

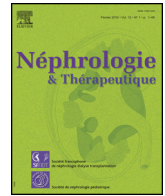


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Cas clinique

Piège diagnostique : neurotoxicité au lithium avec lithémie normale

Diagnostic trap: Lithium neurotoxicity with normal lithemia

Hugo Tiv^{a,*}, Antoine Vandelaer^{a,1}, Pierre Delanaye^{b,c}, Florence Forte^d,
Antoine Bouqueneau^b

^a Université de Liège (ULiège), campus du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique^b Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU de Sart-Tilman ULiège, avenue de l'hôpital 1, 4000 Liège, Belgique^c Service de néphrologie-dialyse-aphérèse, Hôpital Universitaire Carêmeau, Nîmes, France^d Service de neurologie, CHU de Sart-Tilman ULiège, avenue de l'hôpital 1, 4000 Liège, Belgique

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 8 mars 2022

Accepté le 14 juillet 2022

Mots clés :

Diabète insipide néphrogénique

Épuration extra-rénale

Hypercalcémie

Hypernatrémie

Lithium

Troubles bipolaires

Keywords:

Bipolar disorders

Extrarenal epuration

Hypercalcemia

Hypernatremia

Lithium

Nephrogenic diabetes insipidus

R É S U M É

Nous présentons ici le cas clinique d'une femme âgée de 54 ans, souffrant d'un trouble bipolaire, suivie en psychiatrie et traitée par lithium, un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (escitalopram) et lamotrigine, ayant présenté un tableau d'intoxication au lithium, avec une altération de l'état de conscience, à la suite d'une supposée erreur de gestion de son traitement. L'intoxication au lithium a été suggérée par la présence de symptômes neurologiques et la démonstration biologique d'un taux sérique dans des valeurs thérapeutiques normales à 1,2 mmol/L (N : 0,6–1,2 mmol/L). Les complications biologiques classiques en lien avec une intoxication au lithium (hypercalcémie, diabète insipide) ont conforté le diagnostic. La patiente a été prise en charge dans notre service de néphrologie et a bénéficié d'une épuration extra-rénale qui a conduit à une amélioration clinique et biologique, confortant ainsi le diagnostic d'intoxication au lithium malgré sa lithémie normale. Elle a ensuite été transférée en psychiatrie pour la suite de la prise en charge et l'adaptation du traitement psychotrope.

© 2022 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS.

Tous droits réservés.

A B S T R A C T

We describe here the case of a 54-year-old bipolar woman, followed in psychiatry and treated with lithium and a selective serotonin reuptake inhibitor (escitalopram) and lamotrigine, presenting a lithium poisoning with an altered state of consciousness caused by a supposed mismanagement of her treatment. Lithium poisoning was suggested based on neurological clinical features, but the blood test brought out a lithium concentration within the therapeutic values at 1,2 mmol/L (N: 0,6–1,2 mmol/L). The classic biological complications related to lithium poisoning (hypercalcemia, diabetes insipidus) confirmed the diagnosis. The patient has been transferred to our nephrology department where she got two hemodialysis sessions conducting to clinical and biological improvement, confirming the diagnosis of lithium poisoning despite the normal blood levels. Later, she was transferred to the psychiatry department for follow-up and for treatment adjustment.

© 2022 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hugo.tiv1@gmail.com (H. Tiv).¹ Contribution identique à l'élaboration de cet article.

1. Présentation du cas

Une patiente âgée de 54 ans est admise dans notre service des urgences pour une altération de l'état de conscience. La patiente se dit ralentie et déprimée depuis 4 jours.

Dans ses antécédents, on note un éthyliisme chronique récemment sevré. Elle a également subi une tumorectomie en 2012 pour un adénocarcinome mammaire, actuellement en rémission complète.

La patiente souffre d'un trouble bipolaire de type 1 et est suivie régulièrement en psychiatrie. Elle est traitée par carbonate de lithium à 700 mg (magistrale), une fois par jour.

Lors de l'anamnèse, la patiente est somnolente et désorientée. Les proches décrivent une asthénie et un ralentissement idéatoire anormal depuis quelques jours, ainsi que l'installation d'un état thymique dépressif. Au niveau du traitement, elle prend du pantoprazole, de la rosuvastatine, de l'escitalopram, de la lamotrigine, du disulfirame et des benzodiazépines (clotiazépam).

1.1. Clinique

À l'examen clinique, des tremblements des quatre membres et des difficultés à la marche sont observés. Le neurologue décrit une désorientation temporelle mais pas spatiale et une ptose labiale droite probablement ancienne. Le reste de l'examen clinique est rassurant.

1.2. Biologie

Une leucocytose avec neutrophilie est retrouvée, sans doute liée à la prise de lithium sur le long cours. En effet, le carbonate de lithium est connu pour provoquer une hyperleucocytose en l'absence de phénomène infectieux sous-jacent [1].

Une hypernatrémie à 149 mmol/L (N : 138–145 mmol/L) est également observée, ainsi qu'une hyperkaliémie modérée à 5,34 mmol/L (N : 3,5–5,1 mmol/L), une hypercalcémie à 2,86 mmol/L (N : 2,2–2,6 mmol/L), des phosphates à 0,94 mmol/L (N : 0,74–1,52 mmol/L) et une élévation des enzymes pancréatiques et hépatiques. Les dosages plasmatiques de l'antidépresseur et des benzodiazépines sont positifs, mais sans surdosage. Les marqueurs cardiaques sont normaux et la fonction rénale est préservée. Le reste de la toxicologie (éthanol, opiacés et neuroleptiques) est revenu négatif au dépistage. Le bilan thyroïdien reste dans les normes. Une valeur de parathormone (PTH) augmentée à 46 ng/L (N : 4–33 ng/L) est également relevée.

Un dosage plasmatique du lithium est aussi effectué, mettant en évidence une lithémie augmentée à 2,29 mmol/L (N : 0,6–1,2 mmol/L). Or, le laboratoire signale que ce dosage est erroné car il a été prélevé dans un tube lithémié. La lithémie réalisée ensuite selon une phase pré-analytique correcte revient dans des valeurs thérapeutiques normales hautes ($[Li^+]$ = 1,2 mmol/L).

1.3. Diagnostic et thérapeutique

À ce stade, plusieurs diagnostics probables sont avancés :

- un syndrome sérotoninergique ;
- un syndrome catatonique ;
- une intoxication au lithium ;
- un syndrome malin des neuroleptiques (diagnostic d'exclusion).

Le scanner cérébral permet d'exclure la présence d'une lésion hémorragique ou tumorale. La ponction lombaire, quant à elle, exclut la méningite et l'encéphalite herpétique.

L'électroencéphalogramme (EEG) réalisé le lendemain de l'admission, après l'hydratation de la patiente, montre une encéphalopathie irritative d'importance moyenne (Fig. 1a).

Suite à la présence de signes irritatifs à l'EEG et malgré une lithémie quasi dans les normes, une épuration extra-rénale (EER) est décidée. Celle-ci permet d'améliorer rapidement la symptomatologie neurologique avec recouvrement d'un état normal sans confusion, ainsi que la disparition des signes irritatifs à l'EEG (Fig. 1b).

La patiente est dès lors transférée dans un service de psychiatrie pour l'ajournement de son traitement et pour une prise en charge psychiatrique adaptée.

2. Discussion : physiopathologie de l'intoxication au lithium

2.1. Atteinte neurologique centrale et neuro-musculaire

Dans notre cas, la patiente aurait manifestement erronément pris son traitement ; toutefois sans certitude, nous laissant perplexe sur l'origine exacte de ses symptômes. Dans un premier temps, la piste du syndrome malin des neuroleptiques a rapidement été exclue par l'absence de signes cliniques évocateurs (absence d'hyperthermie, de rigidité...). Le scanner cérébral ne montre pas de lésion encéphalique. La ponction lombaire ne plaide pas pour un phénomène infectieux (méningite ou encéphalite) ou inflammatoire.

Étant donné le traitement psychiatrique conséquent, des suivis thérapeutiques pharmacologiques sont réalisés pour le lithium, l'antidépresseur et les benzodiazépines. La lithémie est dosée à 1,2 mmol/L, correspondant à une valeur normale haute. Néanmoins, la sévérité des symptômes et de l'EEG nous oriente sans équivoque vers un tableau d'intoxication au lithium.

Le lithium est un traitement de référence dans la prise en charge pharmacologique des pathologies des troubles du spectre bipolaire. Il permet d'améliorer les symptômes chez près de 80 % des patients [2]. Néanmoins, ce n'est pas sans risque. En effet, la marge thérapeutique très étroite (0,6–1,2 mmol/L) impose une surveillance et une compliance rigoureuse dans la prise et le suivi du traitement.

L'intoxication au lithium peut prendre trois formes : aiguë, aiguë sur chronique et chronique [2]. Notre patiente étant traitée et suivie depuis plusieurs années, elle s'assimile plutôt à un mode « aigu sur chronique » car il existe déjà un traitement de fond en lithium, et l'intoxication survient à la suite d'une prise probablement inhabituelle du médicament. Dans ce cas précis, la distribution tissulaire en lithium étant plus complète, le surdosage induit un risque plus élevé de toxicité [2].

L'intervalle de concentrations plasmatiques thérapeutiques du lithium étant très étroite [3], les effets toxiques peuvent survenir en présence d'une concentration plasmatique « normale », reflétant une concentration plus élevée au sein du parenchyme cérébral (en cas d'intoxication [aiguë sur] chronique).

Notons que l'inverse est également valable, avec des concentrations plasmatiques supérieures à la marge thérapeutique, sans pour autant avoir de signe de toxicité (en cas d'intoxication aiguë) [4]. C'est pourquoi il est préconisé de contrôler la lithémie, la fonction rénale et thyroïdienne ainsi que l'ionogramme au moins tous les 6 mois chez les patients sous lithium et en cas de modification de la posologie, d'un trouble de la fonction rénale et de déshydratation, entre autres [5].

Le lithium interfère avec les canaux sodiques et potassiques présents au niveau des neurones, responsable dès lors d'une altération de l'activité de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine et la sérotonine dont les effets sont augmentés, ainsi que la dopamine dont les effets sont diminués.

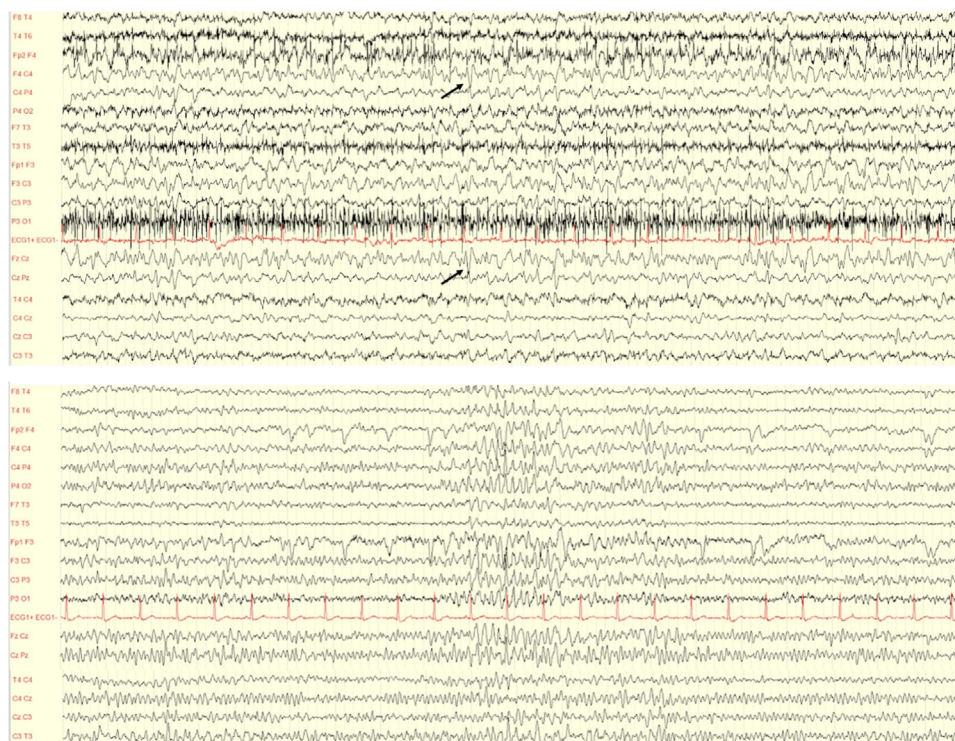


Fig. 1. Évolution des électroencéphalogrammes. En haut (1a) : EEG inter-critique à J0 (montage longitudinal [0,530 Hz, 400 Hz, 100 µV/cm]). Tracé d’admission témoignant d’une encéphalopathie d’importance moyenne et irritative, avec la présence d’ondes lentes pointues d’amplitude maximale sur les dérivations fronto-centrales. En bas (1b) : EEG inter-critique à J4 (montage longitudinal [0,530 Hz, 400 Hz, 100 µV/cm]). Tracé témoignant d’une encéphalopathie d’importance modérée, avec quelques bouffées généralisées d’ondes lentes delta.

Les symptômes et signes cliniques associés à l’intoxication au lithium sont très variables. Les effets indésirables sont majoritairement d’ordre neurologique et neuro-musculaire, même si d’autres systèmes peuvent être touchés. Nous retiendrons, dans le **Tableau 1**, les principaux symptômes lors d’une intoxication aiguë (sur chronique) [2].

Nous remarquons dans cette histoire clinique que le tableau neurologique est effectivement à l’avant-plan avec, toutefois, une composante néphrologique assez typique et fréquente dans ces conditions que nous allons discuter.

2.2. Hypercalcémie dans l’intoxication au lithium

La parathormone (PTH) est une hormone hypercalcémiant produite par les glandes parathyroïdes lorsqu’une baisse du calcium sanguin est détectée. Elle agit sur trois organes cibles : le rein, l’os et l’intestin. En effet, la PTH augmente d’une part la

réabsorption du calcium au niveau du tubule distal et inhibe d’autre part le co-transporteur Na⁺/PO₄³⁻ dans le tube proximal, provoquant un effet phosphaturique. Par ailleurs, la PTH augmente l’activité et le nombre d’ostéoclastes (impliqués dans l’ostéolyse), et inhibe les ostéoblastes (impliqués dans l’ostéosynthèse), entraînant une augmentation de la libération osseuse de calcium. Enfin, la PTH engendre la formation de calcitriol au niveau rénal à partir de la 25(OH)2-vitamine D₃, impliquée dans l’augmentation de l’absorption intestinale du calcium [6].

Il existe au niveau des parathyroïdes un récepteur appelé *Calcium-Sensing Receptor* (Ca-SR), un récepteur membranaire couplé aux protéines G. Sa fonction est de détecter les variations de la calcémie et d’adapter la sécrétion de la PTH en fonction de celle-ci [7].

Dans notre cas, la patiente présente une hypercalcémie à 2,86 mmol/L, avec une PTH dosée à 46 ng/L (N : 4–33 ng/L), valeur inadaptée à la calcémie, suggérant une hyperparathyroïdie liée à la prise chronique de lithium.

En effet, une lithémie trop élevée augmente la résorption tubulaire du calcium ainsi que le *set point* du Ca-SR, entraînant une diminution du rétrocontrôle négatif du calcium sur les parathyroïdes [8]. L’augmentation de la sécrétion de la PTH résultante dans ce contexte participe à l’apparition d’une hypercalcémie, pouvant expliquer, en partie, certains symptômes observés :

- myoclonies ;
- syndrome confusionnel ;
- constipation ;
- perte d’appétit.

Le traitement par dialyse et la réhydratation ont permis une évolution favorable assez rapide. La lithémie est devenue quasi indétectable, la calcémie est revenue à la normale et le syndrome

Tableau 1
Symptômes et signes cliniques de l’intoxication aiguë au lithium. La plupart des symptômes neurologiques aigus sont également retrouvés lors d’une intoxication chronique (d’après [1]).

Système	Manifestations cliniques
Système nerveux	Fins tremblements [a], étourdissement, faiblesse musculaire [a], apathie [a], hypersomnie [a], hyperréflexie [a], myoclonies [a], troubles de la parole, acouphènes, confusion [a], coma, convulsions, altération de l’état de conscience [a]
Cœur	Allongement du segment QT, modification des segments ST et de l’onde T
Reins	Diabète insipide néphrogénique [a]
Gastro-intestinal	Nausées et vomissements
Sang	Leucocytose [a]

^a Signes et symptômes retrouvés chez notre patiente.

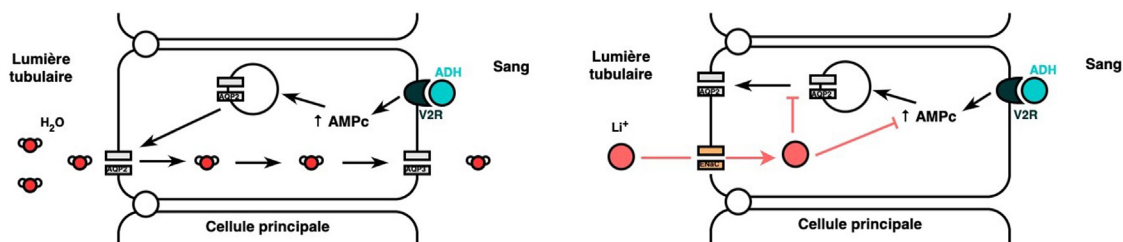


Fig. 2. Mécanisme d'action de l'ADH et effet du lithium sur les cellules principales du tube collecteur. À gauche : situation physiologique (les cellules principales sont sensibles à l'ADH). À droite : diabète insipide néphrogénique (les cellules principales sont insensibles à l'ADH, sous l'effet du lithium).

d'hyperparathyroïdie a disparu, confirmant ainsi le diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire à une intoxication au lithium.

2.3. Hypernatrémie avec osmolarité urinaire basse (diabète insipide néphrogénique secondaire)

L'hormone antidiurétique (ADH, pour *Antidiuretic Hormone*) est une hormone peptidique sécrétée par l'hypophyse postérieure, principalement en réponse à une élévation de l'osmolarité plasmatique. Elle est responsable du processus de concentration des urines en agissant sur les cellules principales du tube collecteur, au niveau de récepteurs V2 à l'ADH, présents à leur pôle basal [9].

Par stimulation de l'adénylate cyclase, l'ADH permet l'augmentation de l'AMPc intracellulaire, ce qui induit la fusion des vésicules d'aquaporines de type 2, au niveau de la membrane apicale. À ce moment, le gradient cortico-papillaire existant permet la diffusion de l'eau du compartiment tubulaire vers le compartiment interstitiel.

Il s'avère que l'AMPc est l'une des cibles principales du lithium. Ce dernier se comportant comme le sodium, il diffuse à travers la membrane apicale des cellules principales du tube collecteur par les canaux ENaC (*Epithelial Sodium Channel*), canaux sélectivement perméables au sodium et impliqués dans sa réabsorption passive (Fig. 2) [2].

Le lithium cible ainsi l'adénylate cyclase présente au sein de ces mêmes cellules. En bloquant son action, la concentration en AMPc se voit diminuée, empêchant la fusion des vésicules d'aquaporine-2 (AQP2) au niveau de la membrane plasmique. L'effet de l'ADH se voit alors diminué et les urines se trouvent diluées. Le rein devenant insensible à l'action de la vasopressine, nous retrouvons typiquement un tableau de diabète insipide néphrogénique.

Pour rappel, le diabète insipide néphrogénique se caractérise par une hypernatrémie ($[Na^+] > 145$ mmol/L) et une osmolarité urinaire basse ($osm_U < 300$ mOsm/kg, mesurée à 218 mOsm/kg dans notre cas), ainsi que la présence d'une polyurie hypotonique et d'une polydipsie. Le diabète insipide néphrogénique est la complication précoce la plus fréquente des intoxications au lithium, observé chez environ 20 % des patients [10].

2.4. Traitement

Dès l'admission aux urgences de notre patiente, il a été décidé d'arrêter le traitement au lithium ainsi que le traitement antidépresseur (escitalopram), et de l'hydrater afin de corriger l'hypernatrémie ($[Na^+]_p = 149$ mmol/L) secondaire au surdosage en lithium. Aucun traitement épileptique n'a été initié.

Par la suite, deux séances d'EER par hémodialyse ont été nécessaires, à J+2 et J+3, pour espérer une amélioration clinique plus rapide. Une lithémie indosable est retrouvée au lendemain de

ces dernières et une amélioration clinique au niveau de ses myoclonies est également soulignée. Plusieurs séances d'hémodialyse sont généralement nécessaires afin d'éviter un effet rebond. Celui-ci est défini par une ré-augmentation des concentrations sériques en lithium, due au transfert de l'ion du compartiment intracellulaire vers le pool sanguin, entraînant une récurrence des signes cliniques, après une séance de dialyse [2,11].

Pour rappel, à l'admission, notre patiente présentait une concentration de lithium plasmatique à 1,2 mmol/L, avec une fonction rénale conservée, n'indiquant a priori pas la dialyse comme traitement. Cependant, la présence de symptômes neurologiques tels que l'altération de l'état de conscience, les myoclonies et les tremblements, nous ont poussés vers le choix de la dialyse.

En effet, l'EER est recommandée dans les situations suivantes : si $[Li^+] > 4,0$ mmol/L avec une fonction rénale altérée ou en présence de symptômes neurologiques (diminution de l'état de conscience, convulsions, dysrythmies sévères) et ce, quelle que soit la concentration en lithium.

La dialyse est suggérée dans les cas suivants : si $[Li^+] > 5,0$ mmol/L, en présence de confusion ou si le temps nécessaire pour obtenir une $[Li^+] < 1,0$ mmol/L excède 36 heures [4].

De plus, les EEG effectués démontraient des signes d'encéphalopathie franche, témoignant de la sévérité des symptômes neurologiques, malgré une lithémie située dans les limites des valeurs thérapeutiques. Ces EEG se sont ensuite rapidement normalisés dans les jours suivant la dialyse (Fig. 1a et b). Cliniquement, l'évolution fut favorable avec une amélioration (voire disparition) de la symptomatologie : la patiente est orientée, calme, collaborante et ne présente plus de myoclonies.

Il est utile de mentionner que d'autres traitements alternatifs, en dehors de l'EER, existent, mais beaucoup plus rarement utilisés, tels que l'irrigation intestinale complète au polyéthylène glycol ou le polystyrène sulfonate de sodium [2].

Conclusion

Une étroite collaboration avec le service de neurologie, de néphrologie et de psychiatrie est fondamentale : l'intoxication au lithium doit être prise au sérieux, même en cas de lithémie normale, et surtout en présence de signes neurologiques. L'utilisation de l'EER doit être discutée assez tôt dans la prise en charge car le temps pris pour réduire la concentration en lithium est proportionnelle avec le risque de neurotoxicité chronique. Pour ce faire, il convient d'utiliser l'hémodialyse ; les autres méthodes rapportées dans la littérature n'étant pas aussi efficaces [4]. Les conséquences à long terme peuvent être désastreuses, avec la présence de séquelles neurologiques graves, pouvant aller jusqu'à la démence.

Contribution de chaque auteur

Hugo Tiv : rédaction de l'article, soumission de l'article.
Antoine Vandelaer : rédaction de l'article.
Pierre Delanaye : relecture de l'article.
Florence Forte : relecture de l'article.
Antoine Bouquegneau : supervision du travail, relecture de l'article.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Carmen J, Okafor K, Ike E. The effects of lithium therapy on leukocytes: a 1-year follow-up study. *J Natl Med Assoc* 1993;85:301–3.
- [2] Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:666–74.
- [3] Peng J. Case report on lithium intoxication with normal lithium levels. *Shanghai Arch Psychiatr* 2014;26:103–4.
- [4] Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:875–87.
- [5] Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC Nephrol* 2018;19:305.
- [6] Lombardi G, Ziemann E, Banfi G, Corbetta S. Physical activity-dependent regulation of parathyroid hormone and calcium-phosphorous metabolism. *Int J Mol Sci* 2020;21:5388.
- [7] Diaz-Soto G, Rocher A, García-Rodríguez C, Núñez L, Villalobos C. The calcium-sensing receptor in health and disease. *Int Rev Cell Mol Biol* 2016;327:321–69.
- [8] Mifsud S, Cilia K, Mifsud EL, Gruppeta M. Lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Hosp Med (Lond)* 2020;81:1–9.
- [9] Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:852–62 [Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1703].
- [10] Alexander MP, Farag YM, Mittal BV, Rennke HG, Singh AK. Lithium toxicity: a double-edged sword. *Kidney Int* 2008;73:233–7.
- [11] Peces R, Fernández EJ, Regidor D, Peces C, Sánchez R, Montero A, et al. Tratamiento de la intoxicación aguda por litio mediante hemodiálisis con dializadores de alta eficiencia [Treatment of acute lithium intoxication with high-flux haemodialysis membranes]. *Nefrología* 2006;26:372–8.