

Conduite à tenir devant une hypercalcémie

R. Berrady, W. Bono

Service de Médecine Interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc

Plan

Introduction.
 Définition Biologique.
 Intérêt
 Classification
 Pathogénie de l'hypercalcémie
 Diagnostic:
 Circonstances de découverte
 Clinique
 Examens Paracliniques
 Diagnostic de gravité
 Diagnostic Différentiel
 Diagnostic étiologiques
 Traitement.
 Evolution et complication.
 Les points forts

Les points Forts :

-L'hypercalcémie est définie par un calcium total supérieur à 2,6 mmol/l soit > 104mg/l
 -L'hypercalcémie majeure (>3,5 mmol/l) peut engager le pronostic vital et doit être traitée en urgence (réhydratation, calcitonine et bisphosphonate)
 -La présentation clinique de l'hypercalcémie est très trompeuse et polymorphe
 -Toute hypercalcémie (même de découverte fortuite) doit être explorée
 -Les deux grandes causes d'hypercalcémies sont les affections malignes (métastases et myélome) et l'hyperparathyroïdie primitive

Correspondance :

Pr Wafaa BONO

Wafaa.bono@gmail.com

Question Internat-Résidanat

Conduite à tenir devant une hypercalcémie

INTRODUCTION

L'hypercalcémie est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital en quelques heures voire quelques minutes vu son issue fatale qui est l'arrêt cardiaque. C'est une situation fréquemment rencontrée aux urgences, et vu son intérêt, nous allons traiter cette question en mettant en place une conduite à tenir adéquate permettant la prise en charge rapide.

Le diagnostic de l'hypercalcémie est un diagnostic biologique qui repose sur le dosage de la calcémie totale dont la moyenne dans la population normale est de 2,38 mmol/L +/- 0,08 (95,5 mg/L +/- 3,5), quelque soit le mode de dosage utilisé.

La limite supérieure de la calcémie au-delà de laquelle on définit l'hypercalcémie doit se référer aux normes de chaque laboratoire (habituellement : 2,63 mmol/L soit 105 mg/L). L'incidence annuelle des hypercalcémies est d'environ 500 nouveaux cas par million d'individus. Les 2 étiologies dominantes sont l'hyperparathyroïdie primaire (55%), les pathologies néoplasiques (30%), les autres multiples étiologies ne représentant que 15%.

La confirmation du diagnostic est simple, puisqu'elle ne fait appel qu'à la simple répétition du dosage de la calcémie. L'orientation du diagnostic étiologique repose d'abord sur le dosage de la parathormone (PTH).

DEFINITION BIOLOGIQUE

La calcémie mesurée représente la somme du calcium lié (53% du calcium total) et du calcium libre ou ionisé (47%). Le calcium lié comprend le calcium lié aux protéines (40% du calcium total), en particulier à l'albumine, et le calcium complexé à des anions (13%) sous forme de bicarbonate, phosphate, sulfate, citrate.

Le calcium ionisé : Intervient dans l'excitabilité neuromusculaire et dans la coagulation sanguine, tandis que le calcium non ionisé représente la forme privée d'activité biologique.

Le dosage de la calcémie totale : Normale 2,2-2,5 mmol/l : la correction avec l'albuminémie : + 0,2mmol/l par + 10g/l d'albumine (par exemple avec une albuminémie de 50g/l la norme de la calcémie sera 2,4-2,7 mmol/l, inversement avec une albuminémie de 30g/l la norme de la calcémie sera 2,0-2,3 mmol/l).

a) Intérêt

Symptomatique, l'hypercalcémie est une urgence médicale. La découverte d'une hypercalcémie impose la réalisation d'un second dosage pour la confirmation.

b) Classification:

On peut classer l'hypercalcémie en 3 classes selon le taux et les signes cliniques accompagnateurs :

Hypercalcémie légère : < 3 mmol/l, soit < 120mg/l.

Hypercalcémie modérée : 3 - 3,5 mmol /l, entre 120 et 140mg/l.

Hypercalcémie sévère : + de 3,5 mmol / l, soit >140mg/l.

PATHOGENIE DE L'HYPERCALCEMIE

La calcémie est étroitement régulée par la PTH et la vitamine D. L'hypercalcémie est le résultat d'une dérégulation entre les flux entrant et sortant du calcium dans le compartiment sanguin. Elle est due soit:

L'augmentation de l'absorption calcique digestive sous l'influence de la vitamine D produite en excès (granulomatoses) ou surdosage thérapeutique, excès majeur d'apport calcique d'origine alimentaire (syndrome des buveurs de lait) ou plus souvent iatrogène.

La résorption osseuse accrue, par excès de PTH (hyperparathyroïdie primaire), de PTH related peptide (PTHrp) (même action biologique que la PTH et d'origine néoplasique), d'autres hormones (thyroxine, corticoïdes), de cytokines à effet lytique osseux d'origine néoplasique locale (métastases osseuses ou hémopathies), hypercalcémies d'immobilisation. Ces 2 mécanismes sont souvent associés.

La diminution de l'excrétion rénale du calcium, aggravation d'une hypercalcémie par la déshydratation elle-même induite par l'hypercalciurie chronique, effet hypercalcémiant des diurétiques thiazidiques et du lithium.

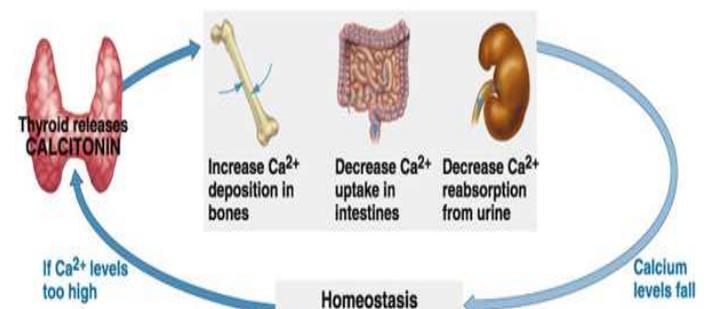


Figure 1 : Schéma résumant la pathogénie de l'hypercalcémie.

DIAGNOSTIC**Circonstances de découverte :**

Fortuite le plus souvent, car 80% des hypercalcémies sont asymptomatiques.

Lors de certaines fractures pathologiques, ou plus encore si on a l'installation aiguë d'une hypercalcémie ou devant une évolution chronique avec des signes cliniques évidents.

La clinique:

La symptomatologie clinique classique de l'hypercalcémie est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1 : SIGNES CLINIQUES COMMUNS AUX HYPERCALCEMIES

Signes généraux :

* asthénie générale et musculaire

Signes rénaux :

* polyuropolydipsie

* lithiases rénales (récurrentes, bilatérales)

Signes digestifs :

* anorexie

* constipation

* nausées, vomissements

Signes neuro-psychiques :

* apathie

* somnolence

* altération de la conscience (confusion, psychose, coma)

Signes cardio-vasculaires :

* hypertension

* raccourcissement de QT à l'EKG.

Question Internat-Résidanat

Ces signes sont peu spécifiques et le diagnostic n'est évoqué que lorsque plusieurs de ces signes sont associés, ce qui est le cas lorsque la calcémie est supérieure à 3,0 mmol/L (120 mg/L). La majorité des hypercalcémies modérées, comprises entre 2,63 et 3,0 mmol/L (105 et 120 mg/L), sont peu ou totalement asymptomatiques. Dans plus de 50% des cas le diagnostic d'hypercalcémie se fait de façon fortuite à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie.

L'hypercalcémie maligne est une urgence métabolique : la calcémie est en général > 3,25 mmol/l (130 mg/l). La déshydratation est toujours présente et entretient l'élévation de la calcémie (déshydratation induite par la polyurie ou les troubles digestifs entraînant une insuffisance rénale qui aggrave l'hypercalcémie en réduisant la clairance calcique). En plus des signes graves cités plus haut (confusion, coma, insuffisance rénale) il y a un risque cardiaque : troubles du rythme cardiaque, bradycardie avec asystolie. Les digitaliques favorisent ces complications (ils sont contre-indiqués en cas d'hypercalcémie).

Les Examens Paracliniques :

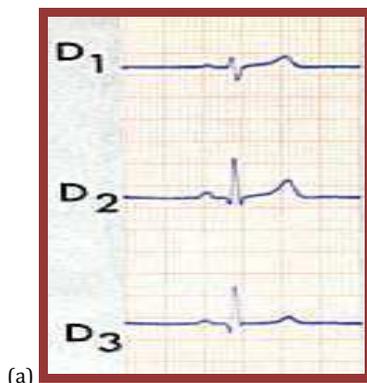
La Biologie:

- Calcium > 105 mg / l (2,63 mmol/l).
- Calcium ionisée > 52,8 mg/l (1,32 mmol/l).
- Dosage PTH.
- Calciurie des 24 h.
- Dosage du calcitriol.
- Bilan rénal.
- Electrophorèse des protides sériques.
- Marqueurs de formation osseuse / phosphatases alcalines totales (PAT), phosphatases alcalines osseuses (PAO) et ostéocalcine.
- Marqueurs de résorption osseuse / hydroxyproline, phosphatases tartrate résistantes (PATR)+/- : enz lysosomiale de l'ostéoclaste.
- Dosage des pyridinolines urinaires : molécules de pontage des fibrilles de collagène osseuses: Dosage le plus précis.

L'Electrocardiogramme:

Vu la gravité de l'hypercalcémie et les complications surtout cardiaque, après la confirmation de l'hypercalcémie, l'ECG reste l'examen le plus urgent à faire et qui nous permettra de mettre en évidence les signes suivants :

- Le Raccourcissement du segment ST.
- Les Extra-systoles ventriculaires.
- Le bloc auriculo-Ventriculaire, les fibrillations ventriculaires.



Conduite à tenir devant une hypercalcémie

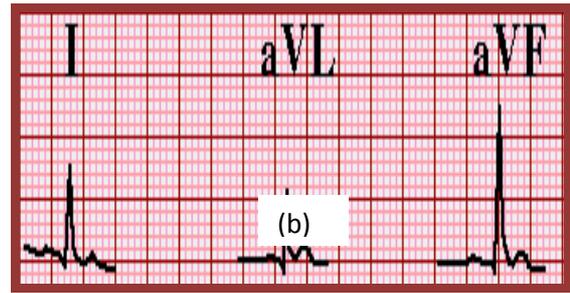


Figure 2 : (a) ECG Normal. (b) ECG montrant le raccourcissement du segment ST.

Les examens d'imagerie :

Pour les examens d'imagerie que ce soit des radiographies osseuses, ou une Scintigraphie osseuse, ils seront discutés en fonction des points d'appel clinique.

S'il existe une hypercalcémie chronique :

Comme déjà cités, au cours de l'évolution chronique d'une hypercalcémie, on trouvera des signes cliniques qui témoignent de la chronicité de l'hypercalcémie et parmi lesquels on cite :

Les lithiases de phosphate ou d'oxalate de calcium (coliques néphrétiques, hématurie ou infection urinaire).

La néphrocalcinose.

L'Insuffisance rénale obstructive ou chronique.

Et finalement l'acidose tubulaire distale (hypokaliémique).

LE DIAGNOSTIC DE GRAVITE

Après l'examen clinique et les examens paracliniques qui nous permettent de poser et de confirmer le diagnostic de l'hypercalcémie, on peut classer les hypercalcémies, et surtout poser le diagnostic de gravité devant le tableau suivant :

- Un coma,
- Des douleurs abdominales pseudo chirurgicales,
- Une déshydratation,
- Un collapsus cardio-vasculaire.
- Une $Ca^{++} > 3,5$ mmol/l, soit > à 140mg/l.
- Une élévation des protides et de l'hématocrite.
- Une insuffisance rénale fonctionnelle.
- Une hypochlorémie avec hypokaliémie.

Une fois le diagnostic de gravité est posé, le patient doit être pris en charge dans une unité de réanimation, et un traitement doit être démarré avant la recherche étiologique.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Etant donné que la définition de l'hypercalcémie est biologique, le diagnostic différentiel consiste essentiellement à éliminer les erreurs du laboratoire, les erreurs de dosage, les erreurs de prélèvement (garrot serré gardé pendant longtemps). Aussi, il faut vérifier que le prélèvement se fait sur un tube sec. Finalement on peut avoir une fausse hypercalcémie au cours des dysprotéinémies importantes.

DIAGNOSTICS ETIOLOGIQUES

La liste des maladies susceptibles d'engendrer une hypercalcémie est longue mais deux étiologies sont largement majoritaires puisqu'elles représentent à elles seules 80 à 90% du total: en premier lieu l'hyperparathyroïdisme primaire, puis les hypercalcémies dites paranéoplasiques.

Question Internat-Résidanat

Conduite à tenir devant une hypercalcémie

HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE : HPT 1

L'incidence de l'HPT1 est de 4/1000. Cette dénomination regroupe les hyperparathyroïdies liées à une lésion initiale parathyroïdienne responsable d'une sécrétion autonome de PTH, elle-même responsable des altérations du métabolisme phospho-calcique et de ses conséquences sur le tissu osseux, dont la résultante la plus caractéristique est l'hypercalcémie.

HYPERCALCEMIE DES AFFECTIONS MALIGNES

Le myélome multiple est responsable de 10% de l'ensemble des hypercalcémies malignes, ce qui est remarquable compte tenu de sa rareté, mais qui s'explique par l'insuffisance rénale qui fait partie du tableau classique de la maladie. Toutes les formes de lymphomes ou de leucémies peuvent induire une hypercalcémie, en particulier le lymphome et la leucémie à cellules T de l'adulte dus à un rétrovirus (HTLV1). Une hypercalcémie est constatée dans 5% des cancers. Elles se différencient facilement des HPT1 par les valeurs basses de la PTH plasmatique. Parmi les tumeurs solides ce sont les cancers du poumon, du sein, du rein et du tractus digestif qui sont le plus souvent responsables d'une hypercalcémie.

Dans la majorité des cas l'hypercalcémie est due à la production (non exclusive), par les cellules tumorales, d'un peptide mimant presque tous les effets biologiques de la PTH: le PTHrp.

Le PTHrp, comme la PTH, augmente la résorption osseuse ostéoclastique qui est reflétée par l'hypercalcémie, l'augmentation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie. Mais contrairement à ce qui est observé dans l'HPT1, cette ostéolyse n'est pas couplée à une augmentation de l'ostéof ormation, ce qui se traduit par des valeurs normales ou basses d'ostéocalcine; de même l'hypercalcémie due à la sécrétion de PTHrp freine la synthèse du 1,25-(OH)₂-D, alors que celle-ci est augmentée par l'HPT1, et la phosphorémie est normale.

LES AUTRES HYPERCALCEMIES**Granulomatoses :**

L'hypercalcémie se rencontre dans 10 à 20% des sarcoïdoses évolutives. La pathogénie de cette hypercalcémie est la production non régulée de 1,25-(OH)₂-D par le tissu granulomateux. Outre le fait que l'hypercalcémie survient dans un contexte pathologique souvent évident, le diagnostic différentiel d'avec l'HPT1 repose sur l'hyperphosphorémie et sur les valeurs basses de PTH.

Hypercalcémies iatrogènes :

L'apport de Vitamine D ou de ses dérivés métaboliques actifs (1-(OH)-D ou 1,25-(OH)₂-D).

L'intoxication par la vitamine A, par une action directe sur l'os. Les diurétiques thiazidiques augmentent la calcémie, par diminution de l'excrétion urinaire du calcium associée à l'hémoconcentration.

Le lithium entraîne une hypercalcémie chez 10% des patients traités; elle régresse à l'arrêt du traitement.

Les hypercalcémies des buveurs de lait et d'alcalins. L'immobilisation.

Hypercalcémie des endocrinopathies : L'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénale aiguë, le phéochromocytome.

L'hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne.

TRAITEMENT**BUT**

Le but du traitement consiste surtout à Diminuer l'absorption intestinale, d'augmenter l'excrétion urinaire et inhiber la résorption osseuse. Pour cela on dispose des moyens suivant :

MOYENS**Les moyens médicaux :**

- La réhydratation : Sérum salé isotonique.
- Les antagonistes de la vitamine D /prédisone.
- Les diurétiques de l'anse / furosémide.
- La calcitonine.
- Les Biphosphonates :
 - Zoledronate = Zométa
 - Pamidronate = Aredia.
 - Etidronate = Didronel.
- La chimiothérapie.

Les moyens substitutifs:

- Dialyse si insuffisance rénale aiguë.

Les moyens chirurgicaux:

- Parathyroïdectomie

INDICATIONS

Les indications thérapeutiques dépendent essentiellement du taux de la calcémie et de la gravité des signes cliniques, ainsi devant :

Une Hypercalcémie ++ > 3,5mmol/l (140mg/l): on suit le schéma suivant:

- Sérum Salé isotonique: 1- 2 l en 1 heure.
- Furosémide 20-80mg toutes les 2 h en IV.
- Cela permet :
 - Une baisse de la calcémie en 2-3h.
 - Une normalisation de la calcémie dans les 12 à 24h.
- Calcitonine :
 - 5-10UI/Kg/j en perfusion dans Serum Salé isotonique
 - Efficace en 2-3h
- Biphosphonates:
 - *Pamidronate (Aredia®)*: 90mg (6 amp)/1l de soluté isotonique en 24h.
 - *Acide Zoledronique: Zometa®* diluée dans 100 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5% et administrée par perfusion intraveineuse unique d'au moins 15 minutes. Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de Zometa®.
 - *Clodronate (Clastoban®)*:4-6 mg/Kg en perf de Sérum Salé isotonique en 3-6h.

Une Hypercalcémie +++ 3,5 mmol/l (<140 mg/l), on adopte un autre schéma:

- Prednisone: 10-30 mg/j, efficace en quelques jours
- Phosphates en PO
- Réhydratation

Le traitement chirurgical: la Parathyroïdectomie. : Pour chaque patient avec adénome non jugulé par le traitement médical

EVOLUTION – COMPLICATIONS

L'évolution de l'hypercalcémie se fait sur deux modes :

- *L'évolution aiguë* se caractérise par la survenue d'un risque de complications de troubles de la conscience, des troubles du rythme cardiaque avec arrêt cardiaque parfois.
- *L'évolution chronique*, le plus souvent se traduit par aucun symptôme (évolution asymptomatique), mais entraîne par la suite l'apparition d'une ostéoporose, des complications rénales à type de néphrocalcinose entraînant quelquefois une insuffisance rénale.

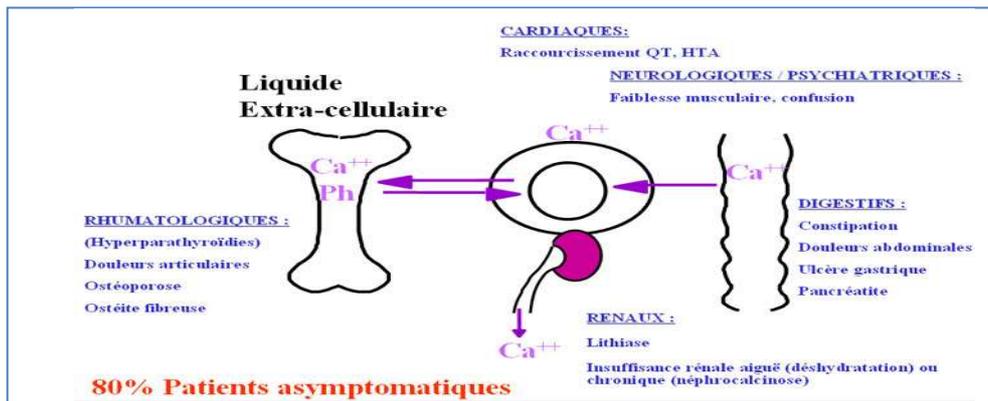


Figure 3: Schéma résumant les complications de l'hypercalcémie.

Arbre décisionnel résumant la conduite à tenir devant une Hypercalcémie

