

Revue Médicale Suisse

# Lithium et atteintes rénales chroniques : un sujet toujours d'actualité

**Auteur :** P. Félix C. Stoermann-Chopard P.-Y. Martin

**Numéro :** 3238  
**Sujet:** Néphrologie

**Le lithium reste le traitement de premier choix dans la prise en charge et la prévention des rechutes des troubles bipolaires. En raison d'une marge thérapeutique étroite, cette molécule présente un risque important de toxicité. L'insuffisance rénale aiguë est bien connue mais il existe également des atteintes rénales chroniques. Le diabète insipide néphrogénique (DIN) et la néphrite tubulo-interstitielle en sont les principales manifestations. En cas de DIN, l'amiloride ou les thiazidiques peuvent avoir un effet bénéfique sur la polyurie. L'insuffisance rénale terminale sur néphrite interstitielle chronique n'est pas rare avec une prévalence > 1% chez les patients recevant du lithium à long terme. Le risque d'insuffisance rénale peut persister même après l'arrêt du lithium. Une acidose tubulaire rénale ainsi qu'une hypercalcémie peuvent également survenir au cours d'un traitement de lithium.**

## introduction

Le lithium a été utilisé dès 1949 dans le traitement des troubles bipolaires mais ce n'est qu'en 1970 que son indication a été officiellement reconnue par la Food and drug administration des Etats-Unis (FDA). Actuellement, le lithium est recommandé par l'American psychiatric association (APA) dans les différentes phases de la maladie bipolaire (manie, dépression et prophylaxie des phases), pour la diminution du risque suicidaire<sup>1</sup> et dans la dépression unipolaire résistante.<sup>2</sup> De plus, des investigations sont en cours concernant un éventuel effet thérapeutique dans la sclérose latérale amyotrophique<sup>3</sup> et la maladie d'Alzheimer.<sup>4</sup> Le lithium est loin d'être une molécule tombée en désuétude et tout médecin peut être confronté à sa prescription et à la gestion de ses effets secondaires. L'utilisation des sels de lithium depuis de si nombreuses années a permis de mieux comprendre les risques rénaux associés à une exposition de longue durée. Dans cet article, nous allons nous intéresser aux atteintes rénales chroniques (diabète insipide néphrogénique (DIN), acidose tubulaire distale, insuffisance rénale chronique sur néphrite tubulo-interstitielle et hypercalcémie) liées au traitement de lithium, l'intoxication aiguë ayant déjà été traitée ici.<sup>5</sup> Les mécanismes physiopathologiques, les manifestations cliniques ainsi que les possibilités de prévention des différentes complications rénales chroniques liées au traitement de lithium seront abordés successivement.

## pharmacocinétique

Le lithium est un cation monovalent, absorbé en quasi-totalité au niveau digestif. L'administration orale, sous forme de gluconate ou carbonate de lithium, est la seule disponible. Le lithium ne se fixe pas sur les protéines plasmatiques, n'est pas métabolisé et diffuse dans tous les tissus en quelques heures. Il entre dans les cellules à travers

différents canaux et transporteurs, la plupart du temps en se substituant au sodium. Sa pénétration tissulaire est variable avec une affinité décroissante pour le rein, le cœur, le muscle, le foie et le cerveau. Le lithium est librement filtré au niveau des glomérules, réabsorbé majoritairement dans le tube proximal (80%) mais aussi dans une plus petite proportion dans le tube collecteur via le canal sodique (ENaC), situé au niveau de la membrane apicale des cellules principales. L'élimination du lithium est exclusivement rénale et le steady-state est atteint après cinq jours de traitement.<sup>6</sup> La lithémie est directement influencée par le taux de filtration glomérulaire (TFG) et son degré de réabsorption tubulaire. En cas de diminution du TFG (insuffisance rénale, AINS, IEC) ou de réabsorption tubulaire augmentée (régime pauvre en sel, hypovolémie de toute origine y compris sur prise de diurétiques), le taux sanguin de lithium va augmenter. L'intervalle thérapeutique du lithium est étroit et se situe entre 0,6 et 1,2 mmol/l (taux résiduel).

### atteintes rénales chroniques

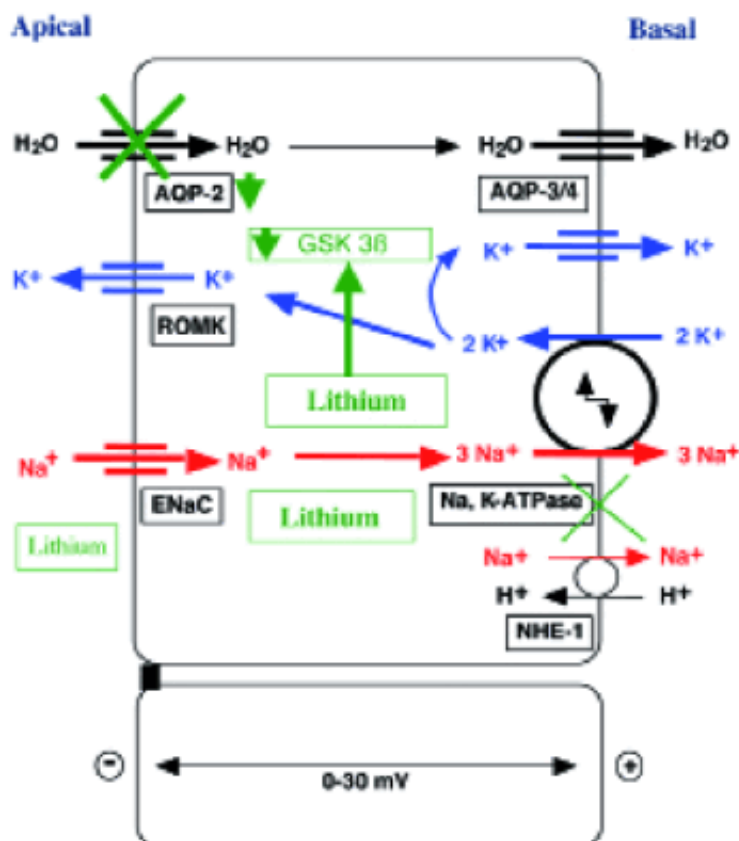
Il existe principalement deux atteintes rénales secondaires à la prise prolongée de lithium. Le DIN est la plus fréquente, survenant à moyen terme, suivi de la néphrite tubulo-interstitielle chronique, apparaissant à plus long terme. L'hypercalcémie est une autre complication d'un traitement de longue durée de lithium. Enfin, un syndrome néphrotique ou une acidose tubulaire rénale peuvent être observés mais sont plus rares.

#### Diabète insipide néphrogénique (DIN)

La prise chronique de lithium est une des causes les plus fréquentes de DIN acquis et concerne jusqu'à 40% des patients traités.<sup>7-9</sup>

Le DIN se caractérise par l'impossibilité de concentrer les urines en raison d'une résistance à la vasopressine (hormone antidiurétique) et, cliniquement, par une polyurie avec polydipsie. Cette complication peut déjà survenir dans les premières semaines de traitement.

Le processus physiopathologique est aujourd'hui mieux compris. En effet, le lithium entre dans la cellule principale du tube collecteur par le canal sodique (ENaC), situé sur la partie apicale et luminale de la cellule. L'ENaC est deux fois plus perméable au lithium qu'au sodium. Une fois à l'intérieur de la cellule, le lithium s'accumule progressivement en raison de l'absence de transporteur lui permettant de ressortir du côté baso-latéral (figure 1). Le lithium inhibe la glycogène synthase kinase 3 bêta (GSK3 $\beta$ ),<sup>10</sup> une protéine kinase qui intervient dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire. L'inhibition de la GSK3 $\beta$  diminue l'expression de l'aquaporine 2, canal hydrique augmentant la perméabilité à l'eau des cellules principales en présence de vasopressine. En s'accumulant dans la cellule principale, le lithium réduit la réponse du tube collecteur à la vasopressine, entraînant une perte d'eau. Cette situation correspond au diabète insipide néphrogénique<sup>11</sup> et se traduit par une perte du pouvoir de concentration des urines, une polyurie et une hypernatrémie. L'hypernatrémie peut être sévère en cas d'apports hydriques insuffisants.



**Figure 1.** Schéma d'une cellule principale (tube collecteur cortical)

La cellule principale est impliquée dans le transport croisé du Na et du K et la réabsorption d'eau par les aquaporines sous le contrôle de la vasopressine. Au pôle apical, le Na entre passivement par le canal sodique épithélial ENaC (voie également empruntée par le lithium qui se substitue au Na) alors que le K ressort passivement par le canal potassique ROMK1 (renal outer medulla potassium channel). Le lithium ne pouvant pas ressortir s'accumule dans la cellule inhibant la fonction de GSK3β. L'inhibition de GSK3β diminue la quantité d'aquaporines 2 sur la membrane apicale et entraîne une baisse de la réabsorption d'H<sub>2</sub>O, indépendamment de la vasopressine. Cette baisse du nombre de canaux hydriques est responsable du diabète insipide néphrogénique.

Lorsqu'un DIN est diagnostiqué, l'arrêt du lithium doit être envisagé. Il faut toutefois tenir compte de la gravité du DIN car les traitements psychiatriques alternatifs sont souvent moins efficaces. Après interruption du traitement, le DIN peut persister durant plusieurs mois en raison de l'accumulation intracellulaire de lithium. De plus, il existe probablement un point de non-retour avec un DIN irréversible malgré l'arrêt des sels de lithium.

Le traitement du DIN comporte l'amiloride ou des diurétiques thiazidiques. L'amiloride bloque le canal ENaC, empêchant le lithium de rentrer dans la cellule<sup>12</sup> et permettant ainsi de diminuer l'inhibition de la GSK3β.<sup>13</sup> Une prise de 5 à 10 mg par jour est recommandée. Les thiazidiques n'agissent pas sur l'ENaC mais diminuent la réabsorption sodée dans les tubules distaux et connecteurs (cotransporteur NaCl). Plusieurs mécanismes d'action sont discutés. Les thiazidiques pourraient augmenter la réabsorption d'eau en amont des tubules distaux en raison de l'hypovolémie secondaire à la natriurèse. D'autre part, ils stimulent la réabsorption d'eau dans les cellules principales en augmentant l'expression de l'aquaporines 2 par un mécanisme encore inconnu.<sup>14</sup> Habituellement, un comprimé de 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour est suffisant pour freiner la polyurie mais il est parfois nécessaire de doubler la dose. L'effet natriurétique des thiazides est généralement modeste mais nécessite un suivi tensionnel. Un contrôle de la kaliémie est également indispensable car le risque d'hypokaliémie est présent. Le

traitement par amiloride ou thiazidiques est indiqué dans les DIN symptomatiques, permettant de diminuer la polyurie et les symptômes associés. Cette possibilité de traitement est essentielle lorsque l'arrêt du lithium n'est pas envisageable. En Suisse, l'amiloride n'est plus disponible qu'en forme combinée à l'hydrochlorothiazide (Modurétic ou génériques). Cela peut nous pousser à prescrire d'office une combinaison de ces deux diurétiques. Il faut cependant savoir que cette combinaison est peu étudiée dans le traitement du DIN associé au lithium. La combinaison comporte l'avantage d'associer les deux mécanismes protecteurs et de diminuer le risque d'hypokaliémie. En revanche, elle augmente le risque d'intoxication au lithium. Pour cette raison, nous recommandons de débiter dans un premier temps avec l'hydrochlorothiazide seul (ou l'amiloride seul, qui peut être obtenu en France) et de considérer la combinaison seulement dans un deuxième temps.

### Néphrite tubulo-interstitielle chronique

L'association d'une insuffisance rénale chronique avec la prise à long terme de lithium a été longtemps débattue.<sup>15</sup> En effet, plusieurs facteurs confondants (maladie psychiatrique, autres traitements psychotropes, facteurs de risque cardiovasculaire prévalents dans cette population) rendaient la responsabilité du lithium difficile à prouver. Il a fallu attendre le début des années 2000 pour établir un lien direct entre le lithium et la néphrite tubulo-interstitielle chronique.<sup>16</sup> Le mécanisme physiopathologique sous-jacent reste mal élucidé. L'accumulation intracellulaire du lithium via l'ENaC au niveau des tubes collecteurs est probablement responsable de la toxicité.

Les lésions histologiques les plus fréquentes se composent d'un infiltrat inflammatoire tubulo-interstitiel associé à une fibrose, une atrophie tubulaire ainsi que des kystes<sup>17</sup> issus des tubules distaux et collecteurs. La fibrose peut déjà apparaître après cinq ans de traitement. La présence de multiples microkystes symétriques et de reins de taille normale est suggestive d'une atteinte secondaire au lithium mais non spécifique. Les glomérules sont généralement épargnés. La prévalence de la néphrite tubulo-interstitielle chronique croît proportionnellement en fonction de la durée d'exposition au lithium. Elle a été observée chez 4 vs 12% des patients après six et dix-neuf ans de traitement respectivement.<sup>18,19</sup> La prévalence de cette atteinte rénale a été évaluée en milieu hospitalier et pourrait être beaucoup plus élevée au sein de la population ambulatoire.<sup>20</sup>

La progression de la néphrite tubulo-interstitielle est lente avec une baisse de la fonction rénale de 2,29 ml/min par année dans une étude récente.<sup>16</sup> L'administration de lithium à long terme est le seul facteur prédisposant bien établi.<sup>16</sup> La réversibilité de l'atteinte rénale après arrêt du lithium dépend du degré de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic. Une amélioration de la fonction rénale est possible si la clairance de la créatinine est > 40 ml/min lors de l'interruption du traitement. Par contre, si cette valeur est < 40 ml/min, la récupération n'est souvent que partielle et devient généralement nulle lorsque le TFG est < 25 ml/min.<sup>16</sup> En d'autres termes, lorsque la clairance est inférieure à 40 ml/min, l'arrêt du lithium ne permet pas une récupération de la fonction rénale et n'empêche pas la progression de la néphropathie. Un point de non-retour est probablement atteint et le processus de fibrose se poursuit de façon autonome. L'insuffisance rénale terminale liée au lithium n'est pas rare et touche > 1% des patients exposés pendant de nombreuses années.<sup>21</sup>

Le diagnostic de la néphropathie chronique induite par le lithium se fait par exclusion. La biopsie rénale est rarement requise lorsqu'il y a concordance de temps entre la prise de lithium et le développement d'une insuffisance rénale. Le sédiment ne révèle généralement qu'une protéinurie modérée lorsque l'atteinte est secondaire au lithium (sauf dans les cas de lésions glomérulaires minimales ou de FSGS (glomérulosclérose focale et segmentaire) secondaire).<sup>22</sup>

Actuellement en cours d'étude, l'utilisation de l'IRM pourrait contribuer au diagnostic avec la mise en évidence de microkystes rénaux ayant des caractéristiques particulières

## Hyperparathyroïdie et hypercalcémie

Une hyperparathyroïdie avec hypercalcémie peut survenir au cours d'un traitement de lithium. La prévalence de l'hyperparathyroïdie est estimée à 6,3% après plus de dix-neuf ans de traitement.<sup>24</sup> L'hypercalcémie peut se compliquer de lithiases rénales ou de néphrocalcinose. Les mécanismes d'action incriminés sont complexes et encore mal compris. Le lithium pourrait stimuler directement la sécrétion de PTH (parathormone). Il peut aussi agir sur le récepteur sensible au calcium (CASR) de la cellule parathyroïdienne en augmentant le niveau seuil de la calcémie.<sup>25</sup> La PTH continue ainsi à être sécrétée malgré la présence d'une hypercalcémie. Des observations à court terme ont montré que l'hypercalcémie ne se corrigeait pas après arrêt du lithium. Ceci s'explique par les modifications histologiques sous-jacentes (adénome isolé dans deux tiers des cas, hyperplasie diffuse le tiers restant). L'hypercalcémie induite par la prise de lithium est une cause potentielle d'insuffisance rénale qu'il faut exclure avant de retenir une toxicité directe de la molécule.

## Syndrome néphrotique

Complication beaucoup plus rare, le syndrome néphrotique est néanmoins décrit lors d'un traitement de lithium.<sup>26</sup> Souvent incomplet et apparaissant dans la première année, il est typiquement associé à des lésions glomérulaires minimales (minimal change disease) ou plus rarement à une FSGS secondaire. Le mécanisme pathologique invoqué est une toxicité directe du lithium sur les podocytes. La suspension du traitement permet dans la majorité des cas la régression de l'atteinte glomérulaire tandis que sa réintroduction induit une récurrence du syndrome néphrotique. Une corticothérapie peut être envisagée en cas de persistance du syndrome néphrotique après arrêt du lithium ou si ce dernier doit être impérativement maintenu pour des raisons psychiatriques.

## Acidose tubulaire rénale

L'atteinte tubulaire rénale distale décrite en cas de DIN peut également altérer la capacité d'acidification des urines. Elle se traduit le plus souvent par une acidose distale incomplète de type I avec un pH urinaire toujours supérieur à 5,3 et un taux plasmatique de bicarbonates légèrement abaissé. Cette atteinte reste sans conséquence clinique dans la majorité des cas.

## recommandations pratiques

Lors de l'introduction d'un traitement de lithium, un dosage de la créatinine doit être effectué deux à trois fois pendant les six premiers mois puis annuellement. En cas d'aggravation de la fonction rénale, il faut également contrôler la calcémie qui peut être un facteur causal. L'arrêt du lithium est conseillé en cas de diagnostic de diabète insipide néphrogénique. En pratique, l'interruption du traitement est parfois impossible sur le plan psychiatrique. Dans ces cas, la polyurie est améliorée par l'introduction d'un thiazide ou d'amiloride. Le recours à ces traitements nécessite un suivi rapproché des lithémies, de la fonction rénale, de la kaliémie et des valeurs tensionnelles. Les diurétiques réduisent la polyurie en provoquant une contraction volémique mais augmentent par ce biais le risque d'intoxication aiguë au lithium. L'apparition d'une insuffisance rénale en cours de traitement de lithium représente une situation difficile. La décision de remplacer le lithium par un autre stabilisateur de l'humeur, souvent moins efficace, doit être discutée en présence du psychiatre, du néphrologue et du patient. Le bénéfice rénal de l'interruption du lithium doit être mis en balance avec les risques de décompensation psychiatrique, en particulier suicidaire.

## conclusion

La prise chronique de lithium pose la difficulté d'établir un lien de causalité direct, la plupart des lésions se développant après plusieurs années de traitement. Les liens entre l'administration de lithium et l'apparition d'un DIN et/ou d'une néphrite tubulo-interstitielle chronique sont cependant démontrés. La durée du traitement est le seul facteur de risque clairement établi mais il en existe vraisemblablement d'autres qui doivent encore être découverts. L'arrêt du traitement n'est pas forcément synonyme de récupération rénale et la prévalence de l'insuffisance rénale terminale n'est pas nulle.

A la lumière de tous ces facteurs, un dialogue doit s'établir entre le néphrologue et le psychiatre car les risques de décompensation psychiatrique et de suicide ou de non-réponse à d'autres types de traitements sont bien réels.

**Bibliographie :** 1 Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 9):97-104. 2 Austin MPV, Souza FGM, Goodwin GM. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients : A quantitative analysis. *Br J Psychiatry* 1991;159:510-4. 3 Fornai F, et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:2052-8. 4 Martinez A, Perez DI. GSK-3 inhibitors : A ray of hope for the treatment of Alzheimer's disease ? *J Alzheimers Dis* 2008;15:181-91. 5 Livio F, Wauters JP. Intoxication au lithium. *Med Hyg* 2000;58:426-30. 6 Freeman MP, Freeman SA. Lithium : Clinical considerations in internal medicine. *Am J Med* 2006;119:478-81. 7 Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus : Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:449-56. 8 Boton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987;10:329-45. 9 Stone K. Lithium induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract* 1999;12:43-7. 10 Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PM. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylyl cyclase activity. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1063-72. 11 \*\* Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:270-6. 12 Bedford JJ, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus : Renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1324-31. 13 LA Kortenoeven M, Li Y, Shaw S, et al. Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kid Int* 2009;76 44-53. 14 Kim GH, Lee JW, Oh YK, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2836-43. 15 Gitlin M. Lithium and the kidney : An updated review. *Drug Saf* 1999;20:231-43. 16 \* Presne C, et al. Lithium-induced nephropathy : Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003;64:585-92. 17 Markowitz GS, et al. Lithium nephrotoxicity : A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1439-48. 18 Bendz, H, Andersch S, Aurell M. Kidney function in an unselected lithium population. A cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand* 1983;68:325-34. 19 Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe AA, Sjodin I. Kidney damage in long-term lithium patients : A cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994;1250-4. 20 Bassilios N, et al. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients-an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:562-5. 21 Bendz H, Schön S, Atman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon *Kidney Int* 2009;77:219-24. 22 Alexander MP, Farg YMK, Mittal BV, Rennke HG, Singh AK. Lithium toxicity : A double-edged sword. *Kidney Int* 2008;73:233-7. 23 Farres MT, et al. Chronic lithium nephropathy : Mr imaging for diagnosis. *Radiology* 2003;229:570-4. 24 Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy – a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996;240:357-65. 25 \* Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G el-H. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2844-8. 26 \* Bosquet S, Descombes E, Gauthier T, et al. Nephrotic syndrome during lithium therapy. *Nephrol Dialysis Transplant* 1997;12:2728-31. \* à lire \*\* à lire absolut

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse  
[revue.medhyg.ch](http://revue.medhyg.ch)

L'adresse de cet article est :  
[revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34718](http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=34718)