

Etude de la valeur diagnostique de la natrémie dans une cohorte de patients hypercalcémiques

Study of diagnostic value of natremia in a cohort of patients with hypercalcemia

A. Le^{1,2}, B. Couturier³, E. Cogan³ et F. Vandergheynst³

¹Service d'Ophthalmologie, CHU Saint-Pierre, ²Service d'Ophthalmologie, CHU Brugmann,

³Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

Introduction : L'hypercalcémie est une condition pathologique courante en pratique clinique. Les deux causes les plus fréquentes sont l'hyperparathyroïdie primaire et le cancer.

Le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) est souvent rencontré dans les cas de cancer, et constitue la cause la plus fréquente d'hyponatrémie. Le but de cette étude est d'évaluer la natrémie dans une cohorte de patients atteints d'hypercalcémie et d'apprécier sa valeur prédictive dans la détermination de l'origine de cette hypercalcémie.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une série de 15.284 analyses sanguines chez des patients adultes hypercalcémiques. Après sélection, la population de l'étude comptait 151 patients. Nous avons étudié principalement la natrémie et l'étiologie de l'hypercalcémie au sein de notre population.

Résultats : Nous avons observé une association statistiquement significative entre la présence d'une hyponatrémie et l'étiologie néoplasique de l'hypercalcémie. Cette association persistait après l'exclusion des patients sous traitement par diurétiques de l'anse. Par contre, il n'existait pas d'association entre l'hypernatrémie et l'origine cancéreuse de l'hypercalcémie. Sur 151 patients hypercalcémiques, 16 étaient hyponatrémiques et 7 étaient hypernatrémiques. Un SIADH représentait la cause principale des cas d'hyponatrémie. Nous avons réalisé une régression logistique uni- et multivariée montrant l'association entre l'existence d'un cancer et la présence d'une hyponatrémie.

Conclusion : Notre étude montre qu'il existe une association entre la présence d'une hyponatrémie et l'étiologie néoplasique de l'hypercalcémie. Par ailleurs, l'association classiquement décrite entre hyponatrémie et cancer n'est pas prise en défaut par la présence d'une hypercalcémie, cause potentielle de diabète insipide néphrogénique acquis.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 87-92 - doi:10.30637/2018.17-044

ABSTRACT

Introduction : Hypercalcemia is a common pathological condition in clinical practice. The two most common causes are primary hyperparathyroidism and cancer.

SIADH is often encountered in cancer cases and is the most common cause of hyponatremia.

The aim of this study is to evaluate serum sodium levels in a cohort of patients with hypercalcemia and consider its predictive value in determining the origin of this hypercalcemia.

Materials and Methods : We performed a retrospective study on a series of 15.284 blood tests among adult patients with hypercalcemia. After selection, the study population had 151 patients. We studied mainly serum sodium and etiology of hypercalcemia in our population.

Results : We observed a statistically significant association between the presence of hyponatremia and the neoplastic etiology of hypercalcemia. This association persisted after exclusion of patients under treatment with loop diuretics. Conversely, there was no association between hypernatremia and cancer-related hypercalcemia. Among 151 patients with hypercalcemia, 16 presented hyponatremia and 7 with hypernatremia. SIADH was the main cause of hyponatremia. We performed univariate and multivariate logistic regression showing the association between the presence of cancer and the presence of hyponatremia.

Conclusion : Our study shows that there is an association between the presence of hyponatremia and neoplastic origin of hypercalcemia. Besides, the association described between hyponatremia and cancer is not faulted by the presence of hypercalcemia, a potential cause of acquired nephrogenic diabetes insipidus.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 87-92 - doi:10.30637/2018.17-044

Key words : hypercalcemia, hyponatremia, SIADH

INTRODUCTION

L'hypercalcémie est une condition pathologique relativement courante en pratique clinique. Selon Frølich, la prévalence de l'hypercalcémie au sein de la population varie de 1,1 % à 3,9 %, et est étonnamment plus élevée que la prévalence intra-hospitalière, qui se trouve entre 0,2 % et 2,9 %¹. Elle se définit comme une calcémie totale corrigée supérieure à 2,6 mmol/L ou une calcémie ionisée supérieure à 1,4 mmol/L². Les causes les plus fréquentes sont l'hyperparathyroïdie primaire et le cancer, responsables de 80 à 90 % des hypercalcémies. L'hyperparathyroïdie est la cause la plus fréquente en ambulatoire, par contre jusqu'à 65 % des hypercalcémies en milieu intra-hospitalier sont dues à une néoplasie³. Les autres étiologies, plus rares, sont les suivantes : les traitements médicamenteux (thiazides, lithium, vitamine A), le *Milk Alkali Syndrome*, l'insuffisance rénale accompagnée souvent d'hyperparathyroïdie tertiaire, les maladies granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose), les pathologies endocriniennes (thyrotoxicose, phéochromocytome, insuffisance surrénalienne), l'hypercalcémie hypocalciurique familiale et l'immobilisation⁴.

Actuellement, la mise au point d'une hypercalcémie repose sur l'algorithme de la figure 1⁵. La mesure de la parathormone (PTH) y joue un rôle central. Les marqueurs indicatifs de l'origine néoplasique d'une hypercalcémie sont la *parathormone related peptide* (PTHrP), qui dans la plupart des centres n'est plus dosée en routine, ou encore une

augmentation des phosphatases alcalines (PAL), en gardant à l'esprit que ce marqueur n'est pas spécifique et qu'une augmentation des PAL ne se produit que lors d'une lyse osseuse et donc manque également de sensibilité. Les cancers peuvent entraîner divers syndromes paranéoplasiques, dont une hypercalcémie parfois qualifiée d'hypercalcémie maligne⁶, celle-ci concerne jusqu'à 20 à 30 % des patients atteints de néoplasie. Quatre mécanismes sont responsables de la dérégulation de l'homéostasie phosphocalcique chez ces patients : la sécrétion de PTHrP (80 %) par les cellules cancéreuses, la libération de calcium osseux par des lésions ostéolytiques (20 %) souvent métastatiques, la sécrétion tumorale de vitamine D (< 1 %) et la sécrétion ectopique de PTH (< 1 %)⁷.

Un autre syndrome paranéoplasique couramment rencontré dans les cas de cancers est le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH). Il concerne 1 à 2 % des patients atteints de cancer, particulièrement les patients atteints de carcinome pulmonaire à petites cellules (10 à 45 %)⁶. Dans ce contexte, les patients sont généralement cliniquement euvolémiques, présentent une natriurèse élevée (> 30 mmol/L en présence d'apports sodés normaux) et des urines non diluées au maximum (osmolalité urinaire > 100 mOsm/kg). Ce diagnostic requiert l'exclusion d'autres causes d'hyponatrémies telles que la prise de diurétiques, l'insuffisance rénale, surrénalienne ou thyroïdienne⁸. Berghmans *et al.* ont étudié une cohorte de patients atteints de cancers d'étiologies diverses, présentant une hyponatrémie; la cause principale était le SIADH (30 %)⁹.

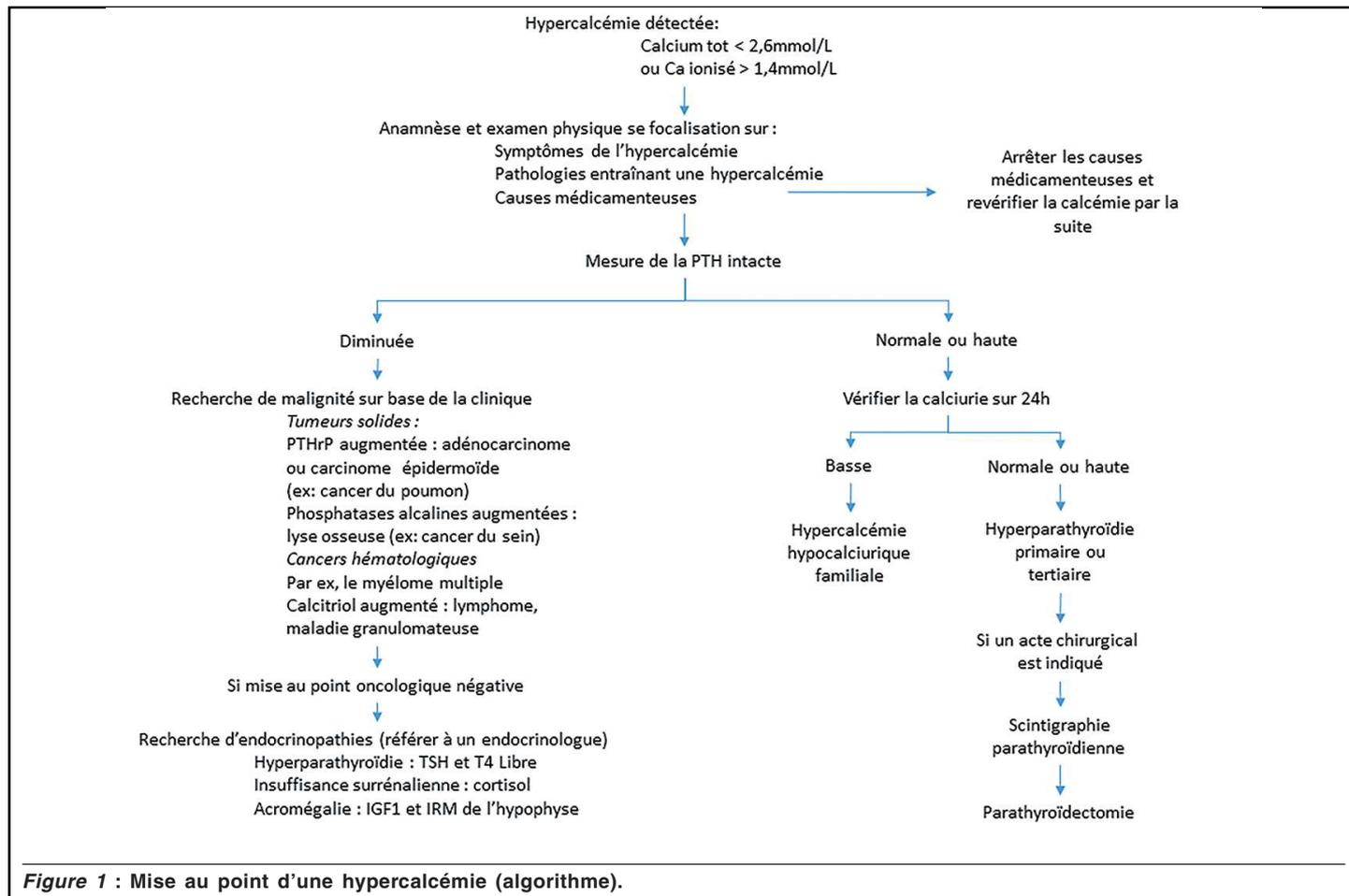


Figure 1 : Mise au point d'une hypercalcémie (algorithme).

Le but de cette étude est d'évaluer la natrémie dans une cohorte de patients atteints d'hypercalcémie et d'apprécier sa valeur prédictive dans la détermination de l'origine de cette hypercalcémie.

MATERIEL ET METHODES

Avec l'accord du Comité d'Ethique hospitalo-facultaire Erasme-ULB (protocole P2016/101), nous avons réalisé une étude transversale rétrospective, sur une série de 15.284 analyses sanguines chez des patients adultes d'origine intra et extra-hospitalière ayant présenté une calcémie totale supérieure à 2,6 mmol/L entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2015. Ces données proviennent du Laboratoire de Chimie médicale de l'Hôpital Erasme.

Pour chaque patient, plusieurs données biologiques et cliniques ont été relevées : sexe, âge, date de prélèvement, origine intra ou extra-hospitalière, service responsable, mesure du calcium total, sodium, phosphore, potassium, chlore, urée, créatinine, acide urique, CO₂ total, PTH, vitamine D, PAL, diurèse, calciurie, phosphaturie. Les analyses sanguines prises en compte pour l'étude devaient comporter au minimum un dosage d'albumine, afin de corriger la calcémie, une mesure du sodium et une mesure de la PTH. Les analyses qui ne comportaient pas de Na, d'albumine afin de corriger la calcémie, de PTH, ou dont le Ca corrigé était trop bas étaient exclus d'office. Nous avons également relevé : la présence d'insuffisance rénale aiguë ou chronique (DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m², utilisant la formule MDRD), les antécédents d'hyperparathyroïdie (primaire ou secondaire), de dysnatrémie (hyponatrémie définie par un Na inférieur à 135 mmol/L ou hypernatrémie définie par un Na supérieur à 145 mmol/L), de dyscalcémie (hypo ou hypercalcémie), de cancer solide (le type), d'hémopathie maligne (le type), les médicaments ayant un impact sur la calcémie ou intervenant dans le métabolisme phosphocalcique : lithium, diurétiques de l'anse, thiazides, CaCO₃ (carbonate de calcium), vitamine D, biphosphonates, PTH-mimétique, dénosumab, ...

Chaque diagnostic expliquant l'hypercalcémie a été repris et catégorisé selon son appartenance à un groupe étiologique : oncologique versus non-oncologique.

Nous avons utilisé comme formule pour le calcium corrigé : $CaC = \text{calcium total} - 0,0025 \times (\text{albuminémie} - 40)$ (Unités : CaC et Ca total en mmol/L et albuminémie en g/L). Nous avons retenu les patients dont le calcium corrigé était supérieur à 2,6 mmol/L.

Pour chaque patient inclus dans l'étude, la première analyse montrant une hypercalcémie, avant tout essai de correction (perfusion, diurétiques de l'anse, biphosphonates, dénosumab), a été considérée. Les patients traités par lithium, thiazides, biphosphonates, calcium, PTH-mimétique, dénosumab

ou ayant reçu une perfusion avant l'analyse, ainsi que les patients insuffisants rénaux ou séjournant aux soins intensifs ont été exclus. Notons que plusieurs causes d'exclusion peuvent se retrouver chez un même patient. Les patients exclus sont repris dans le tableau 1.

Tableau 1 : Causes d'exclusion.

Causes d'exclusion	Nombre de patients exclus (326 patients)	% parmi la population avant exclusion (477 patients)
Insuffisance rénale	219	46 %
Thiazides	33	7 %
USI	26	5 %
Absence de MAP	20	4 %
CaCO ₃	17	4 %
Biphosphonates	14	3 %
Perfusion avant analyse	3	0,6 %
Lithium	1	0,02 %

USI = Unité Soins intensifs ; MAP = mise au point

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel XLSTAT® Addinsoft 1995-2014, version 2014.5.03. Pour les comparaisons de variables qualitatives binaires, nous avons utilisé le test du chi carré, avec la correction de Yates lorsqu'un des effectifs du tableau de contingence était inférieur à 5. Le test de corrélation non paramétrique de Spearman a été utilisé pour l'étude des données quantitatives ne suivant pas une distribution normale. Nous avons ensuite réalisé une régression logistique univariée puis multivariée, considérant l'événement cancer versus non-cancer, et plusieurs variables explicatives : les dosages sanguins d'albumine (hypo vs hyperalbuminémie), CaC (hypo vs hypercalcémie corrigée), Na (hypo vs hypernatrémie), K (hypo vs hyperkaliémie), acide urique (hypo vs hyperuricémie), vitamine D (hypo vs hypervitaminose D), PAL (hypo vs hyperphosphatémie alcaline) ainsi que les antécédents de cancer (absence vs présence).

RESULTATS

Nous avons initialement 15.284 analyses concernant 5.671 patients uniques. Les données numériques expliquant la sélection de nos patients sont reprises en figure 2.

La population étudiée comportait 151 patients, dont 92 femmes (61 %) et 59 hommes (39 %). L'âge moyen était de 63 ± 14 ans, les âges extrêmes étant de 23 et 96 ans. La valeur moyenne du calcium corrigé était de : 3 ± 0,4 mmol/L, les valeurs extrêmes étant 2,6 et 4,5 mmol/L. La valeur moyenne du sodium était de : 140 ± 4 mmol/L, les valeurs extrêmes étant 128 et 147 mmol/L. Nous avons identifié 92 patients hospitalisés (61 %). Les patients étaient répartis dans les services de la manière suivante : 77 dans les

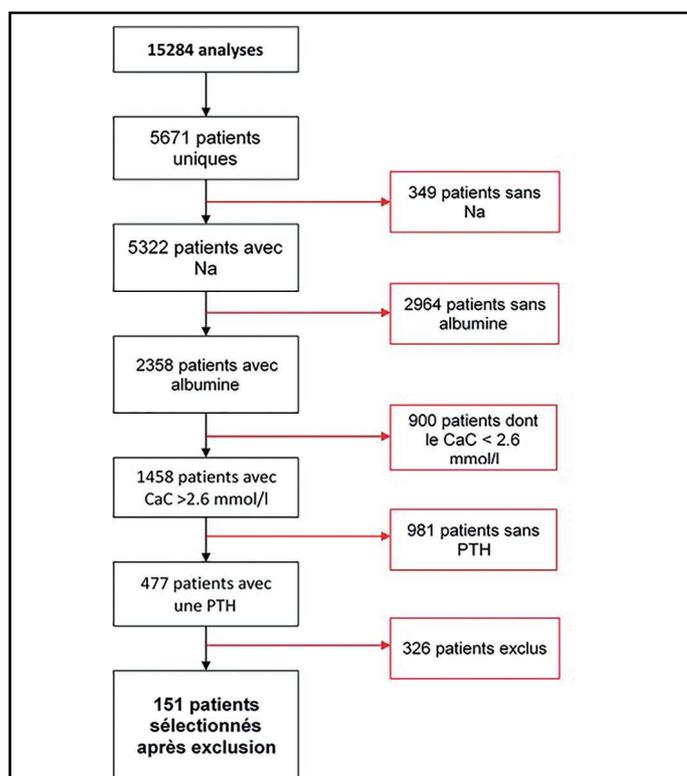


Figure 2 : Données numériques expliquant la sélection de nos patients.

services médicaux (51 %), 11 dans les services chirurgicaux (7 %) et 4 en unité médico-chirurgicale (3 %). Nous avons identifié 59 patients extra-hospitaliers (39 %).

Tableau 2 : Etiologies des hypercalcémies dans notre population.

Causes d'hypercalcémie	Nombre de patients (n = 151)
Cancer <ul style="list-style-type: none"> • Solide • Hémopathie 	71 (48 %) <ul style="list-style-type: none"> • 56 (37 %) • 16 (11 %)
Hyperparathyroïdie primaire	68 (45 %)
Sarcoïdose	3 (2 %)
Hypercalcémie sur déshydratation	3 (2 %)
Hypercalcémie hypocalciurique	2 (1 %)
Intoxication à la vitamine D	2 (1 %)
Milk Alkali Syndrome	1 (0,5 %)
Adénome surrénalien sécrétant	1 (0,5 %)

Nous avons relevé différentes causes d'hypercalcémie au sein de la population de l'étude (tableau 2). En ce qui concerne la natrémie, nous avons observé trois types de patients : hyponatrémiques, normo-natrémiques et hypernatrémiques. Nous avons relevé pour chaque sous-groupe l'origine de l'hypercalcémie associée (tableau 3). Au sein de la population étudiée, nous avons observé que l'hyponatrémie était associée aux hypercalcémies d'origine néoplasique (chi carré = 4,44, p = 0,03). Parmi les 12 patients présentant à la fois une hypercalcémie d'origine néoplasique et une hyponatrémie, nous avons relevé les types de cancer suivants : 3 cas de carcinome rénal, 1 cas de carcinome papillaire thyroïdien, 1 cas d'hépatocarcinome, 1 cas de lymphome B diffus à grandes cellules, 1 cas de néoplasie du col utérin, 1 cas de myélome multiple, 1 cas de tumeur germinale de type carcinome embryonnaire, 1 cas de carcinome mammaire, 1 cas de carcinome pulmonaire à petites cellules et 1 cas de cancer solide d'origine indéterminée.

Les quatre cas d'hyponatrémie associés à une hypercalcémie d'origine non néoplasique présentaient tous une hyperparathyroïdie primaire. 11 patients parmi les 16 patients hyponatrémiques ont bénéficié d'un échantillon urinaire. Nous avons observé chez 9 de nos patients une osmolalité urinaire supérieure à 100 mOsm/kg et une natriurèse supérieure à 30 mmol/L. Trois d'entre eux recevaient des diurétiques. L'association entre hyponatrémie et hypercalcémie d'origine néoplasique a également été observée au sein de notre population après exclusion des patients traités par diurétique de l'anse (chi carré = 6,62 ; p = 0,01).

Nous n'avons pas observé d'association entre l'hypernatrémie et l'hypercalcémie d'origine néoplasique (chi carré 0,03 ; p = 0,81). Dans notre étude, 57 % des patients hypernatrémiques étaient atteints de cancer (2 cas de myélome multiple, 2 cas d'adénocarcinome pulmonaire) et 43 % des patients n'étaient pas atteints de cancer (3 cas d'hyperparathyroïdie primaire).

Par des tests de régression logistique univariée, nous avons déterminé que les variables suivantes étaient associées avec l'événement cancer : une hypoalbuminémie, une hypercalcémie corrigée, une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une hyperuricémie, une concentration plasmatique élevée en PAL et la présence d'antécédents de cancer. Après avoir réalisé un test de corrélation de Spearman et avoir testé toutes les combinaisons possibles entre les différents marqueurs en réalisant des régressions multivariées, nous avons gardé plusieurs variables explicatives, à

Tableau 3 : Répartition de la population étudiée en fonction des profils natrémiques.

Sous-groupe natrémie	Nombre de patients et % sur population étudiée (151)	Etiologie de l'hypercalcémie : cancer	Etiologie de l'hypercalcémie : non-cancer
Hyponatrémie	16 (11 %)	12	4
Normonatrémie	128 (85 %)	55	73
Hypernatrémie	7 (4 %)	4	3

savoir la natrémie, la concentration plasmatique en PAL et les antécédents de cancer. Nous avons ensuite inclus ces variables dans un modèle de régression logistique multivariée, qui a permis d'identifier 3 variables explicatives : la natrémie ($p = 0,0004$; OR = 0,8 ; IC 95 % 0,69-0,90), les PAL ($p = 0,0174$; OR = 1,0056 ; IC 95 % 1,0010-1,0102) et les antécédents de cancer ($p < 0,0001$; OR = 4,1 ; IC 95 % 2,56-6,48).

DISCUSSION

Notre étude met en exergue l'apport de l'analyse de la natrémie dans le diagnostic étiologique d'une hypercalcémie. En particulier, la constatation méritant le plus grand intérêt concerne le fait que l'hyponatrémie constituerait un facteur prédictif d'une étiologie néoplasique dans le cadre du bilan d'une hypercalcémie. Le fait que nous confirmions dans notre étude que l'hyponatrémie est associée de façon statistiquement significative à la présence d'un cancer, n'est pas une donnée originale puisqu'elle a déjà été rapportée précédemment⁹.

En revanche, une donnée originale réside dans le fait que, dans notre population de patients hypercalcémiques, l'association entre l'existence d'une hyponatrémie et la découverte d'une néoplasie reste fortement significative. En effet, l'hypercalcémie est potentiellement responsable d'un diabète insipide néphrogénique acquis et donc potentiellement d'une hypernatrémie¹⁰. Les modèles murins ont permis de démontrer que l'hypercalcémie induisait une diminution de l'expression des aquaporines 2 au niveau de la membrane apicale des cellules principales du tube collecteur rénal, responsable d'un défaut de concentration des urines¹¹. D'autres auteurs ont observé une diminution de l'expression des cotransporteurs *bumetanide-sensitive Na-K-2Cl (BSC-1)* au niveau membranaire dans la médulla externe profonde. Ce déficit dans la branche ascendante large de l'anse de Henle participerait également au défaut de concentration des urines¹². Nous pouvions donc nous attendre, à trouver davantage de patients hypernatrémiques au sein de notre population hypercalcémique, or nous avons observé, sur 151 patients hypercalcémiques, 16 patients hyponatrémiques et 7 patients hypernatrémiques.

Nous avons émis l'hypothèse que la plupart des cas d'hyponatrémie seraient dus à un SIADH paranéoplasique. Sous réserve d'une mention claire de l'état volémique dans certains dossiers (lié à la nature rétrospective de l'étude), nous avons identifié 6 patients avec un SIADH. Les critères diagnostiques du SIADH sont repris en figure 3¹³. En terme de physiopathologie, ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que dans le SIADH, il y a une augmentation de l'expression des aquaporines 2¹⁴, et que dans le diabète insipide néphrogénique acquis provoqué par l'hypercalcémie, l'expression de ces aquaporines est diminuée¹¹. Dans ce contexte, nous pouvons imaginer que les modifications induites dans le SIADH prennent le pas sur celles induites par l'hypercalcémie. Notons

Critères essentiels

Osmolalité sanguine < 275 mOsm/kg
Osmolalité urinaire > 100 mOsm/kg avec une osmolalité sanguine diminuée
Euvolémie clinique
Concentration urinaire en sodium > 30 mmol/L avec un apport alimentaire normal en sel et en eau
Absence d'insuffisance surrénalienne, thyroïdienne, hypophysaire ou rénale
Absence d'utilisation récente d'agents diurétiques

Critères supplémentaires

Acide urique sanguin < 0,24 mmol/L
Urémie < 3,6 mmol/L
Échec de tentative de correction de la natrémie par infusion saline 0,9 %
Fraction d'excrétion de sodium > 0,5 %
Fraction d'excrétion de l'urée > 55 %
Fraction d'excrétion de l'acide urique > 12 %
Correction de l'hyponatrémie par restriction hydrique

Figure 3 : Critères diagnostiques du SIADH.

cependant que dans une population essentiellement composée de patients atteints de cancer, Berghmans *et al.* ont montré que 30 % des patients présentaient un SIADH, 28 % des patients présentaient un état de déplétion sodée, au sein du dernier tiers, les causes concernaient l'utilisation de diurétiques, l'hyperlémie, l'insuffisance rénale et les apports hypotoniques⁹. L'hypernatrémie n'était pas associée au cancer dans notre population hypercalcémique.

Dans la population étudiée, nous avons recensé 47 % d'hypercalcémies d'origine néoplasique, 39 % d'hyperparathyroïdie primaire, les derniers 14 % présentant les étiologies suivantes : sarcoïdose, déshydratation, hypercalcémie hypocalciurique familiale, intoxication à la vitamine D, *Milk Alkali Syndrome* et adénome surrénalien sécrétant, ce qui est comparable à plusieurs études^{15,16}.

Notre étude comporte des limitations : premièrement un dosage d'albumine n'avait pas été réalisé chez un grand nombre de patients (figure 2), ne permettant pas de corriger la calcémie, ces patients ont été exclus de l'étude puisqu'il était impossible d'attester de l'existence d'une hypercalcémie vraie. Le calcium ionisé n'a pas été relevé non plus. L'absence de ces patients constitue certainement un biais, ne serait-ce qu'au point de vue épidémiologique. Cette constatation mérite d'insister sur l'importance de conscientiser le clinicien au dosage concomitant du calcium et de l'albumine. Il est actuellement recommandé de mesurer le calcium ionisé dans les mises au point d'hypercalcémie, mais à l'heure actuelle il n'est mesuré que dans les appareils à gazométrie, souvent non disponibles en dehors des unités de soins intensifs⁴.

CONCLUSION

En conclusion, le fait que l'hyponatrémie (16 patients) soit observée plus fréquemment que l'hypernatrémie (7 patients) est inattendu. L'association cancer - survenue d'hyponatrémie a été bien démontrée notamment dans l'étude d'Abouem *et al.* au travers

d'une régression logistique multivariée¹⁷. Le fait que l'hyponatrémie constitue un élément prédictif de l'existence d'un cancer est bien établi¹⁸. Le message original de notre étude est que cette association n'est pas prise en défaut par la présence d'une hypercalcémie, trouble ionique ayant un impact potentiel sur la natrémie. Les résultats méritent d'être confirmés par une étude prospective, notamment pour évaluer un plus grand nombre de patients. En effet, dans le cadre de cette étude, une proportion élevée des échantillons sanguins avec hypercalcémie n'a pu être pris en considération essentiellement à cause de la méconnaissance de la calcémie corrigée ou ionisée. Il est donc utile de rappeler la notion basique de l'importance des dosages concomitants de la calcémie et de l'albuminémie.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Frølich A. Prevalence of hypercalcaemia in normal and in hospital populations. *Dan Med Bull.* 1998;45(4):436-59.
2. Guitton C, Renard B, Gabillet L, Villers D. Dycalcémie aux urgences. *Réanimation.* 2002;11(7):493-501.
3. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1991;6 Suppl 2:S5159;discussion S61.
4. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem.* 2012;45(12):954-63.
5. American Family Physician. [Consulté le 30/04/2016]. A Practical Approach to Hypercalcemia [Internet]. <http://www.aafp.org/afp/2003/0501/p1959.html>
6. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. In: *Mayo Clinic Proceedings.* (Consulté le c22/04/2016] Elsevier;2010:838-54 [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611602140>
7. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-79.
8. Decaux G, Musch W. Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1175-84.
9. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer.* 2000;8(3):192-7.

10. Khanna A. Acquired Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Semin Nephrol.* 2006;26(3):244-8.
11. Earm JH, Christensen BM, Frøkiaer J, Marples D, Han JS, Knepper MA *et al.* Decreased aquaporin-2 expression and apical plasma membrane delivery in kidney collecting ducts of polyuric hypercalcemic rats. *J Am Soc Nephrol JASN.* 1998;9(12):2181-93.
12. Wang W. Reduced expression of renal Na⁺ transporters in rats with PTH-induced hypercalcemia. *AJP Ren Physiol.* 2004;286(3):534F-45.
13. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):G1-47.
14. Ikeda M, Matsuzaki T. Chapter Ten - Regulation of Aquaporins by Vasopressin in the Kidney. In: Litwack G, éditeur. *Vitamins & Hormones (Consulté le 18/05/2016).* Academic Press; 2015:307-37. (Hormones and Transport Systems;vol. 98). [Internet]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672914000211>
15. Finken RA, Heath DA, Somers S, Bold AM. Hypercalcaemia in hospital patients. Clinical and diagnostic aspects. *Lancet Lond Engl.* 1981;1(8213):202-7.
16. Lindner G, Felber R, Schwarz C, Marti G, Leichtle AB, Fiedler GM *et al.* Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *Am J Emerg Med.* 2013;31(4):657-60.
17. Abouem AA, Vanderghenst F, Nguyen T, Taccone F, Melot C *et al.* Hyponatremia at the emergency department: a case-control study. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(4):419-28.
18. Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-Related Hyponatremia. *Clin Med Res.* 2007;5(4):228-37.

Correspondance et tirés à part :

A. LE
CHU Saint-Pierre
Service d'Ophtalmologie
Rue Haute, 322
1000 Bruxelles
E-mail : aurelie.le@ulb.ac.be

Travail reçu le 26 avril 2017, accepté dans sa version définitive le 12 juillet 2017.