

# Néphropathie au Lithium



Docteur Etienne CELLOT  
CCA Strasbourg



## Lithium nephrotoxicity revisited

Jean-Pierre Grünfeld and Bernard C. Rossier

Grünfeld, J.-P. & Rossier, B. C. *Nat. Rev. Nephrol.* 5, 270–276 (2009); doi:10.1038/nrneph.2009.43

## Plan

- Introduction
- Lithium & Tubule
- GSK3B
- Diabète insipide néphrogénique
- Néphropathie au Lithium
- Histologie/ Imagerie
- Tumeur rénale
- Hypercalcémie/ Hyperparathyoïdie
- Conclusion

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn						

Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr



## Introduction

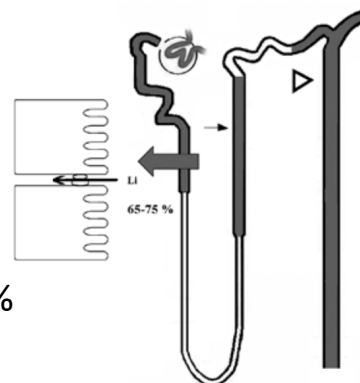


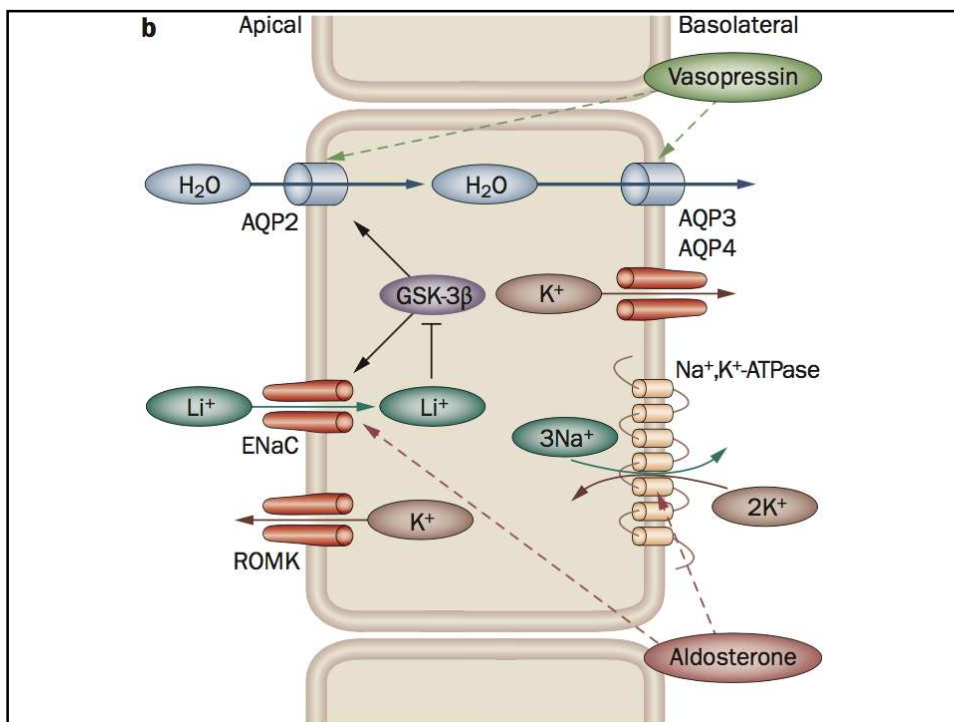
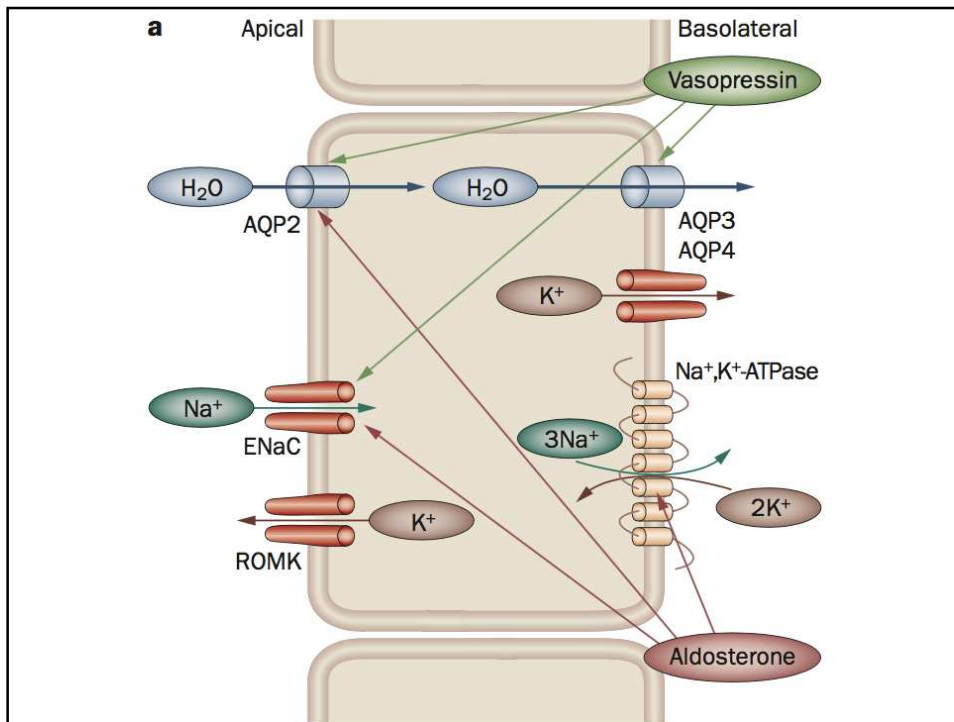
- Métal Alcalin : Cation Monovalent  $\text{Li}^+$
- Effet connu depuis l'antiquité (Soranos d'Ephèse IIème siècle av JC)
  - Effet psychiatrique démontré en 1949 par Cade
  - Réintroduit en psychiatrie en 1954 Schou (Détermination de la fenêtre thérapeutique étroite)
- Utiliser comme sel de table  $\text{LiCl}$  > Intoxication aigue
- Retrait en 1949 par la FDA.
- Inhibition de l'inositol monophosphatase :
  - Déplétion cellulaire en inositol
  - Blocage du cycle cellulaire.



## Lithium & Tubule

- Se comporte comme le sodium
- Librement filtré par le glomérule
- Peu de liaison protéique
- Réabsorption Tube Proximale 70%
- Branche large ascendante 20%
- Absorption par ENaC au niveau du Tube collecteur
- Effet de compétition avec Na: ENaC, NHE3, NKCC2
- Peu reconnu par la Na/K-ATPase
- Sortie? NHE1?

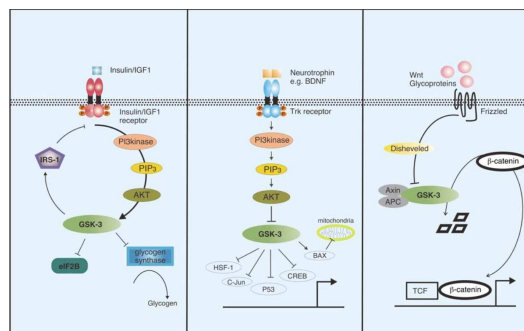




## Glycogen Synthase Kinase de type 3 Beta

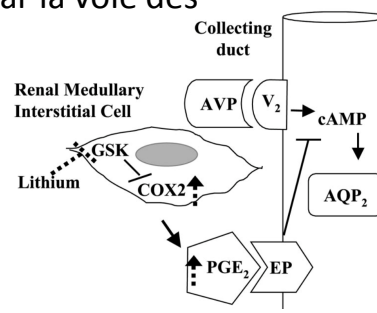
- GSK-3B -/- mime l'effet du Li<sup>+</sup> au niveau rénal
- Kinase ubiquitaire pluripotente
- Effet compétitif du Li<sup>+</sup> avec le Mg<sup>2+</sup>.
- Li<sup>+</sup> inhibe 50% de l'activité à 1–2 mmol/l in vitro
- Li<sup>+</sup> 0,6-1,2 mmol/l?
- Rôle ENaC ++

Glycogen Synthase Kinase-3: a Putative Molecular Target for Lithium Mimetic Drugs ; D. Gould; Nature Neuropsychopharmacology (2005)



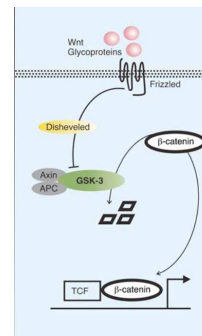
## Diabète insipide néphrogénique

- 20-40% des patients dans les 4 à 8 semaines
- Partiellement réversible à l'arrêt si précoce
- Irreversible à long terme
- GSK-3B inhibe les COX2
- Li<sup>+</sup> augmente la polyurie induite par la voie des COX 2
- Augmentation PGE2
- Inhibe l'AMPc et sa cascade
- Li<sup>+</sup> augmente IC alpha
- Réversion partielle par les AINS

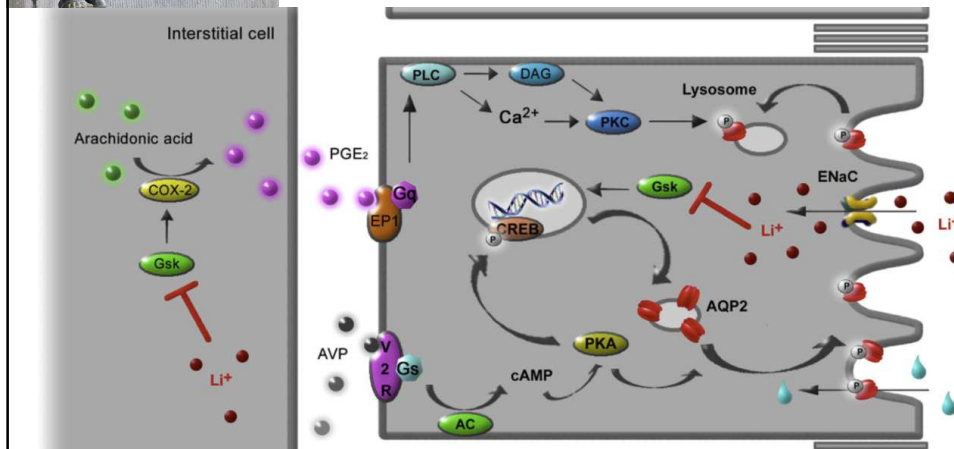


## Physiopathologie DIN

- Inhibition de la voie de la PKA
  - Phosphorylation nécessaire au transport d'AQP2 à la membrane
- Inhibition de l'AMPC - Active la dégradation lysosomale d'AQP2
  - Relation linéaire entre niveau d'AMPC et AQP2
- Action de GSK3B qui bloque le facteur de transcription CREB
- Défaut d'expression d'AQP3 au pole baso-latéral de la cellule principale
- Pas de réponse à la Vasopressine
- Voie de B Catenin? Rôle de l'AVP

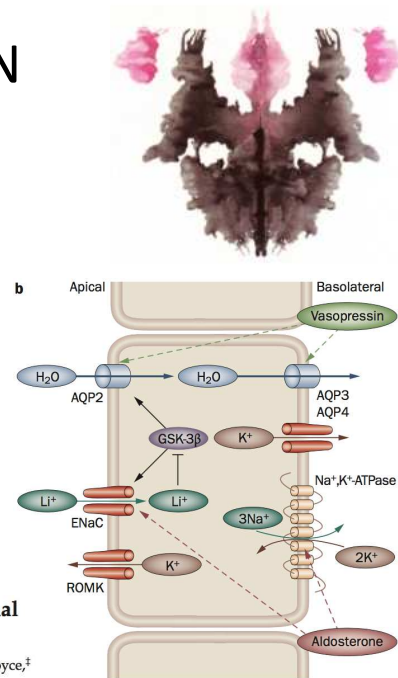


## Physiopathologie DIN



## Traitement DIN

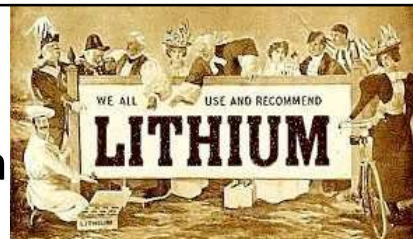
- Amiloride 10 mg
  - Rôle de ENaC +++
- AVP?
  - Voies multiples
  - Peu d'effet en pratique
- AINS?
  - Toxicité rénale



### Lithium-induced Nephrogenic Diabetes Insipidus: Renal Effects of Amiloride

Jennifer J. Bedford,\* Susan Weggery,\* Gaye Ellis,\* Fiona J. McDonald,† Peter R. Joyce,‡  
John P. Leader,\* and Robert J. Walker\*

## Physiopathologie néphropathie au lithium



- Déplétion cellulaire en Inositol
  - Blocage cycle cellulaire > Apoptose
- Role de GSK 3B dans le maintien du cil primaire
- Accumulation de Li<sup>+</sup> > toxicité tubulaire
  - NTIC
  - Fibrose
  - Kystes



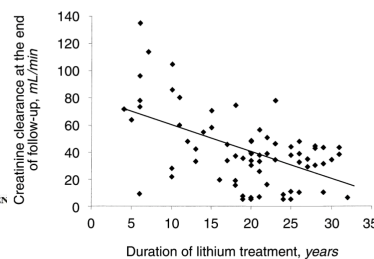
# Néphropathie au lithium



- A partir de 10-20 ans de Li<sup>+</sup>
- Apparition de la MRC à 20-40 ans de traitement
- Prévalence
  - 4% d'élévation de la créatinine à 6,5 ans de Li<sup>+</sup>
  - 12% à 19 ans (Bendz et al, NDT, 1994 )
- 1,2% de créat >150μmol/l (Bendz et al, KI, 2010 )

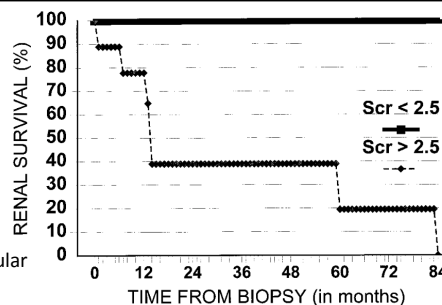
Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors

CLAIRE PRESNE, FADI FAKHOURI, LAURE-HÉLENE NOËL, BÉNÉDICTE STENGEL, CHRISTIAN EVEN, HENRI KREIS, FRANÇOISE MIGNON, and JEAN-PIERRE GRÜNFIELD

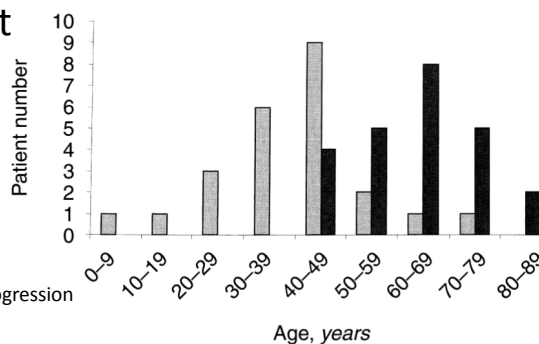


- Progression de l'IRC dépend de la Créatinine au moment de la PBR

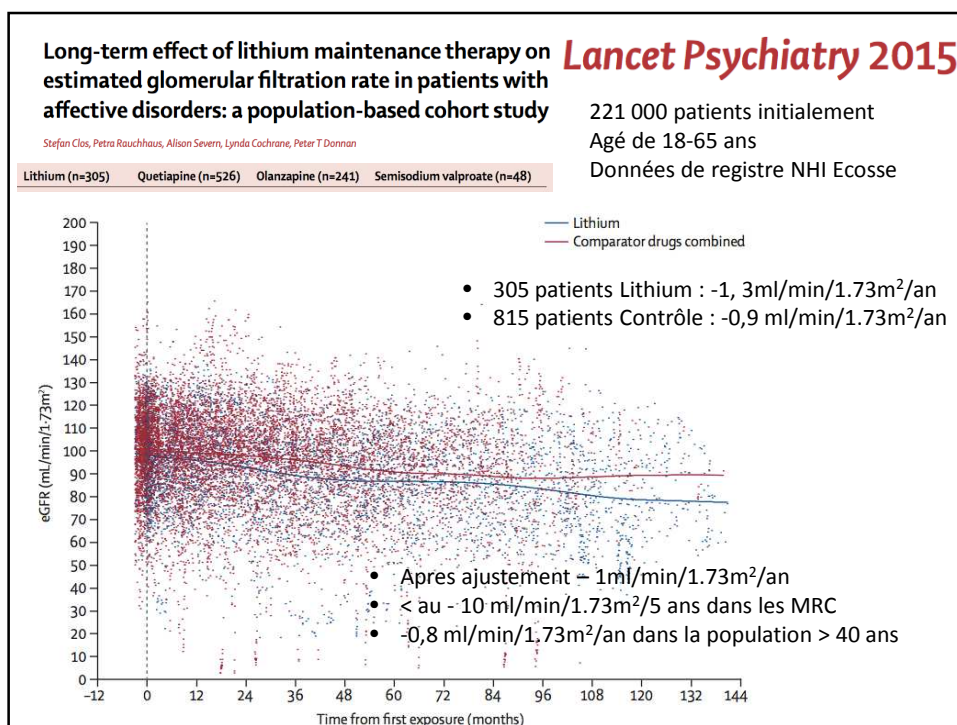
Lithium Nephrotoxicity: A Progressive Combined Glomerular and Tubulointerstitial Nephropathy GLEN S. MARKOWITZ



- Début du traitement par Li<sup>+</sup> (gris)
- Début épuration (noir)
- > 20 ans



Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. PRESNE C.



**Facteur de risque de progression de l'IRC**

- DFG initial
- Age
- Co morbidités (HTA diabète anomalies morphologiques urinaires)
- Episode de surdosage en lithium (> 0,8 mmol/l)

**Absence de:**

- Durée d'exposition au lithium
- Niveau de lithémie (<0,8 mmol/l)

	Estimate (SE); 95% CI	p value
Intercept	43.25 (3.22); 36.92 to 49.58	<0.0001
Group		
Comparator drugs combined	3.65 (0.79); 2.10 to 5.21	<0.0001
Lithium	0	..
eGFR decline per month (whole cohort)*	-0.04 (0.01); -0.07 to -0.02	0.0013
Baseline eGFR	0.67 (0.02); 0.63 to 0.71	<0.0001
Propensity score	0.31 (1.51); -2.65 to 3.26	0.84
Age at baseline	-0.30 (0.03); -0.36 to -0.24	<0.0001
Sex	0.36 (0.60); -0.82 to 1.53	0.55
Genitourinary disease in follow-up	0.50 (1.05); -1.56 to 2.56	0.63
Time × genitourinary disease*	-0.11 (0.03); -0.17 to -0.05	0.0006
Hypertension at baseline	1.18 (1.51); -1.78 to 4.14	0.44
Diabetes at baseline	0.78 (1.09); -1.36 to 2.91	0.48
Time × diabetes/hypertension*	-0.22 (0.08); -0.37 to -0.06	0.0069
NSAID prescription count	-0.07 (0.03); -0.13 to -0.02	0.0082
β-blocker prescription	-1.53 (0.69); -2.89 to -0.18	0.027
Loop diuretic prescriptions	-1.99 (0.94); -3.84 to -0.13	0.036
Penicillinase-resistant penicillins at baseline	-0.66 (1.09); -2.81 to 1.49	0.55
Time × penicillinase-resistant penicillins*	-0.08 (0.04); -0.16 to -0.01	0.027
ACE inhibitor prescription	-0.06 (0.89); -1.82 to 1.70	0.95
Time × ACE inhibitor prescription*	-0.05 (0.03); -0.11 to -0.002	0.043
Episodes of lithium toxicity	-4.32 (0.79); -5.87 to -2.77	<0.0001
Time × exposure* (difference between exposure groups' effect on eGFR decline per month)	0.02 (0.02); -0.02 to 0.07	0.30



## Lithium & Dialyse

- 0,2% en 2003 en France
- Etude Suédoise pop 2,7 mil d'hab:
  - 18/3369 patient sous Li+
  - Prévalence de 0,53%
  - 6 x Population général



### Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon

Hans Bendz<sup>1</sup>, Staffan Schön<sup>2</sup>, Per-Ola Attman<sup>3</sup> and Mattias Aurell<sup>3</sup>

*Kidney International* (2010) **77**, 219–224; doi:10.1038/ki.2009.433;

POLYKYSTOSE	650	6,0	9,8
<b>Néphropathie diabétique</b>	<b>2 333</b>	<b>21,6</b>	<b>35,2</b>
Néphropathie liée au diabète de type 1	195	1,8	2,9
Néphropathie liée au diabète de type 2	2 118	19,6	31,9
Néphropathie liée au diabète de type non précisé	20	0,2	0,3
<b>Hypertension</b>	<b>2 706</b>	<b>25,1</b>	<b>40,8</b>
Néphropathie vasculaire due à une hypertension	2 586	23,9	39,0
Néphropathie vasculaire due à une hypertension maligne	120	1,1	1,8
<b>Vasculaire</b>	<b>94</b>	<b>0,9</b>	<b>1,4</b>
Néphropathie vasculaire due à d'autres causes	87	0,8	1,3
Néphropathie vasculaire, cause non précisée	7	0,1	0,1
<b>Autre</b>	<b>1 632</b>	<b>15,1</b>	<b>24,6</b>
Affection métastatique	2	0,0	0,0
Affection rénale, autre	21	0,2	0,3
Agénésie / hypoplasie/dysplasie rénale	50	0,5	0,8
Amylose rénale	92	0,9	1,4
Anomalies morphologiques	56	0,5	0,8
Complications de la grossesse	3	0,0	0,0
Cystose	3	0,0	0,0
Giomérulonéphrite avec cryoglobulinémie	10	0,1	0,2
Granulomatose de Wegener	1	0,0	0,0
Insuffisance rénale aiguë	107	1,0	1,6
Maladie de Fabry	2	0,0	0,0
Maladies rénales héréditaires	41	0,4	0,6
Maladies systémiques autres	82	0,8	1,2
Myélome/Maladie des chaînes légères	206	1,9	3,1
Néphrocalcinose ou néphropathie due à une hypercalcémie	4	0,0	0,1
Néphronoptose et syndromes apparentés	12	0,1	0,2
Néphropathie endémique des Balkans	1	0,0	0,0
Néphropathie héréditaire avec surdité (syndrome d'Alport)	17	0,2	0,3
Néphropathie ischémique/Embolie de cholestérol	26	0,2	0,4
Néphropathie lupique	36	0,3	0,5
Néphropathie tubulo-interstitielle autre	183	1,7	2,8
Néphropathies glomérulaires secondaires	111	1,0	1,7
Néphropathies toxiques	236	2,2	3,6
Oxalose primitive	3	0,0	0,0
Pathologies kystiques	34	0,3	0,5
Perte de rein d'origine traumatique ou chirurgicale	119	1,1	1,8
Polykystose rénale de l'enfant	12	0,1	0,2
Prune-Belly	2	0,0	0,0
Purpura rhumatoïde	11	0,1	0,2
Syndrome de Goodpasture	8	0,1	0,1
Syndrome hémolytique et urémique, microangiopathie thrombotique	51	0,5	0,8
Tuberculose rénale/urinaire	8	0,1	0,1
Tubulopathie	46	0,4	0,7
Tumeur rénale/urinaire	33	0,3	0,5
<b>Inconnu</b>	<b>1 702</b>	<b>15,8</b>	<b>25,7</b>
<b>Manquant</b>	<b>27</b>	<b>0,3</b>	<b>0,4</b>
<b>Total</b>	<b>10 799</b>	<b>100,0</b>	<b>162,8</b>

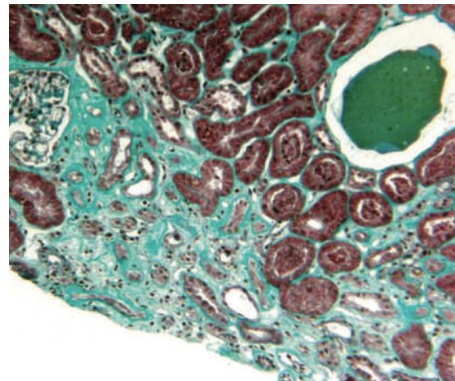
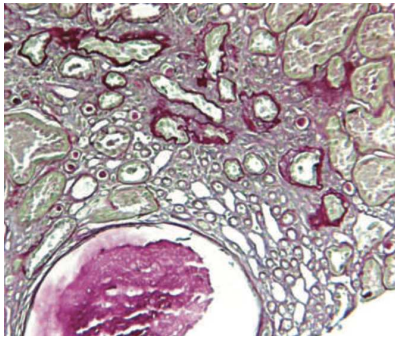
## Rapport Rein 2014

- Prévalence ???
- Incidence??



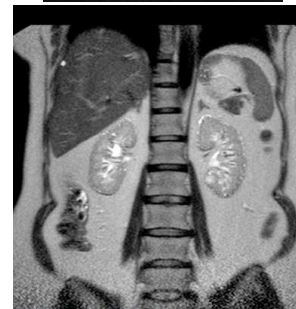
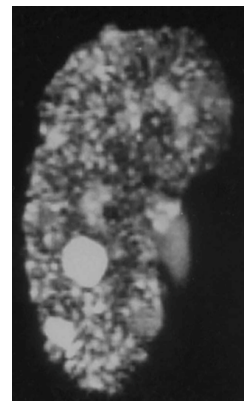
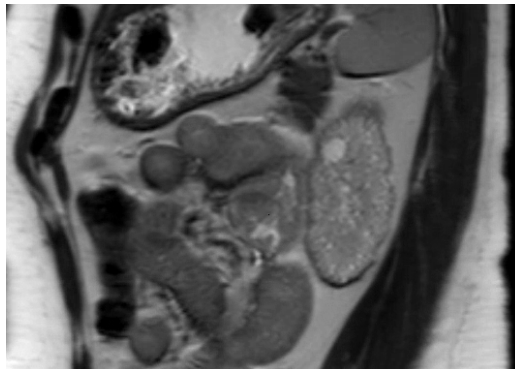
## Histologie Néphropathie au Lithium

- Néphropathie tubulo interstitiel chronique ++
- Microkystes et dilatations tubulaire
- Fibrose interstitielle
  - > 5 ans de traitement
- Lésion de HSF



## Imagerie

- Taille des reins conservées
- Microkystes Médullaire et Cortical
  - 1 à 2 mm
  - IRM ++



## Tumeur & Lithium

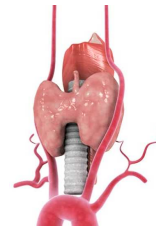
- RR x 7,5 par rapport à la population générale
  - 14/170 patients (suivi de 16 ans)
  - 7 cancers malins, 4 oncocytomes, 2 angiomyolipomes
- Physiopathologie:
  - Modification cellulaire. Cellules ICA
  - Wnt/B Catenin > Kystogénèse
  - Rôle de GSK3B dans le cil primaire – VHL
  - Action propre du Li<sup>+</sup> par élongation du cil primaire (non GSK3B induit)
  - Rôle du Li<sup>+</sup> dans l'oncogénèse?

### Increased risk of solid renal tumors in lithium-treated patients

Mohamad Zaidan<sup>1,2,3</sup>, Fabien Stucker<sup>4</sup>, Bénédicte Stengel<sup>5,6</sup>, Viorel Vasiliu<sup>7</sup>, Aurélie Hummel<sup>1,2</sup>, Paul Landais<sup>2,8</sup>, Jean-Jacques Boffa<sup>4,9</sup>, Pierre Ronco<sup>4,9</sup>, Jean-Pierre Grünfeld<sup>1,2</sup> and Aude Servais<sup>1,2</sup>

## Parathyroïde & Lithium

- Hypercalcémie avec PTH normale (25-30%)
- Hyperparathyroïdie secondaire (RRx 7,5)
  - 2/3 Adénome
  - 1/3 Hyperplasie
- Lithiase
- Néphrocalcinose
- Physiopathologie?
  - Stimulation directe de la PTH par le Li<sup>+</sup>?
  - Perturbation de la transduction du CaSR ➔ Set point?



## To Treat or not to treat?

- Discussion avec Psychiatre +++
  - Li+ traitement de choix
- Lésions rénales irréversibles
- Mortalité : suivi de 1411 patients en psychiatrie
  - IRCT 2/201
  - Suicide 42/201



Boccheta, J Clin Psychopharmacol, 2007

## Conclusion

- Diabète insipide néphrogénique
  - ENaC > Amiloride
  - Irréversible >15 ans
- Néphropathie au Li<sup>+</sup>
  - -1,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an
  - Créatinine initiale
  - Surdosage Li<sup>+</sup>
  - Kystes rénaux
- Hypercalcémie/hyper PTH
- Tumeur rénale RR x 7,5

