique du lithium étant partiellement étroit, il est nécessaire de maîtriser les facteurs susceptibles de faire varier les concentrations plasmatiques du lithium. Deux mécanismes peuvent être en cause :

- une modification inopportune des apports
- une perturbation de l'élimination rénale du métal.

..../....

( 30 ) Règle de définition des posologies d'entretien en fonction de la clairance renale du lithium pour obtenir une concentration plasmatique minimal ( C min) comprise entre 0,60 et 0,90 m MOL/l

/	Clairance du lithium (1/h)	:	Nombre de comprimés à 250 mg/j	:	Répartition				
					Matin	Midi	soir		
:	< 0,39	:	1 (prudence)	:	0,5	:	0	:	0,5
:	0,4 - 0,49	:	1,5	:	0,5	:	0,5	:	0,5
:	0,5 - 0,64	:	2	:	1	:	0	:	1
:	0,65 - 0,74	:	2,5	:	1	:	0,5	:	1
:	0,74 - 1,04	:	3	:	1	:	1	:	1
:	1,05 - 1,49	:	4	:	2	:	0	:	2
:	1,5 - 1,99	:	5	:	2	:	1	:	2
:	> 2,00	:	6 (et plus)	:	2	:	2	:	2

#### 4. TECHNIQUE DE DOSAGE DU LITHIUM

##### 4.1. Etude Physico-chimique du lithium

##### 4.1.1. Origine naturelle du lithium

Le lithium est rarement présent en quantité importante dans la nature  
Les sources majeures sont surtout les minerais (19, 52)

- Le spodumène
- L'ambligonate (fluophosphate d'aluminium et de lithium)
- La lepidolithe (silico-aluminate de lithium, sodium et potassium.
- La triphylite (phosphate ferro ou manganolithe)
- La petalithe (silico-aluminate de lithium)

On le trouve dans l'eau de mer, dans certaines eaux minérales dont par exemple celle de Durkheim en Allemagne à la concentration de 0,039 g/l, dans certaines plantes comme le tabac, la betterave, le blé, la tomate (40, 52)

L'extraction du lithium se fait à partir du spodumène et permet d'obtenir du sulfate, puis du carbonate de lithium.

##### 4.1.2. Caractères physico-chimiques des métaux alcalins/

Le lithium est un métal alcalin de masse atomique 6,941, de numéro atomique 3 et de structure électronique  $1s^2 2s^1$

Avec le sodium (Na), le potassium (K); le rubidium (Rb), le césium (Cs) et le Francium (Fr), ils constituent le sous groupe des métaux alcalins de la classification de Mendelew. Tous ont un seul électron au niveau de la couche électronique la plus externe. Ceci leur confère une faible énergie d'ionisation.

Les principales propriétés des métaux alcalins sont résumées dans le tableau (1)

...../.....

	Li	Na	K	Rb	Cs	Fr
Masse atomique	6.94	22.99	39.01	85.46	132.90	223
Numero atomique	3	11	19	37	55	87
Couche externe	2S <sup>1</sup>	3S <sup>1</sup>	4 S <sup>1</sup>	5S <sup>1</sup>	6S <sup>1</sup>	7S <sup>1</sup>
Energie d'ionisation E <sup>-</sup> - E <sup>+</sup> (ev)	5.39	5.14	4.34	4.18	3.89	
Densité (G/cm <sup>3</sup> )	0,53	0,97	0,86	1,53	1,90	2,1 à 2,4
Temperature de fusion (en degré celcius)	179	97,3	63.55	38.8	28.5	20
Temperature d'ébullition (en degré celcius)	1350	883	776	705	690	620
Rayon de l'atome en nm	0,155	0,189	0,236	0,248	0,268	0,280

Tableau selon N. Glinka (25 )

L'augmentation du rayon de l'atome entraîne un abaissement de la température d'ébullition et de fusion

Les metaux alcalins sont particulièrement actifs. Cette réactivité est la conséquence de la faible énergie d'ionisation. Elle s'accroît donc en allant du lithium vers le cesium.

Le lithium est inscrit à la Pharmacopée Française sous la forme de son carbonate (Li CO<sub>3</sub>)

Le carbonate de lithium ou lithine est préparé par double decomposition entre les solutions de sulfate de lithium et de carbonate de lithium. Le carbonate de lithium est peu soluble et peu hygroscopique. Sa solubilité varie avec la température.

Température en ° C :	0°	20	30	50	100
Solubilité dans 100 g d'eau en G	1,54	1,33	1,25	1,08	0,72

C'est une poudre cristalline, blanche, insoluble dans l'alcool et particulièrement soluble dans l'eau chargée de gaz carbonique (4 fois plus que dans l'eau à la même température)

Son produit de solubilité est de  $3,98 \cdot 10^{-3}$

..../....



En dehors de ses usages médicaux, le lithium est un élément de choix pour l'énergie atomique car il peut subir la fusion nucléaire, avec production d'énergie (52). Sa combinaison avec d'autres métaux produit des alliages solides et légers utilisable en industrie aéro-spaciale (52). Enfin le lithium augmente la résistance du verre, agit comme un catalyseur de polymérisation et est utilisé comme constituant de batteries à haute énergie et comme modulateur de rayon laser.

#### 4.2. METHODES DE DOSAGE DU LITHIUM

##### 4.2.1. Introduction :

Les méthodes classiques de dosage sont :

\* Les méthodes colorimétriques : turbidimétrie sous forme de stéarate, dosage du fer contenu dans le periodate triple.

\* Les méthodes gravimétriques sous forme d'aluminate, de sulfate, d'acetate triple.

\* Les méthodes volumétrique : dosage iodométrique du periodate de potassium lithium, dosage acidimétrique du carbonate précipité.

\* La spectrophotométrie de flamme

Toutes ces méthodes sont inadaptées au dosage du lithium dans les milieux biologiques. Elles sont peu sensibles, nécessitent une prise d'essai trop importante.

De plus, compte tenu de la complexité des milieux biologiques, l'usage de ces méthodes nécessiterait une extraction du lithium qui s'y trouve, ce qui n'est pas réalisable en pratique.

Les méthodes modernes utilisées pour le dosage du lithium reposent principalement sur la spectrophotométrie d'absorption ou d'émission.

##### 4.2.2. METHODES SPECTRALES

Elles constituent les seules méthodes spécifiques et simples dans le dosage des métaux alcalins. Dans les méthodes spectrales on distingue :

\* Celles qui utilisent l'absorption ou spectrométrie d'absorption atomique. On détermine le pourcentage d'absorption d'une lumière monochromatique de fréquence bien déterminée avant et après son passage à travers la vapeur atomique de l'élément à doser.

...../.....

\* Celles qui utilisent l'émission atomique ou spectrométrie d'émission ou photométrie de flamme par émission.

Elles nécessitent une excitation des atomes par la flamme et secondairement une cession d'énergie lors du retour des électrons à leur état initial.

#### 4.2.2.1. Spectrophométrie par absorption atomique

Principe : La spectrométrie par absorption atomique (S.A.A) est basée sur le principe selon lequel les atomes absorbent les radiations qu'ils sont susceptibles d'émettre.

Un atome est constitué d'un noyau autour duquel gravitent les électrons situés sur des "couches périphériques". A une température relativement modérée des flammes utilisées en S.A.A. seuls les électrons sont susceptibles de changer d'énergie.

Ces variations d'énergie électronique des atomes isolés sont responsables de raies fixes d'un spectre, ces variations sont quantifiées et correspondent à des sauts brusques des électrons d'un état énergétique  $E_n$  à un autre état  $E_m$  avec une fréquence des radiations qui est fixée pour un élément donné.

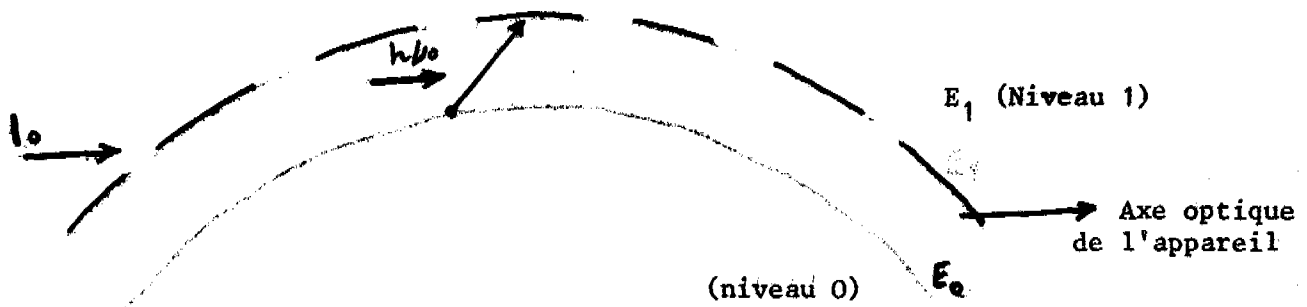
$$\nu = \frac{E_n - E_m}{h}$$

$h$  = constante de Planck =  $6.6256 \cdot 10^{-34}$  J.S

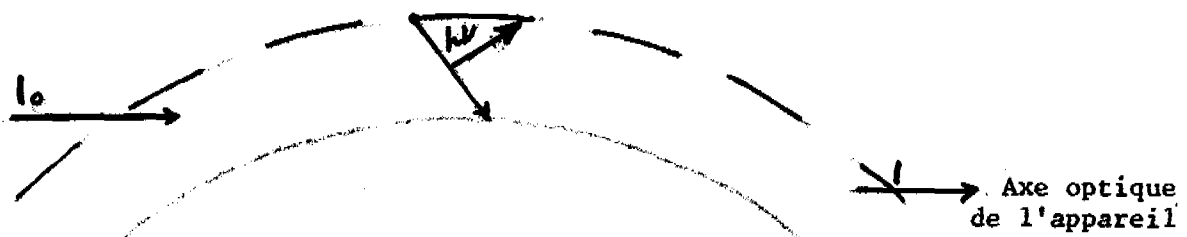
Si on éclaire une vapeur d'atomes contenant de nombreux atomes à l'état fondamental avec une radiation monochromatique d'intensité  $I_0$  et de fréquence  $\nu_0$ , ces atomes à l'état fondamental  $E_0$  absorbent la radiation en passant à un autre état  $E_1$ . On observe par conséquent une diminution des faisceaux primaires  $I_0$ . L'absorption atomique fait donc intervenir les atomes à l'état fondamental qui existent toujours en grand nombre dans une vapeur d'atomes par rapport aux atomes excités.

.../...

Schematiquement on peut resumer la S.A.A.



ABSORPTION DE L'ENERGIE LUMINEUSE  $h\nu$



La rémission se faisant dans une direction quelconque il y a diminution de la lumière reçue dans l'axe optique

Fig ( 1 )

APPAREILLAGE : il comporte les éléments suivants :

- Une source lumineuse soit :

\* les lampes à cathodes creuses

\* ou les lampes à excitation haute fréquence

Ce sont les lampes qui émettent les raies de résonances que l'on veut absorber. Elles sont constituées de métal à doser

- Un générateur d'atomes soit une flamme ou un four. Il crée une vapeur d'atomes très dense dans le trajet du faisceau lumineux émis par la source. Le générateur comporte un nébuliseur et un brûleur

- Un monochromateur de grande résolution : le plus généralement un réseau.

- Un système de détection de flux lumineux : ce sont les photomultiplicateurs d'électrons.

- Un système de mesure de courant électrique (simple galvanomètre ou système amplificateur enregistreur).

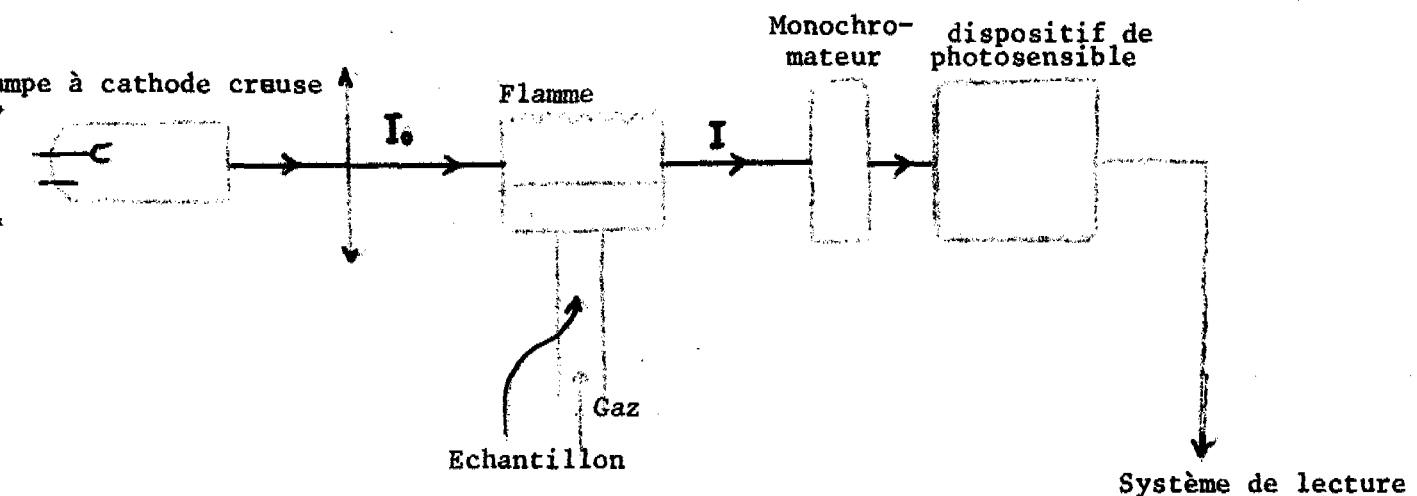


Fig. 2 Schéma de principe d'une spectrophotométrie d'absorption atomique monofaisceau.

### 4.2.2.3. Spectrophotométrie par émission de spectres

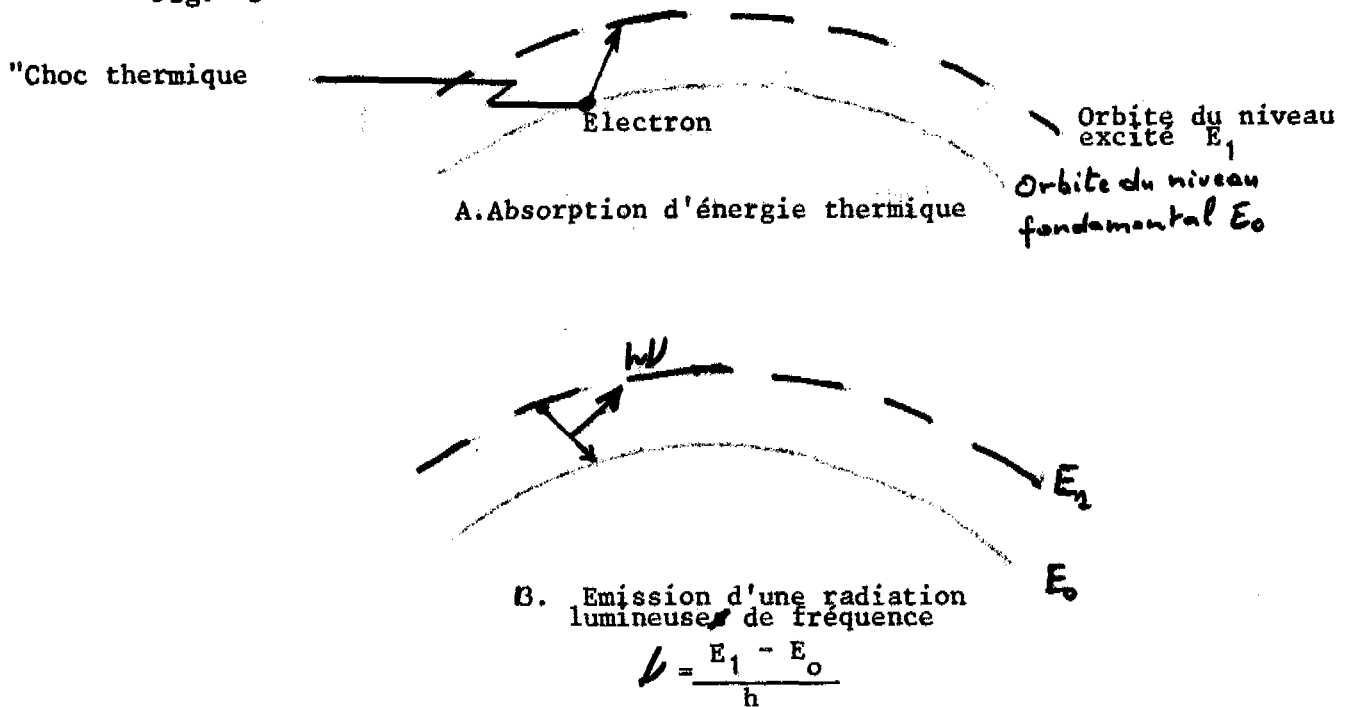
#### Principe :

Lorsqu'une solution saline (Na- K- Li) est nebulisée dans une flamme, l'eau s'évapore, les sels minéraux passent à l'état gazeux, les molécules se dissocient en atomes. A haute température, les atomes sont excités et les électrons des orbitales périphériques sont projetés à un niveau d'énergie plus élevée (passage de l'orbite  $E_0$  à l'orbite  $E_1$ ). Lorsque ces électrons retournent à leur niveau initial une certaine quantité d'énergie est libérée sous forme de photon de longueur d'onde caractéristique des atomes excités. La mesure de l'intensité lumineuse dans la bande de résonance sélectionnée permet le calcul de la teneur de l'élément à doser.

Les radiations les plus intenses correspondent généralement aux transitions électroniques entre le premier état d'excitation  $E_1$  et l'état fondamental stable  $E_0$ , ce sont ces raies qui sont appelées raies de résonance et c'est sur ce principe qu'est basée la photométrie de flamme par émission.

Schématiquement on peut résumer la spectrométrie par émission.

Fig. 3



La flamme est un mode d'excitation peu puissant, ce qui entraîne deux conséquences:

\* Le spectre est peu fourni en raies et se réduit pratiquement aux seules raies de résonance.

\* Seules sont excités les éléments facilement excitables c'est à dire ceux dont le potentiel d'excitation est peu élevé, en pratique les alcalins, les alcalino terreux.

#### APPAREILLAGE :

Il comporte :

\* Un ensemble pulvérisateur - brûleur.

La pulvérisation est réalisée par l'un des gaz alimentant la flamme ou le mélange de ces gaz : le nébulisat arrive ainsi directement dans la flamme. On utilise le plus couramment, pour alimenter la flamme, l'un des mélanges suivants : air butane, air propane, acétylène oxygène. Le débit des gaz, qui influe aussi bien sur la pulvérisation que sur la combustion de la flamme, doit être correctement réglé.

\* Un dispositif de sélection des radiations de l'élément à doser. Dans les appareils les plus simples, il est constitué par des filtres interférentiels. Dans les appareils plus précis, on utilise un prisme ou un réseau.

\* Un dispositif de mesure

Il comporte une cellule photoélectrique produisant un courant qui est amplifié avant d'être mesuré par une milliamperemètre. La déviation de l'aiguille est alors lu. Les appareils plus modernes comportent un dispositif de lecture par intégration : l'aiguille ne se déplace qu'après un temps de pulvérisation déterminé, ce qui améliore la stabilité donc la précision.

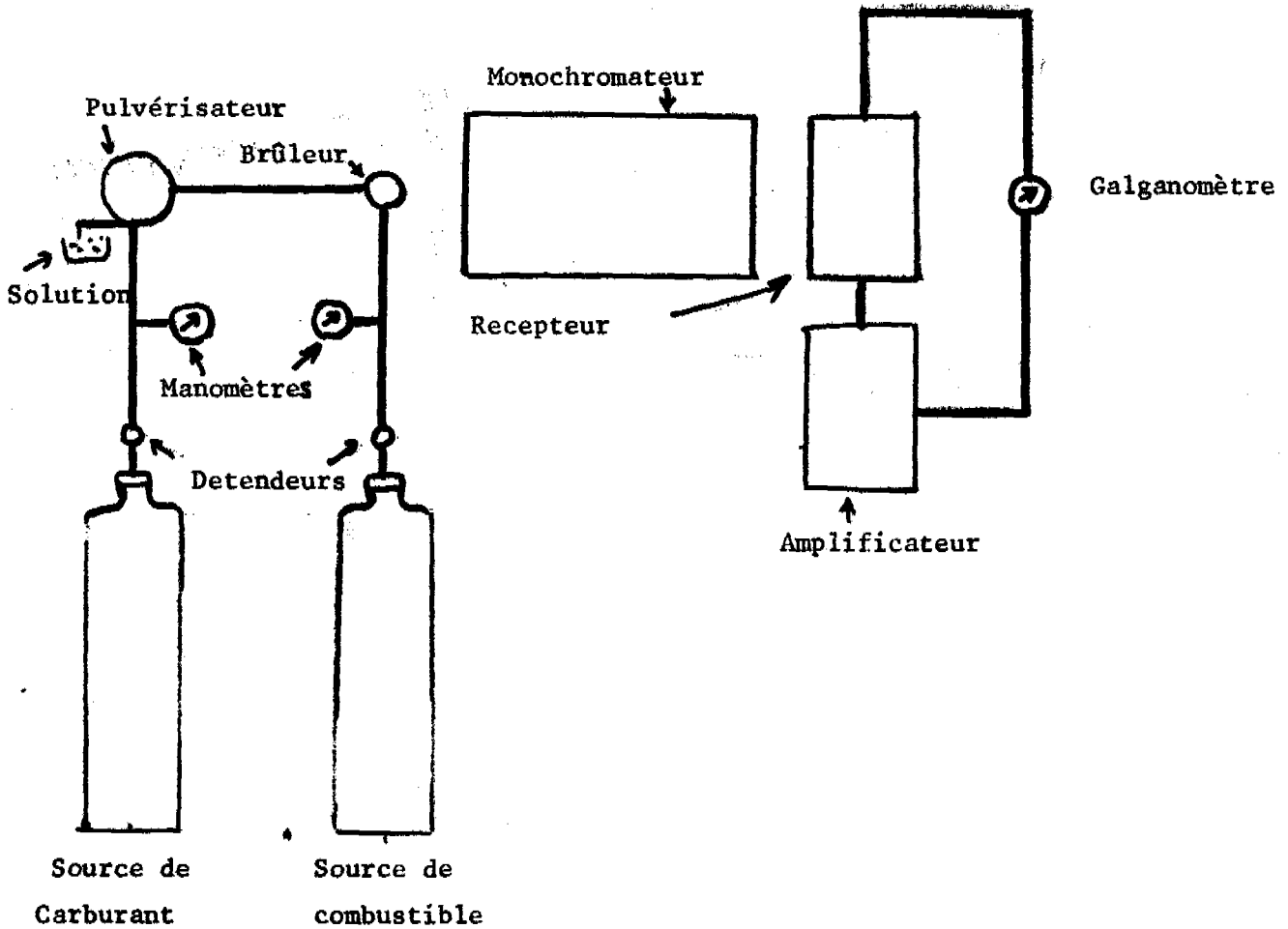


Fig. (4)

SCHEMA DE L'APPAREILLAGE POUR PHOTOMETRIE DE FLAMME

4.2.3. Comparaison entre spectrométrie par absorption atomique et spectrométrie par émission de spectre.

L'absorption atomique et l'émission ont en commun les phénomènes produit par la flamme, par contre elles diffèrent fondamentalement par les niveaux énergétiques concernés.

- La photométrie par émission concerne des atomes excités qui en revenant au niveau fondamental émettent des radiations, tandis que la photométrie par absorption concerne des atomes de niveau fondamental qui absorbent une radiation de resonance, elle obéit par conséquent au même titre que les méthodes colorimétriques à la loi de Beer Lambert à savoir :

$$\text{Log } \frac{I_0}{I} = Kcl \quad (Kcl)$$

$$I_0 = I$$

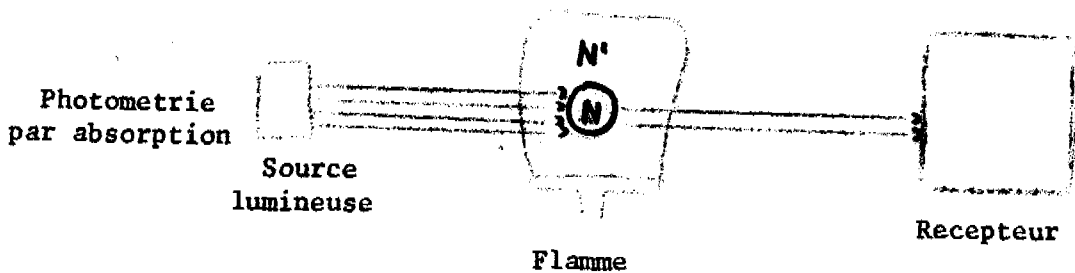
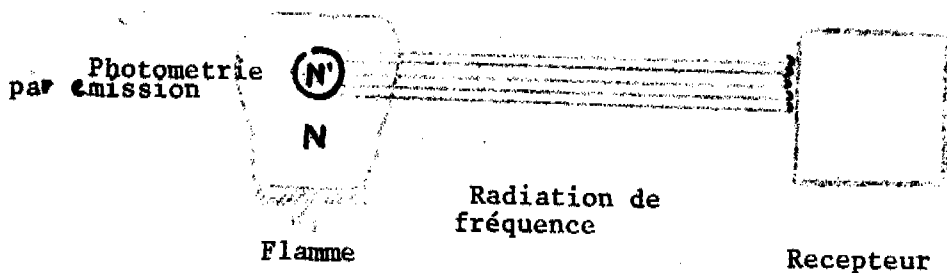
$I_0$  = intensité du rayonnement incident

$I$  = intensité du rayonnement résiduel après absorption

$C$  = concentration de l'élément par unité de longueur de flamme.

$l$  = longueur de la flamme

$K$  = coefficient de proportionalité.





#### 4.3. Methodes de dosage utilisée

##### 4.3.1. Spectrophotometrie de flamme par emission

##### 4.3.1.1. Appareil utilisé

C'est un spectrophotomètre à flamme de marque ANA - 10 BL dont la spécifications sont selon le constructeur :

- limite de detection : pour Na, Li, K, Ca 0,03 ppm  
ppm = Partie par million
- Gamme des mesures : 3 - 200 ppm/ cadran complet
- Valeur reproductible : de  $\pm 1 \%$

##### 4.3.1.2. Fiche de manipulation de l'appareil

###### \* Melange de la flamme

- . Fixer l'appareil sur une prise de courant électrique
  - . Appuyer sur l'interrupteur électrique pour faire demarrer la pompe et regler le bouton d'air de façon à ce que le manomètre indique une valeur de 0,7 kg/cm<sup>2</sup>
  - . Faire entrer une certaine quantité d'eau distillée par l'entrée prévue pour l'échantillon de manière à ce qu'elle s'accumule dans le tube de purge.
  - . Ouvrir le robinet de la bouteille de gaz, appuyer sur l'interrupteur d'allumage et verifier par le regard d'inspection si le rechauffeur s'allume, relacher l'interrupteur et à l'aide du bouton de contrôle de gaz, bien regler la hauteur des flammes
- \* Procédure de mesure :
- . Regler le levier selecteur de filtre sur le symbole de l'élément testé
  - . Continuer à faire entrer de l'eau distillée
  - . Tourner le bouton de 100 vers la gauche, le bouton de réglage approximatif de 0 vers la gauche, et le bouton de réglage fin de 0 vers la droite.

..../....

. tourner le bouton 0 approximatif vers la gauche jusqu'à ce que l'aiguille s'approche du 0, et à l'aide du bouton de 0 fin, bien ajuster

Repetier les procédures 2 ou 3 fois.

. Retirer l'eau distillée et faire passer le blanc et à l'aide des boutons de 0, bien régler le 0

. Faire passer ensuite la solution étalon et à l'aide du bouton de 100, régler l'aiguille de graduation à une valeur voulue (cela est conventionnel)

Les échantillons seront lus à partir d'une courbe d'étalonnage établi au préalable.

#### 4.3.2. Préparation des solutions étalons pour le dosage du lithium.

\* Tampon spectral ou solution de surcharge

Pour avoir une concentration finale en sodium et potassium identique à celle du serum, on utilisera un tampon spectral.

La solution de surcharge utilisée contient

140 mEq de sodium /litre

4 mEq de potassium /litre

\* Solution mère de lithium à 100 mEq/l

Le sel utilisé est le carbonate de lithium ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ )

$\text{Li}_2\text{CO}_3$  précipité séché à 105 °C ..... 0,369 g

Eau distillée qsp..... 100 ml

Ajouter quelques gouttes de Hcl d =1,16

% = 32

\* Solutions de travail

Ces solutions de travail nous serviront d'étalon

Etalon	Solution mère Na-K	Solution mère $\text{Li}^+$ (en ml)	Eau distillée qsp	Teneur en lithium en mEq/l
Blanc	2 ml	0	100 ml	0
1	2 ml	100 ml	100 ml	5
2	2 ml	200 ml	100 ml	10
3	2 ml	300 ml	100 ml	15

Tableau (2)

Cette courbe est établie en tenant compte d'une dilution du Serum au 1/50e

4.3.3. Résultats

4.3.3.1. Limite de sensibilité

Nous avons tenté de tester en milieu salin (Na et K) la limite de sensibilité de l'appareil utilisé. Pour cela nous avons préparé des solutions de 5 mEq/l, 2,5 mEq/l, 2 mEq/l, 1,5 mEq/l à 0,25 mEq/l. Les résultats obtenus sont les suivants :

: Concentration	:	:	:	:	:	:	:	:		
: (en mEq/l)	:	5	: 2,5	: 2	: 1,5	:	1	: 0,5	: 0,25	:
:-----:-----:-----:-----:-----:-----:-----:-----:-----:										
Graduation moyenne X	:		:	:	:	:	:	:	:	:
sur le galvanomètre	:	4,6	:	10,8	:	7,8	:	5,6	:	3,4
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:

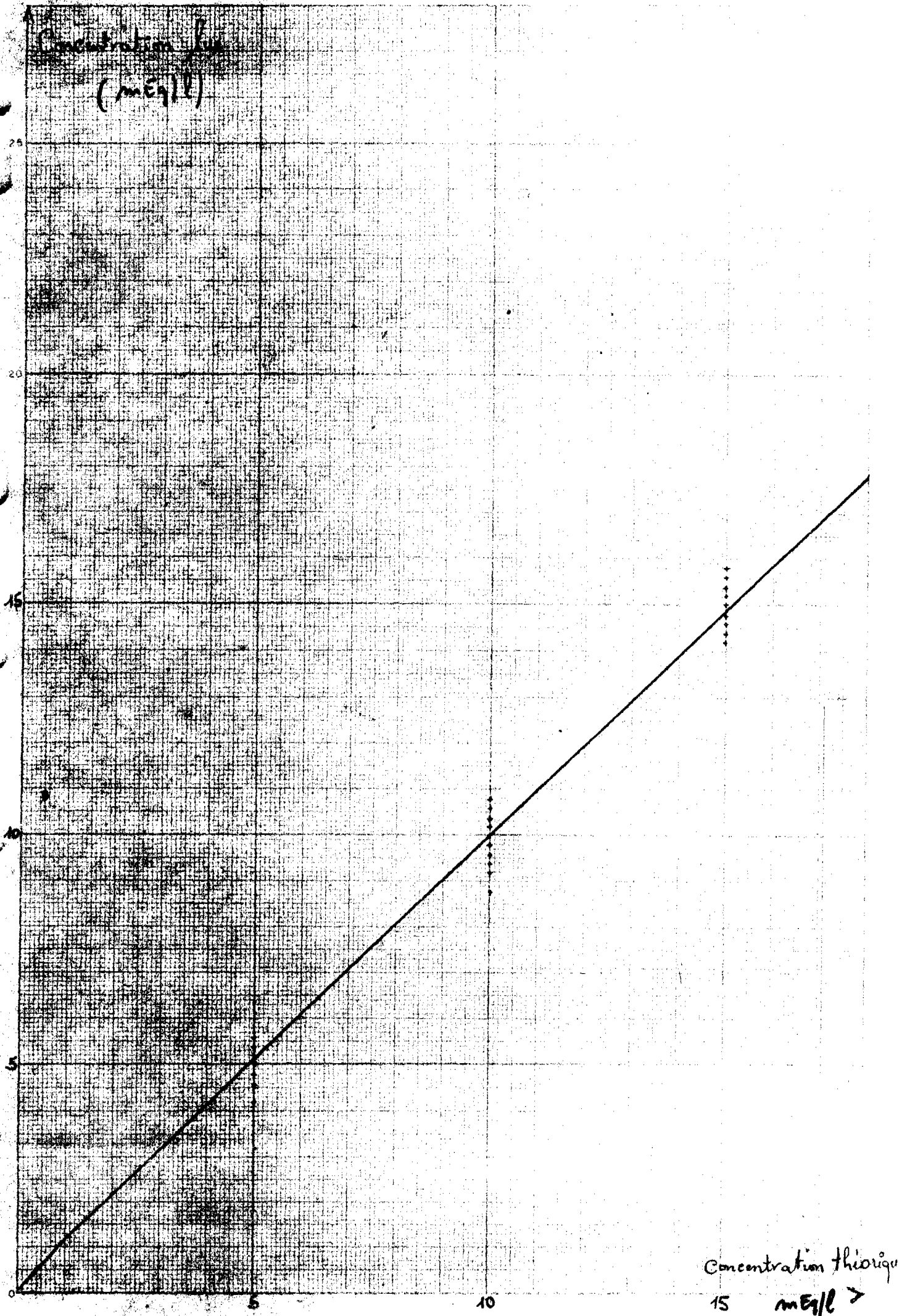
Tableau (3)

4.3.3.2. Courbe d'étalonnage

Reproductibilité : les résultats obtenus pour les 3 points (5 mEq/l, 10 mEq/l, 15 mEq/l, sont resumés dans le tableau (4) et reportés sur la courbe d'étalonnage.

	Points 5 mEq/l	Point 10 mEq/l	Point 15 mEq/l
	5,60	10	15,20
	4,80	10,60	15,20
	5,60	10,40	14,40
	5,20	9,80	14,40
	4,80	9,80	15,20
	4,60	9,80	15,40
	5	9,60	14,20
	4,80	10,40	15,40
	5,40	9,40	14
	4,20	10,40	15,60
	5,40	10,40	15,20
	5,60	9,60	14,80
	5,20	9,80	14,80
	5,60	8,80	14,4
	5	10,40	14,4
	4,80	10,60	14,2
	4,80	9,80	14,8
	5,40	10,20	15,4
	5	9,80	14,8
	5,60	9,20	15,8
	5,40	10	15,2
	4,60	10	15,2
	5,80	10,80	14
	4,80	9,60	15,20
	4,40	10,40	14,60
	5,40	9,80	14,60
	5,20	9,50	15,40
	5,20	10	15
Nombre d'essais	28	28	28
moyenne X	5,15	9,96	14,88
Ecart Type S	0,39	0,46	0,50
Coefficient de variation CV	0,08	0,05	0,03

Tableau (4)



Centre de regression  $Y = aX + b$

a = pente de la courbe

b = ordonnée à l'origine

Y = valeur lue

X = valeur théorique

$Y = 0,9772 X + 0,0235$

r = coefficient de corrélation

r = 0,9939

#### 4.3.3.3. Adaptation aux valeurs thérapeutiques

La courbe d'étalonnage est tracée avec des valeurs dix fois supérieures aux taux thérapeutiques (les taux thérapeutiques étant de 0,6 Meq/l à 1,2 mEq/l)

On a cherché un facteur de dilution adaptable aux valeurs thérapeutiques. Ainsi les facteurs de dilutions  $1/25^e$ ,  $1/10^e$ ,  $1/5^e$ ;  $1/4$ ;  $1/2$  ont été testés, dans aucun cas des résultats satisfaisants n'ont été obtenus. Au contraire, il en résulte une très grande instabilité de l'aiguille du galvanomètre qui dévie sur une large zone causant par conséquent une imprécision de lecture.

#### 4/3.4. Discussion des résultats

La limite de sensibilité que nous avons obtenue en pratique ne correspond pas à celle donnée dans les performances et spécifications de l'appareil (0,03 p.p.m)

Nous avons trouvé que pour des concentrations seriques  $> 1,5$  mEq/l, diluées au  $\frac{1}{50}$ , il ne sera pas possible de donner avec certitude un résultat, cela correspondant à une déviation de l'aiguille du galvanomètre de 6 unités.

L'appareil donne une bonne reproductibilité pour les valeurs dix fois supérieures aux taux thérapeutiques c'est à dire de 5 mEq/l à 15 mEq/l, la courbe d'étalonnage ainsi obtenue est satisfaisante car c'est une droite.

Notre but étant de doser le lithium sanguin dans les limites thérapeutiques, nous avons tenté de chercher un facteur de dilution de serum pouvant être adapté à ces taux, nous n'y sommes pas arrivé.

#### 4.3.5. C O N C L U S I O N

Le but principal de ce travail étant de rendre applicable la technique de dosage du lithium sanguin au Mali, les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants et constituent un échec à cette initiative. En effet, la limite de sensibilité que nous avons eu en pratique avec cet appareil ne permet pas de doser le lithium sanguin dans les taux sanguins. Les difficultés que nous avons rencontrées dans le dosage du lithium avec ce appareil meritent d'être signalées:

La hauteur des flammes subit des perturbations fréquentes ce qui engendre une impossibilité de lecture.

Les flammes intérieures doivent avoir une hauteur de 15 à 20 mm environ et doivent être bien visibles et séparées les unes des autres.

- L'instabilité de l'aiguille du galvanomètre est très notable en solution saline alors qu'elle est moindre en solution purement aqueuse. Cette instabilité s'accroît lorsqu'on fait augmenter la concentration saline c'est à dire lorsqu'on diminue le facteur de dilution.

- L'appareil fonctionne avec une flamme air - propane (nous avons utilisé air - butane) qui produisent moins de chaleur, donc moins de rendement par rapport aux appareils modernes fonctionnant avec le mélange air acétylène et qui permettent de déterminer les lithémies physiologiques (spectrophotomètre "Delta" Jobin-Ivon).

...../.....

#### 4.3.5. CONCLUSION

Le but principal de ce travail étant de rendre applicable la technique de dosage du lithium sanguin au Mali, les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants et constituent un échec à cette initiative. En effet, la limite de sensibilité que nous avons eu en pratique avec cet appareil ne permet pas de doser le lithium sanguin dans les taux sanguins. Les difficultés que nous avons rencontrées dans le dosage du lithium avec ce appareil meritent d'être signalées:

La hauteur des flammes subit des perturbations fréquentes ce qui engendre une impossibilité de lecture.

Les flammes intérieures doivent avoir une hauteur de 15 à 20 mm environ et doivent être bien visibles et séparées les unes des autres.

- L'instabilité de l'aiguille du galvanomètre est très notable en solution saline alors qu'elle est moindre en solution purement aqueuse. Cette instabilité s'accroît lorsqu'on fait augmenter la concentration saline c'est à dire lorsqu'on diminue le facteur de dilution.

- L'appareil fonctionne avec une flamme air - propane (nous avons utilisé air - butane) qui produisent moins de chaleur, donc moins de rendement par rapport aux appareils modernes fonctionnant avec le mélange air acétylène et qui permettent de déterminer les lithémies physiologiques (spectrophotomètre "Delta" Jobin-Ivon).

..../....



5. CONCLUSION

Malgré tout nos efforts et contrairement au manuel d'instruction de l'appareil nous ne sommes pas parvenus à une lecture satisfaisante de la déviation de l'aiguille du galvanomètre au dessous d'une concentration sérique de 1,5 mEq/l.

Pour des concentrations très élevées (10 fois plus que les taux thérapeutiques) l'appareil donne de très bons résultats, les valeurs obtenues sont reproductibles.

Le but de notre travail étant de satisfaire à la demande du service de psychiatrie les résultats des lithiemies pour un contrôle des malades qui seront mis sous lithium nous considérons ces résultats comme un échec à cette initiative.

Néanmoins la littérature que nous avons apportée sur le lithium leur servira de documentation et ouvrirait les perspectives d'éventuelles études sur ce métal si peu connu dans notre pays.

Enfin ce travail nous amène à conclure que :

- compte tenu du plateau technique dont dispose le laboratoire de l'hôpital du Pt G et des risques de surdosage que courent les malades, il nous semble prématuré de conseiller l'usage thérapeutique des sels de lithium. ;

- nous espérons que ce travail incitera d'autres pharmaciens à poursuivre la mise au point pratique de cette technique indispensable à l'application d'une thérapeutique qui a largement fait la preuve de son efficacité.

.../

B I B L I O G R A P H I E

- 
- N° 1 AMDISEN (A) Serum Lithium determination for clinical Use The Psychopharmacology research Unit 1967.
- N° 2 ANANTH (J), ENGELSMANN (F), KIRIAKOS (R), and KOLIVAKIS (T) Prediction of lithium reponse Acta psychiat Scand 50, 279-286
- N° 3 Binet (A), LY (R) et JEAN LOUIS (J)  
Dosage du lithium plasmatique et globulaire par photometrie d'emission de flamme. Determination du rapport erythroplasmatique Pharmacie Biol 1983 15 (13) : 221-225
- N° 4 BICHON (L) et ROUSSELET (F)  
Dosage des oligo éléments par spectrometrie d'absorption atomique en flamme. Principe. Appareillage - Applications.
- N° 5 Bouffard (Y), CLACIS (O), GREFFE (J), PERROT (D), delafosse (B) Méton (J)  
Intoxication aigu au lithium. La Presse Med 1984 13 (23) : 1457
- N° 6 BOUSQUET (B) DELATTRE (J), SOEIA (C)  
Technique de biochimie appliquée à la clinique des universités Paris. Faculté des Sciences Pharmacologiques et biologiques des Universités Paris V et Paris XI 227 p
- N° 7 CAILLARD (V) La lithemie. Psychiatrie du praticien 1980, 4 51-53
- N° 8 CHAPPUIS (Ph) , ROUSSELET (F) Dosage des oligo-éléments par spectrophotometrie d'absorption atomique sans flamme -Principe - Appareillage. Applications Technicien biol 1984, X (4) : 158-160
- N° 9 CLAUDE MARIE HAKIM KREIS . A qui prescrire du lithium Psychiatrie du praticien 1981, 14, 47-48
- N° 10 claude marie hakim kreis. Comment je prescris du lithium. Psychiatrie du praticien 1981, 14, 49-51.
- N° 11 COLLANGE (A) Essai sur les impacts compartementaux de la chimio-therapie psychiatrie. Psych Med 1984 16 (2) : 259 - 263.
- N° 12 DANION (J.M), IMBS (J.L), WELSCH (M), LECLERCQ (P), SCHATZ (J)  
La mesure de l'élimination renale du lithium en clinique J Med Strasbourg, 1982, 13 (6) : 477. 478.

...../.....

- N° 13 DANION (J.M.), IMBS (J.L) et SINGER (L) surveillance d'un traitement au long cours par les sels de lithium J Med Strasbourg 1984, 15 (16) : 429-430
- N° 14 DE BUCK (R.P) Therapeutique biologique de la psychose maniaco-depressive Encycl Med Chir. Paris, Psychiatrie 37221, A-10, 11-1979
- N° 15 DUFOUR (4) Sels de lithium en therapeutique psychiatrique Encycl Med Chir, Paris, psychiatrie 37860, D-10, 10 - 1972.
- N° 16 CHARAZAC (P) GREFFE (J). Le lithium dans la therapeutique psychiatrique Psych Med 1983, (5) : 781,790
- N° 17 ERESCHESKY (L), GILDERMAN (A.M) and JEWETT (C.M.) lithium therapy of manic depressive illness Part I : Target symptoms Pharmacology Kinetics. Drug Intelligence and clinical Pharmacy 1979, 13 403 - 408
- N° 18 ERESCHESKY (L), GILDERMAN (A.M.) and JEWETT (C.M.) lithium Therapy of manic depressive illness Part II MONITORING Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1979 13 492 -497.
- N° 19 FOURNIS (Y), CHAZOT (G) Determination du lithium dans les milieux biologiques Path Biol, 1971, 19 n° 15 - 16/ 17 - 18 787 -795.
- N° 20 GAY (C) OLIE (J.E), LOÛ(H) Les interaction medicamenteuses du lithium Encephale, 1984, (10) : 247 )58
- N° 21 GRAND (A) Tolerance cardio-vasculaire des traitements anti-depresseurs 2e partie : les IMAO et le lithium. Gazette Med 1984, 91 (22) : 89 - 95
- N° 22 GREFFE (J) Cinetique du lithium dans le sang et dans l'urine après prise unique chez les sujets sains volontaires et chez un malade traité au long cours Psych Med, 1979 11 (9) : 1971 - 1975.
- N° 23 GREFFE (J), CHARAZAC (P) TERRA (J.C.), MATHIEU (P) Dosage du lithum dans les milieux biologiques et surveillance du traitement Encephale, 1985, XI, 79 - 83
- N° 24 gaillot (S), STEINER (J.L) MALLET (A.J.), THEBAULT (J.J.) et BIEDER (A) Optimisation à priori du traitement au lithium basée sur la distribution statistique des paramètres pharmacocinetiques. J. Pharmaco- Kinet - Biopharm New-York 1979 7 (6) : 579-628.
- N° 25 GLINKA (N) Chimie générale Ed MIR, Moscou 1981, Tome II p 224.

- N° 26 HEUSCHEM (C)-, Lagier (G), LICHTAT (P)  
Risques et maladies liées aux médicaments Milan Masson 1978  
474 P
- N° 27 HUON (4) Lithium et Schizophrénie : une indication intéressante  
des sels de lithium. Psych Med 1984 16 (5) 865- 867
- N° 28 HUON (H) une nouvelle thérapeutique des schizophrénies dysthy-  
miques concours Med 1978, 100 (41) : 6735 - 6744
- N° 29 HANON (M), GUERNET (M), PELLERIN (F), MAHUZIER (G) Abregé  
de chimie analytique Methodes spectrales et analyse organique  
Parin Masson 3 1980 225 P.
- N° 30 KLINGER (E), STEIMER (J.L.) , Jouvent (R), LEMOEL (G), MASCART  
(J.U.), DES LAURIERS (A)  
La methode de clairance renale par l'individualisation des po-  
sologies du lithium en routine hospitaliere Encephale, 1984,  
10 (5) : 369 - 375.
- N° 31 LAPLAINE- MONTHEAR (L), COULAUD (J.), Foster (J-  
Résumés et Extraits Psychiatrie Paris Medecine DIGEST  
9 (10) : 1984 50-55
- N° 32 LAURJENSEN, MELLERUD (E.T.); PLENGER (P), RASMUSSEN (S),  
VESTERGAAD (P), SCHOU (M) Serum lithium concentration around  
the clock with defferent treautement regimens and the diurnal  
variation of the renal lithium clearance. Acta psych Scand 1981  
64 314 - 319.
- N° 33 LECOQ (R) Manuel d'analyses medicales Paris  
DOIN EDITEURS, 1972, 3e Edition, tome III 199-/1997
- N° 35 LOURIE (Y) Aide memoire de chimie analytique  
Ed Mir Moscou 1975 P 104
- N° 36 MORSELLI (PL) et ZARIFIAN (E) Pharmacocinetique des Medi-  
caments psychotropes Encycl Med Chir, Paris Psychiatrie 37800  
A-40, 6- 1979
- N° 37 OLIE (J.P.); GAY (C), LOO (H), ZARIFIAN (E), POIRIER, LITRE,  
DENIKER (P) Interêt du dosage du lithium intra-erythrocytaire  
et la surveillance bioclinique de la lithiotherapie Ann Biol  
Clin 1982, 40, 3- 10.
- N° 34 LIPP MANN (S), WILLIAM (R)  
Plasma lithium stability and a comparison of flamme photometry  
and atomic Absorption spectropometry Analysis  
Am J Psychiatry 1981 , 138, 10 1375 - 1376

- N° 38 PASCARIS (G), Denis (J) HAVET (J.M.)  
Prévention des rechutes de dépressions unipolaires périodiques  
par les traitements au long cours Psych Med, 1984, 15 (5) :  
935 - 936.
- N° 39 PERRY (P.J.), DUNNER (F.J), HANN (R.L), TSUANG (M.T) and BERG  
(M.J.) Lithium Kinetics in single daily dosing Acta Psychiat  
Scand 1981, 64, 281- 294
- N° 40 PETIT (M); LEMOINE (J.M.) Savoir prescrire et surveiller un  
traitement par le lithium. Quand ? Comment ? Pourquoi ? Revue  
du Prat 1980, 30 (56), 3953-3957
- N° 41 POUGET (R), CASTEL NAU (D), BOULET (J), BLAYAC (J.P) PUGET (J)  
Les sels de lithium en thérapeutique psychiatrique (à propos de  
44 cas) J. Montpellier, 1985, 10, 367 - 379.
- N° 42 RAMSEY (T.A.) et Cox (M) Lithium et Reins : Revue critique Am J  
Psychiatrie 1982 129 (4) : 443-449
- N° 43 REVERZY (J.F), DAMERON (J.F) et GUYADER (M) Médicaments régulateurs  
de la thymie Encycl Med Chir. Paris Thérapeutique 25420 n B 30,  
3) 1979.
- N° 44 REVERZY (J.F), DAMERON (J.F) et GUYADER (M) Psychopharmacologie  
généralités Encycl Med Chir Paris Thérapeutique 25420 B-20 3-1979
- N° 45 REVERZY (J.F), DAMERON (JF) et GUYADER (M) Psychopharmacologie  
généralités Encycl Med Chir Paris Thérapeutique 25420 B-20 3 -1979
- N° 46 REVERZY (JF) DAMERON (JF) et GUYADER (M) Psychopharmacologie. les  
neuroleptiques Encycl Med Chir Paris Thérapeutique 25420 B-30  
3 - 1979.
- N° 47 ROBERTSON (R),FRITZ (K) and GROT (P) on the determination of the  
lithium in blood and urine clinica Chimica acta 1983, 45, 25 - 31
- N° 48 SCHOU (M) Indication des sels de lithium en dehors de la psy-  
chose maniaco-dépressive Evolution psychiatrique 1976, 41 (3)  
533. 549.
- n° 49 SCHOU (M) Points actuels sur le lithium.  
La revue de Médecine 1977, N° 3, 133-141
- N° 50 schutz (P), Glauser (D), FISCHER (W), DICK (P)  
Illustration de l'analyse des processus de la prise de déci-  
sion en psychiatrie psych. Med 1984, 15 (4) : 651-653

- N° 51 SCHARER (E), LADAME (F), Notule sur le diagnostic et le traitement de la psychose maniaco-dépressive à l'adolescence  
Psych Med, 1984, 16 (4) : 737-739.
- N° 52 SCHLIENGER (J.L), DANION (J.M); SINGER (L)  
Le lithium cahier Med 1980, 6 (2) : 369-375
- N° 53 SCOTTO (A.M), PAULI (A.M), DUMOULIN (B), PORTUGAL (J), PASTOR (J)  
Influence du lithium sur le taux de magnésium dans le plasma, l'erythrocyte et le cerveau chez le rat Encephale, 1984, X, 273- 277.
- N° 54 SCOTTO (A.M), PAULI (AM), DUMOULIN (B), BENZINA (Z), PORTUGAL (H), PASTOR (J) Variation du Ca, Na et K cérébral après administration unique ou répétée du lithium chez le rat Encephale, 1985, X, 53 - 56.
- N° 55 SIMON (P), COLONNA (L) Mieux connaître et mieux prescrire les psychotropes 2e EDITION Paris Pil, 1979, 142 p.
- N° 56 SIVADON (P), CRAHAY (S), DE BUCK (R), DEMARET (A), MENDLEWICZ (J) et Souris (M) les psychoses maniaco-dépressives (ou périodiques)  
Encycl Med Chir, Paris Psychiatrie 37220 A-10, 6-197.
- N° 57 SIVADON (P). Psychose maniaco-dépressive Conclusion Encycl Med Chir  
Paris Psychiatrie 37222 A-10 11- 1979
- N° 58 TISSOT (R), Indicateurs biologiques et prises de décisions thérapeutiques Psych Med, 1984, 16 (4) : 621-631
- N° 59 VERHOEVEN (W.M.A) , WESTEN BERG (HG-M), VANRBE (J.M) Determinants biologiques des psychoses schizoéphréniques encephale, 1984, (10) : 53 - 68

.....?.....

- N° 60 ZARIFIAN (E) Les risques d'emploi du lithium chez la femme enceinte Eucycl Med Chir, Paris Psychiatrie 37860 D\_ 10, 11 - 1976.
- n° 61 Manuel Operatoire. Photomètre à flamme Modèle ANA-10 B-L KANEMATSU - GOSHO L.T.S 16 p
- N° 62 Fiche de technique - Biologie 13 p.

ABREVIATIONS UTILISEES

S.N.C :	Système nerveux central
L.C.R; :	Liquide cephalo-rachidien
H.	Heure
mn.	Minute
%	Pourcentage
T.C.D.	Tube contourné distal
5 H.I.A.A.	Acide 5 Hydroxy - Indol - acetique
No Ad	No Adrenaline
M.A.O	Monoamine Oxydase
IMAO	Inhibiteur des monoamine oxydases
A.M.Pc	Adenosine 3-5 monophosphate cyclique
A.D.H.	Hormone antidiuretique
A.C.T.H.	Cortico-stimuline Hormone
T/S.H.	Thyréostimuline Hormone
T3	Triiortho-thyraine
G.H.	Gonadostimulines Hormone
T4	Tetraiodothyronine
E.E.G.	Electro-Encephalo gramme
E.C.G.	Electro Cardio gramme.



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-----