

Les aléas d'un traitement d'entretien par lithium

Complications during lithium maintenance therapy

A. Di Paolo

Médecine Interne, Châtelineau

RESUME

Un patient souffrant de troubles maniaco-dépresseurs est traité par lithium pendant une vingtaine d'années. Il a présenté une intoxication au lithium, un diabète insipide néphrogénique et une insuffisance rénale. Ces diverses complications sont exposées et discutées.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 173-7

ABSTRACT

Through the case report of a bipolar patient treated with lithium for the past twenty years who presented a nephrogenic diabetes insipidus, a renal insufficiency, and a lithium intoxication. The different complications and their eventual treatment of lithium maintenance therapy are exposed and discussed.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : 173-7

Key words : nephrogenic diabetes insipidus, potomania, renal insufficiency, lithium intoxication

PREFACE

Les troubles bipolaires de l'humeur dénommés anciennement psychose maniaco-dépressive sont fréquents (10 à 15 % des consultations de psychiatrie), responsables de surmortalité (suicide, toxicomanie, maladies médicamenteuses) et d'un important dysfonctionnement psycho-social (invalidité, conflits). C'est une des cinq pathologies psychiatriques qui entraîne la plus forte morbi-mortalité entre 15 et 44 ans.

Il en existe deux types. Le type I se présente avec des épisodes de manie, des moments d'exaltation, d'agitation voire d'agressivité avec parfois une perte de contact avec la réalité. Le type II se caractérise par des épisodes d'hypomanie c'est-à-dire avec les mêmes symptômes que dans le type I mais sans perte de contact avec la réalité. Les épisodes de dépression sont plus ou moins similaires dans les deux cas. Entre ces phases anormales de l'humeur, il existe des périodes de normothymie. Sans minimiser en rien le vécu socio-affectif du patient, les découvertes génétiques relativement récentes de l'équipe du Pr J. Mendlewicz¹ ont montré l'importance de l'inné à côté des facteurs psychologiques et environnementaux.

Le lithium exerce une action toxique progressive sur les tubules rénaux durant la première décennie du

traitement causant une polyurie secondaire à un déficit d'aptitude à concentrer l'urine². Au cours du temps, elle peut devenir structurelle et irréversible^{2,3}. L'altération rénale la plus fréquente rencontrée est un défaut de concentration (osmolalité urinaire maximale inférieure à 800 mOsm/kg.H₂O) dans 54 % des cas et un polyurie (diurèse/jour supérieure à 3 litres) dans 19 % des cas².

Contrairement aux observations inquiétantes des changements morphologiques du rein décrites dans les années 70⁴, de nombreuses études ultérieures^{5,6} s'accordent à montrer que le traitement à long terme au lithium n'entraînerait pas une insuffisance rénale et, ce, en dépit d'une incidence élevée (16 %) rapportée dans une petite série de 19 cas⁷ et même de cas d'évolution vers l'urémie après l'arrêt du lithium⁸.

CAS CLINIQUE

En 1981, le patient alors âgé de 28 ans présente un premier épisode de manie alors qu'il se trouve aux U.S.A. Le diagnostic de psychose maniaco-dépressive est posé. Il est placé sous **lithium** (Li) avec une lithiémie de 1 mEq/L. Malgré la bonne observance du patient, il présente plusieurs autres phases maniaques aux U.S.A. ; il y suit également une thérapie de soutien une fois par semaine.

En 1983, il est hospitalisé pour un nouvel épisode de manie.

On poursuit le lithium avec une lithiémie aux alentours de 1 mEq/l ; une psychothérapie sur le modèle freudien thérapeutique est associée deux fois par semaine.

En 1984, en l'absence d'amélioration de l'état psychiatrique, l'acide valproïque (Dépakine®) est ajouté au traitement.

En 1985, on introduit dans son traitement la carbamazépine (Tegretol®). Le patient prend ce médicament pendant quelques années mais, à cause de troubles de la vision (diplopie et nystagmus), on en arrête l'administration.

En 1990, l'halopéridol (Decanoas®) est joint au traitement. S'en suit une amélioration de l'état psychiatrique et l'espacement des entretiens psychothérapeutiques.

En 1992, le patient présente un syndrome polyurie-polydypsie de 12 litres/jour en l'espace de six mois. Il est hospitalisé pour réaliser un test de restriction hydrique de 24 heures avec administration de desmopressine acétate (Minirin®). Grâce à un régime hyposodé et pauvre en protéines, sa diurèse diminue de deux litres. Le test au Minirin® donne les résultats suivants : natrémie à la fin de l'épreuve de 149 mEq/L associée à une osmolalité urinaire de 219 mOsm/kg.H₂O.

Le diagnostic de **diabète insipide néphrogénique** est posé vu l'absence d'augmentation de l'osmolalité urinaire.

Le patient est placé sous 50 mg de chlortalidon (Hygroton®) et 20 mg d'amiloride/jour ainsi qu'un régime hyposodé qui n'est pas suivi par le patient.

Ce traitement réduit sa diurèse autour de 8 litres par jour.

A partir de cette date, vu le diabète insipide néphrogénique et l'amélioration des troubles psychiatriques du patient, on maintient une lithiémie aux environs de 0,6 mEq/l. Le patient prend le lithium en une seule prise pour en diminuer sa néphrotoxicité. Quant à l'acide valproïque, son taux plasmatique se situe aux alentours de 80 mcg/ml.

En 1994, la créatinine s'élève (1,4 mg/dl) traduisant une néphropathie débutante.

En 1999, après avoir fumé trois " joints " et une prise modérée d'alcool, en l'espace d'une semaine, le patient est hospitalisé en phase maniaque aiguë.

Suite à un surdosage de calmants (diazepam et zuclopenthixol), le patient ne peut s'hydrater normalement et présente une intoxication au lithium (lithiémie de 2,3 mEq/l).

En 2000, le patient, âgé de 47 ans, avec un trouble bipolaire de type I est stabilisé avec le traitement suivant :

- Carbonate de lithium 350 mg/jour – Moduretic® 20 mg/jour et Hygroton® 50 mg/jour.
- Dépakine® 2 g/jour.
- Haldol Decanoas® 100 mg/3 semaines.
- Le soir : Dominal® 40 mg – Xanax® 0,5 mg.

En raison d'une **insuffisance rénale chronique** croissante (créatininémie à 1,8 mg/dl avec une clearance autour de 64 ml/min) et d'une hyperkaliémie liée à l'amiloride (K+ 5,8 mEq/l), on décide de traiter ce patient avec une mesurette (15 g/jour) de Kayexalate Ca® pour éviter une surcharge sodée supplémentaire et l'amiloride est arrêtée. Après 2 épisodes d'impaction fécale aiguë, la forme sodique est préférée. Du lactulose est prescrit.

Après une semaine de ce traitement, la kaliémie est retombée à 4 mEq/l et la lithiémie à 0,5 mEq/l, ce qui provoque une hypomanie traitée avec succès par le thioridazine (Melleril®) en ambulatoire.

Après avoir augmenté la prise de lithium à 450 mg/jour et diminué le Kayexalate Ca® à un jour sur deux, la lithiémie remonte à 0,67 tandis que la kaliémie reste dans les limites de la normalité.

En 2001, on dose l'hormone antidiurétique (ADH) alors que le patient est toujours sous lithium ; elle se chiffre à 0,7 pg/ml avec une osmolalité plasmatique à 290 mOsm/kg.H₂O.

Le risperidone (Risperdal®) remplace l'Haldol Decanoas®. Le résultat sur le plan psychiatrique est favorable.

Fin 2001, pour éviter l'aggravation de l'insuffisance rénale chronique, le patient est hospitalisé en vue d'arrêter le lithium. Après six semaines d'hospitalisation, on y parvient sans rechute.

En 2002, on remesure l'ADH, sans lithium ; le résultat est le même qu'en 2001.

Au cours de cette année, la peur du patient d'une hypomanie voire d'une manie l'amène à prendre en 24 heures 21 mg de Risperdal® de sa propre initiative.

Après avoir été informé du risque de syndrome malin des neuroleptiques, le patient passe à 12 mg puis à 8 mg pendant 3 semaines. S'en suivit une aboulie aiguë due à l'excès de neuroleptiques et ce n'est qu'après avoir diminué à 6 mg qu'il se sent mieux.

En 2002, le diabète insipide néphrogénique ne s'améliore pas malgré l'arrêt du lithium et est traité par l'Hygroton® 50 mg/j. La kaliémie s'abaisse à 2,8 mEq/l. Malgré 4 comprimés de chlorure de potassium (Kalium Durettes®), le potassium ne se normalise pas. Il est décidé de prescrire 10 mg d'amiloride et le potassium se normalise finalement.

Fin décembre 2002, le patient est hospitalisé pour réaliser un test de restriction hydrique pour exclure une potomanie, voire une déficience centrale d'ADH (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats du test de restriction hydrique suivi par une injection de Minirin®.

	Osmolalité urinaire (mOsm/kg.H ₂ O)	Poids (kg)	ADH (pg/ml)
8 h	247	89,3	5,3
9 h	290	89,1	
10 h	253	88,5	
11 h injection Minirin®		88,5	2,3
12 h		88,3	
13 h	270	88,3	
14 h	276	88,4	

Le bilan montre une hyperprolactinémie due à l'action du Risperdal®, une protéinurie de 456 mg/24 heures, une clearance de la créatinine de 58 ml/min. Poids la veille du test : 91 kilos.

Il est à noter que le patient a arrêté la prise de diurétiques 48 heures avant le test et s'est astreint à une restriction hydrique 12 heures avant l'épreuve (osmolalité plasmatique à l'entrée 305 mOsm/kg.H₂O ; natrémie 142 mEq/l).

Au vu des résultats du test, on conclut à un diabète insipide néphrogénique secondaire à la prise prolongée de lithium.

Le patient supporte bien cliniquement l'épreuve de déshydratation : (T.A. à l'entrée 11/7 ; à la sortie 11/8).

Début 2003, la diurèse de 24 heures *ad libitum* (4.700 ml/4.250 ml) reflète une régression du diabète néphrogénique (Tableau 2).

Tableau 2 : Régression du diabète néphrogénique.

Heures	IN (ml)	OUT (ml)
9 h à 22 h	3.000	3.000
22 h à 9 h	1.700	1.250
TOTAL	4.700	4.250

Actuellement, le patient est cliniquement stable avec comme traitement : Dépakine® (2 g/jour), Risperdal® (7 mg/jour), Xanax Retard® (0,5 mg/jour), Hygroton® (50 mg/jour), Amiloride (10 mg/jour).

Les entretiens psychothérapeutiques sont espacés à raison d'une fois toutes les deux semaines.

DISCUSSION

Le traitement des troubles bipolaires

Le **lithium** demeure le chef de file des thymorégulateurs bien qu'il soit moins prescrit. Il limite le nombre de récives et améliore le pronostic. Son efficacité et sa tolérance doivent être évaluées trimestriellement ; son association à des mesures psycho-éducatives est indispensable. Pour traiter l'état maniaque, le lithium sera associé à un anticonvulsivant ou mieux à un antipsychotique de 2^{ème} génération, parfois même à un neuroleptique en cas d'agitation ou de délire.

Les **contre-indications** absolues du Li comportent

- l'insuffisance rénale grave
- l'insuffisance cardiaque
- la déshydratation
- l'allaitement
- le régime désodé
- la coprescription d'un diurétique, d'un AINS, d'un IECA qui risquent d'élever la lithiémie et sa toxicité d'où nécessité d'adapter les doses si ces médicaments sont utilisés (cf. traitement du diabète insipide néphrogénique).

La fourchette thérapeutique de la lithiémie est étroite et se situe entre 0,8 et 1,2 mmol/l ; au-delà de 1,2 apparaissent des signes toxiques ; en dessous de 0,4, le Li est inefficace.

Les effets indésirables du Li sont divers, dépendant du taux plasmatique

- des tremblements, des troubles digestifs, une prise de poids
- des troubles cognitifs et de la sédation
- un diabète insipide néphrogénique, parfois une insuffisance rénale chronique
- une hyperparathyroïdie⁹
- des troubles thyroïdiens (goitre, hypothyroïdie, thyroïdite) par altération des multiples étapes de la sécrétion hormonale^{10,11}
- au-delà de 2,5 mmol/l, coma, épilepsie, arythmies cardiaques.

En association ou non avec le Li, un antipsychotique de 2^{ème} génération est aujourd'hui recommandé : l'olazapine (Zyprexa®), efficace dans le traitement des états d'excitation maniaque et la prévention des récives bipolaires. Sa posologie se situe entre 5 et 20 mg/j ; elle est sans contre-indication et le plus souvent mieux tolérée que les antipsychotiques de 1^{ère} génération mais peut être responsable d'une prise de poids, de diabète et de syndromes extrapyramidaux.

Lorsque la lithiémie doit être maintenue à son taux thérapeutique le plus bas, la coprescription de Kayexalate® peut faire plonger la lithiémie dans une zone de non-efficacité.

Les troubles du métabolisme hydrique et les complications rénales

Le lithium s'accumule dans les tubules collecteurs³ et altère l'excrétion rénale de l'eau, en interférant sur la capacité de la portion corticale du tubule collecteur à générer l'AMP cyclique, en réponse à la stimulation de l'ADH². La conséquence de cet effet est de diminuer la préservation de l'"eau libre" entraînant un diabète insipide néphrogénique^{2,3}.

Une étude de 57 patients¹² qui examinait la fonction rénale (avec biopsie chez 24 d'entre eux), montre une glomérulosclérose et une fibrose significativement plus marquées que dans le groupe contrôle avec une faible incidence de réduction de la filtration glomérulaire (GFR).

A ce jour, il n'y aurait pas d'évidence causale entre le lithium et l'insuffisance rénale³, ce qui n'exclut pas que certains patients n'évoluent vers l'urémie.

L'étude rétrospective la plus récente portant sur l'insuffisance rénale et secondaire au traitement d'entretien par lithium est celle de l'équipe de Bendz¹³ : celle-ci montre que l'insuffisance rénale est rarement la cause de l'arrêt du traitement au lithium mais elle met clairement en évidence l'adéquation entre la diminution de la filtration glomérulaire et la durée du traitement par lithium.

Quand un patient bipolaire sous lithium développe une diurèse journalière supérieure à 3 litres, le diagnostic de diabète insipide néphrogénique doit être suspecté. En effet, il est présent chez environ 12 % des patients¹⁴. Le diabète insipide néphrogénique est caractérisé par sa résistance à l'action de l'arginine-vasopressine ou ADH ; cette résistance peut être due à des causes génétiques ou acquises¹⁵.

Face à une polyurie-polydypsie de 12 litres par 24 heures, avec un axe rénine-angiotensine normal (comme c'était le cas en décembre 2002) ainsi qu'une glycémie et une kaliémie normales (comme chez ce patient), le diagnostic différentiel entre un diabète insipide central (total ou partiel^{10,16}) et un dérèglement du centre de la soif avec potomanie peut être discuté. La première mesure d'ADH (0,7 pg/ml) sous lithium laissait présager un diabète insipide central mais étant donné que l'osmolalité plasmatique était de 290 mOsm/kg H₂O, aucune conclusion formelle n'a pu en être tirée (le dosage de l'ADH étant souvent peu précis). Il en a été de même lors de la deuxième mesure d'ADH, sans lithium cette fois (osmolalité à 275 avec une diurèse par 24 heures de 9.500 ml). Ce n'est que le test de restriction hydrique avec mesure de l'ADH qui a permis d'établir fermement le diabète insipide néphrogénique : après injection de Minirin®, l'osmolalité urinaire ne s'élève pas ; l'ADH est à 5,3 pg/ml avant injection de Minirin®, valeur normale haute (N : 1 à 7 pg/ml). Le test de restriction hydrique a été diagnostique et thérapeutique à la fois, le patient ayant pris conscience de l'existence d'une éventuelle potomanie associée au diabète

insipide néphrogénique.

Le traitement du diabète insipide néphrogénique est classique avec un régime désodé, un diurétique type thiazidique et l'amiloride ; un AINS comme l'indométhacine n'a pas été prescrit en raison d'une insuffisance rénale débutante.

Plusieurs molécules sont capables de réduire la polyurie par divers mécanismes¹⁷ :

- Un thiazide ou un thiazide-like combiné avec un régime désodé cause une hypovolémie modérée par stimulation de la réabsorption tubulaire proximale du Na et diminution de l'arrivée du Na aux sites plus distaux de dilution. Ces actions en fin de compte diminuent d'une manière marquée l'excrétion d'eau libre, indépendamment de l'action de l'ADH mais risquent de précipiter une intoxication aiguë au Li via l'hypovolémie induite (d'où l'importance du monitoring de la lithiémie). Chez notre patient, ce traitement améliorerait rapidement sa qualité de vie (diminution de moitié des volumes urinaires, meilleur sommeil, etc.).
- L'amiloride émousse l'action inhibitrice du lithium sur la réabsorption de l'eau par les tubules collecteurs par blocage de la capture du lithium au niveau des tubules distaux et collecteurs. Il est préférable à un thiazide, son action est toutefois lente et peu efficace. Lorsque la polyurie est sévère, il est souvent combiné à un thiazide.

Le diabète insipide néphrogénique peut se compliquer d'une insuffisance rénale chronique si bien que le volet néphrologique doit comporter un suivi de la clearance de créatinine ainsi qu'une échographie rénale pour mesurer la taille des reins et leur degré de différenciation corticomédullaire, voire même une biopsie rénale à visée diagnostique et pronostique compte tenu du risque de développement de lésions tubulo-interstitielles chroniques.

CONCLUSIONS

La maladie maniaco-dépressive est une pathologie chronique, récidivante et redoutable en raison de ses répercussions désastreuses sur le mental des patients et de ses traitements lourds et souvent toxiques comme le lithium et les neuroleptiques.

Les complications psychiatriques, rénales, métaboliques et hormonales sont fréquentes.

Le suivi de telles maladies implique une étroite collaboration multidisciplinaire : psychiatre, médecin de famille et interniste, compte tenu des atteintes rénales, hormonales, métaboliques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mendlewicz J, Simon P, Sevy S *et al* : Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. *Lancet* 1987 ; 8544 : 1230-2

2. Boton R, Gaviria M, Batlle DC : Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 5 : 329-45
3. Gitlin M : Lithium and the kidney : an updated review. *Drug Safety* 1999 ; 20 : 231-43
4. Schou M : Effects of long-term lithium treatment on kidney function : an overview. *J Psychiatr Res* 1988 ; 22 : 287-96
5. Waller DG, Edwards JG : Lithium and the kidney : an update. *Psychol Med* 1989 ; 19 : 825-31
6. Vestergaard P, Amdisen A : Lithium treatment and kidney function. A follow-up of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1981 ; 63 : 333-45
7. Stancer HC, Forbath N : Hyperparathyroidism, hypothyroidism, and impaired renal function after 10 to 20 years of lithium treatment. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1042-5
8. Chugh S, Yager H : End-stage renal disease after treatment with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1997 ; 17 : 495-7
9. Pieri-Balandraud N, Huguency P, Henry JF *et al* : Hyperparathyroïdie induite par le lithium. *Rev Med Interne* 2001 ; 22 : 460-4
10. Salata R, Klein I : Effects of lithium on the endocrine system : a review. *J Lab Clin Med* 1987 ; 110 : 130-6
11. Kusalic M, Engelsmann F : Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999 ; 24 : 227-33
12. Jorgensen F, Larsen S, Spanager B *et al* : Kidney function and quantitative histological changes in patients on long-term lithium therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984 ; 70 : 455-62
13. Bendz H, Aurell M, Lanke J : A historical cohort study damage in long-term lithium patients : continued surveillance needed. *Eur J Psychiatry* 2001 ; 16 : 199-206
14. Bendz H, Aurell M : Drug-induced diabetes insipidus : incidence, prevention and management. *Drug Safety* 1999 ; 21 : 449-56
15. Oksche A, Rosenthal W : The molecular basis of nephrogenic diabetes insipidus. *J Mol Med* 1998 ; 76 : 326-37
16. Weinstock RS, Moses AM : Desmopressin and indomethacin therapy for nephrogenic Diabetes insipidus in patients receiving lithium carbonate. *South Med J* 1990 ; 83 : 1475-7
17. Singer I, Oster JR, Fishman LM : The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1293-301

Correspondance et tirés à part :

A. DI PAOLO
Rue des Prés 3 bte 3
6200 Châtelineau

Travail reçu le 2 décembre 2004 ; accepté dans sa version définitive le 17 mai 2005.