



Histoire d'eau : le lithium et le sodium, les lésions dangereuses

Martin Fayolle, Jean-Sébastien Souweine, Olivier Mathieu, Anne-Sophie Bargnoux, Jean-Paul Cristol, Stéphanie Badiou

► To cite this version:

Martin Fayolle, Jean-Sébastien Souweine, Olivier Mathieu, Anne-Sophie Bargnoux, Jean-Paul Cristol, et al.. Histoire d'eau : le lithium et le sodium, les lésions dangereuses. Annales de Biologie Clinique, 2020, 10.1684/abc.2020.1570 . hal-02889614

HAL Id: hal-02889614

<https://hal.science/hal-02889614>

Submitted on 4 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Histoire d'eau : le lithium et le sodium, les lésions dangereuses

Water, lithium and sodium: watch out for dangerous injuries

Martin Fayolle¹

Jean-Sébastien Souweine^{1,2}

Olivier Mathieu³

Anne-Sophie Bargnoux^{1,2}

Jean-Paul Cristol^{1,2}

Stéphanie Badiou^{1,2}

¹ Laboratoire de biochimie, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France

² Phymedexp, Université de Montpellier, Inserm, CNRS, CHU de Montpellier, Montpellier, France

³ Laboratoire de pharmacologie médicale et toxicologie, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France

Résumé. Le diabète insipide se caractérise par une polyurie et une hypernatrémie secondaire à l'incapacité du rein à réabsorber l'eau. Une cause fréquente de diabète insipide acquis d'origine néphrogénique est la prise de lithium. En effet, le lithium en entraînant une inhibition de l'expression de l'aquaporine 2 des cellules principales du tube collecteur, est responsable d'une diminution des capacités de réabsorption de l'eau au niveau du rein. Nous rapportons le cas d'une patiente de 64 ans hospitalisée pour déshydratation globale dans un contexte de troubles psychiatriques sévères. Quatre années auparavant, la patiente avait développé un diabète insipide néphrogénique suite à une intoxication volontaire aiguë au lithium. Malgré l'arrêt définitif du lithium, nous évoquons ici comme principale cause de la déshydratation globale, la persistance d'un diabète insipide néphrogénique décompensé par un traitement par diurétique de l'anse, dans un contexte de limitation d'accès à l'eau.

Mots clés : diabète insipide néphrogénique, lithium, hypernatrémie, diurétique

Abstract. Nephrogenic diabetes insipidus due to the inability of the kidneys to concentrate urine is frequently observed during lithium therapy. Lithium concentrates into principal cells in collecting ducts in the kidney and down-regulates aquaporin 2 expression, which reduces renal reabsorption of water. This disease is characterized by polyuria – polydipsia leading to intracellular dehydration and hypernatremia. Water deprivation test is performed to confirm insipidus diabetes. The desmopressin permits to distinguish nephrogenic from cranial insipidus diabetes. We report the case of a 64 years old women who presented with global dehydration and severe hypernatremia. Four years ago, she was hospitalized for nephrogenic diabetes insipidus related to a self-induced lithium intoxication. Persistent nephrogenic insipidus diabetes after cessation of lithium therapy are described in literature, and this hypothesis may be consistent with this case report.

Key words: nephrogenic diabetes insipidus, lithium, hypernatremia, diuretic

L'observation

Une femme de 64 ans, pesant 69 kg, institutionnalisée en Ehpad pour une démence vasculaire, est admise aux urgences pour une détresse respiratoire aiguë dans un contexte de trouble du transit évoluant depuis au moins 10 jours, non amélioré par un traitement par laxatif. La patiente est traitée par vortioxétine, alprazolam, tiapride chlory-

drate, valproate de sodium, furosémide, pantoprazole, et Macrogol.

A son admission, les constantes sont les suivantes : tension artérielle couchée à 130/90 mmHg, fréquence cardiaque 72/min, saturation 96 % en air ambiant, fréquence respiratoire 12/min. L'examen neurologique révèle un trouble de la conscience (score Glasgow à 11/15). On retrouve également une soif et une sécheresse des muqueuses, ainsi qu'un pli cutané. Le bilan biologique (*tableau 1*) met en évidence des désordres hydroélectrolytiques sévères associant une alcalose métabolique (CO3H : 31 mM) avec une discrète

Tableau 1. Paramètres biologiques à l'admission.

	Unités		Valeurs usuelles
Gaz du sang artériel			
pH		7,47	7,35-7,45
pCO ₂	mmHg	42	32-45
pO ₂	mmHg	82	72-103
Saturation O ₂	%	96,8	94-98
Bicarbonates calculés	mmol/L	31	22-26
Excès de base	mmol/L	6	-2,0-2,0
Bilan biochimique sanguin			
Glucose	mmol/L	5,7	4,1-6,1
Urée	mmol/L	16,9	2,80-8,1
Créatinine	μmol/L	149	45-84
Sodium	mmol/L	180	136-145
Potassium	mmol/L	2,8	3,4-4,5
Chlore	mmol/L	136	98-107
Osmolalité	mOsm/kg	382	280-300
Bilan biochimique urinaire sur miction			
Sodium	mmol/L	52	
Potassium	mmol/L	35,7	
Chlore	mmol/L	29	
Créatinine	mmol/L	2,0	
Urée	mmol/L	231	
Osmolalité	mOsm/kg	415	

alcalémie (pH = 7,47), une hypernatrémie à 180 mM hyperosmolaire (382 mOsm/kg), une hypokaliémie à 2,8 mM, et une hyperchlorémie à 136 mM, l'hématocrite est à la limite supérieure (46,4 %). Dans ce contexte, la créatinine à 149 μM évoque une insuffisance rénale aiguë de stade 1 selon les critères KDIGO 2012 [1].

Dans ses antécédents, on note une psychose bipolaire traitée par lithium jusqu'en 2014. A cette date, la patiente a présenté une intoxication au lithium compliquée d'une insuffisance rénale aiguë et d'un diabète insipide néphrogénique (DIN) séquellaire.

Commentaires clinico-biologiques

La patiente présente un trouble hydrosodé complexe. Ce qui domine le tableau est une hypernatrémie hyperosmolaire. Cette hyperosmolalité témoigne d'une déshydratation intracellulaire évoquée cliniquement par une soif et une sécheresse des muqueuses. Cette hypernatrémie doit être interprétée comme un déficit en eau par rapport au capital sodé. Ce déficit en eau peut être calculé par la formule suivante :

$$\text{Déficit en eau} = 60\% \times \text{poids} \times (\text{natrémie}/140 - 1)$$

Ici le déficit en eau est estimé à 11,8 litres.

Malgré l'absence d'hypotension à l'entrée, il existe des signes d'orientation clinique (pli cutané) et biologique

témoignant d'une déshydratation extracellulaire associée. La dissociation urée/créatinine plasmatique et la fraction d'excrétion de l'urée > 35 % sont en faveur d'une origine fonctionnelle de l'insuffisance rénale.

$$\text{Fraction excrétion urée} = U/P \text{ urée} / U/P \text{ créat}$$

Ici la fraction d'excrétion de l'urée est égale à 100 %.

Le tableau clinique est donc celui d'une déshydratation globale correspondant à un déficit en eau important associé à une baisse du capital sodé.

L'osmolalité urinaire inadaptée (rapport osmolalité urinaire/osmolalité plasmatique à 1,08 (U/P osmolalité)) voisine de 1 témoigne de l'incapacité du rein à retenir l'eau, en concordance avec les antécédents de diabète insipide néphrogénique. La natriurèse (52 mM) témoigne d'une perte rénale de sodium induite par les diurétiques de l'anse. L'hypokaliémie ne peut pas être expliquée par un transfert intracellulaire de potassium en raison de la faible alcalémie. Il y a donc une hypokaliémie avec baisse du capital potassique liée à des pertes rénales comme en témoigne la kaliurèse. Cette kaliurèse est augmentée par la prise d'un diurétique de l'anse. Un second élément favorisant pourrait être l'alcalose métabolique chloruro-résistante à kaliurèse augmentée par la fuite des chlorures et la rétention rénale de bicarbonate favorisée également par les diurétiques de l'anse, évoquant une alcalose de contraction. Dans ce contexte, l'association d'une alcalose métabolique associée à une hypokaliémie avec perte rénale de potassium

peut faire évoquer un hyperaldostérionisme secondaire à l'hypovolémie.

Au total, il s'agit d'une déshydratation globale. Le déficit massif en eau, responsable de l'hypernatrémie et de la déshydratation intracellulaire, est lié au diabète insipide néphrogénique ; et le déficit en capital sodé, responsable de la déshydratation extracellulaire, est principalement lié à la prise de diurétique de l'anse. L'alcalose et l'hypokaliémie sont liées à un hyperaldostérionisme secondaire à l'hypovolémie, et à la prise du diurétique de l'anse.

Evolution

La prise en charge au cours de l'hospitalisation a permis, après réhydratation, une diminution progressive de la natrémie. A la sortie d'hospitalisation la patiente présente une natrémie à 149 mM, une chlorémie à 115 mM, une kaliémie à 4,2 mM et un débit de filtration glomérulaire estimé à 60 mL/min/1,73m². Au décours de cet épisode une réévaluation du traitement est effectuée avec l'ajout d'un sirop de potassium, le maintien de la vortioxétine, du pantoprazole, du valproate de sodium et des Macrogol. Le furosémide, l'alprazolam et le tiapride chlorhydrate sont arrêtés.

Discussion

Un diabète insipide néphrogénique persistant après une intoxication au lithium

Le diabète insipide néphrogénique correspond à une incapacité du rein à concentrer les urines due à un défaut de réabsorption d'eau par l'aquaporine 2 au niveau du tube collecteur. Ainsi un syndrome polyuro-polydipsique avec urine hypotonique apparaît. L'absence d'accès à l'eau ne permettant pas de compenser la perte urinaire, ce syndrome polyuro-polydipsique entraîne une hypernatrémie. La réduction des apports hydriques est fréquemment observée chez les personnes âgées, d'autant plus s'il existe des troubles cognitifs.

Le diabète insipide est une pathologie rare (1/25 000). Concernant le DIN, on distingue les formes congénitales plus fréquentes chez l'enfant, et les formes acquises plus fréquentes chez l'adulte. Près de 90 % des DIN congénitaux sont liés à une mutation sur le gène du récepteur de la vasopressine de type 2 (AVPR2). Les DIN acquis sont majoritairement liés à une intoxication au lithium [2], par inhibition de l'aquaporine 2 [3]. Les conséquences néphrologiques d'un traitement par lithium peuvent apparaître dès la 8^e semaine de traitement et sont responsables d'une réduction de la capacité à concentrer les urines chez 80 % des patients [4]. Il a été reporté des cas de DIN pou-

vant persister jusqu'à 72 mois après l'arrêt du traitement [5, 6]. En l'absence de mécanisme permettant l'élimination du lithium, ce dernier va s'accumuler dans la cellule principale du canal collecteur et va inhiber la glycogène synthase kinase 3 β (GSK3 β). Cette inhibition enzymatique conduit à une baisse de l'expression des aquaporines 2 au niveau de la membrane apicale, diminuant la réabsorption d'eau par la cellule principale. Ce mécanisme illustré dans la *figure 1* est à l'origine du diabète insipide néphrogénique [7].

Chez notre patiente, le diagnostic de DIN a été évoqué en 2014 devant un syndrome polyuro-polydipsique (ingestion de 6 L d'eau par jour) compliqué d'une hypernatrémie jusqu'à 159 mM. Ces anomalies sont apparues dans un contexte d'intoxication au lithium (lithémie 8,35 mM pour des concentrations thérapeutiques à 0,5-0,8 mM).

Le diagnostic du diabète insipide central ou néphrogénique repose sur deux tests. Le premier est un test de restriction hydrique qui permet de confirmer le diagnostic. En 2014, ce test retrouve chez cette patiente une incapacité à concentrer les urines (rapport U/P osmolalité < 1) (*tableau 2*). Ensuite, le second test à la desmopressine (analogue de l'hormone anti-diurétique, ADH), permet de différencier l'origine centrale (absence complète ou partielle de sécrétion hypothalamique d'ADH) de l'origine périphérique (réponse rénale à l'ADH diminuée ou absente) du diabète insipide (*tableau 2*).

Le dosage de l'ADH est difficile à réaliser en fonction des conditions pré-analytiques. A l'heure actuelle, la détermination de la copeptine, segment C-terminal de l'ADH est utilisée comme outil diagnostique afin de différencier les diabètes insipides centraux et néphrogéniques [8]. Ce dosage n'a pu être réalisé en 2014 et n'a malheureusement pas été demandé en 2018.

La prise en charge thérapeutique d'un DIN repose essentiellement sur l'utilisation de l'amiloride et des diurétiques thiazidiques. L'amiloride, pseudo anti-aldostérone, permet de diminuer l'entrée cellulaire du lithium via le canal sodium (ENaC) présent sur la membrane apicale des cellules principales du tube collecteur. De plus, ce médicament empêche la diminution de l'expression des aquaporines de type 2, permettant d'augmenter l'osmolalité urinaire et de diminuer la polyurie [9]. L'hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique, produit des effets paradoxaux qui permettent de diminuer le volume urinaire, d'augmenter l'osmolalité urinaire et la natriurèse.

Une déshydratation globale favorisée par les diurétiques de l'anse

L'important déficit en eau, estimé à 12 litres chez notre patiente, est lié d'une part à l'incapacité du rein à retenir l'eau (DIN), mais aussi à l'absence de compensation par des apports per os suffisants. Dans un contexte de

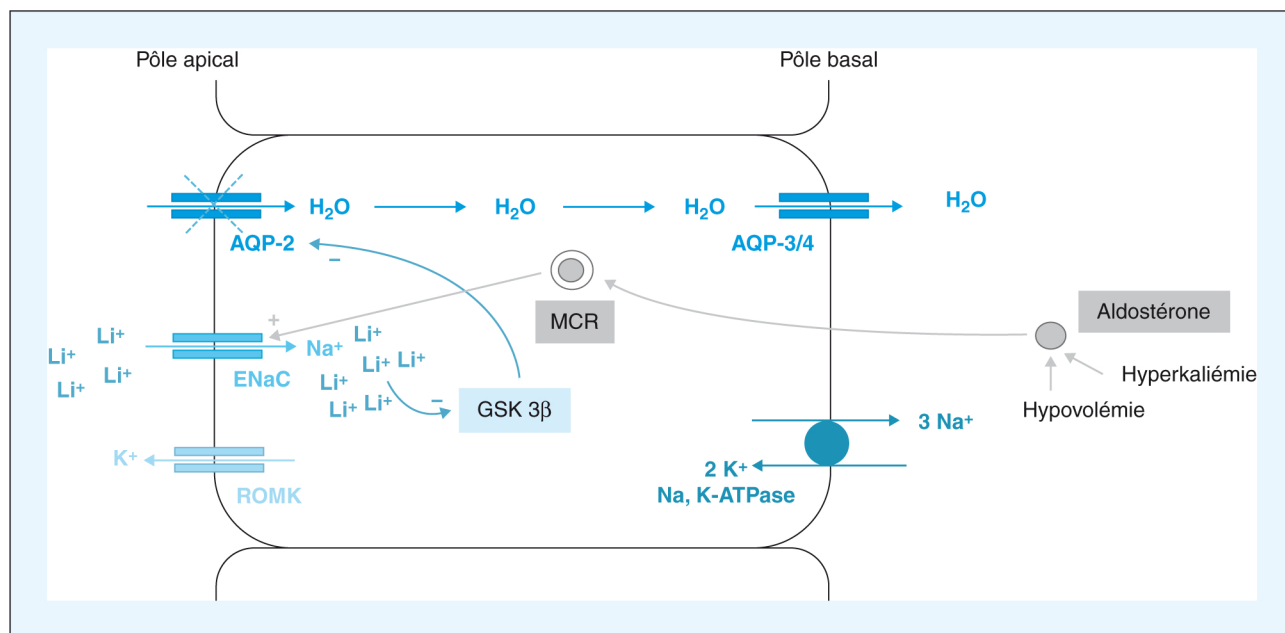


Figure 1. Mécanisme d'action de la toxicité du lithium dans la cellule principale du canal collecteur. Le lithium présente une plus grande affinité pour ENaC que le sodium. En l'absence de mécanisme d'élimination, il s'accumule dans la cellule principale du canal collecteur et diminue l'expression de l'aquaporine 2 sur la membrane apicale. AQP : aquaporine ; ENaC : canal sodique des cellules épithéliales ; MCR : récepteur nucléaire aux minéralocorticoïdes ; GSK 3 β : glycogène synthase kinase 3 bêta ; ROMK : canal potassique médullaire externe rénal.

Tableau 2. Test de restriction hydrique.

	Unité	Avant test de restriction hydrique	Après test de restriction hydrique	Après test à la desmopressine
Rapport U/P osmolalité		0,5	0,7	0,8
Osmolalité plasmatique	mOsm/kg	289	303	285
Osmolalité urinaire	mOsm/kg	151	208	239

démence, la patiente a pu avoir un accès limité à l'eau. Dans un tel contexte, la prise de diurétique de l'anse est un facteur de survenue d'hypernatrémie en inhibant la pompe NKCC2 (cotransporteur spécifique aux reins de Na⁺, K⁺, Cl⁻) empêchant ainsi la formation du gradient cortico-médullaire nécessaire à la concentration des urines et donc à la réabsorption d'eau au niveau de l'anse de Henlé. Ainsi les diurétiques de l'anse peuvent altérer le pouvoir de concentrer les urines et entraîner une perte d'eau et de sel hypotonique (perte plus importante d'eau que de sel). L'inhibition de la pompe NKCC2 va également favoriser la fuite de potassium. En effet, la kaliurèse élevée et donc inadaptée (> 30 mM par miction) est en faveur d'une perte d'origine rénale. Le maintien de la charge sodée au niveau du tube contourné distal par le diurétique de l'anse associée à l'hyperaldostérionisme secondaire à l'hypovolémie va favoriser la réabsorption du sodium par l'intermédiaire d'ENaC et l'excrétion de potassium par ROM-K (*renal*

outer medullary K⁺ channel) au niveau de la cellule principale du canal collecteur (*figure 1*).

Un hyperaldostérionisme secondaire responsable d'une alcalose métabolique et d'une hypokaliémie

L'origine de l'alcalose métabolique est l'hyperaldostérionisme secondaire à l'hypovolémie. Néanmoins l'entretien de cette alcalose est multifactoriel. Premièrement, la déplétion volémique est responsable d'une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc d'une diminution de la charge filtrée en bicarbonate. Cette déplétion volémique favorise la réabsorption des bicarbonates au niveau du tube contourné proximal. Par ailleurs, l'hyperaldostérionisme, en activant la pompe H⁺ ATPase apicale des cellules intercalaires de type A, induit une sécrétion de protons au niveau du tube contourné distal. En réponse

à cette sécrétion d'ions H^+ , les bicarbonates générés dans la cellule intercalaire de type A vont entretenir l'alcalémie. Deuxièmement, la stimulation d'ENaC par l'hyperaldostérisme va permettre la réabsorption du sodium au niveau des cellules principales du tube collecteur. L'électronégativité qui en résulte va favoriser l'excrétion de potassium (*figure 1*). A son tour cette hypokaliémie va contribuer à l'entretien de l'alcalose métabolique en stimulant la pompe $H^+ATPase$ et la pompe $H^+, K^+ ATPase$. Ce second mécanisme va ainsi entretenir la fuite de proton et permettre la synthèse de bicarbonate dans la cellule intercalaire de type A.

Troisièmement, la diminution de la chlorurie secondaire à la diminution de la charge filtrée liée à l'hypovolémie va limiter l'activité de la pompe Cl^-/HCO_3^- des cellules intercalaires de type B du tube contourné distal. L'inhibition de la pompe Cl^-/HCO_3^- va limiter l'élimination des bicarbonates. En effet dans ces cellules, la pendrine sous la dépendance de la chlorurie permet l'excrétion de bicarbonate. Ainsi la diminution de la chlorurie, en diminuant l'activité de la pendrine, diminue l'excrétion de bicarbonate.

Ainsi la diminution de la chlorurie va entraîner la baisse de l'excrétion de bicarbonate par l'intermédiaire d'une moindre activité de la pendrine.

Conclusion

L'apparition d'un diabète insipide néphrogénique est une atteinte classique des patients traités par lithium. La persistance du DIN à distance de l'arrêt du traitement nécessite une surveillance et un suivi prolongés, surtout chez les patients avec des troubles psychiatriques sévères. Néanmoins, il est important de préciser que le bénéfice thérapeutique de ce traitement est souvent supérieur aux

complications rénales. Ainsi chez ces patients, il est indispensable d'être extrêmement vigilant lors de l'utilisation de traitement à tropisme rénal afin d'éviter d'aggraver ou de décompenser un DIN.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. No authors listed. Section 2: AKI definition. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2(1) : 19-36.
2. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11(10) : 576-88.
3. Walker RJ, Weggery S, Bedford JJ, McDonald FJ, Ellis G, Leader JP. Lithium-induced reduction in urinary concentrating ability and urinary aquaporin 2 (AQP2) excretion in healthy volunteers. *Kidney Int* 2005 ; 67(1) : 291-4.
4. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scott Med J* 1997 ; 42(1) : 16-7.
5. Elboga G, Bulbul F, Unal A, Alpak G, Elboga U, Ozkaya M, *et al.* Seventy-two months ongoing nephrogenic diabetes insipidus after discontinuation of lithium: a case report. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci* 2013 ; 398-401.
6. Guirguis AF, Taylor HC. Nephrogenic diabetes insipidus persisting 57 months after cessation of lithium carbonate therapy: report of a case and review of the literature. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2000 ; 6(4) : 324-8.
7. Freland L, Beaulieu J-M. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front Mol Neurosci* 2012 ; 5 : 14.
8. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, *et al.* A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 428-39.
9. Livio F, Wauters J-P. Intoxication au lithium. *Rev Med Suisse* 2000 ; 58 : 426-30.