

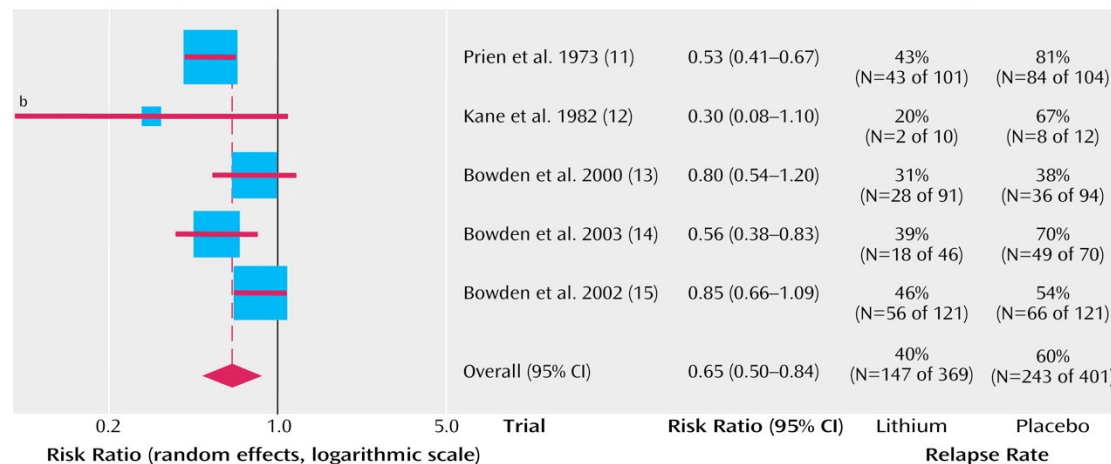
Lithium et toxicité rénale: des nouveautés?

Dr Pierre LAVAUD

Le paradoxe Lithium

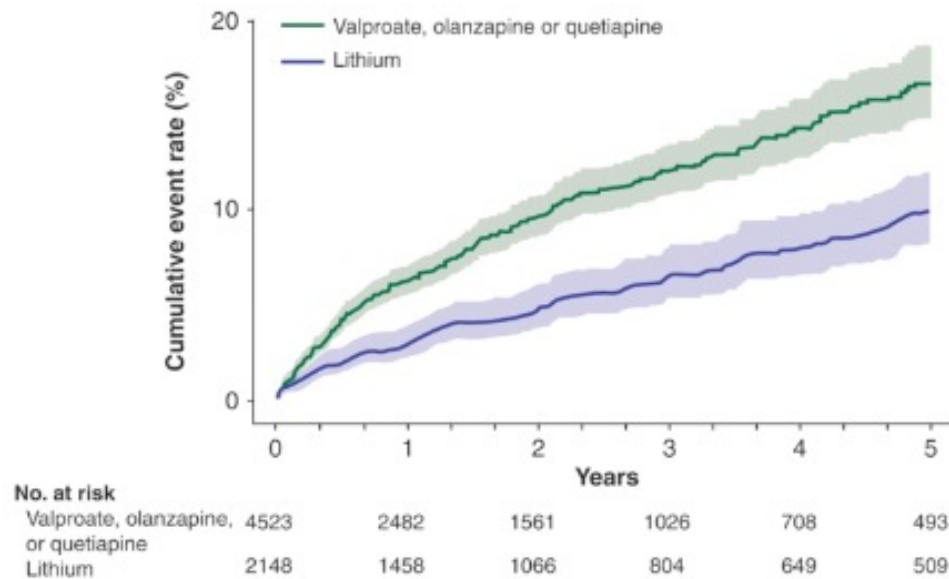
Le paradoxe Lithium

Le lithium est considéré comme le meilleur régulateur d'humeur



Le paradoxe Lithium

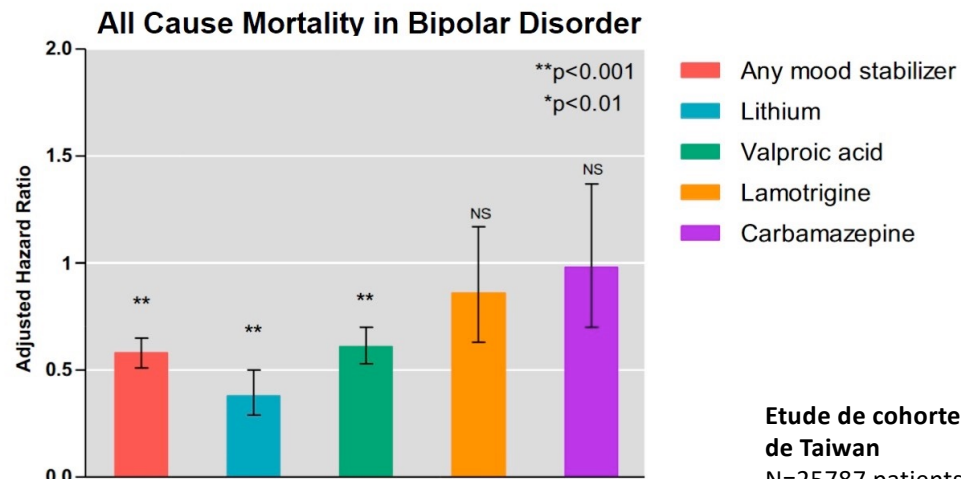
Il est l'un des seuls traitements potentiellement efficace dans la prévention du risque suicidaire



Taux cumulé de lésions auto-infligées au sein d'une population de bipolaires britanniques âgés de > de 16 ans

Le paradoxe Lithium

Il réduit la mortalité dans le trouble bipolaire



Etude de cohorte utilisant les données de l'assurance santé de Taiwan

N=25787 patients bipolaires

Lithium associé au plus faible taux de mortalité par suicide (aHR = 0.39, p < 0.001) et mort naturelle (0.37, p < 0.001)

Le paradoxe Lithium

Il est considéré comme le Gold Standard du traitement du trouble bipolaire par la plupart des guidelines



Le paradoxe Lithium

Mais...

Sa prescription diminue...

En Finlande (N=26 395) :

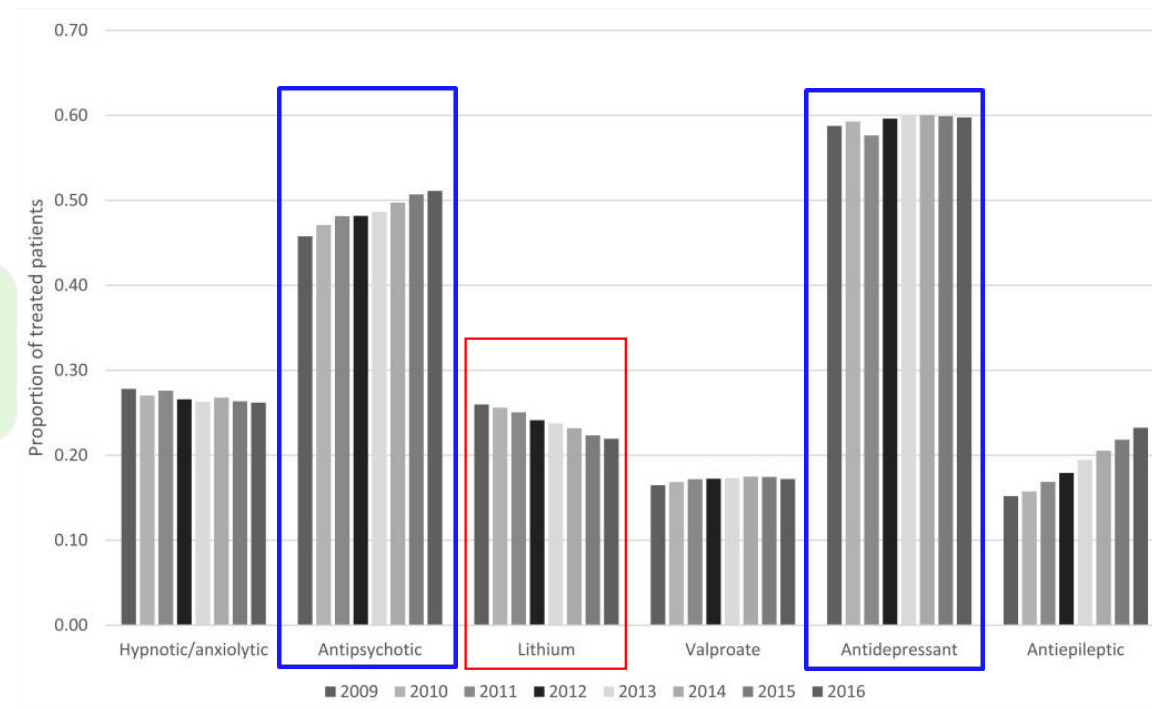
Prévalence de utilisation 3 mois après le diagnostic:

- 12,1% (1996–2000) → 4,1% (2016–2018)



... partout dans le monde...

En Ecosse, 2009-2016
(N=23 135 patients suivis pour un trouble bipolaire)



... partout dans le monde ...

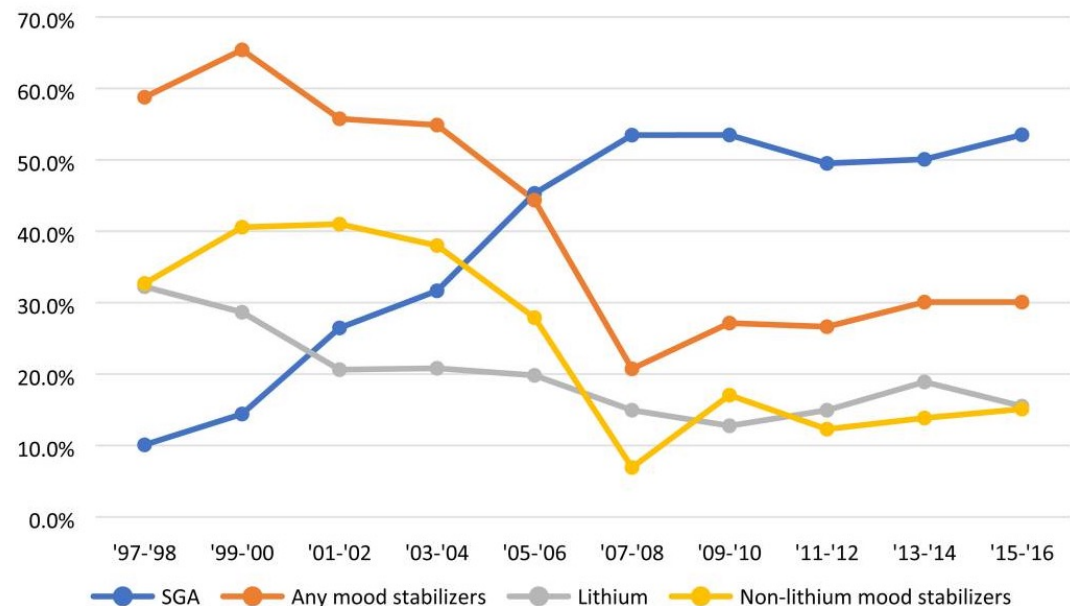
Aux USA (1997–2016 National Ambulatory Medical Care Surveys) :

- Prescription de Lithium :

- 30,4% (1997–2000) → 17,6% (2013–2016)

- Prescription d'Antipsychotiques:

- 10% (1997–2000) → >50% (2013–2016)



Comment expliquer cette baisse de prescription?

Surestimation de l'efficacité et de la tolérance des SGAs vs. lithium

Données peu étayées d'une moindre efficacité du lithium vs. SGAs sur certain phenotypes (p.ex., caractéristiques mixtes)

Facilité d'usage des SGAs Lithium = absence de marge thérapeutique

Comment expliquer cette baisse de prescription?

Surestimation de l'efficacité et de la tolérance des SGAs vs. lithium

Rapports peu étayés d'une moindre efficacité du lithium vs. SGAs sur certain phenotypes (p.ex., caractéristiques mixtes)

Facilité d'usage des SGAs Lithium = absence de marge thérapeutique

Diminution de l'expérience clinique de l'utilisation du lithium

Absence d'intérêt économique dans la promotion du lithium

Comment expliquer cette baisse de prescription?

Surestimation de l'efficacité et de la tolérance des SGAs vs. lithium

Rapports peu étayés d'une moindre efficacité du lithium vs. SGAs sur certain phenotypes (p.ex., caractéristiques mixtes)

Facilité d'usage des SGAs Lithium = absence de marge thérapeutique

Diminution de l'expérience clinique de l'utilisation du lithium

Absence d'intérêt économique dans la promotion du lithium

Craintes concernant les effets secondaires, notamment rénaux

Rein et Lithium, une histoire ancienne

Rein et Lithium, une histoire ancienne

1870

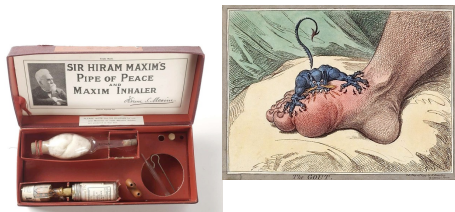
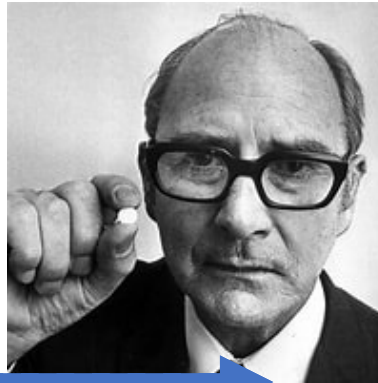


**Les propriétés... diurétiques
des sels de lithium sont utilisés
dans le traitement de la goutte**



Rein et Lithium, une histoire ancienne

1870: lithium salt used to relieve
gout



1949

Rein et Lithium, une histoire ancienne

SEPTEMBER 3, 1949.

THE MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA.

349

THE MEDICAL JOURNAL OF AUSTRALIA

VOL. II.—36TH YEAR.

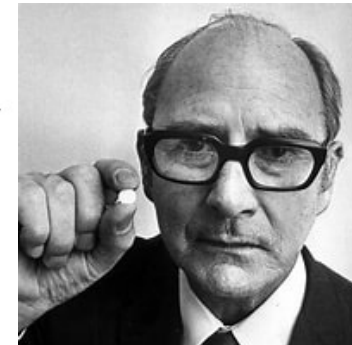
SYDNEY, SATURDAY, SEPTEMBER 3, 1949.

No. 10.

LITHIUM SALTS IN THE TREATMENT OF PSYCHOTIC EXCITEMENT.

By JOHN F. J. CADE, M.D.,
*Senior Medical Officer, Victorian Department
of Mental Hygiene.*

guinea-pigs, it appeared desirable to ascertain whether uric acid enhanced this toxicity. The great difficulty was the insolubility of uric acid in water, so the most soluble urate was chosen—the lithium salt. When an aqueous solution of 8% urea, saturated with lithium urate, was injected, the toxicity was far less than was expected. It looked as if the lithium ion might have been exerting a protective effect. To determine this, more observations



1949

Cade et al. 1949

Rein et Lithium, une histoire ancienne



1954

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1954, 17, 250.

**THE TREATMENT OF MANIC PSYCHOSES BY THE
ADMINISTRATION OF LITHIUM SALTS**

BY

M. SCHOU, N. JUEL-NIELSEN, E. STRÖMGREN, and H. VOLDBY

From Aarhus University Psychiatric Institute, Sindssygehospitalet, Risskov, Denmark

Schou and Vestergaard, Psychosomatics, 1981

Rein et Lithium, une histoire ancienne



1981

EDITORIAL

MOGENS SCHOU, M.D.
PER VESTERGAARD, M.D.

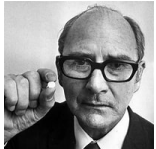
Lithium and the kidney scare

Are we buying the mental health of lithium-treated manic-depressive patients at the expense of their kidney function and survival? Should we perhaps stop using lithium? Should we avoid using it for periods longer than a few years?

A variety of techniques have been used to determine glomerular filtration rates (infusion methods, methods involving quantitative urine collection, serial determinations of serum creatinine), and there is a striking consensus among investigators that lithium treatment

Rein et Lithium, une histoire ancienne

1949



1981



2024: quoi de neuf?

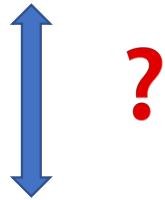
Les 3 principaux effets redoutés du lithium sur le rein

Polyurie et diabète insipide

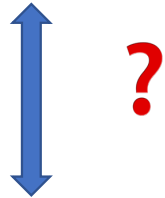
Insuffisance rénale chronique

Insuffisance rénale terminale

- Polyurie et diabète insipide



- Insuffisance rénale chronique



- Insuffisance rénale terminale

Polyurie et diabète insipide



Polyurie et diabète insipide

Polyurie:



Est très fréquente: 40 to 50% des patients.

Polyurie et diabète insipide

Polyurie:



Est très fréquente: 40 to 50% des patients.

Perturbe la concentration des urines

Polyurie et diabète insipide

Polyurie:

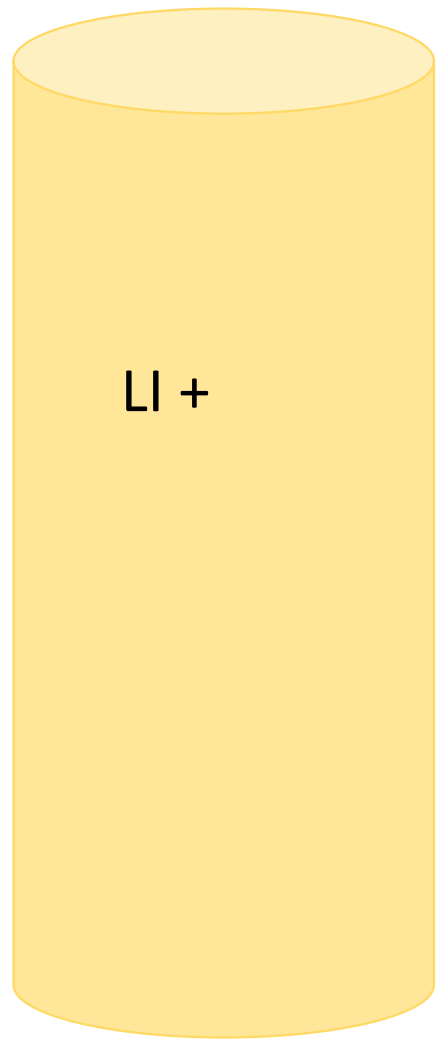


Est très fréquente: 40 to 50% des patients.

Perturbe la concentration des urines

Peut être observée précocement, dès 8 semaines de traitement

Bénigne.



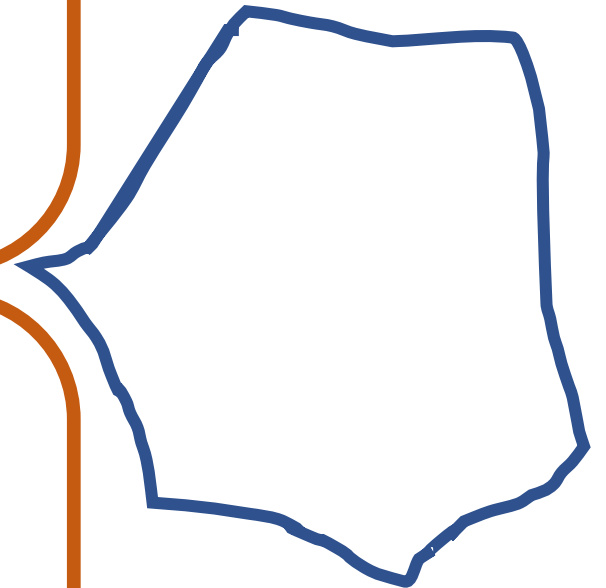
ENaC

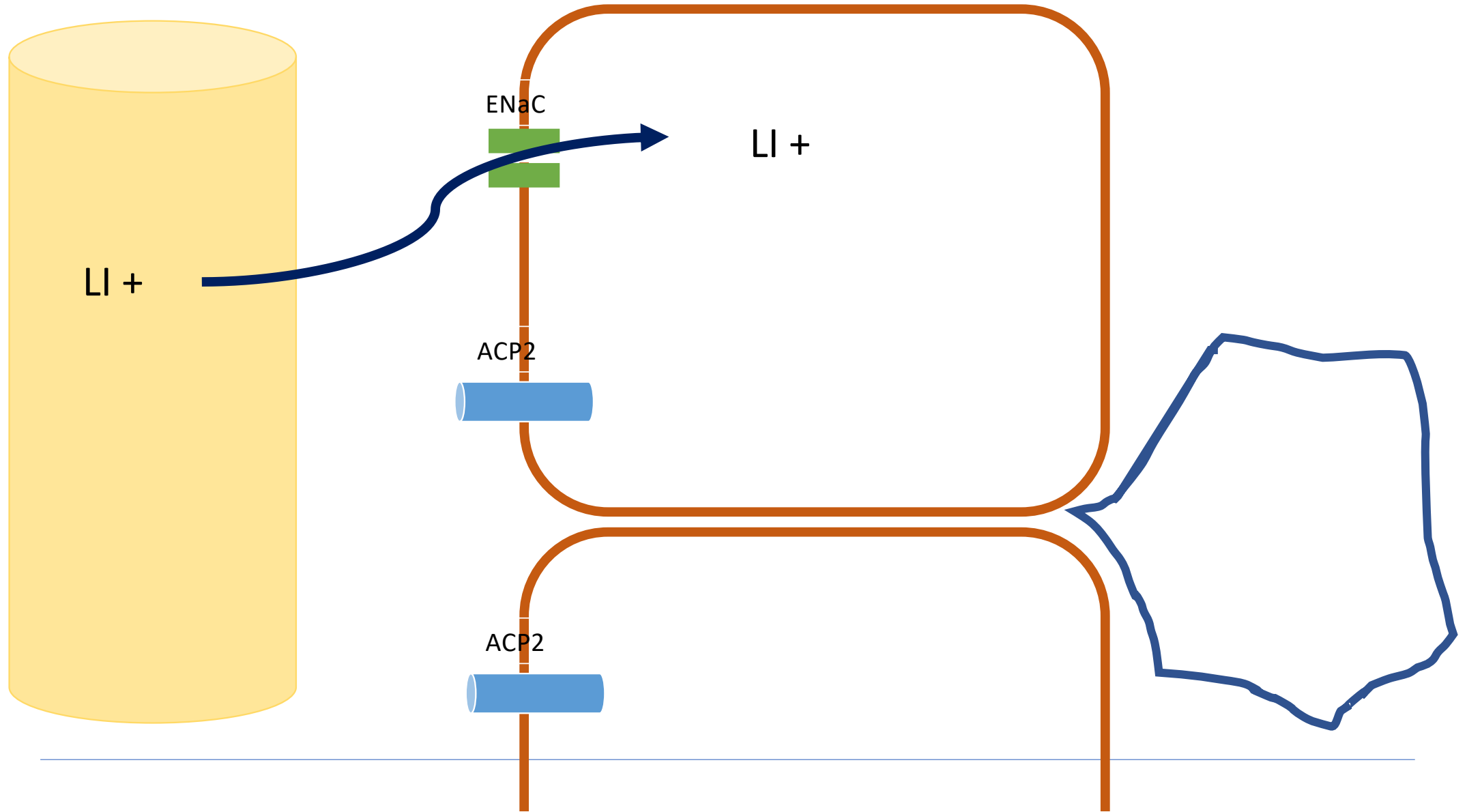


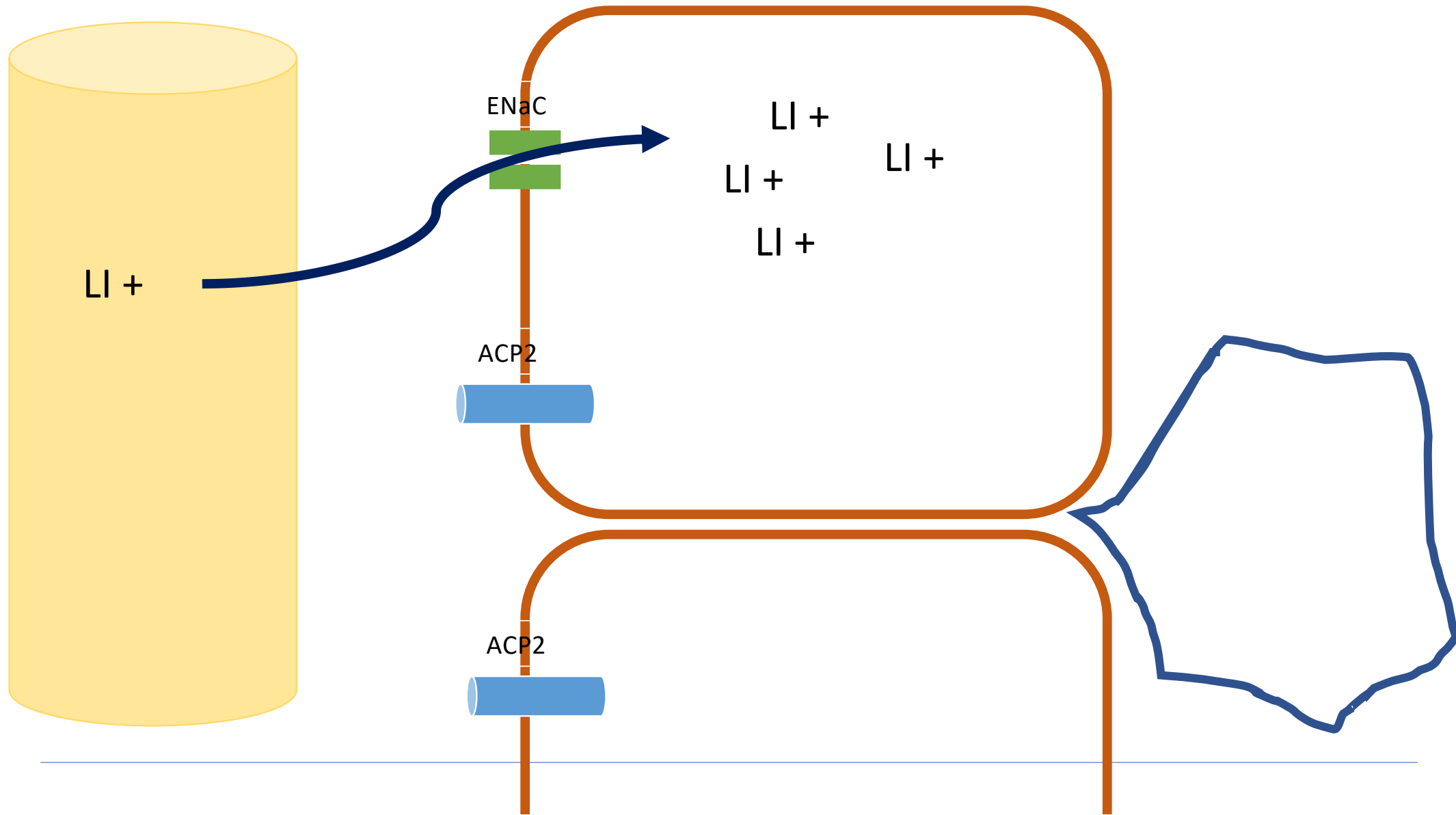
ACP2

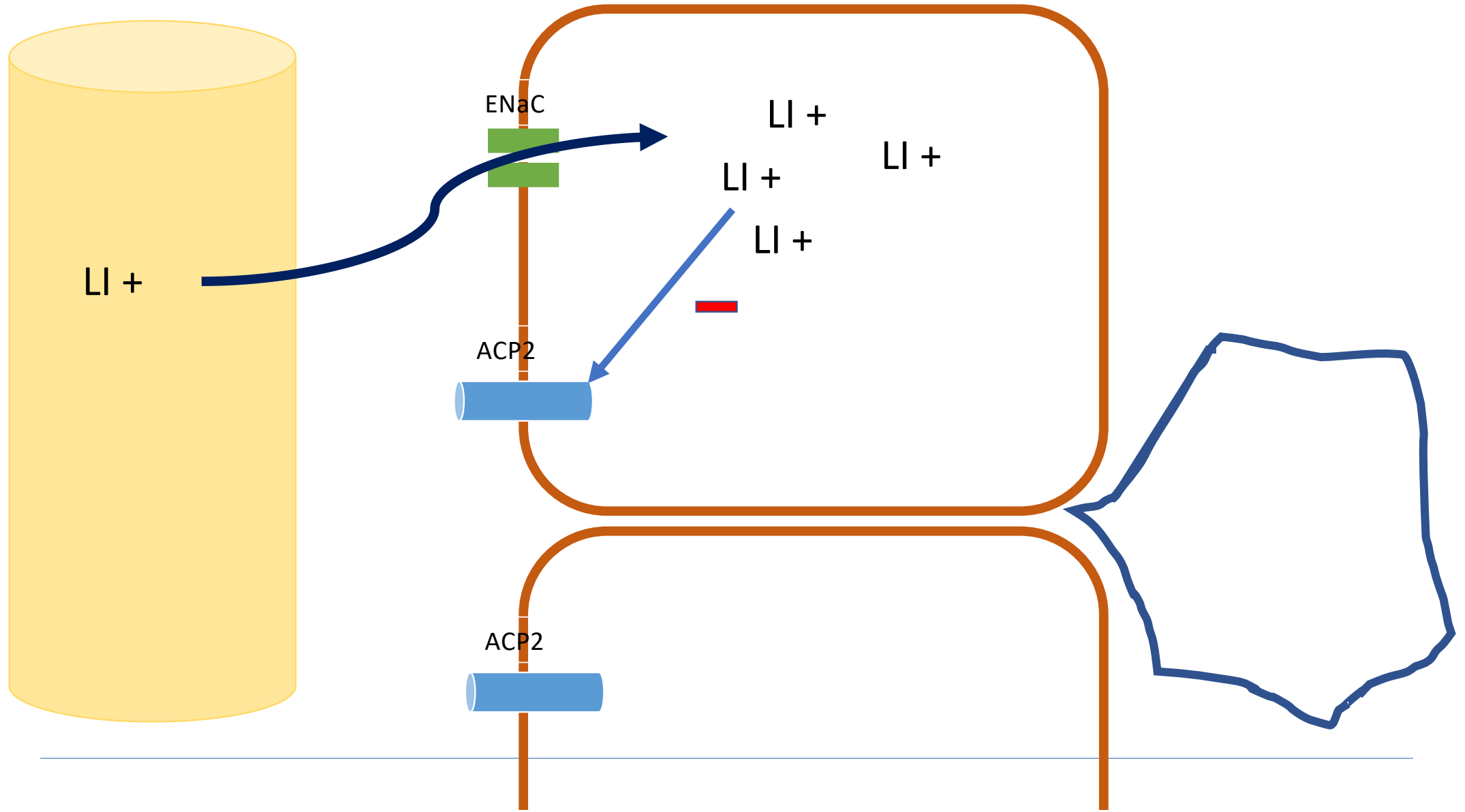


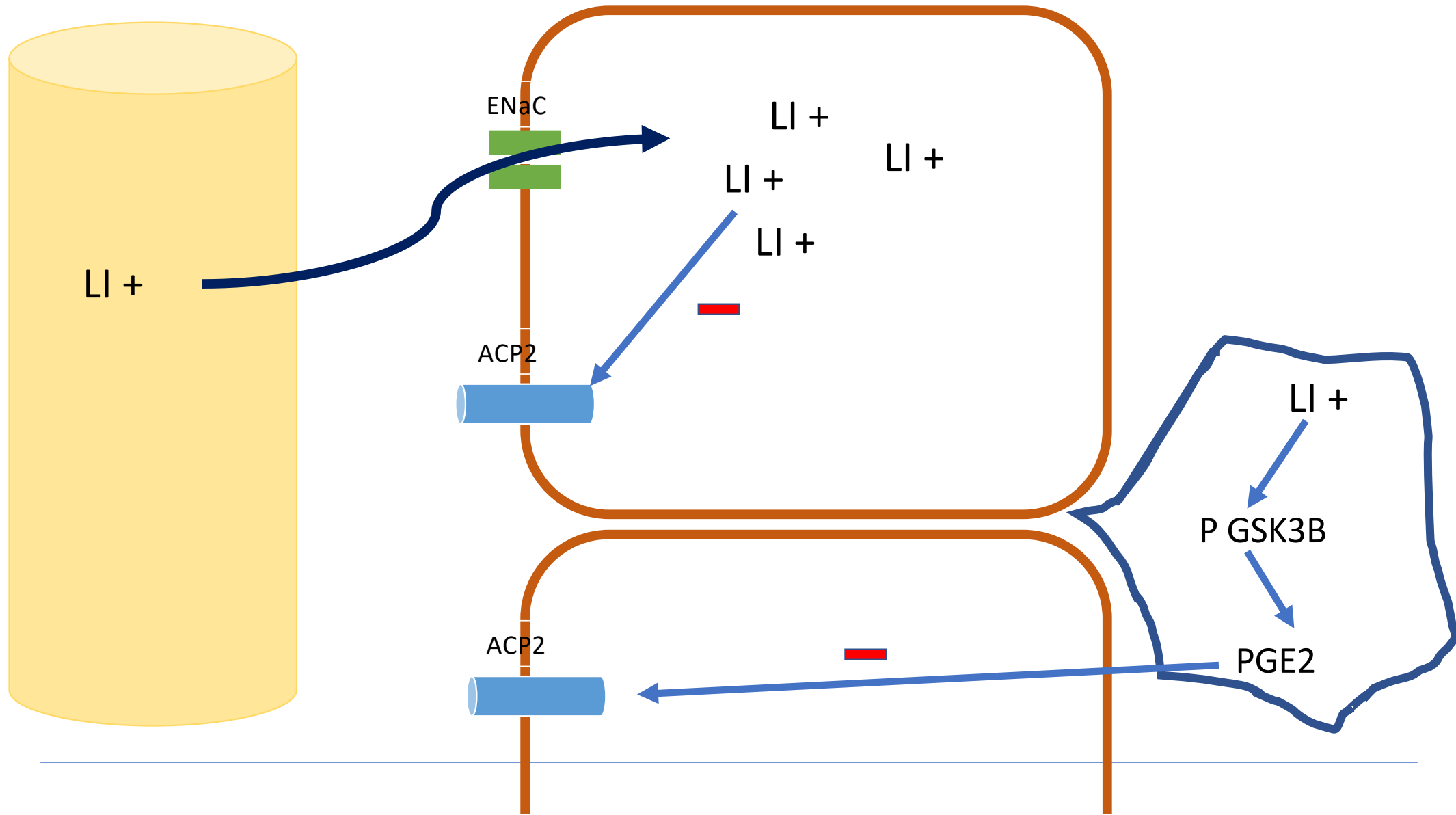
ACP2











Li +

ENaC

Li +

Li +

Li +

Li +

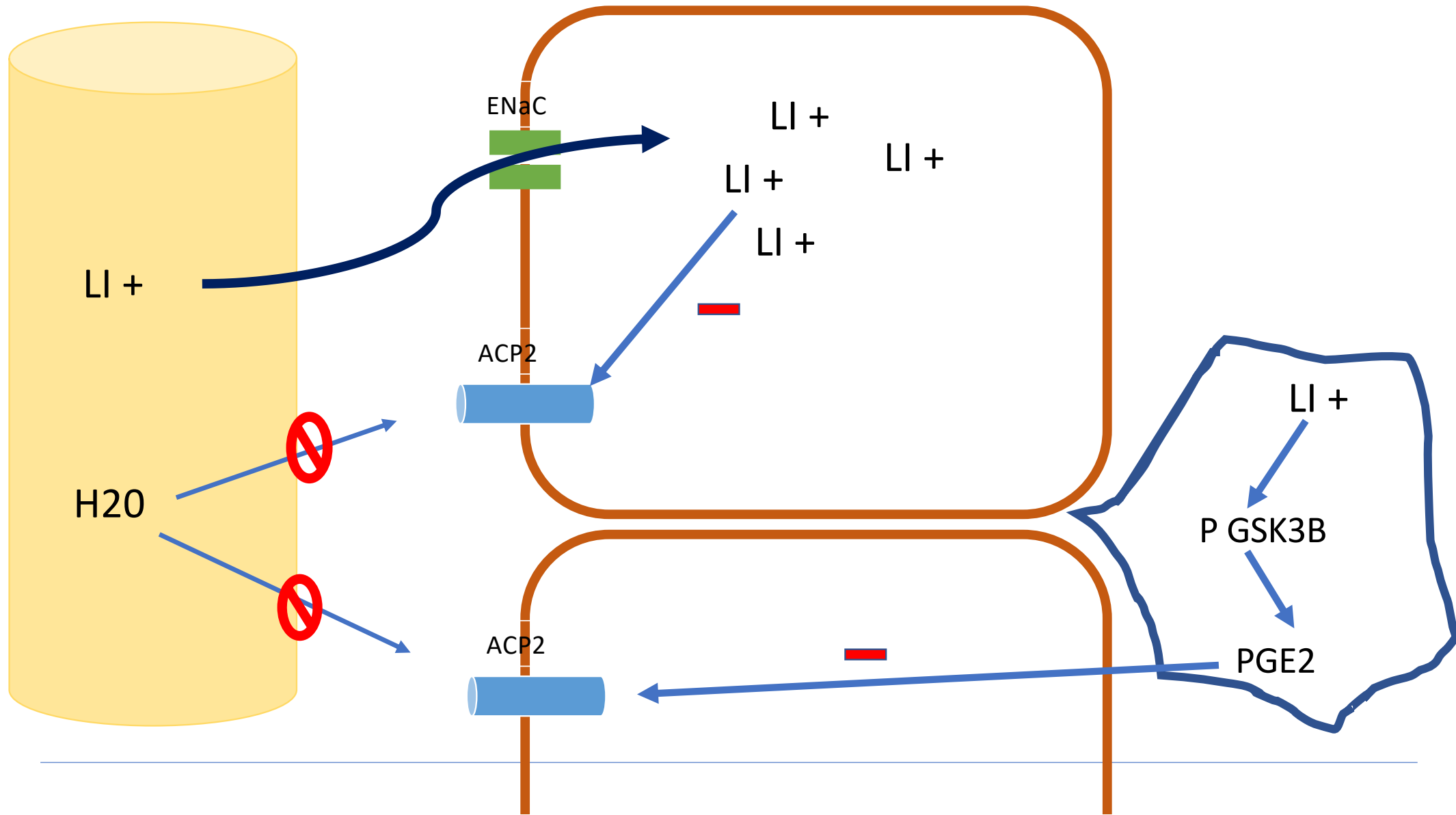
ACP2

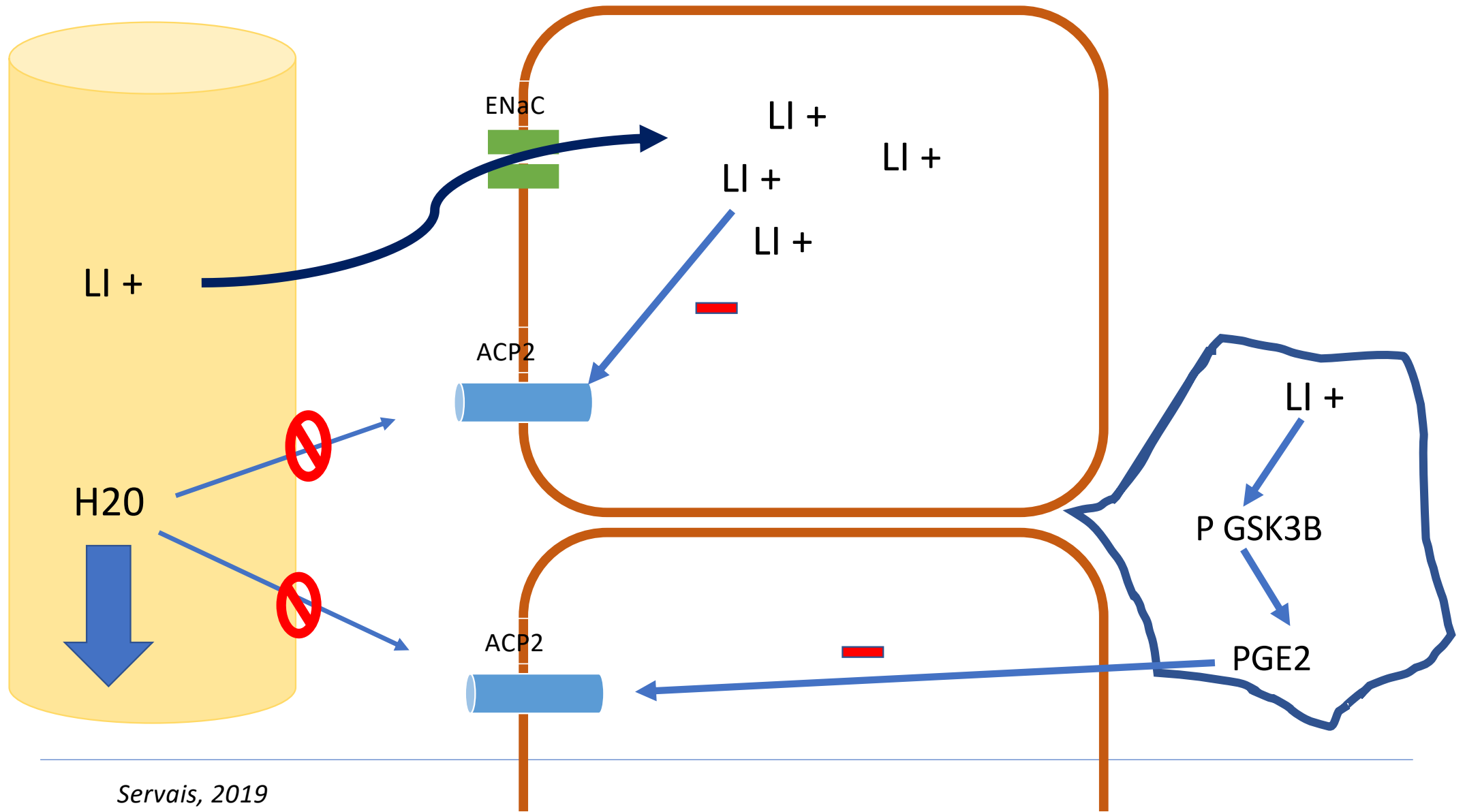
Li +

P GSK3B

ACP2

PGE2





Servais, 2019

POLYURIA AND NEPHROGENIC DIABETUS INSIPIDUS

Nephrogenic diabetes insipidus (NDI)



POLYURIA AND NEPHROGENIC DIABETUS INSIPIDUS

Nephrogenic diabetes insipidus (NDI)



Définie par une polydipsie, la production excessive d'urine, > 3000 ml/24 h, et une dilution de l'urine (osmolalité < 300 mOsm/kg)

POLYURIA AND NEPHROGENIC DIABETUS INSIPIDUS

Nephrogenic diabetes insipidus (NDI)



Définie par une polydipsie, la production excessive d'urine, > 3000 ml/24 h, et une dilution de l'urine (osmolalité < 300 mOsm/kg)

Le Lithium est la cause la plus classique du NDI

POLYURIA AND NEPHROGENIC DIABETUS INSIPIDUS

Nephrogenic diabetes insipidus (NDI)



Définie par une polydipsie, la production excessive d'urine, > 3000 ml/24 h, et une dilution de l'urine (osmolalité < 300 mOsm/kg)

Le Lithium est la cause la plus classique du NDI

La soif excessive et la polyurie sont les principaux symptômes.

La prévalence est plus faible que la polyurie, située entre 3 et 17%

L'un des facteurs de risque est la durée de prescription du lithium.

Les symptômes régressent de manière inconstante à l'arrêt du lithium.

POLYURIA AND NEPHROGENIC DIABETUS INSIPIDUS

Stratégies thérapeutiques

- Pour les patients qui présentent une gêne ressentie (i.e. sommeil perturbé du fait d'une nycturie p. ex.):

L'amiloride, diurétique épargneur de potassium qui cible le canal sodium de l'épithélium du tubule distal (ENaC) est le traitement le plus utilisé.

POLYURIA AND NEPHROGENIC DIABETUS INSIPIDUS

Stratégies thérapeutiques

- Pour les patients qui présentent une gêne ressentie (i.e. sommeil perturbé du fait d'une nycturie p. ex.):
 - L'amiloride, diurétique épargneur de potassium qui cible le canal sodium de l'épithélium du tubule distal (ENaC) est le traitement le plus utilisé.

Bénin et généralement transitoire, le diabète néphrogénique est généralement bien toléré et ne requiert pas de traitement.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

Insuffisance rénale chronique (IRC)

La **capacité de filtration glomérulaire diminue progressivement**, ce qui se reflète le mieux par la diminution du taux de filtration glomérulaire.

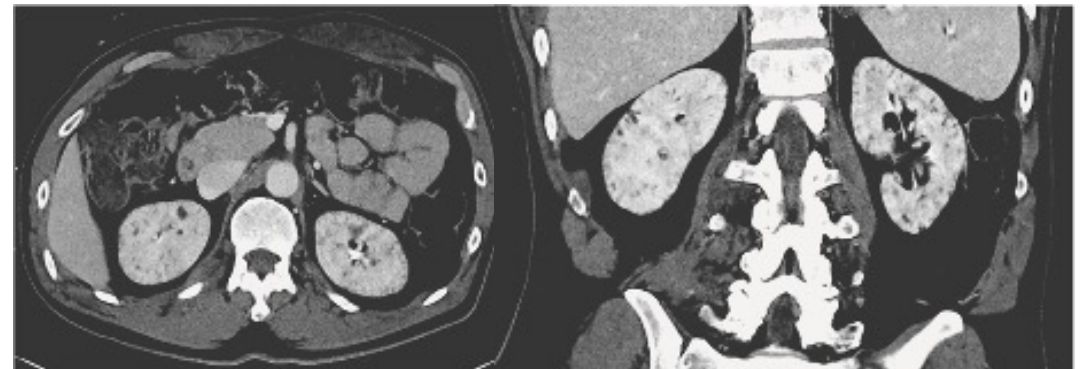
Le développement de l'IRC est lent et insidieux.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

En règle générale, absence d'hypertension, de l'hématurie ou de la protéinurie.

Des kystes corticaux et médullaires peuvent être observés.

La taille des reins est généralement préservée.



Insuffisance rénale chronique (IRC)

La physiopathologie de la toxicité rénale induite par le lithium est mal comprise.

L'accumulation dans les cellules du néphron distal et du tubule collecteur via le canal ENaC serait l'un des mécanismes clé.

Prévalence de l'insuffisance rénale chronique

Un taux de diminution du DFG estimé (eGFR) est observé, avec une moyenne d'environ 0,9 à 2 ml/min/1,73m² par an de traitement au lithium.

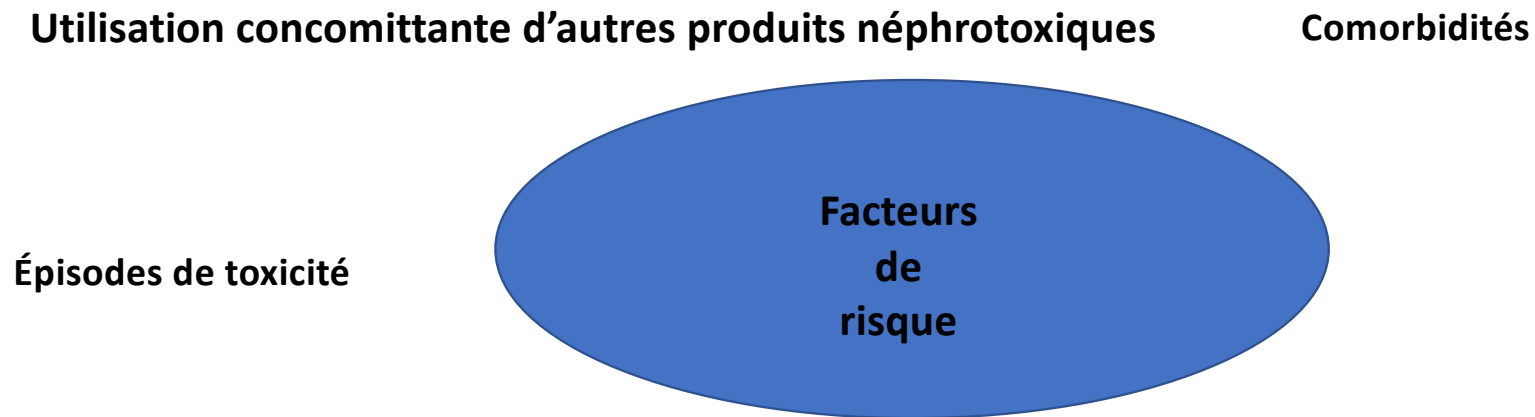
Après 19 ans de thérapie, 12 % des patients auront une IRC.

5 % ont montré un eGFR de 30 ml/min ou moins.

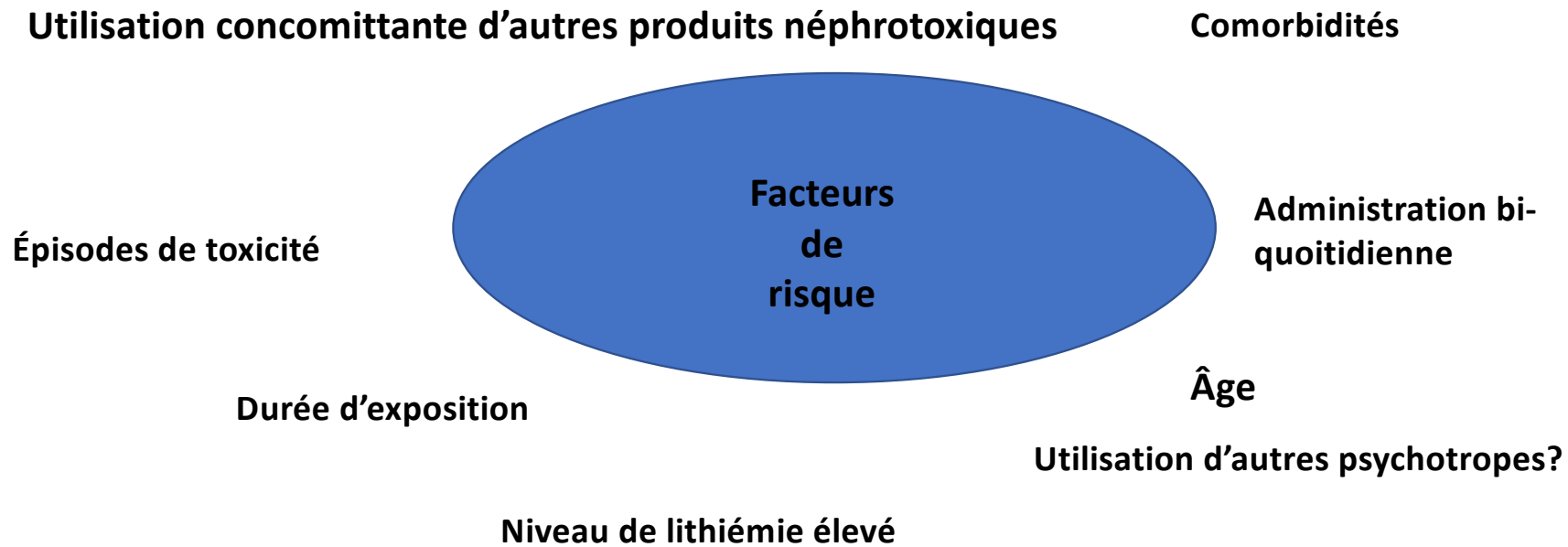
La progression vers une insuffisance rénale terminale (IRT) est difficile à estimer

0,5 à 0,7 % évolueraient vers une IRT

Les facteurs de risques d'IRC



Les facteurs de risques d'IRC



Stratégies préventives

Surveillance régulière de la fonction rénale, évaluée par le DFG estimé (eGFR), sur une base trimestrielle à annuelle pour la majorité des patients.

Augmenter la fréquence de la surveillance chez les patients présentant une diminution du DFG.

Idéalement, maintenir les niveaux de lithium entre 0,6 et 0,8 mEq/L sur une période de 12 heures.

Stratégies préventives

Surveillance régulière de la fonction rénale, évaluée par le DFG estimé (eGFR), sur une base trimestrielle à annuelle pour la majorité des patients.

Augmenter la fréquence de la surveillance chez les patients présentant une diminution du DFG.

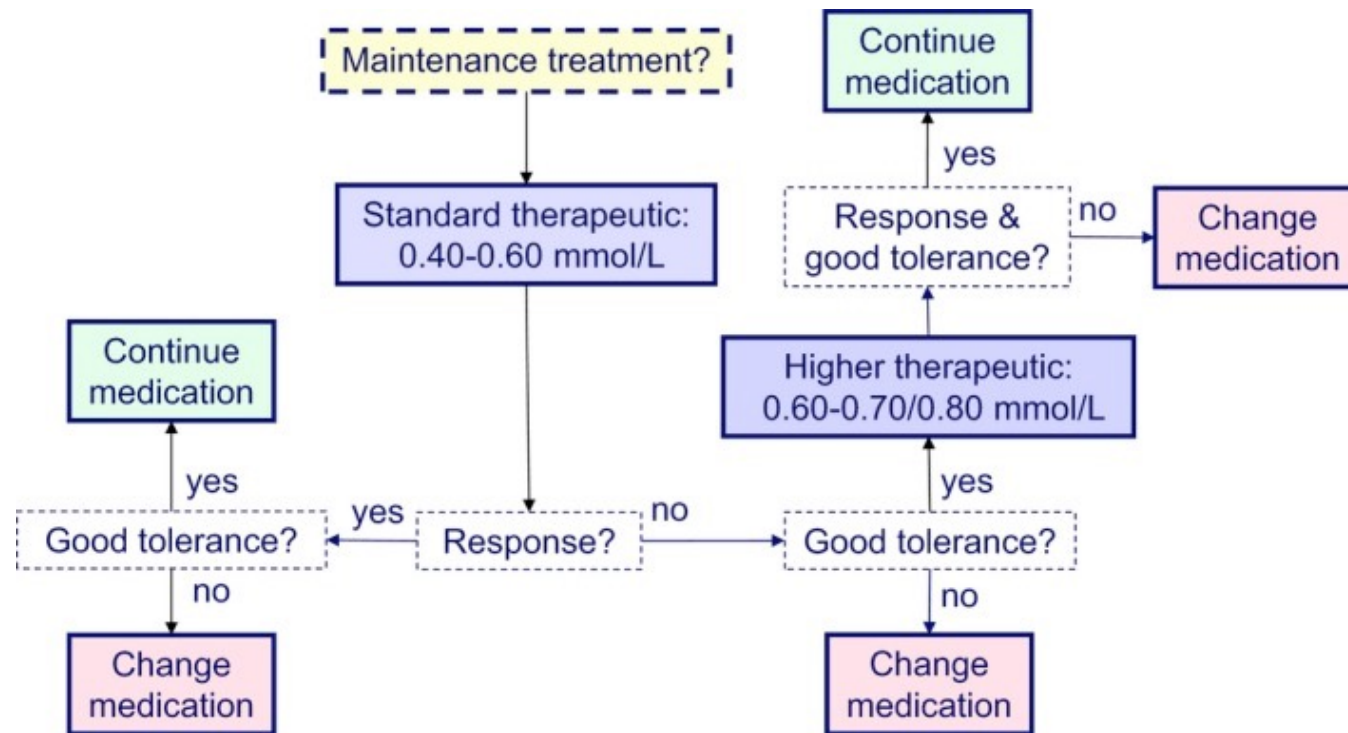
Idéalement, maintenir les niveaux de lithium entre 0,6 et 0,8 mEq/L sur une période de 12 heures."

Transition vers un régime de dosage du lithium une fois par jour (applicable aux individus dans les cinq premières années de traitement au lithium).

Réduire les occurrences d'épisodes de toxicité au lithium (par exemple, grâce à une éducation continue des patients et des soignants concernant les facteurs de risque d'intoxication et les mesures préventives). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'hydrochlorothiazide et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) doivent être évités

Prise en charge vigoureuse des comorbidités

What for elderly patient?



Quand arrêter le lithium?

Quand arrêter le lithium?

Après 40 ml/min, l'arrêt du traitement n'influencera pas la diminution de la fonction rénale.
La question doit donc être posée en amont.

Quand arrêter le lithium?

Après 40 ml/min, l'arrêt du traitement n'influencera pas la diminution de la fonction rénale.
La question doit donc être posée en amont

Published in final edited form as:

J Clin Psychopharmacol. 2023 ; 43(1): 6–11. doi:10.1097/JCP.0000000000001632.

Real-World Clinical Practice Among Patients With Bipolar Disorder And Chronic Kidney Disease On Long-Term Lithium Therapy

Rakesh Kumar, M.D.^{1,*}, Boney Joseph, M.B.B.S^{1,2,*}, Vanessa M. Pazdernik, M.S.³, Jennifer Geske, M.S.³, Nicolas A. Nunez, M.D.¹, Mehak Pahwa, M.D.¹, Kianoush B. Kashani, M.D., M.S.⁴, Marin Veldic, M.D.¹, Hannah K. Betcher, M.D.¹, Katherine M. Moore, M.D.¹, Paul E Croarkin, D.O., M.S.¹, Aysegul Ozerdem, M.D., Ph.D.¹, Alfredo B. Cuellar-Barboza, M.D.⁵, Susan L. McElroy, M.D.⁶, Joanna M. Biernacka, Ph.D.^{1,3}, Mark A. Frye, M.D.¹, Balwinder Singh, M.D., M.S.^{1,*}

Cohorte historique de patients adultes (≥ 18 ans) bipolaires ayant développé une IRC pendant un traitement au lithium de longue durée (TLLD) pendant ≥ 1 an.

Conséquences de l'arrêt du lithium après le diagnostic d'IRC :

- augmentation significative de la probabilité d'un épisode thymique.
- Le délai avant le premier épisode thymique à partir du diagnostic d'IRC (stade 3) était significativement plus court chez ceux qui arrêtaient le traitement par rapport à ceux qui continuaient

Quand arrêter le lithium?

Après 40 ml/min, l'arrêt du traitement n'influencera pas la diminution de la fonction rénale.
La question doit donc être posée en amont.

Published in final edited form as:

J Clin Psychopharmacol. 2023 ; 43(1): 6–11. doi:10.1097/JCP.0000000000001632.

Real-World Clinical Practice Among Patients With Bipolar Disorder And Chronic Kidney Disease On Long-Term Lithium Therapy

Rakesh Kumar, M.D.^{1,*}, Boney Joseph, M.B.B.S^{1,2,*}, Vanessa M. Pazdernik, M.S.³, Jennifer Geske, M.S.³, Nicolas A. Nunez, M.D.¹, Mehak Pahwa, M.D.¹, Kianoush B. Kashani, M.D., M.S.⁴, Marin Veldic, M.D.¹, Hannah K. Betcher, M.D.¹, Katherine M. Moore, M.D.¹, Paul E Croarkin, D.O., M.S.¹, Aysegul Ozerdem, M.D., Ph.D.¹, Alfredo B. Cuellar-Barboza, M.D.⁵, Susan L. McElroy, M.D.⁶, Joanna M. Biernacka, Ph.D.^{1,3}, Mark A. Frye, M.D.¹, Balwinder Singh, M.D., M.S.^{1,*}

Étude de cohorte historique de patients adultes (≥ 18 ans) atteints de trouble bipolaire ayant développé une IRC pendant un traitement au lithium de longue durée (TLLD) pendant ≥ 1 an.

L'arrêt du lithium après le diagnostic d'IRC a conduit à une augmentation significative de la probabilité d'un épisode thymique.

Le délai avant le premier épisode thymique à partir du diagnostic d'IRC (stade 3) était significativement plus court chez ceux qui arrêtaient le traitement par rapport à ceux qui continuaient

La décision doit être prise à la lumière du bénéfice et des risques

Aiff et al. 2019; Kumar et al. 2023

Quand arrêter le lithium?

La décision ne doit pas reposer uniquement sur le DFG

Elle doit prendre en compte :

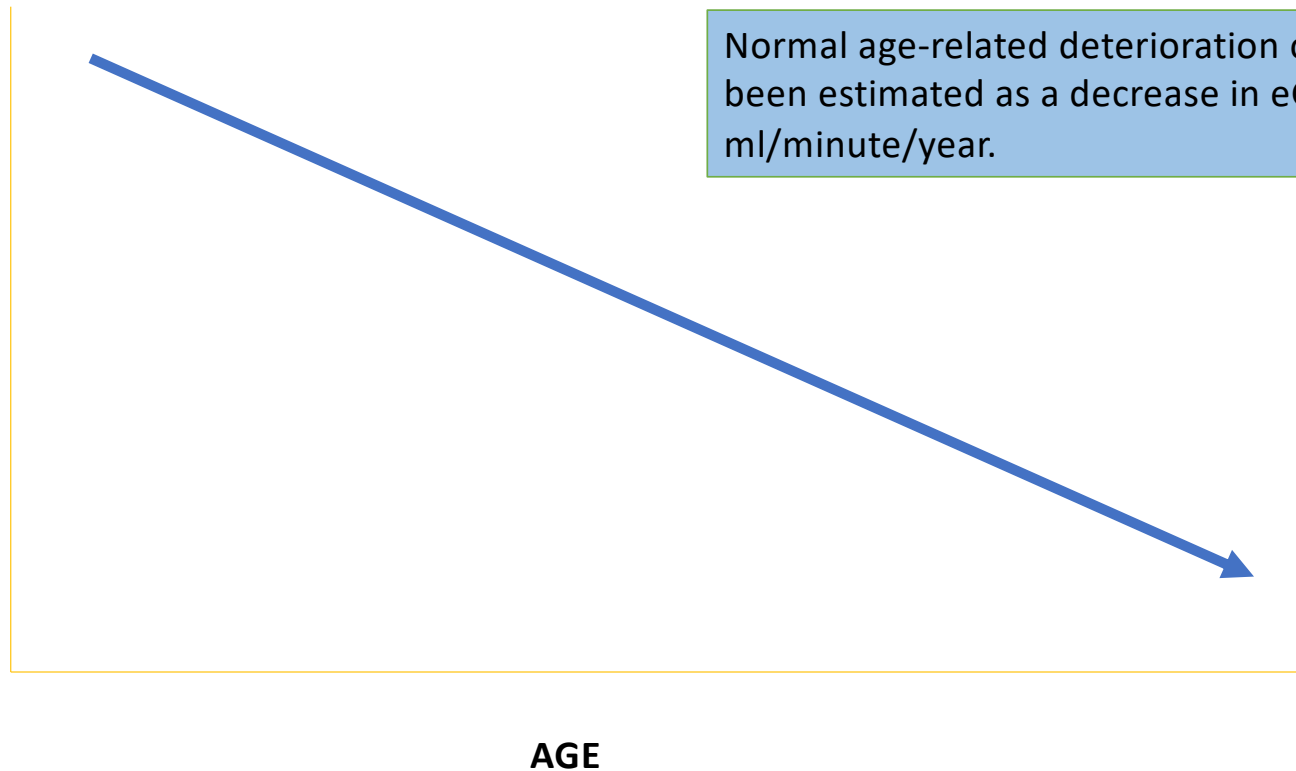
- les antécédent psychiatriques et les thérapeutiques efficaces dans le passé
- les antécédents de TS ou d'instabilité dans les périodes sans lithium
- la préférence du patient
- la capacité du patient à gérer un suivi et un monitoring plus régulier
- la viabilité des alternatives

Le lithium, accusé à tort?

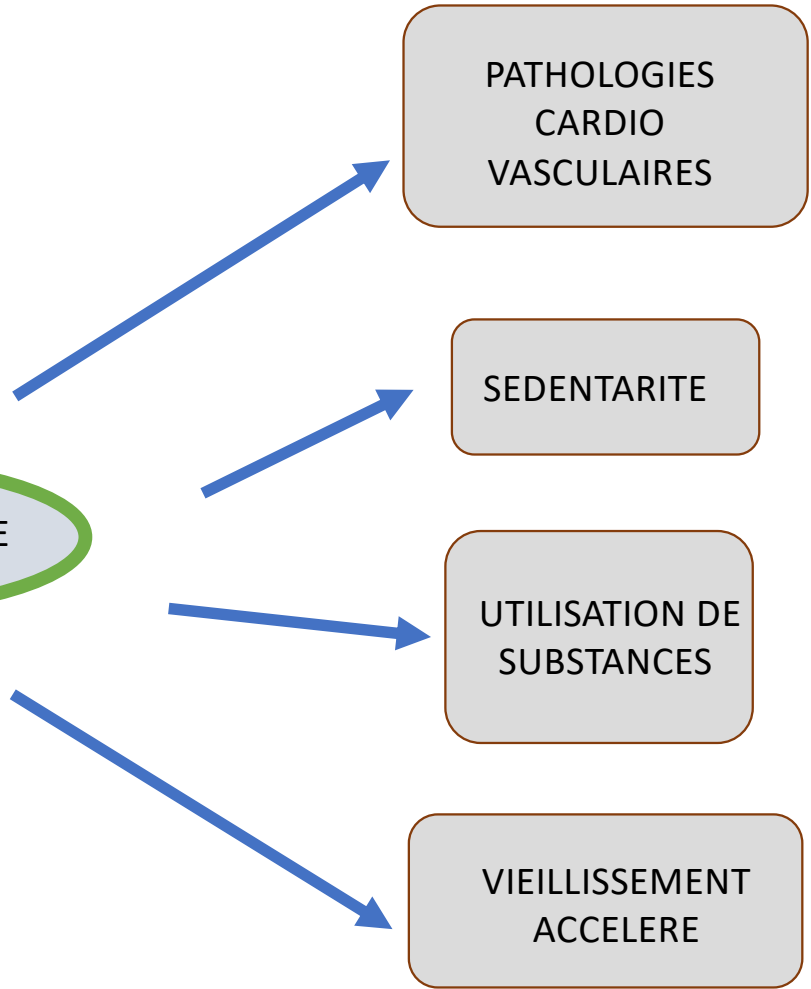
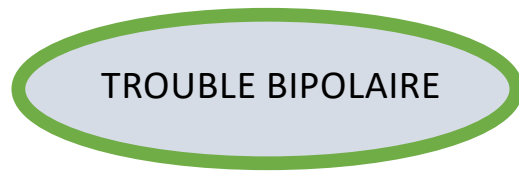
Pawar and Gata, 2018, Kessing et al. 2015

Le lithium, accusé à tort?

eGFR



LITHIUM



CKD

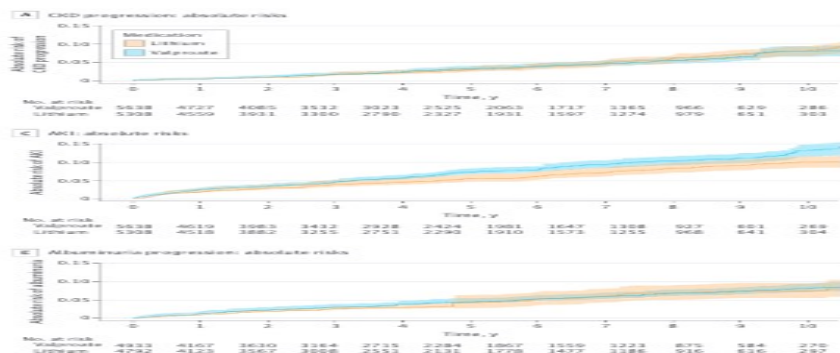
Lithium et autres psychotropes: un risque équivalent?

JAMA Network | Open™

Original Investigation | Psychiatry

Absolute and Relative Risks of Kidney Outcomes Associated With Lithium vs Valproate Use in Sweden

Alessandro Bosi, MSc; Catherine M. Clase, MB, BChir, MSc; Laura Ceriani, MSc; Arvid Sjölander, MSc, PhD; Edouard L. Fu, MSc, PhD; Björn Runesson, MD, PhD; Zheng Chang, MSc, PhD; Mikael Landén, MD, PhD; Rino Bellocco, MSc, PhD; Carl-Gustaf Elinder, MD, PhD; Juan Jesus Carrero, MPharm, PhD



N= 10 946

Cohort study

Patients initiated therapy with lithium or valproate

No difference in absolute 10-year CKD risks

8.4% (lithium) versus 8.2% in the valproate group

Les facteurs de confusion doivent être prise en compte

Bosi et al. 2023

TAKE HOME MESSAGE

Long term lithium therapy confers a risk of renal dysfunction.

L'insuffisance rénale terminale directement imputable est très rares(<1%)

Le monitoring approprié de la fonction rénale est nécessaire avant et pendant le traitement

Les données sur l'impact renal ne justifie pas la baisse de prescription constatée

Le lithium, un vieux remède plein d'avenir

MERCI

- keeping lithium levels in the moderate range, avoiding lithium intoxication (risk of kidney damage) and aggressively managing comorbid medical disorders, smoking cessation and avoiding potentially kidney damaging drugs likely to also affect renal function may decrease this risk.
- COMPARABLE RISK IF LITHIUM IS LOW
- REJ et AL. 2020
- Method: We conducted a population-based cohort study using linked health care databases (Ontario, Canada). The cohort consisted of older adults (mean age 71 years) accrued 2007-2015; 3,113 lithium users were propensity-score matched 1:1 to 3,113 valproate users. Users with higher (> 0.7 mmol/L) or lower concentration of serum lithium were further examined. The primary outcome was $\geq 30\%$ loss in estimated glomerular filtration rate from baseline.
- Results: Matched lithium users and valproate users demonstrated similar indicators of baseline health over a median (maximum) follow-up of 3.1 (8.3) years. Lithium was associated with increased risk of renal function loss compared to valproate (674/3,113 [21.7%] vs 584/3,113 [18.8%]; 6.5 vs 5.7 events per 100 person years; hazard ratio = 1.14 [95% CI = 1.02-1.27]). When baseline serum lithium concentrations were > 0.7 mmol/L, the risk of renal decline compared to valproate use was 1.26 (95% CI = 1.06-1.49); when baseline lithium concentrations were ≤ 0.7 mmol/L, the risk was 1.06 (95% CI = 0.92-1.22).
- Conclusion: In older adults, lithium use is associated with a statistically significant increased risk of renal decline compared to valproate use, although the decline is less than previously reported. Further studies should confirm whether this effect is primarily in patients with higher serum lithium concentrations.
- Controversi about the role of lithium versus other factors
- Boccetta a une cohorte qui montre un effet spé du lithium
- Kessing and colleagues⁴ also reported that use of lithium was not associated with an increased rate of end-stage chronic kidney disease, whereas use of anticonvulsants was.
- Kessing and colleagues' work supports the view that bipolar disorder is associated with an increased rate of chronic kidney disease independent of drug treatment, with no difference between maintenance treatment with lithium or anticonvulsants.
- Kessing 2015 : a Danish nationwide population-based study of 2 cohorts.
- studies of larger datasets and would be interested in future co-operations to look into the role of dosing regimens and prescribed preparations (other than slow-release lithium carbonate as in our study) on a patient level, and prescribing and monitoring systems on a population level, not least to optimise treatment for patients with baseline eGFR below 60 mL/min per 1.73 m² and elderly patients.
- Maintenance treatment with lithium or anticonvulsants as practiced in modern care is associated with an increased rate of CKD. However, use of lithium is not associated with an increased rate of end-stage CKD. The associations between use of medication and CKD may at least partly be attributed to bias.

Délivrance en une prise sur 24h

Maintien des lithiémies sous le seuil de 1 mmol/l