

# Effets rénaux aigus et chroniques du lithium

## Acute and chronic effects of lithium on the kidney

J-F. Augusto · J-F. Subra

Reçu le 7 juin 2011 ; accepté le 15 juin 2011  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** Le lithium est très largement utilisé dans les troubles bipolaires. Malgré de nombreux effets secondaires en particulier rénaux et une toxicité aiguë importante, son efficacité et l'absence d'alternative le rendent pour l'instant irremplaçable. La toxicité chronique comporte principalement le développement d'un diabète insipide néphrogénique (DIN) et d'une insuffisance rénale chronique par atteinte tubulo-interstitielle, tous deux peu ou pas réversibles à l'arrêt du traitement. Outre l'insuffisance rénale, toutes les situations d'hypovolémie vont favoriser les surdosages aigus en lithium du fait d'un mécanisme de réabsorption tubulaire proximale couplé avec le sodium. Les mécanismes de ces différentes atteintes sont maintenant mieux connus. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

**Mots clés** Lithium · Rein · Diabète insipide néphrogénique · Insuffisance rénale chronique

**Abstract** Lithium is commonly used in the treatment of bipolar disorders. Acute and chronic lithium toxicity remains a serious drawback; however, lithium efficacy and the absence of other therapeutic alternatives make this drug irreplaceable. Chronic renal failure due to tubulo-interstitial toxicity is poorly reversible. Nephrogenic diabetes insipidus is also a consequence of chronic lithium treatment that may persist despite drug discontinuation. Renal dysfunction favors acute lithium poisoning. Extracellular volume depletion stimulates lithium tubular reabsorption, and consequently results in lithium accumulation. Recent data led to a better understanding of the renal consequences of lithium treatment. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

**Keywords** Lithium · Kidney · NDI · Chronic renal disease

---

J-F. Augusto · J-F. Subra (✉)  
Service de néphrologie–dialyse–transplantation, CHU d'Angers,  
F-49933 Angers, France  
e-mail : jfsubra@chu-angers.fr

## Introduction

Les effets « rénaux » des sels de lithium sont connus depuis le XIX<sup>e</sup> siècle : ils ont d'abord été utilisés pour tenter de dissoudre les lithiases uriques [1]. La polyurie qui accompagne l'administration de lithium a d'ailleurs été décrite à la même époque ainsi que l'efficacité thérapeutique dans la prise en charge de certains troubles de l'humeur.

Les sels de lithium (carbonate, citrate, gluconate) sont très largement prescrits comme régulateurs de l'humeur dans le traitement des troubles bipolaires depuis les travaux parus en 1949 du psychiatre australien Cade [2]. Ils avaient auparavant été utilisés comme substituts du chlorure de sodium au cours de l'insuffisance cardiaque puis interdits la même année 1949 par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en raison de la survenue d'intoxications aiguës. L'efficacité sur les troubles de l'humeur explique leur large prescription, et des travaux récents font penser que leur utilisation pourrait être élargie à d'autres pathologies, comme la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie d'Alzheimer [3].

Les mécanismes biologiques à l'origine des effets comportementaux produits par certains psychotropes comme le lithium sont encore mal connus. Toutefois, une meilleure connaissance de la voie de signalisation protéine-kinase Akt/glycogène-synthase-kinase 3 (Akt/GSK-3), modulée par certains médicaments, a permis de mieux comprendre certains effets psychiatriques [4,5] mais aussi rénaux [6] des sels de lithium.

## Pharmacocinétique du lithium

La connaissance de la pharmacocinétique du lithium permet de mieux appréhender la symptomatologie présentée par les patients en cas d'imprégnation chronique ou d'intoxication aiguë. Elle permet aussi de définir des indications thérapeutiques.

Le lithium est un cation monovalent de faible poids moléculaire, 6,94 Da, n° 3 dans la classification de Mendeleïev.

Sa biodisponibilité est proche de 100 %, son volume de distribution évalué entre 0,8 et 1,2 l/kg. Après ingestion, il apparaît dans le sang en 15 à 30 minutes et atteint son pic de concentration sérique en une à quatre heures. Il n'est pas lié aux protéines plasmatiques et ne subit aucun métabolisme. Il est retrouvé dans le liquide céphalorachidien (LCR) à la deuxième heure, avec une concentration intrathécale à 24 heures aux environs de 30 à 60 % de celle du sérum. Il passe la barrière placentaire et est retrouvé dans le lait maternel (ratio 0,4).

L'ion  $\text{Li}^+$  diffuse passivement en quelques heures dans tous les tissus ; sa pénétration est plus lente dans le cerveau (deux jours). L'affinité du lithium pour les différents tissus varie dans l'ordre décroissant suivant : rein, cœur, muscle, foie puis cerveau. L'équilibre entre sérum et tissus est dynamique, et chez certains patients, la lithémie n'est pas un bon reflet de la concentration intracellulaire, un dosage intraréthrocytaire pouvant alors être proposé ; mais ce dernier ne semble toutefois pas être d'un apport important en clinique [7]. La prise orale d'une dose de 300 ou de 600 mg de lithium permet d'obtenir des concentrations plasmatiques de 0,2 à 0,4 mmol/l et de 0,3 à 0,6 mmol/l, respectivement. Par ailleurs, la biodisponibilité du lithium ne serait pas modifiée par la prise d'un antiacide (hydroxyde d'aluminium et de magnésium) [8].

L'élimination du lithium est quasi exclusivement rénale : le lithium est librement filtré au niveau glomérulaire puis réabsorbé à 80 % au niveau du tube proximal, en parallèle avec le sodium [9]. Une faible fraction est réabsorbée au niveau du tube distal au travers du canal sodium ENaC (*epithelial sodium channel*) [6]. À fonction rénale normale, la demi-vie sérique varie beaucoup d'un individu à l'autre, de 12–24 heures, le plateau de concentration étant atteint en cinq jours. La lithémie est directement influencée par le débit de filtration glomérulaire. L'index thérapeutique étroit [0,6–0,12 mmol/l] explique la fréquence des surdosages. Le dosage plasmatique est largement disponible au moins dans les pays occidentaux, mais il faut être attentif à ne pas réaliser de prélèvement sur héparinate de lithium.

## Contexte des atteintes rénales du lithium

En pratique clinique, trois situations potentiellement responsables d'une symptomatologie rénale et pouvant même mener à une épuration extrarénale sont à prendre en compte :

- les intoxications aiguës en dehors de toute prise chronique, situation peu fréquente ;
- les intoxications aiguës survenant sur une prise chronique, qui sont responsables des tableaux cliniques les plus préoccupants ;
- les intoxications par surdosage chronique.

Chez une personne recevant un traitement, vont favoriser un surdosage en lithium :

- une diminution du débit de filtration glomérulaire :
  - liée à une insuffisance rénale chronique. Une mesure de la créatininémie, une évaluation du débit de filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft avant 65 ans ou MDRD (*modification of the diet in renal disease*) après cet âge sont nécessaires à l'initiation et au cours de la surveillance du traitement ;
  - liée à une insuffisance rénale aiguë (IRA) quelle qu'en soit la cause ;
- une augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium suite à :
  - une déshydratation extracellulaire (diarrhée, vomissement, polyurie...);
  - une hypovolémie efficace secondaire à une insuffisance cardiaque, une cirrhose hépatique, un syndrome néphrotique, un régime hyposodé, la prise de diurétiques, une fièvre... [10] ;
- une association médicamenteuse par effet propre et/ou hémodynamique :
  - tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sauf les salicylés ;
  - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) et probablement les anti-rénine ;
  - tous les diurétiques.

## Insuffisance rénale aiguë (IRA)

En prise chronique et aiguë, les sels de lithium peuvent être responsables d'une déshydratation globale liée à une augmentation modérée de la natriurèse associée à une perte hydrique par perte de la capacité de concentration des urines. En clinique humaine, ce phénomène est très rarement responsable à lui seul d'une IRA. L'IRA survient plus volontiers en cas d'association avec d'autres formes d'agression rénale : autre cause associée de déshydratation extracellulaire (diurétiques notamment), rhabdomyolyse [11], syndrome malin des neuroleptiques en cas de polyintoxication [12] et alors associés à une hyperosmolarité sévère. Par ailleurs, de rares cas de glomérulopathies avec IRA ont été rapportés [13].

## Toxicité chronique du lithium

### Diabète insipide néphrogénique (DIN)

Il s'agit de la complication rénale la plus connue de la prise de sels de lithium [14]. Botton et al. en 1987, sur une compilation

de la littérature portant sur 1 172 patients traités, retrouvent un défaut de concentration des urines et une polyurie dans respectivement 54 et 19 % des cas [15]. La physiopathologie de ce trouble est actuellement connue et décrite sur la Figure 1. Elle se traduit par une hypernatrémie qui peut être sévère en cas d'apport hydrique insuffisant. Le trouble survient après plusieurs semaines de prise [16]. Il faut noter que l'effet du  $\text{Li}^+$  sur la cellule tubulaire principale rénale se fait au moins partiellement via l'inhibition de la voie d'activation intracellulaire Akt/GSK-3 $\beta$ . À noter qu'au niveau du système nerveux central [5], le  $\text{Li}^+$  et d'autres médicaments psychotropes sont actifs sur les troubles du comportement par inhibition de cette même voie Akt/GSK-3 $\beta$ .

Devant le développement d'un DIN, il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, les traitements de substitution sont parfois peu efficaces et les indications d'arrêt doivent être modulées en fonction de l'intensité du DIN et de la gravité des troubles de l'humeur. L'arrêt du traitement ne permet pas toujours de voir régresser le DIN ou parfois après plusieurs mois. La prise d'amiloride (5–20 mg/j) qui est un bloqueur des ENaC [17–19] est proposée : elle restaure, chez le rat dans les modèles expérimentaux et chez l'homme traité par  $\text{Li}^+$  [20,21], la capacité de concentration des urines. Les effets correcteurs de la polyurie des thiazidiques et des AINS semblent néanmoins inférieurs à celui de l'amiloride dans le cadre de la prise de lithium.

### Insuffisance rénale chronique

L'existence d'une néphropathie chronique au lithium n'est actuellement plus contestée [22]. On sait que dans la population générale, un patient sur 1 000 environ reçoit du lithium. Dans une étude épidémiologique réalisée en Suède et portant sur 2,7 millions de personnes résidant dans deux régions, soit environ 30 % de la population totale, il a été montré que 3 369 personnes étaient traitées par lithium, dont 1 313 depuis plus de 15 ans [23]. L'analyse des résultats montrait que 41 patients (1,22 %) présentaient une insuffisance rénale chronique définie par une créatininémie supérieure à 150  $\mu\text{mol/l}$  et que 18 étaient au stade terminal de l'insuffisance rénale (0,08 %). Étaient exclus du registre les patients porteurs d'autres pathologies uronéphrologiques classiquement responsables du développement d'une insuffisance rénale chronique. Une étude précédente réalisée en France montrait qu'à l'arrêt du traitement par lithium, une amélioration de la fonction rénale était observée pour un débit de filtration glomérulaire supérieur à 40 ml/min [22].

Le traitement par lithium induit par lui-même une atteinte tissulaire rénale, avec sur le plan macroscopique, le développement de kystes rénaux de petite taille de 1–2 mm. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettrait d'évaluer l'importance de l'atteinte rénale ou du moins d'affirmer la présence d'une néphropathie chronique au lithium [24,25].

L'aspect histologique est celui d'une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire, associée à une infiltration inflammatoire, associée à la présence de kystes et de dilatations tubulaires [22,26].

### Acidose métabolique hyperchlorémique

Un défaut d'acidification des urines au niveau du tube distal est responsable de l'acidose. Les mécanismes en sont mal connus : il n'y a pas de trouble d'élimination des ions  $\text{NH}_4^+$  ou de phosphore ; il n'y a pas non plus d'hyperkaliémie associée [16].

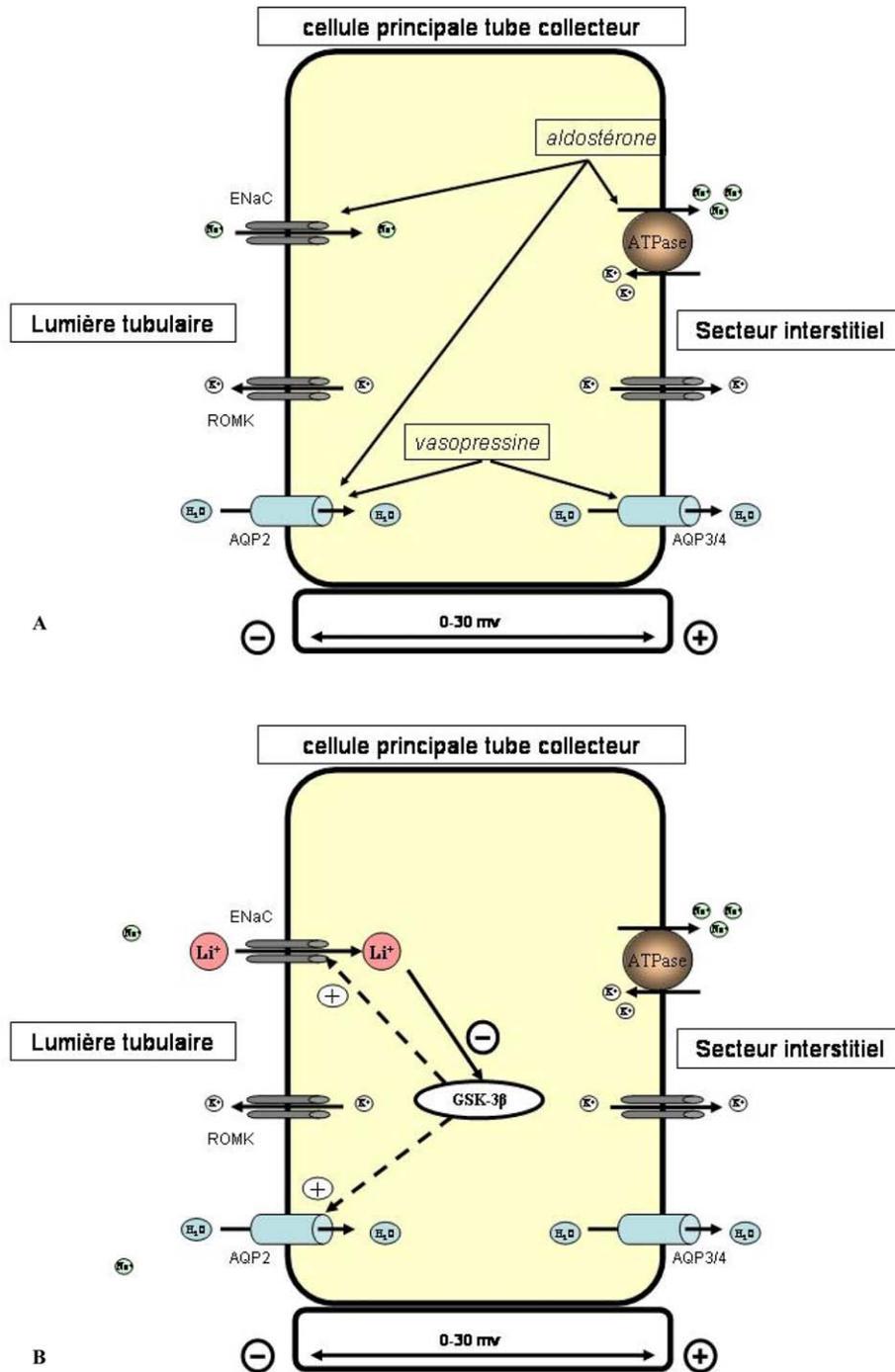
### Hyperparathyroïdie et hypercalcémie

Environ 25 à 30 % des patients traités présentent une hypercalcémie modérée qui peut se compliquer de lithiases urinaires ou de néphrocalcinose [27]. La sécrétion de parathormone (PTH) n'est pas abaissée, reproduisant un tableau d'hyperparathyroïdie primitive, puisque la réponse adaptée de la parathyroïde à l'hypercalcémie serait normalement une diminution marquée de la synthèse de PTH. L'induction d'une telle hyperparathyroïdie primitive pourrait s'expliquer par un effet stimulant direct du lithium sur les parathyroïdes [28]. Le lithium pourrait également avoir une action inhibitrice sur les récepteurs sensibles au calcium, mimant une hypocalcémie au niveau des organes impliqués dans le métabolisme du calcium (parathyroïde, rein...) et entraînant de ce fait, une action correctrice conduisant à l'hypercalcémie par un mécanisme plus large que la stimulation parathyroïdienne [29]. Un traitement chirurgical par adénomectomie parathyroïdienne est parfois nécessaire, mais l'utilisation de calcimimétiques, médicaments stimulants les récepteurs sensibles au calcium et freinant notamment la sécrétion de PTH, pourrait être une alternative à la chirurgie [30].

### Indications de l'épuration extrarénale dans les intoxications au lithium

L'indication d'une épuration extrarénale au cours des intoxications par le lithium est généralement posée, en dehors d'une insuffisance rénale, non pas sur la lithémie mais sur la gravité du tableau clinique notamment neurologique. Il n'y a cependant pas de travaux dans la littérature permettant de valider définitivement l'intérêt d'une telle épuration pour améliorer le devenir du patient intoxiqué.

Plusieurs séries observationnelles ont été publiées. Offerman et al. ont rapporté une série de 502 patients hospitalisés à Sacramento pour intoxication sévère au lithium [31]. Parmi eux, soixante-neuf patients ont été traités par hémodialyse en l'absence d'insuffisance rénale, avec comme seul objectif l'épuration du toxique. Dans cette série, quatre décès ont



**Fig. 1** Effets simplifiés du  $\text{Li}^+$  au niveau tubulaire d'après Grunfeld et Rossier [6]. A : à l'état normal, l'ion  $\text{Na}^+$  est réabsorbé au niveau des cellules principales du tube collecteur de façon passive via le récepteur ENaC (epithelial sodium channel). Il est ensuite expulsé de la cellule vers le secteur interstitiel par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Le potassium sort de la cellule par le canal potassique ROMK (*renal outer medulla K channel*). La vasopressine augmente l'expression des aquaporines (AQP) à la membrane cellulaire, l'aldostérone ayant le même effet sur les canaux ENaC et ROMK ainsi que sur AQP 2 ; B : en présence de  $\text{Li}^+$  dans l'urine, il y a une réabsorption préférentielle du  $\text{Li}^+$  par les ENaC qui possèdent une perméabilité au  $\text{Li}^+$  supérieure à celle du  $\text{Na}^+$ . Le  $\text{Li}^+$ , insensible à la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, s'accumule dans la cellule où il a un effet inhibiteur sur la GSK-3 $\beta$ . Il y a diminution de l'expression d'AQP 2 au pôle apical de la cellule et résistance à la réabsorption de l'eau. La cellule devient de ce fait résistante à l'effet de la vasopressine. Par ailleurs, le  $\text{Li}^+$  inhibe partiellement l'expression d'ENaC aldostérone dépendante, ce qui explique l'effet natriurétique

été observés de cause cardiovasculaire. Dans une autre série française du centre antipoison de Marseille [32] portant sur 304 patients, 5 % des patients ont été traités par épuration extrarénale. Comme facteurs favorisant l'intoxication au lithium, les auteurs rapportaient 15 cas d'insuffisance rénale chronique, 35 épisodes de déshydratation extracellulaire et huit cas de prises concomitantes de diurétiques (2,5 %). Une atteinte cardiovasculaire sévère était retrouvée dans 10 % des cas.

Le lithium est en fait très facilement dialysable, car de petit poids moléculaire et non lié aux protéines. Sous hémodyalyse, sa demi-vie sérique est de trois à six heures et sa clearance de 80 à 120 ml/min, soit 5–10 fois la clearance rénale normale [33]. Une séance d'hémodyalyse conventionnelle de six heures diminue les concentrations sériques de 50 à 60 %, et les quantités retirées sont environ cinq à dix fois les quantités éliminées pendant la même période dans les urines en l'absence d'insuffisance rénale. Néanmoins, au décours d'une telle séance, un rebond de la lithémie par relargage du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire se produit, phénomène aggravé d'ailleurs par l'ingestion de formes à libération prolongée [32–35]. Dans la série américaine, 57 patients ont eu un suivi des lithémies après épuration et 14 ont présenté un tel phénomène de rebond, avec une élévation moyenne de 0,5 mmol/l de leur lithémie, sans conséquence sur l'évolution clinique [31]. Ce fait peut être pris en compte avec prolongation de la séance d'épuration ou la réalisation de deux séances consécutives. L'intérêt de techniques convectives est lié à une meilleure tolérance hémodynamique chez des patients instables, la réalisation d'une épuration « continue » permettant de prévenir l'effet rebond, en particulier chez les patients anciennement traités qui ont un potentiel de relargage tissulaire important [36].

L'efficacité de l'hémodyalyse sur la symptomatologie dépend du type d'intoxication. Au cours des intoxications aiguës, les symptômes régressent rapidement si la diffusion tissulaire du lithium n'a pas été prolongée. Dans les intoxications aiguës sur prise chronique, la demi-vie d'élimination du lithium à partir des tissus est augmentée, et de ce fait, la persistance de concentrations cérébrales élevées explique la persistance des symptômes malgré des concentrations sériques basses. L'hémodyalyse semble devoir être réservée aux patients présentant une intoxication sévère (coma, convulsions, détresse respiratoire) associée à des critères cinétiques (demi-vie sérique augmentée, diminution de l'élimination rénale, poursuite de l'absorption digestive avec lithémie qui augmente, poursuite de la diffusion cellulaire du lithium, quantité de lithium potentiellement éliminée par une hémodyalyse de six heures nettement supérieure à l'élimination urinaire de 24 heures) qui peuvent être déterminés au cours des 8–12 heures suivant l'admission [33]. En pratique, il s'agit principalement des intoxications avec insuffisance rénale. Néanmoins, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait

été réalisée, des arguments cinétiques plaident en faveur d'un effet bénéfique de l'hémodyalyse plus important pour les patients présentant une intoxication aiguë sur chronique ou chronique que pour les patients présentant une intoxication aiguë [33]. L'indication pourrait être ainsi raisonnablement retenue pour une lithémie supérieure à 4 mmol/l ou une lithémie entre 2,5 et 4 mmol/l associée à des manifestations neurologiques, voire circulatoires graves.

## Conclusion

Les effets rénaux du lithium en particulier le syndrome polyuropolydipsique par défaut de concentration des urines et le développement d'une insuffisance rénale chronique sont, en dehors même des situations de surdosage, une des principales conséquences adverses de ce médicament. Les perturbations de l'élimination rénale du lithium en cas de déshydratation extracellulaire et/ou d'insuffisance rénale sont de plus une des causes principales de surdosage. Les troubles neurologiques des surdosages, altérant la capacité de compensation par une prise hydrique adaptée des pertes rénales d'eau, dévoilent le trouble de concentration des urines et entraînent le développement d'une hypernatrémie typique de ces situations.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Ure A (1848) Observations and researches upon a new solvent for stone in the bladder. *Pharmaceut J Trans* 3:71–4
2. Cade JF (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 2:349–52
3. Fornai F, Longone P, Cafaro L, et al (2008) Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2052–7
4. Martinez A, Perez DI (2008) GSK-3 inhibitors: a ray of hope for the treatment of Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 15:181–91
5. Del'Guidice T, Beaulieu JM (2010) Psychotropic drugs and the involvement of the Akt/GSK-3 signalling pathway in mental illnesses. *Med Sci (Paris)* 26:647–51
6. Grunfeld JP, Rossier BC (2009) Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 5:270–6
7. El Balkhi S, Megarbane B, Poupon J, et al (2009) Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clin Toxicol (Phila)* 47:8–13
8. Goode DL, Newton DW, Ueda CT, et al (1984) Effect of antacid on the bioavailability of lithium carbonate. *Clin Pharm* 3:284–7
9. Natov S, Schmitt F, Hannedouche T (1993) Renal lithium clearance. *Nephrologie* 14:207–13
10. Bennett WM (1997) Drug interactions and consequences of sodium restriction. *Am J Clin Nutr* 65:678S–681S
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR (2005) Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 84:377–85

12. Gill J, Singh H, Nugent K (2003) Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy* 23:811–5
13. Tam VK, Green J, Schwieger J, et al (1996) Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 27:715–20
14. Bendz H, Aurell M (1999) Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 21:449–56
15. Botton R, Gaviria M, Battle DC (1987) Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 10:329–45
16. Nielsen J, Kwon TH, Christensen BM, et al (2008) Dysregulation of renal aquaporins and epithelial sodium channel in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 28:227–44
17. Christensen BM, Zuber AM, Loffing J, et al (2011)  $\alpha$ ENaC-mediated lithium absorption promotes nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 22:253–61
18. Bedford JJ, Leader JP, Jing R, et al (2008) Amiloride restores renal medullary osmolytes in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F812–F20
19. Kortenoeven ML, Li Y, Shaw S, et al (2009) Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 76:44–53
20. Battle DC, von Riotte AB, Gaviria M, et al (1985) Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 312:408–14
21. Bedford JJ, Wegger S, Ellis G, et al (2008) Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1324–31
22. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, et al (2003) Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 64:585–92
23. Bendz H, Schon S, Attman PO, et al (2010) Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 77:219–24
24. Farres MT, Ronco P, Saadoun D, et al (2003) Chronic lithium nephropathy: MR imaging for diagnosis. *Radiology* 229:570–4
25. Tuazon J, Casalino D, Syed E, et al (2008) Lithium-associated kidney microcysts. *Scientific World J* 8:828–9
26. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, et al (2000) Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11:1439–48
27. Bendz H, Sjodin I, Toss G, et al (1996) Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy—a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 240:357–65
28. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, et al (1997) Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2844–8
29. Riccardi D, Brown EM (2010) Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 298:F485–F99
30. Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG (2009) Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg* 33:2314–23
31. Offerman SR, Alsop JA, Lee J, et al (2010) Hospitalized lithium overdose cases reported to the California Poison Control System. *Clin Toxicol (Phila)* 48:443–8
32. de Haro L, Roelandt J, Pommier P, et al (2003) Aetiologies of lithium overdose: 10-year experience of Marseille poison centre. *Ann Fr Anesth Reanim* 22:514–9
33. Hantson P, Jaeger A (2006) Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux. *Réanimation* 15:374–82
34. Branger B, Peyriere H, Zabadani B, et al (2000) Voluntary lithium salt poisoning; risks of slow release forms. *Nephrologie* 21:291–3
35. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, et al (1993) When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 31:429–47
36. Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A, et al (1996) Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 27:365–72