

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>**DURALITH\***

Comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée, norme interne

Agent antimaniaque

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen-Ortho Inc.  
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation  
formelle de Janssen-Ortho Inc.

Janssen-Ortho Inc.  
Toronto, Ontario  
M3C 1L9

DATE DE PRÉPARATION :  
20 décembre 1984

DATE DE RÉVISION :  
14 février 2003

N° de contrôle : 9HN831131E

© 2003 JANSSEN-ORTHO Inc.

\* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrDURALITH\***

Comprimés de carbonate de lithium à libération prolongée, norme interne

Agent antimaniaque

**PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Bien que le lithium soit utile pour son effet antimaniaque et dans la prévention des rechutes chez les patients présentant un diagnostic précis de désordre affectif bipolaire, il a très peu, ou aucun effet direct sur l'humeur, qu'elle soit normale ou anormale.

Le lithium modifie le mode de transfert du sodium dans les cellules nerveuses et musculaires, provoque le passage au métabolisme intraneuronique des catécholamines et a une action inhibitrice sur la formation intracellulaire de l'AMP cyclique. Cependant, le mécanisme biochimique spécifique de l'action du lithium dans la maladie maniaque reste toujours, pour une grande part, inconnu.

L'usage d'une préparation de lithium à libération prolongée peut réduire la fréquence des effets secondaires reliés à l'absorption chez des sujets choisis qui sont particulièrement sensibles aux élévations rapides des concentrations sériques de lithium. Toutefois, la réduction des effets secondaires reliés à l'absorption ne devrait pas être la seule considération au moment de choisir un traitement d'entretien prolongé au lithium. Des découvertes cliniques indiquent que le principal effet toxique à long terme du lithium, observé au niveau des reins, peut très bien ne pas être associé aux taux de pointe du lithium sérique (obtenus en administrant une dose quotidienne unique de lithium à libération rapide), mais plutôt à la présence de niveaux stables et soutenus, quoique plus faibles (obtenus en administrant deux ou trois doses fractionnées de lithium à libération rapide), qui ne donnent pas l'occasion à la fonction rénale de se régénérer dans un milieu presque exempt de médicament. Donc, le maintien à long terme d'un taux de lithium sérique relativement constant durant la journée, qui serait le résultat d'une administration biquotidienne de préparation à libération prolongée ou de doses quotidiennes multiples de préparation à libération rapide, pourrait ne pas être souhaitable.

On a mené deux études séparées sur les taux sériques de lithium. Dans l'étude A, des comprimés DURALITH de carbonate de lithium à libération prolongée ont été administrés deux fois par jour; dans l'étude B, une étude de deux semaines avec permutation, on a comparé les taux sériques de lithium

obtenus après avoir administré une fois par jour du carbonate de lithium à libération prolongée DURALITH et une préparation de lithium à libération rapide. On a obtenu les résultats suivants :

Plage posologique : Produit employé :	Étude A Deux fois par jour	Étude B Une fois par jour	
	900 à 1 800 mg/jour comprimés DURALITH	600 à 1 200 mg/jour comprimés DURALITH	Comprimés à libération rapide
C <sub>max</sub> <sub>éé</sub> (mEq/litre)	1,45	n.d.	n.d.
Taux plasmatiques après 12 heures (mEq/litre)	0,75	0,74	0,71
C <sub>min</sub> <sub>éé</sub> (mEq/litre) <sup>+</sup>	0,75	0,53	0,51
T <sub>max</sub> <sub>éé</sub> (heures)	3 à 5	n.d.	n.d.

+ Dans le cas du produit administré deux fois par jour, la C<sub>min</sub><sub>éé</sub> a été mesurée environ 12 heures après l'administration, tandis que dans le cas de celui administré une fois par jour, elle a été mesurée environ 21 heures après l'administration.

n.d. Non disponible.

éé À l'état d'équilibre.

Comme on le constate dans le tableau, bien que les taux plasmatiques mesurés après 12 heures soient similaires dans les deux études, l'administration unique une fois par jour permet d'atteindre des taux plasmatiques de lithium plus bas, tant pour le carbonate de lithium à libération prolongée DURALITH que pour la préparation à libération rapide.

Le lithium est excrété principalement dans l'urine et sa demi-vie d'élimination est d'à peu près 24 heures. En général, la clairance rénale du lithium est remarquablement constante chez un individu donné mais diminue avec l'âge ou quand la quantité de sodium absorbée est abaissée. La dose nécessaire pour maintenir une concentration donnée de lithium sérique dépend de la capacité des reins à excréter le lithium. Cependant, l'excrétion rénale du lithium peut varier grandement d'un sujet à un autre et par conséquent, la dose de lithium doit être ajustée individuellement. Il a été suggéré que de nombreux patients retiennent des quantités plus importantes de lithium pendant la phase maniaque active, mais des études récentes n'ont pas permis de confirmer une différence notable dans les schémas d'excrétion; toutefois, les patients en phase maniaque semblent présenter une tolérance accrue au lithium.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Les comprimés DURALITH de carbonate de lithium à libération prolongée sont indiqués pour le traitement au lithium des épisodes maniaques de la maladie maniaco-dépressive. On a découvert que la thérapie d'entretien au lithium était utile pour la prévention ou pour la diminution de la fréquence des rechutes chez les patients atteints de psychose maniaco-dépressive bipolaire avec des antécédents de manie.

Les symptômes typiques de la manie, un trouble affectif, comprennent : élocution rapide, hyperactivité motrice, diminution du besoin de sommeil, fuite des idées, idées de grandeur ou jugement affaibli, agressivité et possibilité d'hostilité. Le lithium administré à un patient subissant un épisode maniaque peut produire une normalisation de la symptomatologie en une à trois semaines.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Les comprimés DURALITH de carbonate de lithium à libération prolongée ne doivent généralement pas être administrés à des sujets atteints de lésions cérébrales importantes, de néphropathie, de maladie cardiovasculaire, d'affaiblissement ou de déshydratation grave, de carence en sodium ou à des sujets qui prennent des diurétiques; le risque de toxicité du lithium est très élevé chez ces patients. Si l'indication psychiatrique met la vie en danger et si un tel patient ne répond pas aux autres mesures, le traitement au lithium peut être entrepris avec une extrême prudence dans des cas choisis. Dans ces cas à risque, on doit faire une vérification médicale complète, une consultation appropriée, une détermination quotidienne du lithium sérique et l'ajustement des doses à des niveaux tolérés par chaque patient individuellement. Dans de tels cas, l'hospitalisation est requise.

### **MISES EN GARDE**

LA TOXICITÉ DU LITHIUM EST EN RAPPORT ÉTROIT AVEC LES TAUX DE LITHIUM SÉRIQUE ET PEUT SE PRODUIRE AVEC DES DOSES PROCHES DES NIVEAUX THÉRAPEUTIQUES. DES ÉQUIPEMENTS POUR UN DOSAGE RAPIDE ET PRÉCIS DU LITHIUM SÉRIQUE DEVRONT ÊTRE DISPONIBLES AVANT QUE LA THÉRAPIE SOIT INSTAURÉE.

Étant donnée que la capacité d'un patient à tolérer le lithium est plus grande pendant la phase maniaque aiguë et qu'elle décroît lorsque les symptômes maniaques s'atténuent, on devrait ajuster la posologie en conséquence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Altération de la fonction rénale**

La thérapie à long terme au lithium est souvent associée à une diminution du pouvoir de concentration du rein, ce qui entraîne la soif, la polyurie, la nycturie, un gain de poids, ainsi que des épreuves faussées de la fonction rénale se présentant à l'occasion comme un diabète insipide néphrogénique. Les patients devront être soigneusement traités afin d'éviter la déshydratation qui provoquerait la rétention du lithium et un effet toxique. Les résultats d'études indiquent qu'une fonction rénale altérée durant une thérapie chronique pourrait n'être, dans la plupart des cas, que partiellement réversible à l'arrêt de l'administration du lithium.

LA PRÉVENTION DE LA TOXICITÉ RÉNALE ET DES AUTRES EFFETS TOXIQUES DE LA THÉRAPIE À LONG TERME AU LITHIUM NÉCESSITE UN DIAGNOSTIC FERME DE MALADIE MANIACO-DÉPRESSIVE BIPOLAIRE; UN DÉPISTAGE SOIGNEUX DE L'EXISTENCE PRÉALABLE DE MALADIES RÉNALES ET D'AUTRES AFFECTIONS; L'ÉTABLISSEMENT D'UN TAUX DE LITHIUM SÉRIQUE STANDARD APRÈS 12 HEURES QUI SOIT LE PLUS BAS POSSIBLE TOUT EN ÉTANT CLINIQUEMENT EFFICACE; UN CONTRÔLE SOUTENU DU TRAITEMENT PAR LA SURVEILLANCE DES TAUX DE LITHIUM SÉRIQUE ET UNE SURVEILLANCE CLINIQUE ET DE LABORATOIRE DES EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES OU DES SIGNES D'INTOXICATION AU LITHIUM; UN CONTRÔLE MAXIMAL DES SUJETS À RISQUE; UNE ASSURANCE QU'UNE THÉRAPIE À LONG TERME AU LITHIUM N'EST MAINTENUE QUE LORSQUE LA RÉPONSE CLINIQUE A ÉTÉ CLAIREMENT DÉMONTRÉE; UN AJUSTEMENT DE L'HORAIRE DES DOSES ET DU CHOIX DES PRÉPARATIONS UTILISÉES DE FAÇON À OBTENIR À CERTAINS MOMENTS DES CONCENTRATIONS MINIMALES DE LITHIUM DANS LES REINS.

La sclérose glomérulaire, la fibrose interstitielle ainsi que des lésions tubulaires ont été signalées chez des patients sous thérapie chronique au lithium.

Lors de l'évaluation de la fonction rénale afin d'établir des données de départ avant d'entreprendre une thérapie au lithium ou de la continuer, des analyses d'urine de routine et autres tests peuvent être utilisés pour évaluer la fonction tubulaire (densité ou osmolalité urinaires ou volume urinaire sur 24 heures) et la fonction glomérulaire (créatinine sérique ou clairance de la créatinine).

PENDANT LA THÉRAPIE AU LITHIUM, DES CHANGEMENTS PROGRESSIFS OU BRUSQUES DE LA FONCTION RÉNALE, MÊME DANS LES LIMITES DE LA NORMALE, INDIQUENT LE BESOIN D'UNE RÉÉVALUATION GLOBALE DU TRAITEMENT INCLUANT LA DOSE ET LA FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DU LITHIUM, ET D'UNE RÉÉVALUATION DU RAPPORT RISQUES-BÉNÉFICES DE LA THÉRAPIE À LONG TERME AU LITHIUM.

### **Usage durant la grossesse ou durant la période de la procréation**

Les données recueillies dans les registres de naissances sous lithium indiquent une augmentation de la fréquence d'anomalies d'ordre cardiaque et autres, en particulier de la maladie d'Ebstein; le diabète insipide néphrogénique, le goitre euthyroïdien et l'hypoglycémie sont apparus chez des enfants nés de femmes ayant pris du lithium durant la grossesse. Par conséquent, le lithium ne devrait être administré durant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer que s'il ne peut être remplacé par une autre thérapie adéquate et que si, selon l'avis du médecin, les bénéfices espérés l'emportent sur les dangers possibles pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE - Études sur la reproduction**).

Le métabolisme hépatique, l'excrétion rénale et le volume liquidien étant modifiés pendant la grossesse, il pourrait en résulter une excrétion plus rapide de lithium, entraînant une baisse de concentration sérique. Dans ce cas, la posologie doit être augmentée. Si l'on utilise du lithium pendant une grossesse, le taux de lithium doit être surveillé de près et la posologie doit être ajustée s'il y a lieu. La déshydratation pendant le travail et des variations rapides du volume liquidien lors de l'accouchement entraînent une élévation du taux sérique de lithium. On devrait soit initier l'hydratation, soit réduire la posologie, ou les deux, afin de contrer cette élévation. Étant donné que le risque de rechute est élevé pendant la période post-partum, il n'est pas recommandé d'interrompre l'administration de lithium le jour de l'accouchement.

### **Usage chez les mères qui allaitent**

Le lithium est excrété dans le lait maternel. L'allaitement maternel ne devrait pas être entrepris par les femmes traitées au lithium sauf dans des circonstances rares et inusitées où, selon l'avis du médecin, les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les dangers possibles pour l'enfant.

### **Usage chez les enfants**

Les comprimés DURALITH de carbonate de lithium à libération prolongée ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 12 ans, puisque les renseignements concernant son innocuité et son efficacité ne sont pas disponibles.

## **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**

AFIN DE MAXIMISER LES AVANTAGES, MINIMISER LES RISQUES ET RÉDUIRE LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA THÉRAPIE AU LITHIUM, IL EST ESSENTIEL DE FOURNIR AUX PATIENTS ET AUX MEMBRES DE LEUR FAMILLE LES RENSEIGNEMENTS APPROPRIÉS CONCERNANT LE RÉGIME POSOLOGIQUE ET LES MESURES DE CONTRÔLE REQUISES DURANT LE TRAITEMENT, AINSI QUE LES BÉNÉFICES ESCOMPTÉS ET LES EFFETS SECONDAIRES LE PLUS SOUVENT RENCONTRÉS À COURT ET À LONG TERME. ON DEVRAIT ÉGALEMENT FOURNIR AUX PATIENTS

## DES RENSEIGNEMENTS ÉCRITS QUI VIENDRONT COMPLÉTER LES RENSEIGNEMENTS VERBAUX.

Les patients de clinique externe et leur famille seront avertis qu'ils doivent cesser la thérapie aux comprimés DURALITH de carbonate de lithium à libération prolongée et avertir leur médecin dès l'apparition de signes cliniques d'intoxication au lithium comme la diarrhée, des vomissements, des tremblements, une légère ataxie, de la somnolence ou une faiblesse musculaire. De plus, comme le lithium peut affecter les capacités mentales ou physiques, on devrait avertir les patients sous traitement de ne pas entreprendre d'activités exigeant de la vigilance (conduire des véhicules ou utiliser des machines).

Sauf en cas de toxicité, l'arrêt du lithium doit se faire progressivement dans la mesure du possible. L'anxiété, l'instabilité et la labilité émotionnelle ont été observées dans de rares cas lorsque la prise de lithium a été interrompue subitement. Le sevrage rapide peut aussi augmenter le risque de rechute.

Pour éviter des réactions indésirables et l'intoxication au lithium, le taux sérique de lithium ne devrait pas dépasser 1,5 mEq/litre, étant donné que la plupart des patients présentent des effets toxiques au-dessus de ce niveau. Cependant, les lignes directrices varient quelque peu, et en général, on devrait surveiller le taux sérique de lithium régulièrement pendant la phase initiale du traitement, et le laisser à la discrétion du médecin par la suite (au moins tous les 6 mois). Il est recommandé de vérifier le taux de lithium après que la posologie a été augmentée et avant de l'augmenter à nouveau ou lorsqu'on prescrit un nouveau médicament. Le taux sérique de lithium doit être mesuré quand la concentration de lithium est stable (environ 10 à 14 heures après la dernière dose) (voir **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI**).

Si un patient reçoit de l'électroconvulsivothérapie en même temps qu'il prend du lithium, il s'expose à un risque accru de neurotoxicité cérébrale. Par conséquent, il est recommandé d'interrompre la prise de lithium lorsqu'un patient suit une électroconvulsivothérapie.

On doit surveiller les fonctions rénale et cardiovasculaire tout au long d'un traitement par le lithium (voir **MISES EN GARDE : Altération de la fonction rénale**). Les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes d'arythmie. Le lithium peut provoquer des variations bénignes de l'ÉCG.

L'existence préalable de troubles thyroïdiens sous-jacents n'est pas nécessairement une contre-indication de la thérapie au lithium. Dans les cas d'hypothyroïdie, il faudrait effectuer régulièrement et avec soin des examens de la fonction thyroïdienne durant les traitements de stabilisation et d'entretien au lithium, permettant s'il y a lieu de corriger les paramètres thyroïdiens altérés. Lorsque l'hypothyroïdie survient

pendant la phase de stabilisation au lithium ou la thérapie d'entretien, on pourra instaurer une thérapie concomitante par des compléments thyroïdiens.

Le lithium diminue la réabsorption du sodium au niveau des tubules rénaux, ce qui pourrait entraîner une carence en sodium. Il est donc essentiel que les patients continuent de suivre un régime normal incluant l'ingestion de sel et un apport hydrique adéquat (2 500 à 3 000 ml), au moins pendant la période de stabilisation initiale. Durant des épisodes prolongés de sudation ou de diarrhée, on devrait administrer un apport complémentaire en chlorure de sodium et en eau puisqu'on a observé dans ces cas une tolérance diminuée au lithium. En plus de la sudation ou de la diarrhée, une infection concomitante, accompagnée de fièvre, peut nécessiter une réduction temporaire de la posologie ou l'arrêt du traitement.

Le vieillissement est associé à une réduction de la clairance rénale, ce qui entraîne une capacité réduite d'excrétion de lithium. Par conséquent, les patients gériatriques sont plus susceptibles de présenter une intoxication par le lithium. Les patients âgés ne tolèrent souvent que des taux de lithium faibles (4 à 6 mEq/litre), et on peut observer chez eux une toxicité même à des taux thérapeutiques. Il est recommandé d'utiliser des doses moins élevées au début du traitement.

### **Interactions médicamenteuses**

#### Association de lithium et d'halopéridol

Dans quelques cas de patients traités au lithium associé à l'halopéridol, une encéphalopathie est apparue, ressemblant au syndrome neuroleptique malin (caractérisé par de la faiblesse, de la léthargie, de la fièvre, des trémulations et de la confusion, des symptômes extrapyramidaux, la leucocytose et l'augmentation des enzymes sériques, de l'azote uréique et de la glycémie), suivie de dommages cérébraux irréversibles. Une relation causale n'a pas été clairement établie entre ces manifestations et l'administration concomitante du lithium et de l'halopéridol; toutefois, les patients recevant cette thérapie concomitante devraient être surveillés étroitement afin de déceler les signes précoces de toxicité neurologique comme la rigidité ou l'hyperthermie. Le traitement devrait être abandonné rapidement si ces signes apparaissent.

#### Association de lithium et de phénothiazines

Des interactions pharmacocinétiques et une toxicité clinique ont été décrites lors de l'administration concomitante de ces deux agents. On a signalé : des réductions du niveau de chlorpromazine plasmatique induites par le lithium; des augmentations de l'absorption du lithium par les globules rouges provoquées par la phénothiazine; des augmentations de l'excrétion rénale du lithium reliées à la chlorpromazine. Des cas occasionnels de neurotoxicité ont été signalés cliniquement et survenaient vraisemblablement plus souvent avec la thioridazine qu'avec d'autres phénothiazines lors d'une administration conjointe avec le lithium. Par conséquent, le médecin devrait surveiller toutes modifications

des réponses à ces médicaments quand ils sont utilisés de façon concomitante et lorsque l'emploi de l'un ou de l'autre de ces médicaments est interrompu.

#### Autres considérations

L'effet des agents de blocage neuromusculaire peut se prolonger chez les patients recevant du lithium. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque cette combinaison est nécessaire. L'omission temporaire de quelques doses de lithium peut réduire les risques d'interactions.

L'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA pouvant augmenter le risque de toxicité par le lithium en raison de la déplétion sodique, on doit surveiller de près les taux de lithium.

L'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs calciques pourrait entraîner un risque accru de neurotoxicité. Lorsque le vérapamil a été utilisé en association avec le lithium, une augmentation des cas de bradycardie et de cardiotoxicité a été constatée.

On a signalé que l'indométhacine augmente les taux de lithium plasmatique de 30 à 59 % à l'état d'équilibre. On a démontré que d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels l'ibuprofène et l'acide méfénamique, peuvent avoir un effet similaire. Quand de telles combinaisons sont utilisées, il est recommandé d'augmenter la fréquence des analyses de contrôle du taux de lithium plasmatique. Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 pouvant aussi augmenter le taux de lithium, ces agents sont à éviter.

L'utilisation concomitante de lithium avec un ISRS (p. ex. fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) pourrait entraîner le développement d'un syndrome sérotoninergique ou encore poser un risque de neurotoxicité.

Il existe des données indiquant que l'administration concomitante de méthyldopa ou de tétracycline peut augmenter le risque de toxicité du lithium.

L'usage conjoint de lithium et de carbamazépine ou de phénytoïne peut avoir comme résultat un risque accru de toxicité au niveau du système nerveux central.

L'administration de l'aminophylline ou de la théophylline à des patients sous thérapie au lithium peut nécessiter une augmentation des doses de lithium afin de maintenir l'effet psychotrope.

Lorsqu'on administre des diurétiques thiazidiques à des patients stabilisés grâce à la thérapie au lithium, une diminution de la posologie du lithium s'impose afin d'éviter l'accumulation et la toxicité puisqu'on observe souvent une diminution de 20 à 40 % de la clairance rénale du lithium. Le furosémide semble moins susceptible d'affecter la clairance du lithium.

La clairance rénale pourrait être augmentée avec l'administration concomitante de lithium et de bicarbonate de sodium. Une dose plus élevée pourrait s'avérer nécessaire afin de maintenir le taux sérique de lithium.

Les produits iodés sont à éviter pendant un traitement au lithium, puisque la combinaison de ces agents pourrait entraîner une hypothyroïdie.

L'utilisation de métronidazole en concomitance avec le lithium pourrait mener à une diminution de la clairance rénale du lithium, ce qui entraînerait un risque accru d'intoxication au lithium. L'administration du métronidazole devrait être interrompue pendant le traitement par le lithium, si possible.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Des effets secondaires légers peuvent se produire même lorsque les taux sériques de lithium demeurent au-dessous de 1 mEq/litre. Les effets secondaires les plus fréquents sont les symptômes qui suivent le début du traitement, que l'on croit être associés à une élévation rapide du taux sérique de lithium. Ils comprennent la nausée, des douleurs abdominales, des vomissements, la diarrhée, le vertige, la faiblesse musculaire, la somnolence et une sensation d'hébétéude. Ils disparaissent souvent après la stabilisation de la thérapie. Les effets indésirables les plus fréquents et les plus persistants sont un léger tremblement des mains qui résiste aux médicaments antiparkinsoniens et, à l'occasion, la fatigue, la soif et la polyurie (toxicité rénale). Ces réactions peuvent disparaître au fur et à mesure que la thérapie progresse ou après une réduction posologique temporaire ou l'arrêt du traitement. Si elles persistent, une diminution ou l'arrêt de la médication ainsi qu'une réévaluation de la thérapie au lithium sont indiqués.

Des effets toxiques légers à modérés peuvent apparaître en présence de taux de lithium allant de 1,5 à 2 mEq/litre ainsi que des effets modérés à graves à des taux dépassant 2 mEq/litre. Des lésions neurologiques permanentes ont été signalées après une exposition à des taux toxiques de lithium.

Chez certains malades, une accumulation de lithium atteignant des niveaux toxiques peut se produire durant la thérapie initiale, nécessitant l'arrêt immédiat du médicament. Quelques patients âgés présentant une faible clairance rénale du lithium peuvent éprouver différents degrés de toxicité due au lithium, requérant une diminution ou un retrait temporaire de la médication. Cependant, chez les patients dont le coefficient d'épuration rénale est normal, les manifestations toxiques semblent suivre un schéma assez régulier lié au taux sérique de lithium. Des symptômes gastro-intestinaux généralement transitoires sont ordinairement les premiers effets secondaires à apparaître. Un léger tremblement des mains peut

persister pendant toute la thérapie. La soif et la polyurie peuvent être suivies d'une somnolence accrue, d'ataxie, d'acouphène ou de vision brouillée, indiquant un début d'intoxication. Au fur et à mesure que l'intoxication progresse, les manifestations suivantes peuvent se présenter : confusion, désorientation progressive, spasmes musculaires, hyperréflexie, nystagmus, crises convulsives, diarrhée, vomissements et finalement le coma et la mort.

Les réactions toxiques suivantes ont été signalées et semblent être en relation avec le taux sérique de lithium. Elles peuvent se produire à des niveaux thérapeutiques.

### **Neuromusculaires**

Faiblesse musculaire généralisée, tremblements, hyper-irritabilité musculaire (fasciculations, spasmes, mouvements cloniques de membres entiers), ataxie, mouvements choréo-athétosiques, réflexes tendineux profonds hyperactifs.

### **Système nerveux central**

Absences, crises épileptiformes, élocution épaissie, étourdissement, vertige, incontinence urinaire ou intestinale, somnolence, ralentissement psychomoteur, agitation, confusion, stupeur, coma, sensibilité à l'hyperventilation, dystonie aiguë, atteintes des nerfs crâniens.

### **Cardiovasculaires**

Arythmie cardiaque, hypotension, collapsus circulatoire périphérique, cas isolés de dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire.

### **Gastro-intestinales**

Anorexie, nausée, vomissements, diarrhée.

### **Génito-urinaires**

Diabète insipide, albuminurie, oligurie, polyurie, glycosurie.

### **Dermatologiques**

Sécheresse et éclaircissement de la chevelure, anesthésie de la peau, acné, folliculite chronique, astéatose, alopecie et exacerbation du psoriasis.

### **Système nerveux autonome**

Vision brouillée, aptyalisme.

**Anomalies thyroïdiennes**

Goitre euthyroïdien et/ou hypothyroïdie (incluant le myxœdème) accompagnés d'une diminution des taux de T<sub>3</sub> et de T<sub>4</sub> et d'une augmentation de la thyrotropine. L'iode 131 peut être élevé. Une moyenne de 5 à 15 % des patients suivant une thérapie au lithium à long terme manifestent des signes cliniques ou des modifications des taux sériques hormonaux (voir **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**). Paradoxalement, on a également constaté de rares cas d'hyperthyroïdie.

**Changements dans l'ÉEG**

Ralentissement diffus, élargissement du spectre des fréquences, potentialisation et désorganisation du rythme de l'arrière-plan. Une activité paroxystique diffuse à onde delta a également été observée.

**Changements dans l'ÉCG**

Aplatissement, disparition ou inversion réversibles de l'onde T.

**Hématologie**

Anémie, leucopénie, leucocytose et dans des rares cas, anémie aplasique.

**Hypersensibilité**

Vascularite allergique.

**Divers**

Hypercalcémie, hypermagnésémie, fatigue, léthargie, scotomes passagers, déshydratation, perte pondérale, tendance à dormir.

**Réactions diverses souvent sans relation avec la posologie**

Changements électroencéphalographiques et électrocardiographiques transitoires, céphalée, goitre non toxique diffus avec ou sans hypothyroïdie, hyperglycémie passagère, prurit généralisé avec ou sans éruption, ulcères cutanés, albuminurie, aggravation du syndrome cérébral organique, gain pondéral (25 % des patients présentant un gain pondéral excessif), enflure œdémateuse des chevilles ou des poignets, soif ou polyurie ressemblant quelquefois au diabète insipide et goût métallique.

On a signalé un cas isolé de dyschromie douloureuse des doigts et des orteils et de refroidissement des extrémités dans la journée qui suivait le début d'un traitement au lithium. Le mécanisme par lequel ces symptômes (ressemblant à la maladie de Raynaud) se sont développés n'est pas connu. Le rétablissement a suivi l'arrêt de la thérapie.

### **Réactions graves à la thérapie à long terme**

En plus des autres réactions indésirables possibles, les principaux sujets d'inquiétude durant la thérapie chronique au lithium concernent les fonctions rénale, thyroïdienne et parathyroïdienne ainsi que les os et la peau.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Les niveaux toxiques du lithium sont proches des niveaux thérapeutiques. Il est donc important d'avertir les malades et les membres de leur famille d'être aux aguets afin de déceler les premiers signes de surdosage et, dès l'apparition de ces signes, de cesser la prise des comprimés DURALITH de carbonate de lithium à libération prolongée et d'alerter le médecin. Des signes précoces d'intoxication peuvent se produire à des taux sériques de lithium inférieurs à 2 mEq/litre (décrits sous **EFFETS INDÉSIRABLES**) et s'atténuent généralement avec la diminution de la posologie. On a constaté que l'intoxication au lithium peut être précédée par l'apparition ou l'aggravation des symptômes suivants : indolence, somnolence, léthargie, tremblements accusés ou spasmes musculaires, perte de l'appétit, vomissements et diarrhée. L'apparition de ces symptômes nécessite l'arrêt immédiat du médicament et une réévaluation clinique minutieuse du traitement. Les symptômes de l'intoxication au lithium ont déjà été décrits sous **EFFETS INDÉSIRABLES**.

### **Traitement**

Aucun antidote spécifique pour l'empoisonnement au lithium n'est connu. Les symptômes précoces d'intoxication au lithium peuvent être traités par la diminution de la posologie ou l'arrêt du médicament avec reprise à une dose plus faible, entre 24 et 48 heures plus tard. Dans les cas graves d'empoisonnement au lithium, le premier et le plus important des objectifs du traitement consiste à éliminer cet ion de l'organisme du patient et à lui donner des soins de soutien.

Le traitement recommandé consiste en : 1) un lavage d'estomac (ou induction de vomissements si le patient est éveillé); 2) la correction du déséquilibre des liquides et des électrolytes et 3) la régulation de la fonction rénale. L'urée, le mannitol et l'aminophylline provoquent une augmentation significative de l'excrétion du lithium. L'hémodialyse est un moyen efficace et rapide d'éliminer cet ion de l'organisme du patient en état d'intoxication grave. La prophylaxie des infections, des radiographies pulmonaires régulières et la préservation d'une respiration adéquate sont essentielles.

## **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI**

### **Le choix des patients et l'approche de la thérapie au lithium**

Les résultats de la thérapie au lithium dépendent grandement de la nature et de l'évolution de la maladie elle-même, plutôt que des symptômes. Le choix des patients pour une thérapie à long terme nécessite un solide diagnostic de psychose thymique primaire, affection pour laquelle les effets stabilisants du lithium s'avèrent avantageux. Les variables généralement associées à un pronostic favorable de la thérapie au lithium chez les patients ayant une psychose thymique primaire sont : des rémissions de bonne qualité avec un bon comportement fonctionnel et l'absence de symptômes significatifs pendant les périodes de répit entre les épisodes précédents de crise; une fréquence peu élevée des crises, typiquement une ou deux (pas plus de trois ou de quatre) par année et une symptomatologie pendant les crises aiguës qui correspond strictement aux critères d'une psychose thymique primaire (DSM-III; critères de recherche diagnostique).

La sélection des candidats pour une thérapie au lithium devrait comprendre au moins les antécédents médicaux et un examen physique avec une attention spéciale portée sur les systèmes urinaire, cardiovasculaire, gastro-intestinal, endocrinien et le système nerveux central, ainsi que la peau. On devrait également inclure le volume urinaire des 24 heures, la créatinine sérique, l'enregistrement du poids, un ÉCG, possiblement les électrolytes et la thyrotropine et, pour un traitement à long terme, la clairance de la créatinine et une épreuve de concentration urinaire. D'autres examens et épreuves pourraient être faits s'il y a lieu. La surveillance d'une thérapie au lithium devrait inclure, à chaque visite, l'état mental du patient, l'examen physique, la pesée, le dosage des taux sériques de lithium sur 12 heures, la vérification des effets secondaires et de l'observance de la posologie. On devrait répéter le dosage de la créatinine sérique tous les 2 mois, et celui des hormones thyroïdiennes plasmatiques et de la thyrotropine tous les 6 à 12 mois, particulièrement chez les femmes. On doit porter attention durant tout le traitement aux fonctions rénale et thyroïdienne et les analyses utilisées pour l'évaluation de base de ces fonctions devraient être répétées au besoin.

L'objectif principal de la thérapie au lithium est d'établir une posologie quotidienne du lithium qui soit efficace et sûre, en se basant sur un taux sérique de lithium normalisé sur 12 heures, à maintenir au niveau nécessaire pour être efficace tout en restant dans les limites thérapeutiques et en évitant autant que possible des effets secondaires significatifs pour le patient. Initialement, on devrait administrer deux doses quotidiennes, au moins jusqu'à ce que la posologie quotidienne soit établie. L'étape suivante consiste à rechercher la dose optimale, qui devrait être aussi faible que possible mais suffisante pour maintenir une protection contre les rechutes. Dans le cadre du suivi posologique, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose pour minimiser les effets indésirables, ou encore de changer la préparation de lithium et/ou la fréquence des doses (dans un sens ou l'autre : soit en doses fractionnées, soit en une

dose quotidienne unique) pour prévenir les effets indésirables liés à l'absorption ou éviter la toxicité rénale. Quelques experts en lithium ont recommandé une thérapie au lithium intermittente pour des patients soigneusement sélectionnés, mais une telle thérapie ne devrait être entreprise qu'avec une planification minutieuse et une grande prudence. La coopération des patients et celle des membres de leur famille est nécessaire durant tout le traitement.

La décision d'établir une thérapie au lithium à long terme doit être basée sur la réponse du patient à une thérapie de stabilisation au lithium et sur une évaluation acceptable des risques. Maintenir une thérapie à long terme chez un patient qui ne répond pas au lithium pose un risque inacceptable. Une décision concernant la thérapie à long terme peut être prise pendant un temps d'essai limité de thérapie au lithium avec évaluation fréquente des résultats. La décision doit être basée sur une reconfirmation minutieuse du diagnostic de psychose thymique primaire, l'état de santé du patient, les effets secondaires du lithium observés chez le patient et la réponse au traitement. L'évaluation de la réponse au traitement est strictement basée sur la preuve évidente de la prévention de rechutes durant une période d'essai raisonnable, mais peut être confirmée en prenant en considération les facteurs mentionnés plus haut qui permettent de prédire la réponse. De grandes précautions devront être prises pour exclure les faux répondeurs et les faux non-répondeurs. On doit également se rappeler que les patients qui ne répondent pas au lithium sont plus susceptibles d'être touchés par les effets indésirables.

### **Accès maniaques aigus**

La dose thérapeutique nécessaire pour le traitement des accès maniaques aigus devrait être basée sur l'état clinique des patients. Elle doit être ajustée aux besoins individuels selon les taux sanguins et la réponse clinique. Les patients maniaques requièrent habituellement des taux sériques de lithium de plus de 1 mEq/litre et la posologie devrait être ajustée afin d'obtenir des taux sériques de 1 à 1,5 mEq/litre (dans des échantillons sanguins prélevés avant que le patient reçoive sa première dose de lithium de la journée).

Normalement, chez des patients adultes correctement sélectionnés dont la fonction rénale est bonne, la posologie initiale suggérée pour la manie aiguë est de 1 200 à 1 800 mg par jour (environ 50 mEq/litre) administrée en deux doses à 12 heures d'intervalle. Comme l'excrétion rénale du lithium est très variable d'un sujet à l'autre, on recommande que le traitement au lithium débute par une dose d'attaque variant entre 600 et 900 mg par jour, passant à un niveau de 1 200 à 1 800 mg par jour, en deux doses fractionnées, le deuxième jour.

La posologie initiale doit être ajustée en fonction de l'état clinique du patient pour produire le taux sérique de lithium désiré. Le poids du patient influence également le choix de la dose initiale. Le lithium doit être utilisé à faible dose et avec beaucoup de prudence chez les patients âgés, à une posologie variant de

600 à 1 200 mg par jour ou moins, en commençant par des doses plus faibles (voir aussi **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**). Il faut vérifier soigneusement et fréquemment les taux sériques de lithium durant la phase initiale du traitement. Par la suite, ils doivent être surveillés régulièrement et maintenus au-dessous de 1,5 mEq/litre.

### **Thérapie d'entretien**

Lorsque l'épisode aigu se résorbe, habituellement en deçà d'une semaine, la posologie devrait être rapidement diminuée afin d'obtenir des taux sériques se situant entre 0,6 et 1,2 mEq/litre puisqu'il est démontré que la tolérance au lithium diminue à ce moment-là. À ce stade, la posologie moyenne suggérée est de 900 mg par jour (environ 25 mEq) administrés en une dose unique au coucher. Normalement, cette dose peut varier de 600 à 1 200 mg par jour. Si l'on n'obtient pas de réponse satisfaisante en 14 jours, il faudrait cesser l'administration du lithium. Dans les cas où la crise maniaque est contrôlée, l'administration du lithium devrait être maintenue pendant toute la durée prévue de l'épisode puisqu'un arrêt prématuré pourrait entraîner une rechute. La thérapie à long terme au lithium s'est avérée utile dans la prévention des rechutes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** : Le choix des patients et l'approche de la thérapie au lithium). Il est essentiel de maintenir l'observation clinique du patient et la surveillance des taux sériques de lithium pendant tout le traitement (voir : **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**). Les taux sériques de lithium devraient être vérifiés au moins tous les 2 mois dans les cas de thérapie d'entretien sans complication en période de rémission.

Les patients anormalement sensibles au lithium peuvent montrer des signes de toxicité à des taux sériques entre 1,0 et 1,4 mEq/litre. Les patients âgés répondent souvent à un faible dosage et peuvent présenter des signes de toxicité à des taux sériques ordinairement tolérés par les autres patients (voir **PRÉCAUTIONS À PRENDRE**).

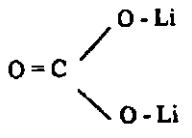
LES COMPRIMÉS DURALITH DE CARBONATE DE LITHIUM À LIBÉRATION PROLONGÉE DOIVENT ÊTRE AVALÉS ENTIERS OU BRISÉS EN DEUX. IL NE FAUT PAS LES CROQUER NI LES ÉCRASER.

**N.B.** : Les échantillons sanguins servant à la détermination des taux de lithium sérique devraient être prélevés avant l'administration de la dose suivante et lorsque les concentrations de lithium sont relativement stables (soit 10 à 14 heures après la dose précédente de lithium). On ne devrait pas se fier uniquement aux taux sériques; l'évaluation précise des patients nécessite à la fois l'observation clinique et des analyses de laboratoire.

## RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

### Substance médicamenteuse

Nom propre : Carbonate de lithium  
 Nom chimique : Sel dilithique de l'acide carbonique  
 Formule développée :



Formule moléculaire :  $\text{Li}_2\text{CO}_3$   
 Poids moléculaire : 73,89  
 Description : Poudre blanche granulaire inodore, peu soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool, se dissolvant avec effervescence dans l'acide dilué. La solution saturée donne une réaction alcaline au papier de tournesol.

### Composition

Chaque comprimé DURALITH (carbonate de lithium) contient 300 mg de carbonate de lithium, ainsi que de la silice colloïdale (Aérosil 200), du stéarate de magnésium et une base de synchron.

### Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Les comprimés DURALITH doivent être conservés entre 15 et 30 °C.

## PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Chaque comprimé DURALITH de carbonate de lithium à libération prolongée contient 300 mg de carbonate de lithium. Le comprimé est rond, blanc cassé, avec une entaille sécable sur un côté, et le logo de McNeil sur l'autre. Les comprimés sont disponibles en flacons de 100. Le carbonate de lithium est un médicament de prescription (Annexe F).

## PHARMACOLOGIE

L'ingrédient actif des comprimés DURALITH est le carbonate de lithium.

Le lithium est inactif dans la majorité des tests psychopharmacologiques de dépistage, mais potentialise de façon marquée l'hyperactivité reliée aux amphétamines chez l'animal. Le lithium ne semble pas offrir d'effet protecteur contre les médicaments stimulants et convulsivants et ne potentialise que marginalement les dépresseurs du SNC.

Le lithium peut remplacer le sodium dans le liquide extracellulaire. Son afflux intracellulaire durant la phase de dépolarisation est extrêmement rapide. Cependant, il n'est pas efficacement éliminé par la pompe à sodium, ce qui empêche le retour du potassium dans la cellule. Par voie de conséquence, il s'interpose dans la distribution des électrolytes au travers de la membrane neuronique, provoquant une diminution du potentiel membranaire, une conduction modifiée et des changements d'excitabilité neuronique. Chez l'être humain, le lithium modifie l'excitabilité du SNC comme le démontrent les potentiels corticaux évoqués.

L'étude du bilan sodique et potassique démontre que le lithium peut provoquer une diurèse transitoire accompagnée d'une augmentation de l'excrétion de ces minéraux. Une période d'équilibre ou de rétention légère peut suivre alors que chez certains patients, on peut observer une polyurie persistante. On a démontré que des doses thérapeutiques de lithium diminuent la disponibilité du sodium sur 24 heures. Des études longitudinales du métabolisme ont indiqué une rétention cumulative du lithium chez certains patients sans augmentation correspondante du taux sérique de lithium, suggérant une rétention intracellulaire du lithium. Il est également possible que le lithium affecte le métabolisme du potassium, du magnésium et du calcium.

Il y a également lieu de croire que le lithium provoque un changement du métabolisme de la noradrénaline depuis une orthométhylation vers une désamination intraneuronique telle que le démontrent la diminution de la normétanéphrine et l'augmentation des catéchols désaminés qui ont été observées dans les études sur les animaux. Cela suggère que le lithium peut abaisser les concentrations de noradrénaline disponible au niveau des récepteurs adrénergiques centraux. Il semblerait, toutefois, qu'il ne s'agit pas d'un effet spécifique du lithium. Le lithium pourrait également modifier le métabolisme d'autres monoamines telles que la sérotonine.

Des changements dans l'ÉCG ont été signalés chez l'être humain et l'animal lors de l'utilisation de lithium.

Le mécanisme par lequel le lithium contrôle les épisodes maniaques et pourrait influencer les désordres affectifs n'a pas encore été établi.

Contrairement à d'autres agents antimaniaques, le lithium ne possède pas de propriétés sédatives. On a démontré toutefois que le lithium affecte le transport du sodium et peut interférer avec les mécanismes d'échange ionique et de conduction nerveuse. Le métabolisme des liquides et des électrolytes semble se modifier chez les personnes souffrant de désordres affectifs, ce qui pourrait expliquer l'action thérapeutique du lithium. Il a également été suggéré que le lithium diminue les taux de noradrénaline au niveau de certains récepteurs cérébraux critiques où l'on présume que la concentration de cette catécholamine augmente pendant les épisodes maniaques.

### **Études spéciales**

1. Une étude croisée de biodisponibilité multidoses, où l'on a remplacé pendant 5 jours les doses de lithium conventionnelles (t.i.d.) par des comprimés DURALITH (b.i.d.) (posologie totale quotidienne inchangée) chez des patients maniaques préalablement stabilisés à des doses thérapeutiques optimales de lithium à libération conventionnelle, a démontré que l'aire sous la courbe (ASC) des taux plasmatiques, sur 24 heures dans le cas de DURALITH, représentait 90 % de celle qui correspond aux produits à libération conventionnelle. Le pic plasmatique sous thérapie conventionnelle était de 10 à 20 % plus élevé que sous DURALITH ( $p < 0,01$ ) et le temps nécessaire pour atteindre le pic était plus élevé ( $p < 0,01$ ) pour DURALITH que pour les produits à libération conventionnelle. La fluctuation des taux plasmatiques pendant la période de 24 heures était significativement plus élevée (~ 40 %) avec les produits à libération conventionnelle qu'avec DURALITH (le rapport entre les écarts observés était en moyenne de 1,428:1,  $p < 0,01$ ).

De plus, pendant la période de 24 heures, le nombre d'heures où les taux plasmatiques se trouvaient à des niveaux toxiques (plus de 1,5 mEq/litre) était significativement plus élevé pour les produits à

libération conventionnelle que pour DURALITH (2,31 heures pour le lithium conventionnel contre 0,98 heure pour DURALITH;  $p < 0,01$ ).

2. Dans une étude comparative croisée à double insu portant sur la pharmacocinétique, des comprimés DURALITH de carbonate de lithium à libération prolongée (300 mg) et des capsules de carbonate de lithium à libération conventionnelle (300 mg) ont été administrés régulièrement une fois par jour pendant deux semaines à des patients souffrant de désordre affectif bipolaire primaire qui avaient été stabilisés auparavant par des doses constantes de lithium. La dose à l'étude pour chacun des patients a été ajustée de manière à être égale à la dose d'entretien des médicaments à base de lithium pris auparavant. Les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps, entre 10,5 et 23 heures après l'ingestion de la dernière dose, ont montré peu de différence entre les deux traitements ou entre les séquences de traitement, et les creux des concentrations de lithium ont été statistiquement semblables après deux semaines de traitement au lithium à prise quotidienne unique, pour les deux traitements.

## **TOXICOLOGIE**

La valeur de la DL<sub>50</sub> aiguë du carbonate de lithium par voie orale est de 635 mg/kg chez le rat et de 650 mg/kg chez la souris.

Des études de toxicité subaiguë indiquent que le lithium s'accumule plus rapidement et provoque la mort plus tôt chez les rats et les chiens quand ils sont sous un régime pauvre en sodium. Les chiens qui reçoivent 20 mg/kg/jour de chlorure de lithium ne présentent aucun signe de toxicité s'ils reçoivent un apport normal en sel, mais meurent en l'espace de 2 à 4 semaines quand ils sont soumis à un régime pauvre en sodium. Des résultats similaires sont obtenus chez le rat. Les signes de toxicité sont : les tremblements, la léthargie, la salivation, les vomissements, la diurèse, la diarrhée sanglante, l'anorexie, l'émaciation et le coma. Les changements observés dans l'ÉCG s'apparentent à ceux obtenus lors d'une intoxication au potassium. Chez les animaux protégés par un régime à teneur élevée en sodium, seule la polyurie est observée. Chez les animaux développant des signes de toxicité, on remarque une augmentation graduelle des taux sériques de lithium alors que les taux de potassium demeurent relativement constants. Les taux sériques de lithium augmentent rapidement dans les stades avancés, reflétant des dommages irréversibles aux reins. Dans les stades terminaux, on a observé de l'hyperkaliémie et de l'azotémie.

Les effets toxiques les plus importants du lithium sont observés au niveau des reins (lésions des tubes contournés distaux chez le chien et proximaux chez le rat). Les effets toxiques primaires chez l'être humain semblent être au niveau du système nerveux central.

La toxicité à long terme du lithium n'a pas encore été déterminée dans des études animales.

### **Études sur la reproduction**

Les sels de lithium influencent le développement embryonnaire des oursins, des mollusques, des amphibiens et du poulet.

Des effets défavorables sur la reproduction sont également observés chez les mammifères.

Plusieurs effets défavorables ont été décrits dans des études sur le lithium : chez le rat, les effets négatifs sont observés au niveau du nombre des corps jaunes, du taux de résorptions, de la viabilité de l'embryon et du poids au sevrage; chez le lapin, au niveau du nombre de sites d'implantation; chez le singe, au niveau du poids à la naissance. Chez la progéniture de rats et de souris traités au lithium à des doses produisant des taux sanguins analogues au niveau thérapeutique chez l'être humain, on a observé des fentes palatines, de même que des anomalies oculaires et auriculaires.

Le lithium diminue la fertilité des rats mâles et possède une action spermicide démontrée *in vitro* chez les êtres humains et les animaux.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. American Psychiatric Association. Supplement: Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (révision). *Am J of Psychiatry* 2002;159(4 suppl):1-50.
2. Ayd F. Lithium: Once a day or more often? *International Drug Newsletter* 1983;6 (18 juin).
3. Bezchlibnyk-Butler K, Jeffries JJ (réd). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 11<sup>e</sup> édition révisée. Hogrefe & Huber, éditeurs, Seattle, Toronto, Göttingen, Berne, 2001.
4. Brochier T, Adnet-Kessous J, Barillot M, Pascalis JG. [Hyperparathyroïdie avec lithium]. *Encéphale*, mai-juin 1994; 20(3):339-349.
5. Dunner DL. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 9): 76-81.
6. Emrich HM, Aldenhoff JB, Lux HD réd. *Basic mechanisms in the action of lithium*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982.
7. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(3):172-91.
8. Frolich JC, Leftwich R, Rasheb M, Oates JA, Reimann I, Buchanan D. Indomethacin increases plasma lithium. *Br Med J* 1979;1(6171):1115-6.
9. Grof P. Some practical aspects of lithium treatment: blood levels, dosage prediction and slow-release preparations. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(8):891-3.
10. Grof P. Response to long-term lithium treatment: Research studies and clinical implications. Dans : *Clinical Management and Psychopharmacology (Part 2)*, pp. 357-66.
11. Grof P. Lithium update: Selected issues. Dans : Ayd F, Taylor JJ, Taylor BT, réd. *Affective Disorders Reassessed (Ch.I)* pp. 1-15. Baltimore: Ayd Medical Communications, 1983.
12. Grof P, Ansst J, Karasek M, Keitner G. Patient selection for long-term lithium treatment in clinical practice. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(8):894-7.
13. Grof P, Huy M, Dressler B, O'Sullivan K. Kidney function and response to lithium treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:491-4.
14. Heninger GR. Lithium Carbonate and brain function. Cerebral-evoked potentials, EEG, and symptom changes during lithium carbonate treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35(2):228-233.
15. Jenner FA. Lithium and the question of kidney damage. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36(8):888-90.
16. Lambert D, Beylot C, Mazet J, Verret JL, Delperon C, Weber M. [Éruptions médicamenteuses causées par des sels de lithium]. *Ann Med Interne (Paris)* 1984;135(8): 637-8
17. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR Jr. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 6):57-65.
18. Lott RS. Lithium interactions. *Drug Interactions Newsletter*, 1982;4(3 avril).
19. Malt U. Lithium carbonate and tetracycline interaction (Lettre). *Br Med J* 1978;2(6135):502.
20. McGennis AJ. Lithium carbonate and tetracycline interaction. *Br Med J* 1978;1(6121):1183.

21. McGilveray IJ, Hossie RD. Serum Level Comparison of Commercial Lithium Carbonate Formulations (non publié). Drug Research Laboratories, H.P.B., Santé et Bien-Être Canada 1979.
22. Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr* 1979;94(3):493-5.
23. Needham TE, Javid P, Brown W. Bioavailability and dissolution parameters of 7 lithium carbonate products. *J Pharm Sci* 1979;69(8):952-4.
24. Nurnberser J Jr, Roose SP, Dunner DL, Fieve RR. Unipolar mania: a distinct clinical entity? *Am J Psychiatry* 1979;136(11):1420-3.
25. Rabin EZ, Garston RG, Weir RV, Posen GA. Persistent nephrogenic diabetes insipidus associated with long-term lithium carbonate treatment. *Can Med Assoc J* 1979;121(2):194-8.
26. Ramsay TA. Manic-depressive illness and the pharmacology of lithium. Dans : Palmer GC, réd. *Neuropharmacology of Central Nervous System and Behavioral Disorders*. New York: Academic Press, 1980:111-20.
27. Rane A, Tomson G, Bjarke B. Effects of maternal lithium therapy in a newborn infant. *J Pediatr* 1978;93(2):296-7.
28. Roose SP, Bone S, Haidorfer C, Dunner DL, Fieve RR. Lithium treatment in older patients. *Am J Psychiatry* 1979;136(6):843-4.
29. Roose SP, Nurnberger JI, Dunner DL, Blood DK, Fieve RR. Cardiac sinus node dysfunction during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1979;136(6):804-6.
30. Speirs J, Hirsch SR. Severe lithium toxicity with normal serum concentrations. *Br Med J* 1978; 1(6116):815-6.
31. Spring GK. Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 1979;40(3):135-8.
32. Struve FA. Lithium-specific pathological electroencephalographic changes: a successful replication of earlier investigative results. *Clin Electroencephalogr* 1987;18(2):46-53.
33. Vestergaard P. Clinically important side effects of long-term lithium treatment: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 1983;67(Suppl):305.
34. Vidiendal Olsen N, Christensen H, Klausen T, Fogh-Andersen N, Plum I, Kanstrup IL, Hansen JM. Effects of Hyperventilation and hypocapnic/normocapnic hypoxemia on renal function and lithium clearance in humans. *Anesthesiology*, déc.1998; 89(6):1389-1400.
35. Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformation with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1975;132(5):529-31.
36. Hetmar O, Brun C, Clemmesen J, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelsen OJ. Lithium: Long-term effects on the kidney - II structural changes. *J Psychiat Res* 1987;21(3):279-88.