

# Hypercalcémie

## Item 266. Hypercalcémie

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

### I. Pour Comprendre.

Le calcium total de l'organisme se répartit en calcium extracellulaire et intracellulaire (osseux et non osseux). La majeure partie du calcium de l'organisme (99%) se situe au niveau de l'os. Le reste, soit 1% du calcium total, se situe au niveau extracellulaire: surtout plasmatique (figure 1 flashcode).

Le calcium est présent dans le sang sous la forme de trois fractions (figure 2 flashcode):

- calcium lié aux protéines (albumine essentiellement): 45%.
- calcium complexé à différents sels (phosphates, citrates, bicarbonates): 10%.
- calcium ionisé: fraction active: 45 %.

La calcémie totale, la somme des trois fractions, est celle dosée en routine avec une valeur normale de  $2,4 \pm 0,2$  mmol/l. Le taux d'albumine et/ou le pH sanguin font varier les proportions des différentes fractions du calcium :

- l'acidose augmente la proportion de calcium ionisé et l'alcalose la diminue
- l'hypoalbuminémie diminue la calcémie totale mais avec une augmentation relative de la fraction ionisée. Dans ces conditions, le dosage de la calcémie totale sous estime la concentration de calcium ionisé actif. L'hyper albuminémie fait l'effet inverse.

La calcémie corrigée doit être calculée, en tenant compte de la variation générée par le taux d'albumine, selon la formule suivante :

$$\text{Ca}^{++} \text{ corrigée [mmol/L]} = \text{Ca}^{++} \text{ mesurée [mmol/L]} + 0,02 \times (40 - \text{albuminémie [g/L]})$$

Le calcium ionisé peut être mesuré directement dans le sang au moyen d'une électrode spécifique : les valeurs physiologiques sont comprises entre 1,15 et 1,35 mmol/L.

Les concentrations plasmatiques de calcium sont maintenues dans des valeurs relativement étroites allant de 2.1 à 2.6 mmol/l grâce à une régulation mettant en jeu (figures 1 et 3 flashcode):

- la parathormone (PTH): sécrétée par les glandes parathyroïdes, elle favorise la résorption osseuse, augmente la réabsorption du  $\text{Ca}^{++}$  au niveau rénal (tube contourné distal) et l'excrétion de phosphore, convertit au niveau rénal la 25(OH)D en 1-25 (OH)<sub>2</sub>D forme active qui favorise l'absorption intestinale de  $\text{Ca}^{++}$ . L'ensemble de ces effets aboutit à une augmentation de la calcémie.
- la vitamine D: elle augmente l'absorption digestive du calcium grâce à un transport actif et facilite l'action de la PTH au niveau du tube contourné distal.
- Le rein: la majorité du  $\text{Ca}^{++}$  (60-70%) est réabsorbé de façon passive au niveau du tube contourné proximal avec le flux hydro-sodé, 20% est réabsorbé au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé et les derniers 10% au niveau du tube contourné distal et de la partie proximale du tube collecteur. C'est sur dernière partie que s'effectue la régulation et notamment l'action de la PTH.
- La thyrocalcitonine: favorise la fixation du  $\text{Ca}^{++}$  sur l'os diminuant ainsi la calcémie.

Chez l'individu normal, en cas de charge calcique, l'organisme a la faculté d'augmenter l'excrétion rénale de  $\text{Ca}^{++}$  et de réduire l'absorption digestive de  $\text{Ca}^{++}$  par l'inhibition des effets conjugués de la PTH et de la 1-25 (OH)<sub>2</sub>D. Une hypercalcémie résulte d'un déséquilibre des flux entrants et sortants de calcium: une augmentation de la mobilisation du  $\text{Ca}^{++}$  osseux et une baisse de son excrétion tubulaire.

## **II. Définition.**

Une hypercalcémie est définie par une élévation de la calcémie ionisée > 1.4 mmol/l ce qui correspond à une élévation de la CALCEMIE CORRIGEE > 2,6 mmol/l. L'estimation de la calcémie ionisée par la calcémie corrigée peut être prise en défaut en cas de troubles protéiniques sévères, d'hyperphosphorémie de troubles acido-basiques et chez le patient de

réanimation nécessitant le dosage de la calcémie ionisée. Le dosage de la calcémie ionisée permet d'affirmer le diagnostic dans tous les cas.

### **III. Signes cliniques.**

Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie ne sont pas corrélées aux taux plasmatiques du calcium. Une hypercalcémie peut être totalement asymptomatique et découverte fortuitement lors d'un dosage systématique. Néanmoins, une hypercalcémie devient symptomatique dès qu'elle est  $\geq$  à 2,75 mmol/l et la sévérité du tableau clinique est dépendante du niveau d'élévation de la calcémie et de sa vitesse d'installation.

Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie sont variées et non spécifiques; leur association permet d'évoquer le diagnostic :

- Signes digestifs: les plus communs: ANOREXIE (60% des cas), nausées, vomissements, douleurs abdominales de type ulcéreux ou pancréatique qui peuvent simuler une urgence chirurgicale, constipation voire syndrome sub-occlusif.
- Signes rénaux : POLYURIE et polydipsie liées à un diabète insipide néphrogénique par insensibilité à l'ADH entraînant une déshydratation extracellulaire et une hypovolémie, insuffisance rénale aigue fonctionnelle avec fuite urinaire de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{K}^+$ , alcalose métabolique de contraction, lithiases rénales récidivantes et/ou bilatérales.
- Signes neuro-musculaires: ASTHENIE (70% des cas), léthargie, fatigabilité musculaire, céphalées, confusion et troubles de la conscience voire coma et convulsions, et parfois déficit neurologique périphérique proximal.
- Signes cardiovasculaires : HYPERTENSION ARTERIELLE, tachycardie régulière. Anomalies électrocardiographiques les plus caractéristiques: Tachycardie sinusale et raccourcissement du qt, plus rarement aplatissement de l'onde T, segment ST difficilement repérable, allongement de pr et autres troubles du rythme (surtout en cas d'intoxication digitalique). ECG systématique à la recherche de signes de gravité.
- Calcifications viscérales au niveau rénal, du myocarde, des artères, de l'œil, du tympan et du poumon: ne surviennent qu'en cas d'hypercalcémie prolongée ou persistante.

#### **IV. Signes de gravité: hypercalcémie maligne.**

Les manifestations graves, engageant le pronostic vital, surviennent pour des valeurs de calcémie  $\geq 3.5-4$  mmol/L. Il s'agit de l'hypercalcémie maligne: urgence métabolique.

Elle est marquée par l'apparition de troubles neurologiques: CONFUSION voire coma, parfois crises convulsives; associés à une INSUFFISANCE RENALE AIGUË fonctionnelle (devenant organique si retard à la prise en charge) secondaire à la polyurie et/ou aux troubles digestifs (la diminution de l'élimination rénale du calcium majore l'hypercalcémie), à un état de déshydratation extracellulaire, et parfois à une atteinte cardiovasculaire avec un risque de choc cardiogénique.

Du fait d'un risque majeur de TROUBLES DU RYTHME et de conduction CARDIAQUE: fibrillation ventriculaire, bradycardie avec asystolie, un monitoring électrocardiographique est la règle.

L'hypokaliémie et les digitaliques augmentent la toxicité myocardique de l'hypercalcémie.

Des troubles de la perméabilité capillaire peuvent survenir avec notamment un œdème pulmonaire lésionnel et un SDRA.

#### **V. Diagnostic et recherche étiologique.**

Le diagnostic d'une hypercalcémie repose sur le dosage de la calcémie associé à celui de la protidémie et de l'albuminémie (pour la calcémie corrigée) et sur celui de la calcémie ionisée (élément de certitude). Ils sont réalisés soit de façon systématique permettant la découverte fortuite de l'hypercalcémie soit dans un contexte clinique évocateur.

Le bilan complémentaire comporte au minimum:

Calcémie, phosphorémie, calcémie ionisée, protidémie, albuminémie, ionogramme sanguin, urée et créatinine plasmatiques, calciurie et phosphaturie.

Phosphatases alcalines plasmatiques, électrophorèse des protéines sanguines.

Dosage sanguin de la PTH 1-84, PTHrp, 25 et 1 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>

ECG et radiographie du thorax.

Le bilan peut être complété en fonction de l'orientation étiologique par le dosage des hormones thyroïdiennes, du cortisol et par une échographie et une tomographie cervicale.

Les nombreuses étiologies de l'hypercalcémie sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 - Étiologies des hypercalcémies

<b>Origine néoplasique.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Ostéolyse directe: myélome, métastases osseuses d'un cancer rein, sein, thyroïde</i></li> <li>- <i>Sécrétion de facteurs circulants PTH like: PTHrp : cancer du poumon, cancer du rein, cancer du sein, myélome multiple.</i></li> <li>- <i>Production élevée de calcitriol: lymphomes H et non H (par 1 <math>\alpha</math> hydroxylation non régulée de la 25 OH D par monocytes et macrophages)</i></li> </ul>
<b>Hyperparathyroïdie.</b>	<p><u>Primaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Adénome isolé ou adénomes multiples</i></li> <li>- <i>Carcinome parathyroïdien</i></li> <li>- <i>Néoplasie endocrinienne multiple (1 ou 2a)</i></li> </ul> <p><u>Tertiaire: (autonomisée)</u></p> <p><i>IRC, transplantation rénale</i></p>
<b>Toxiques ou médicaments.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Intoxication par la vitamine D</i></li> <li>- <i>Intoxication par la vitamine A (rétinoïdes)</i></li> <li>- <i>Diurétiques thiazidiques</i></li> <li>- <i>Intoxication au lithium, théophilline, h. thyroïdiennes</i></li> <li>- <i>Syndrome des buveurs de lait</i></li> <li>- <i>Sels de calcium</i></li> </ul>
<b>Granulomatoses.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Sarcoïdose, tuberculose (élévation de production de calcitriol: 1<math>\alpha</math> hydroxylation non régulée de la 25 OHD)</i></li> </ul>
<b>Hypercalcémie d'immobilisation.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Alitement prolongé</i></li> </ul>
<b>Pathologies endocriniennes.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Hyperthyroïdie</i></li> <li>- <i>Phéochromocytome (hors NEM 1)</i></li> <li>- <i>Insuffisance surrénale,</i></li> <li>- <i>Insuffisance hépatique chronique sévère</i></li> </ul>
<b>Causes rénales.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Rhabdomyolyse avec IRA en phase de récupération</i></li> <li>- <i>hypophosphorémie</i></li> </ul>
<b>Hypercalcémie familiale avec hypocalciurie.</b>	<p><i>Antécédents familiaux, transmission autosomique dominante , hypocalciurie +++</i></p>

En pratique, deux étiologies expliquent plus de 80% des hypercalcémies :

- l'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE
- l'HYPERCALCEMIE D'ORIGINE NEOPLASIQUE

Attention, parfois plusieurs causes peuvent être présentes chez un même patient !

### **A. Causes néoplasiques.**

Les causes néoplasiques de l'hypercalcémie représentent actuellement les causes les plus fréquentes. La survenue de l'hypercalcémie grève le pronostic de la pathologie en cause.

Elle résulte:

- d'une ostéolyse directe par invasion métastatique osseuse: cancer sein, rein, thyroïde, poumon et myélome: PTH basse, phosphatases alcalines osseuses élevées, images radiologiques ostéolytiques.
- d'une production de facteurs circulants "PTH like" : PTH related peptide (PTHrp) stimulant la résorption ostéoclastique de l'os: hypercalcémie humorale des affections malignes ou hypercalcémie paranéoplasique: PTH basse et PTHrp élevé. . Les néoplasies les plus fréquemment en cause sont: cancer du poumon, rein, sein et myélome.
- d'une production excessive de calcitriol par  $1\alpha$  hydroxylation non régulée de la 25 OH D: lymphomes Hodgkiniens et non H.

### **B. Hyperparathyroïdie.**

#### *1- Hyperparathyroïdie primaire:*

L'incidence de l'hyperparathyroïdie primaire a décliné ces dernières trente années mais elle reste la deuxième cause d'hypercalcémie en termes de fréquence. Elle doit être recherchée de prime abord car le traitement est chirurgical.

Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'un adénome unique d'une glande parathyroïdienne de nature bénigne qui sécrète de façon autonome de la PTH à l'origine de l'hypercalcémie.

Rarement l'adénome est multiple (2%) ou fait partie d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM: 2%). Parfois, il s'agit d'un carcinome parathyroïdien (2%).

Les signes cliniques de l'hyperparathyroïdie primaire sont ceux de l'hypercalcémie. Certains seraient plus spécifiques comme l'hypertension artérielle, les épisodes de lithiases rénales, et les signes osseux : douleurs d'horaire mécanique, tuméfactions, fractures pathologiques, des diminution de la densité minérale osseuse à l'ostéodensitométrie, tassements vertébraux ou ostéite fibrokystique (forme historique devenue très rare).

La biologie est évocatrice lorsqu'il s'associe à l'hypercalcémie, une hypophosphorémie franche, une acidose métabolique (du fait d'une acidose tubulaire), une hypercalciurie/phosphaturie (la PTH diminue la réabsorption tubulaire du phosphore). Le diagnostic repose cependant sur le dosage de la PTH qui est augmenté ou anormalement normal (l'hypercalcémie doit baisser la PTH par rétrocontrôle négatif: une PTH normale associée à une hypercalcémie est donc « anormalement normale » ou inadaptée et traduit une hyperparathyroïdie). Le dosage dont le résultat n'est pas disponible dans l'urgence ne doit pas retarder la prise en charge. Une échographie et/ou une tomodensitométrie cervicale peut aider à la recherche de l'adénome parathyroïdien. Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, notamment chez le sujet jeune, doit faire rechercher de principe une éventuelle NEM 1 (hyperparathyroïdie primaire + tumeurs neuroendocrines du pancréas + adénomes hypophysaires) ou une NEM 2A (cancer médullaire de la thyroïde + phéochromocytome bilatéral + hyperparathyroïdie primaire).

#### *2- Hyperparathyroïdie tertiaire:*

L'hyperplasie des glandes parathyroïdes finit par s'autonomiser. Cela survient chez l'IRC après plusieurs années d'hyperparathyroïdisme secondaire ou chez le transplanté rénal où la PTH continue à être sécrétée entraînant une hypercalcémie.

#### **C. les autres causes.**

Elles sont beaucoup moins fréquentes; la recherche étiologique s'oriente vers ces causes une fois éliminée l'origine néoplasique et parathyroïdienne. Il faut rechercher la prise de médicaments comme les thiazidiques et le lithium et les intoxications à la vitamine D: rarement cholecalciférol et ergocalciférol (car hydroxylation en forme active au niveau rénal régulée par la calcémie), plutôt paricalcitol, doxercalciférol et  $1\alpha$  OH D (notamment chez l'IRC); les maladies granulomateuses et les lymphomes producteurs de calcitriol.

La stratégie diagnostique est résumée sur la figure 4.

## **VI. Prise en charge d'une hypercalcémie.**

L'objectif ultime du traitement d'une hypercalcémie est celui d'en traiter la cause sous-jacente. Néanmoins, la sévérité ou/et la rapidité d'installation des signes cliniques imposent souvent de faire d'abord baisser la calcémie tout en recherchant la cause du trouble pour le traiter secondairement.

### **A. Hypercalcémie modérée et sans retentissement clinique majeur.**

Le traitement repose sur:

-la REHYDRATATION par du serum salé physiologique.

Elle permet de corriger l'hypovolémie liée à la polyurie, et permet de réduire la réabsorption tubulaire proximale d'eau et de sodium et donc de calcium afin d'augmenter la calciurie et réduire la calcémie. La correction des désordres électrolytiques associés, en particulier hypokaliémie, doit être réalisée dans le même temps.

- les BIPHOSPHONATES.

Ils ont la propriété d'inhiber l'activité ostéoclastique par apoptose des ostéoclastes. Ils peuvent être utilisés *per os* mais sont souvent utilisés par voie intraveineuse: Pamidronate (60- 90 mg IV sur 4 heures) ou Zoledronate (4mg IV sur 15 minutes). Leur délai d'action varie entre 2 et 4 j et le nadir de calcémie est obtenu en général au bout de 4 à 7 jours. Leurs effets secondaires sont rares: douleurs osseuses, myalgies, fièvre, lymphopénie transitoire, insuffisance rénale aiguë et exceptionnellement nécrose mandibulaire.

-les corticoïdes:

Ils sont indiqués dans les cas d'hypercalcémie liée à une hypervitaminose D (excès de calcitriol) comme les maladies granulomateuses, les lymphomes. Ils peuvent être utilisés *per os* (40-60 mg/jour) en association avec la perfusion de salé isotonique.

- Methotrexate et le phosphore *per os* sont très peu utilisés.

### **B. Hypercalcémie aiguë maligne (calcémie > 3,25 mmol/L: avec des éléments de gravité).**

Elle doit être prise en charge dans un service de REANIMATION du fait de la sévérité du pronostic, des difficultés du traitement, de la nécessité d'un monitoring des paramètres vitaux (pouls, TA, FR, ECG, diurèse, état de conscience..), et des troubles hydro-electrolytiques (équilibre hydro-sodé, kaliémie, magnésémie... ) potentiels.



Toutes les manœuvres symptomatiques comme une oxygénation, une ventilation artificielle, le traitement d'un état de choc, d'un trouble du rythme doivent être mises en œuvre.

La prise en charge spécifique comprend:

- une REHYDRATATION ABONDANTE par serum salé physiologique (200-500 ml/heure) pour créer une expansion volémique.
- L'induction d'une diurèse forcée par furosémide (Lasilix®: blocage de l'échangeur Na/K/2Cl au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé) est très discutée du fait du risque d'aggravation de l'hypovolémie. Elle ne peut être utilisée qu'à la condition de s'assurer que la volémie est normalisée voire augmentée (expansion volémique). L'objectif est d'obtenir une diurèse de 10 à 12 L/j afin d'augmenter la calciurie. Une surveillance est nécessaire pour ne pas induire de troubles hydro-électrolytiques (déficit ou rétention hydro-sodés, hypokaliémie..)
- L'EQUILIBRATION HYDROELECTROLYTIQUE: bilan entrées-sorties, monitoring et correction de la volémie et des troubles hydro-électrolytiques.
- les BIPHOSPHONATES. Ils doivent être utilisés par voie IV et adaptés au niveau de la calcémie (90 mg IV de Pamidronate en général en perfusion sur 4 heures).
- La calcitonine (4-12 unités par voie iv ou sc /6 ou 12 heures, 0.5-1 unité/kg/h ivse) peut être utilisée pour sa rapidité d'action en attendant l'effet des biphosphonates. Leur usage est cependant très limité du fait d'un court effet d'action et du risque de tachyphylaxie.
- Les CORTICOÏDES peuvent être utilisés en cas d'hypervitaminose D par intoxication ou par hyperproduction par une granulomatose ou des cellules tumorales.
- L'EPURATION EXTRA-RENALE doit être proposée en cas d'hypercalcémie menaçante avec manifestations cardiologiques et/ou en cas d'insuffisance rénale. Elle permet de faire baisser la calcémie et de maîtriser le bilan hydrique et ionique de façon efficace et sûr. L'utilisation d'un bain de dialyse appauvri en calcium permet une meilleure efficacité. L'arrêt du traitement est habituellement suivi d'un rebond de l'hypercalcémie. Il est donc nécessaire de rapidement mettre en évidence la cause de l'hypercalcémie pour la traiter.

### **C. Le traitement de la cause.**

- dans tous les cas, LES APPORTS CALCIQUES EXOGENES ET LES MEDICAMENTS HYPERCALCEMIANTS DOIVENT ETRE ARRETES.

- le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire est chirurgical (mini-cervicotomie ++ ou cervicotomie classique). La réalisation d'une échographie et d'une scintigraphie au MIBI préopératoire permet de guider la parathyroïdectomie.

Un calcimimétique (cinacalcet, Mimpara®) est utilisé en cas de contre-indication ou d'échec de la parathyroïdectomie à la dose de 30 mg x2/jour. [*Flash code : Consensus d'experts de la SFE hyperparathyroïdie*]. Il peut être proposé dans l'attente du diagnostic définitif ou de la chirurgie. Le cinacalcet est également indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie des patients atteints de cancer de la parathyroïde. [*Flash code : Synthèse d'avis HAS Mimpara®*]

- le traitement de l'hypercalcémie d'origine néoplasique:

traiter la néoplasie: chimiothérapie, radiothérapie

traiter l'hémopathie (myélome),

corticoïdes: prednisone 40-100 mg/jour en cas d'hémopathies avec élévation 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

---

## Points clés

- Diagnostic biologique : calcémie corrigée > 2,6 mmol/l, calcémie ionisée >1.40 mmol/l
- $Ca^{++}$  corrigée =  $Ca^{++}$  mesurée + 0,02 x (40 – albuminémie)
- Signes cliniques : anorexie, troubles digestifs, polyurie, asthénie, hypertension artérielle
- ECG systématique (0) : « Ta RaQueTte PlaTe PeRd son Rythme »
  - Tachycardie sinusale, raccourcissement du QT, onde T aplaties, allongement de l'espace PR et troubles du rythme (TV, FV)
- Gravité = réanimation
  - Calcémie corrigée > 3,25 mmol/L
  - Troubles de la conduction ou du rythme cardiaque
  - Signes majeurs de déshydratation, d'insuffisance rénale et/ou de confusion
  - Risques : arrêt cardiaque, coma, convulsions
  -
- Etiologies à rechercher :
  - Bilan : NFS, CRP, ionogramme, créatinine, bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, PTH 1-84, 25 OH vitamine D3, EPP, radiographie de thorax
  - Hyperparathyroïdie primaire (PTH élevé ou normale)
  - Néoplasie : « SPPORTT » = sein, poumon, prostate, os (myélome), rein, thyroïde, tractus digestif (PTH basse, PTHrp +)
  - Toxiques : « Halliday c'était laid = A Li D C T Lait » = vitamine A, Lithium, vitamine D, Calcium, Thiazidiques, buveurs de Lait

- Prise en charge en urgence : « ReABCDE »
    - Réhydratation abondante, expansion volémique et rééquilibration électrolytique
    - Arrêt des apports calciques et médicaments hypercalcémiants
    - Biphosphonates
    - Corticoïdes si cancer ou sarcoïdose
    - Diurèse forcée au furosémide en réanimation
    - Epuration extra-rénale si manifestation cardiaque ou insuffisance rénale
  - Traitement étiologique dans un second temps :
    - Parathyroïdectomie et/ou calcimimétique si hyperparathyroïdie
    - Chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie si cancer
-



Figure 1. Métabolisme et régulation du calcium.

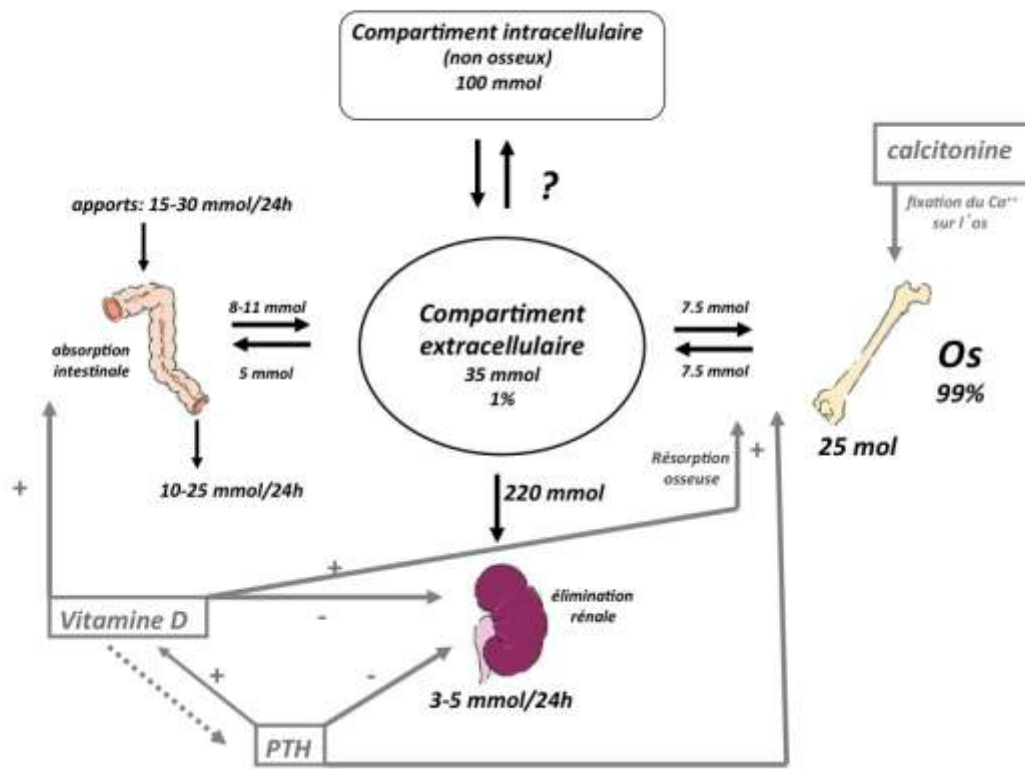


Figure 2. Répartition du calcium dans l'espace intra et extracellulaire.

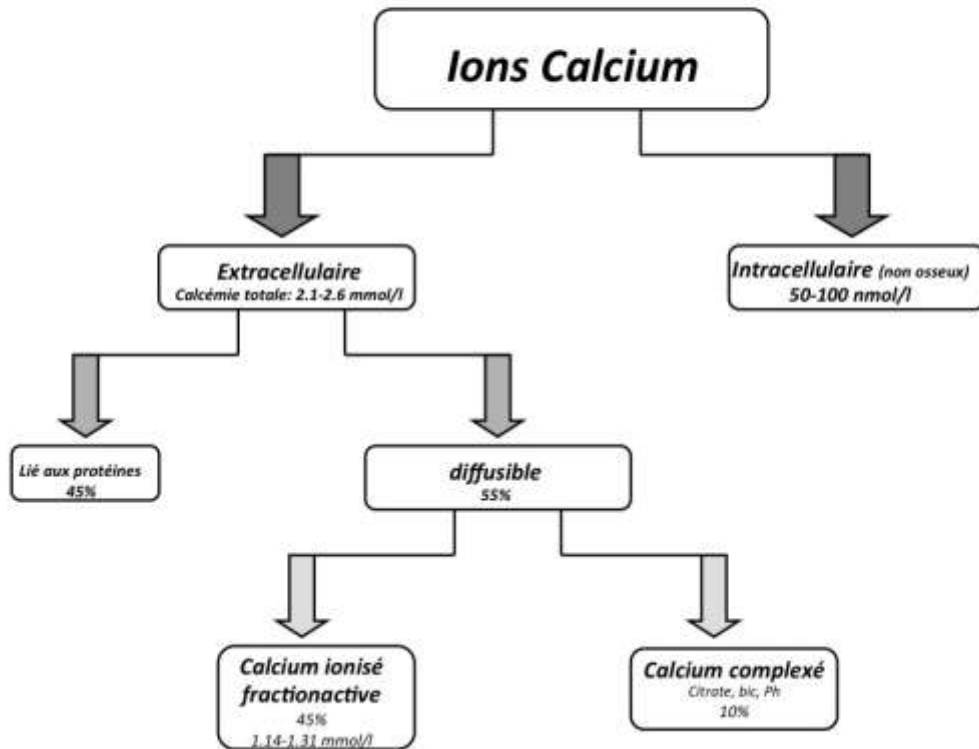


Figure 3. Réabsorption du calcium au niveau rénal.

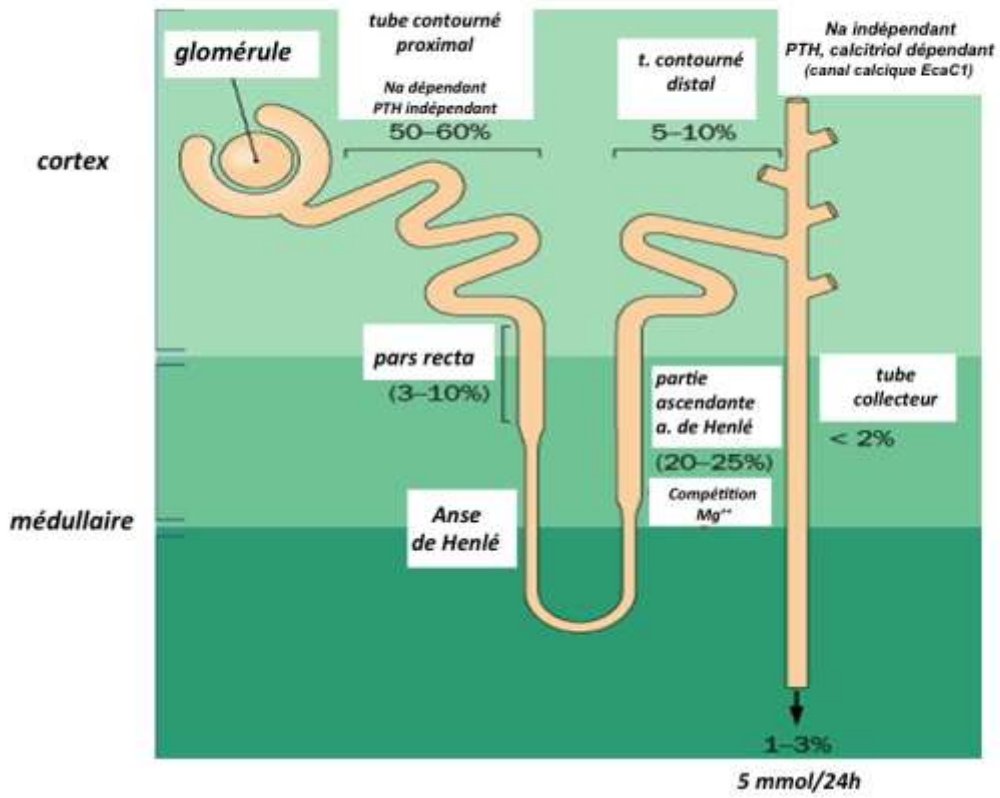




Figure 4. Orientation diagnostique devant une hypercalcémie.

