

Dyscalcémie aux urgences

C. Guitton*, B. Renard, L. Gabillet, D. Villers

Service de réanimation médicale polyvalente, CHU Hôtel-Dieu, 30, boulevard J.-Monnet, 44093 Nantes cedex 1, France

(Reçu et accepté le 19 juillet 2002)

Résumé

Les troubles de la calcémie sont une situation fréquemment rencontrée aux urgences. L'homéostasie calcique est le résultat d'une collaboration entre l'os, le rein et le tube digestif sous une médiation hormonale par la parathormone et la vitamine D. Il est préférable d'analyser la fraction de calcium ionisé ou de corriger la calcémie totale en fonction des conditions sous-jacentes. Toute variation de la calcémie vers des valeurs pathologiques peut avoir des conséquences viscérales dramatiques avec un risque vital. La sévérité des symptômes est proportionnelle à la profondeur du trouble et surtout à sa rapidité d'installation, et doit guider la thérapeutique. Les étiologies des troubles de la calcémie sont multiples et souvent multifactorielles. Pour l'hypercalcémie, 90 % des étiologies sont représentées par l'hyperparathyroïdie et les cancers. Le traitement d'urgence repose sur la réhydratation, les biphosphonates et éventuellement la calcitonine. Pour l'hypocalcémie, le traitement débute par un apport de calcium. Dans les deux situations, il faudra envisager le traitement étiologique. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

biphosphonates / hypercalcémie / hypocalcémie / parathormone

Summary – Dyscalcemia in emergency department.

Dyscalcemias are a common problem in the emergency department. Calcium homeostasis is a result of the collaboration between bone, kidney and intestinal tract mediated by an hormonal system involving parathyroid hormone and vitamin D. It seems better to analyze ionized calcium or to correct total calcemia according to underlying conditions. Serum abnormalities can be associated with dramatic visceral consequences including a lethal risk. The severity of symptoms is correlated with both the magnitude and the rapidity of the onset of the troubles, and should guide treatments. Etiologies of dyscalcemias are numerous and often multifactorial. In hypercalcemia, 90% of them are hyperparathyroidism or malignancy. Emergency treatment is based on rehydration, diphosphonates and sometimes calcitonin. In hypocalcemia, treatment starts with calcium supplementation. In both situations, an etiologic treatment should be considered. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

diphosphonates / hypercalcemia / hypocalcemia / parathyroid hormones

Le calcium, cation bivalent, joue un double rôle de messenger omniprésent dans l'organisme, messenger intracellulaire et messenger entre les zones intra- et extracellulaires par l'intermédiaire des canaux transmembra-

naires. Le maintien d'une calcémie dans des zones normales est donc un enjeu majeur pour tout l'organisme puisque toute déstabilisation est responsable de complications organiques neurologiques, digestives,

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : christophe.guitton@chu-nantes.fr (C. Guitton).

rénales et cardiovasculaires aux conséquences dramatique [1]. Ces situations sont assez fréquemment rencontrées aux urgences.

MÉCANISMES DE RÉGULATION DE L'HOMÉOSTASIE CALCIQUE

Bien que plus de 98 % du calcium de l'organisme soit stocké dans l'os, la régulation des flux calciques n'est pas sous la responsabilité unique du système osseux mais concerne aussi d'autres organes, le tube digestif et le rein, ainsi qu'un système hormonal complexe avec notamment la parathormone (PTH), la vitamine (Vit D) et la calcitonine. Les perturbations de la calcémie résultent toujours d'un déséquilibre entre la résorption osseuse, l'absorption digestive et les possibilités d'excrétion urinaire en raison ou non d'un dérèglement hormonal [2].

De la forme circulante plasmatique, 50 % est constituée par la fraction ionisée, seule biologiquement active et directement influencée par les systèmes de régulation. Environ 40 % du calcium plasmatique sont sous forme liée aux protéines, non filtrables par le rein (essentiellement l'albumine) ; 10 % sont sous forme complexée à des anions. La liaison aux protéines est directement liée au taux d'albumine et à l'équilibre acido-basique. Toute analyse de la calcémie totale doit donc être interprétée en fonction du taux de protides (toute modification de 10 g de la protidémie entraîne dans le même sens une modification de la calcémie totale de 0,25 mmol/L) et du pH (l'acidose diminue la liaison aux protides et augmente le calcium ionisé).

La calcémie totale normale se situe entre 2,10 et 2,55 mmol/L et la calcémie ionisée entre 1,15 et 1,30 mmol/L, ces taux étant bien sûr à adapter en fonction des techniques de mesure.

Les trois organes impliqués dans la gestion de la calcémie (tube digestif, reins et os) ont des mécanismes de régulation distincts. L'absorption digestive du calcium qui au-delà d'un seuil minimum n'est pas dépendante de l'apport, est essentiellement sous stimulation hormonale [3]. La vitamine D, dont le métabolite actif le calcitriol ($1,2 \text{ (OH)}_2 \text{ Vit D}_3$) est synthétisée par le rein, a un rôle direct de stimulateur de l'absorption digestive. La PTH n'a qu'un rôle direct mineur sur le tube digestif mais stimule la synthèse de la Vit D. Les glucocorticoïdes ont un rôle plus flou, probablement de frein à l'absorption digestive. Pour le contrôle rénal de la calcémie, 98 % du calcium est réabsorbé, 65 % dans le tube proximal, 20 % dans l'anse de Henlé et 10 % dans le tube distal [4]. Cette réabsorption est essentiellement passive influencée par des facteurs non hormonaux, le volume extracellulaire, la filtration du sodium, l'équilibre acido-basique et la kaliémie ainsi

que des facteurs hormonaux directs. En effet, la réabsorption est stimulée par la PTH, principal régulateur avec ses messagers AMPc et protéine kinase C, la Vit D et la calcitonine (dont le rôle est incertain). Enfin, la régulation osseuse du calcium [2] est sous dépendance hormonale avec stimulation des ostéoclastes par la PTH, la Vit D, les glucocorticoïdes et modulation par la calcitonine et les œstrogènes. Sur ce stock osseux, 1 % est rapidement mobilisable vers le milieu extracellulaire (figure 1).

HYPERCALCÉMIE

Définition

L'hypercalcémie se définit comme une calcémie totale (corrigée) supérieure à 2,6 mmol/L ou une calcémie ionisée supérieure à 1,6 mmol/L. L'hypercalcémie grave se définit par une calcémie totale (corrigée) supérieure à 3,5 mmol/L ou comme une hypercalcémie symptomatique quelle que soit sa valeur [5].

Présentation clinique

La sévérité de la présentation clinique est en relation avec l'intensité de l'hypercalcémie et surtout avec sa rapidité d'installation. Les signes cliniques sont riches mais peu spécifiques ; évoquer une hypercalcémie dès

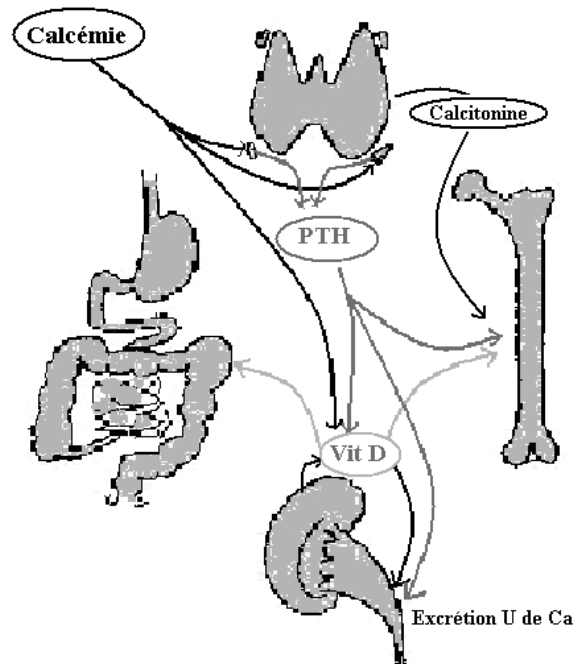


Figure 1.

Tableau I. Présentation clinique de l'hypercalcémie.

Signes digestifs	Anorexie Nausées, Vomissements Syndrome pseudo-occlusif Pancréatite (exceptionnelle)
Signes neurologiques	Troubles du comportement, agitation Troubles de conscience, coma Signes neurologiques de localisation Pseudo-neuromyopathies
Signes cardiovasculaires	Hypertension artérielle Troubles du rythme et de conduction -Allongement du PR -Élargissement du QRS -Raccourcissement du QT -Troubles du rythme ventriculaires
Signes urinaires et métaboliques	Polyurie Déshydratation extracellulaire

l'accueil d'un patient est souvent difficile d'autant qu'il existe beaucoup de formes asymptomatiques.

Les signes cliniques sont essentiellement digestifs sans aucune spécificité (allant jusqu'à des tableaux pseudo-chirurgicaux), neurologiques, cardio-vasculaires qui en font toute la gravité (potentialisés par les troubles ioniques associés), urinaires et métaboliques (*tableau I*).

Diagnostic étiologique

La prise en charge débute par un bilan biologique, qui ne doit pas retarder la thérapeutique. Ce bilan permettra d'avancer dans le diagnostic étiologique ultérieurement.

Le bilan initial comporte un dosage de la calcémie (à rapporter à la protidémie) ou mieux une calcémie ionisée, de la phosphorémie, en fonction du contexte un dosage urinaire du calcium et du phosphore, un dosage des phosphatases alcalines, de la PTH, et de l'AMPc néphrologique [1, 2, 5].

Les étiologies des hypercalcémies sont représentées à 45 % par les hyperparathyroïdies et à 45 % par les hypercalcémies d'origine néoplasique. Les autres causes multiples et rares ne représentent que 10 % des hypercalcémies (*tableau II*).

L'hyperparathyroïdie est due à un adénome dans près de 90 % des cas [6]. Le tableau clinique est souvent pauvre avec une découverte dans un contexte asymptomatique sur des bilans sanguins systématiques. Le tableau biologique associe une hypercalcémie souvent modérée, une augmentation de la PTH intacte, native et de l'AMPc, une augmentation de la calciurie et une hypophosphatémie. Il existe également des formes familiales.

L'hypercalcémie liée à une néoplasie évolutive est la cause la plus fréquente d'hypercalcémie sévère vue aux

Tableau II. Étiologies des hypercalcémies.

Hyperparathyroïdies	Primaire (adénome) Familiale Secondaire : -médicamenteuse (lithium) -insuffisance rénale chronique
Néoplasies	Lyse tumorale Hypercalcémie humorale maligne (HHM) Lymphomes, hémopathies (Vit D)
Granulomatoses	Sarcoïdose Tuberculose Histoplasmosse Coccidioidomycose...
Insuffisance rénale	Aiguë
Médicaments	Thiazidiques Vit D, Vit A Buveurs de lait (Syndrome de Burnett)
Endocrinopathies	Insuffisance surrénale Pheochromocytome Thyrotoxicose
Autres	Maladie de Paget Immobilisation Nutrition parentérale

urgences ou dans un contexte de soins intensifs. Le contexte carcinologique évolutif connu ou négligé facilite l'évocation du diagnostic [7, 8]. L'analyse physiopathologique dans ce contexte ostéolytique permet de différencier deux mécanismes, soit un facteur hormonal (hypercalcémie humorale des cancers : HHM) ou soit un facteur ostéolytique direct par dissémination métastatique [9]. Dans les HHM, les cancers épidermoïdes sont très souvent mais pas exclusivement en cause (poumon, œsophage, ORL, stomatologique). Le syndrome biologique est marqué par un dosage de la PTH intacte effondré, adapté à l'hypercalcémie, mais un taux de PTH *Related Protein* (PTH rp : hormone apparentée à la PTH native, ayant les mêmes effets biologiques et sécrétée par la tumeur) souvent augmenté. Par ailleurs, les taux d'AMPc et de calciurie sont augmentés, la phosphatémie est diminuée. La PTH rp n'est pas toujours seule en cause et d'autres facteurs hormonaux peuvent être impliqués. Les traitements antiostéoclastiques sont alors les plus logiques.

Pour les hypercalcémies d'origine lytique directe néoplasique, les métastases de tumeurs solides (sein, rein, prostate, vessie) sont souvent en cause mais aussi les hémopathies comme les myélomes ou les lymphomes. Les phénomènes lytiques directs sont principalement responsables mais il ne faut pas négliger une certaine médiation humorale ou cytokinique (PGE₂, OAF, TGF α ...). Il existe également des formes de lymphomes sécrétant de la Vit D. Le profil biologique associe hypercalcémie, PTH intacte et PTH rp diminuées [7].

Les autres causes d'hypercalcémies (*tableau II*) bien que nombreuses sont exceptionnellement rencontrées

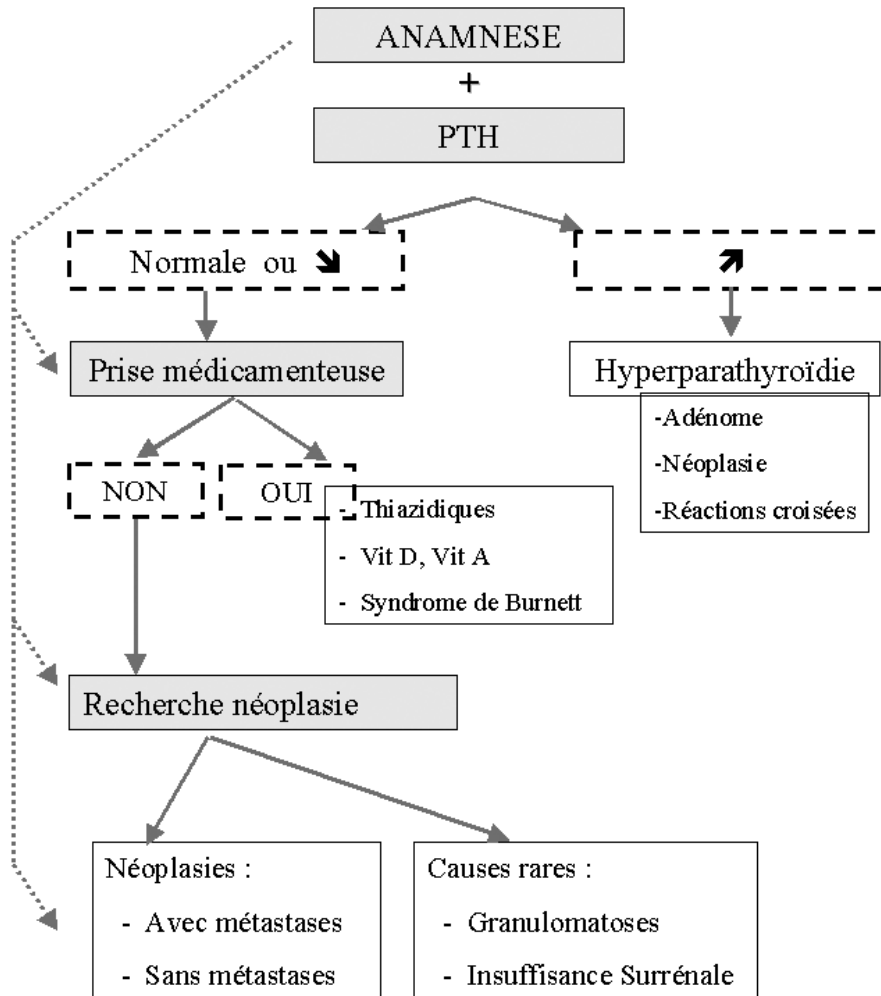


Figure 2.

(moins de 10 % des étiologies), et ce dans un contexte alors souvent évocateur. Pour les granulomatoses, la sarcoïdose est bien sûr la plus fréquente. Cette hypercalcémie (présente pour environ 10 % des sarcoïdoses) est systématiquement précédée d'une hypercalciurie annonciatrice. La PTH est diminuée contrairement à la calciurie et la Vit D augmentées [10].

Pour les autres étiologies, l'anamnèse est très importante pour orienter vers le diagnostic, notamment pour les causes médicamenteuses ou les hypercalcémies d'immobilisation [11].

Ainsi en fonction de l'anamnèse, de l'analyse des antécédents et du traitement habituel le diagnostic étiologique pourra se construire, aidé ultérieurement par les résultats des dosages électrolytiques et/ou hormonaux (figure 2).

Traitement

La thérapeutique doit être envisagée en même temps que la mise en route du bilan étiologique et ce d'autant plus que la forme est sévère et symptomatique. Le traitement doit associer traitement étiologique et traitement symptomatique pour faire rapidement baisser la calcémie et surtout stopper les manifestations cliniques de gravité.

La prise en charge commence par des mesures simples, une surveillance et un monitoring intensif (scope ECG), l'arrêt des thérapeutiques hypercalcémiantes et une contre-indication à tout traitement digitalique.

L'hypercalcémie sévère s'accompagne toujours d'une déshydratation (due aux troubles digestifs et à la polyurie) qui ne fait qu'aggraver la baisse de filtration

glomérulaire et « auto-entretenir » l'hypercalcémie. Toute thérapeutique doit donc débiter par une réhydratation massive, au sérum physiologique avec un volume de 3 à 6 L/24 h [12, 13]. Cela doit s'accompagner d'un monitoring hémodynamique du remplissage, d'un contrôle de la diurèse horaire et d'une surveillance des pertes hydro-électrolytiques. La baisse de la calcémie assurée par la réhydratation seule est d'environ 0,4 à 0,6 mmol/L.

Les diurétiques de l'anse ont certes un effet calciurétique, mais ne sont le plus souvent utilisés que lorsque les objectifs de réhydratation ont été débordés ou en cas d'insuffisance cardiaque et ce toujours après restauration des volumes extracellulaires [14]. Les diurétiques de classe thiazidique sont formellement contre-indiqués.

Après cette réhydratation, il faut envisager des traitements plus spécifiques en cas d'hypercalcémie sévère ou persistante au-delà de 3 mmol/L.

Les biphosphonates sont maintenant le traitement de référence. Ils se caractérisent par une activité antiostéoclastique intense en se liant aux cristaux d'hydroxyapatite et en diminuant la durée de vie des ostéoclastes [15-18]. Leurs effets sont donc retardés après leur diffusion à l'organisme. En raison de leur faible taux d'absorption digestive, ils sont utilisés en urgence par voie intraveineuse. Actuellement, plusieurs molécules sont à disposition : l'etidronate (Didronel®) à la dose de 7,5 mg/kg à répéter tous les jours de trois à sept jours, le clodronate (Clastoban®, Lytos®) à la dose de 600 mg en une seule perfusion de deux heures et le pamidromate (Aredia®) à la dose de 60 à 90 mg en perfusion unique de plus de quatre heures. Leur début d'action commence avant la 48^e heure avec un nadir entre le quatrième et le neuvième j. La baisse de la calcémie est généralement située entre 0,8 et 1 mmol/L. Le pamidromate comparé aux autres biphosphonates semble avoir plus de patients répondeurs (plus de 90 %) avec une réponse significativement plus intense, plus précoce et plus prolongée [19-21]. Des biphosphonates de nouvelle génération émergent de façon plus récente comme le zoledronate (Zometa® à la dose de 4 mg en perfusion unique de 15 minutes), l'ibandronate et d'autres. Ils semblent encore gagner en efficacité mais peut-être au prix d'une tolérance moins bonne [22].

La calcitonine, hormone polypeptidique agit à la fois en inhibant la résorption osseuse et en favorisant l'excrétion urinaire [23]. L'efficacité de la calcitonine de saumon est séduisante avec près de 75 % de patients répondeurs avec une réponse rapide dès la deuxième h et un nadir entre la sixième et la neuvième h, et une baisse de la calcémie proche de 0,5 mmol/L avec des doses de 4 UI/kg deux fois par j en injections sous-cutanées. La calcitonine expose à des réactions allergiques locales au point d'injection (nécessité de faire

injection test) ou plus générales (rush, nausées...). Son efficacité est transitoire et surtout s'épuise au fur et à mesure des injections (tachyphylaxie) ; elle doit être réservée aux hypercalcémies très sévères en attente de l'efficacité des biphosphonates notamment.

La plicamycine (Mithramycine®) est un puissant antibiotique cytotoxique qui bloque la résorption osseuse en inhibant la synthèse d'ARN dans les ostéoclastes [24, 25]. L'administration se fait en perfusion intraveineuse de quatre à six heures de 15 à 25 µg/kg. L'action se fait ressentir dès la 12^e heure avec un nadir entre la 48^e et la 72^e heure. L'efficacité est généralement très puissante avec une baisse d'environ 1,3 mmol/L chez près de 75 % des malades. Compte tenu de la mauvaise tolérance (nausées, vomissements) et de sa toxicité (hépatique, rénale, médullaire hématologique), la plicamycine n'est maintenant que peu utilisée dans l'arsenal thérapeutique.

Le nitrate de gallium, autre médicament utilisé en cancérologie avec une activité antiostéoclastique est peu utilisé compte tenu d'une efficacité moindre, plus lente que les biphosphonates et ce au prix d'une grande néphrotoxicité [26, 27].

Les corticoïdes sont surtout efficaces dans les hypercalcémies d'origine néoplasique, hématologique mais aussi dans les atteintes granulomateuses ainsi que dans les intoxications à la Vit D [25].

La prise en charge d'une hypercalcémie sévère est une urgence vitale (risque cardiovasculaire), mais relativement simple associant de façon parallèle la thérapeutique et le diagnostic étiologique. L'axe thérapeutique repose sur la réhydratation (préambule obligatoire) et les biphosphonates, parfois assisté de la calcitonine en cas d'urgence vitale immédiate [5, 28].

HYPOCALCÉMIE

Physiopathologie

En réponse à une éventuelle baisse de la calcémie, se crée une hypersécrétion réactionnelle de PTH par les glandes parathyroïdes pour maintenir l'homéostasie. La présence d'une hypocalcémie résulte donc obligatoirement soit d'une insuffisance en sécrétion de PTH (hypoparathyroïdie), soit d'une résistance des organes cibles à la PTH [29, 30].

Définition

L'hypocalcémie se définit par une valeur de la calcémie totale (corrigée) inférieure à 2,20 mmol/L ou par une calcémie ionisée inférieure à 1,10 mmol/L. Il faut bien sûr se méfier en cas d'analyse de la calcémie totale des

Tableau III. Signes cliniques de l'hypocalcémie.

Signes sensitifs	Paresthésies, hypoesthésies
Signes moteurs	Fasciculations Mouvements involontaires Spasmes musculaires (larynx...) Tétanie Signe de Trousseau Signe de Chvostek Myopathie (Si déficit en Vit D)
Signes psychiatriques	Anxiété Irritabilité, dépression Démence
Signes neurologiques centraux	Convulsions généralisées Crises focales
Signes cardio-vasculaires	Troubles du rythme Allongement du QT Insuffisance cardiaque
Autres signes	Peau sèche Dépigmentation Cheveux, ongles secs et cassants Cataracte Anomalies dentaires (caries, hypoplasie)

fausses hypocalcémies par hypoprotidémie ou hypoalbuminémie [31, 32].

Présentation clinique

Les manifestations cliniques sont là aussi en rapport avec l'intensité du trouble et surtout avec sa rapidité d'installation. En général, elles sont observées pour des calcémies totales inférieures à 1,75 mmol/L [33-35]. Les signes sont neuromusculaires et sensitifs avec le tableau le plus typique de tétanie. Le classique signe de Chvostek (contraction péribuccale par percussion du nerf facial en regard de l'arcade zygomatique) est souvent présent mais est peu spécifique contrairement au signe de Trousseau (position en « main d'accoucheur » lors d'une ischémie relative du membre supérieur par un brassard à tension). La gravité des hypocalcémies est à rapporter aux manifestations neurologiques centrales, respiratoires [36] et cardiovasculaires [37] (tableau III).

Diagnostic étiologique

Le bilan étiologique ressemble à celui des hypercalcémies. Il doit être rapide en parallèle de la prise en charge thérapeutique. Il comporte l'analyse de l'anamnèse et un bilan biologique phosphocalcique et éventuellement hormonal (PTH voire Vit D) en dehors des contextes évidents. L'analyse de la magnésémie semble souvent intéressante dans l'analyse du trouble et aussi en vue de l'adaptation thérapeutique car souvent associée aux hypocalcémies sévères [38]. Un bilan radiologique

osseux est parfois utile dans les troubles chroniques pour juger de l'état structurel osseux.

L'hypoparathyroïdie malgré sa rareté est l'étiologie la plus classique de l'hypocalcémie. Le tableau biologique associe une calcémie et une calciurie basses, avec hypophosphatémie, PTH, AMPc et Vit D basses. L'hypoparathyroïdie peut être primitive idiopathique ou congénitale (Syndrome de Di George). Les manifestations en sont alors généralement visibles dès l'enfance ou l'adolescence, mais il existe des formes à début beaucoup plus tardif.

Les hypoparathyroïdies secondaires sont plus fréquentes, soit pour des raisons chirurgicales après thyroïdectomie ou de chirurgie cervicale délabrante, soit pour des raisons médicales (invasion tumorale, amyloïdose, sarcoïdose, dépôts de métaux lourds type dépôts cuivreux ou hémochromatose...) [39].

L'hypomagnésémie sévère en plus de la résistance à la PTH entraîne également une baisse des sécrétions de PTH.

Toutes les autres étiologies sont à rapporter à une inhibition de la réponse à une concentration de PTH élevée réactionnelle.

Les pseudohypoparathyroïdies [40] sont dues à une insensibilité des récepteurs organiques rénaux et osseux à la PTH. Tous les signes cliniques et biologiques sont identiques à l'hypoparathyroïdie hormis une PTH intacte élevée tout à fait adaptée au niveau bas de la calcémie. Il existe différentes formes de ces désordres héréditaires, le tableau classique étant celui de l'ostéodystrophie héréditaire d'Albright qui associe à la pseudohypoparathyroïdie un syndrome dysmorphique (obésité, faciès arrondi, petite taille, bradymétabolisme et détérioration mentale).

Les hypovitaminoses D sont la cause la plus fréquente d'hypocalcémie. Les causes en sont très variées. Il peut s'agir d'un défaut d'apport mais cela de plus en plus rarement hormis dans certains groupes socioculturels, et surtout en cas d'association à un défaut d'ensoleillement. Il peut s'agir d'un phénomène de malabsorption digestive soit après résection gastro-intestinale soit à cause de diarrhées chroniques ou de problèmes hépatobiliaires. Enfin il peut s'agir d'un défaut d'hydroxylation ou un défaut des récepteurs de la Vit D. L'hypovitaminose D est responsable d'un rachitisme chez l'enfant, d'ostéomalacie chez l'adulte. Le tableau biologique associe à l'hypocalcémie, une hypophosphorémie et une élévation de la PTH.

Au cours de l'insuffisance rénale, l'hypocalcémie est multifactorielle. Elle s'explique par une hyperphosphatémie (qui contribue à la précipitation des phosphates de calcium et entraîne une baisse de l'absorption digestive du calcium). Elle s'explique aussi notamment dans les insuffisances rénales chroniques par une baisse pro-

Tableau IV. Étiologies des hypocalcémies.

<i>Étiologies parathyroïdiennes</i>	
Insuffisance parathyroïdienne	Néonatale
	Familiale
	Secondaire :
	-postopératoires -médicales
	Fonctionnelle (hypomagnésémie)
<i>Étiologies non parathyroïdiennes</i>	
Pseudohypoparathyroïdie	
Pancréatite	
Hypomagnésémie	
Carence en Vit D	Défaut d'apport et de soleil
	Malabsorption, Hépto-biliaire
	Anticonvulsivants
	Syndrome néphrotique
Insuffisance rénale	Aiguë ou chronique
Minéralisation rapide	"Hungry Bone Syndrome"
Afflux calcique vers l'os	Métastases ostéocondensantes
Dépôts calciques dans les tissus	Pancréatite, hyperphosphatémie
Chélation du calcium	Sang citraté
Sepsis	
Médicaments	Anti-ostéoclastiques
	Intoxication au fluor

gressive de la production de Vit D et de la réaction osseuse à la PTH.

Dans les pancréatites aiguës, l'hypocalcémie est présente dans près de 70 % des cas. L'origine est là encore multifactorielle, secondaire à une déposition du calcium dans les tissus, à une réponse inadaptée de production de PTH et la destruction de la PTH circulante par les protéases.

Pour les malades des soins intensifs [41, 42], il est constaté fréquemment des hypocalcémies multifactorielles, favorisées par l'insuffisance rénale, l'hypomagnésémie et éventuellement le sepsis [43, 44] à cause d'une baisse de la PTH et une résistance à la Vit D.

Les autres causes médicales sont très rares, dans des contextes évocateurs comme dans les hyperminéralisations osseuses (*Hungry Bone Syndrome*) dans les semaines suivant une cure chirurgicale d'hyperparathyroïdie ou dans les métastases ostéocondensantes de cancer, de la prostate par exemple. Le contexte est également très évocateur dans les hypocalcémies d'origine médicamenteuse, soit par un dépassement de l'effet des thérapeutiques antihypercalcémiantes (calcitonine, biphosphonates...), soit au cours d'un traitement au long cours par les anticonvulsivants qui dégradent la Vit D, soit au cours de transfusions abondantes en concentrés globulaires dont le citrate chélate le calcium, soit au cours d'un traitement par perfusions de fluor ou foscarnet qui entraînent des précipitations tissulaires de sels calciques (*tableau IV*).

Traitement

La majorité des hypocalcémies a une présentation modérée (calcémie supérieure à 1,8 mmol/L et/ou asymptomatique) et ne nécessite alors qu'un traitement supplétif simple, oral le plus souvent par des sels de calcium et un bilan étiologique dans un secteur spécialisé. La calcémie est assez facilement contrôlée par 2 g de calcium élément en trois ou quatre prises par jour (500 mg de calcium par comprimé).

Pour les formes sévères et symptomatiques (calcémie < 1,8 mmol/L), les objectifs thérapeutiques sont de prévenir et/ou de supprimer les complications de l'hypocalcémie d'où la nécessité de traiter de façon intensive et rapide, par voie intra veineuse [29]. À court terme, l'objectif clinique est de faire disparaître les signes neuromusculaires et l'objectif biologique est de remonter la calcémie totale au-dessus de 2 mmol/L (et non pas de la normaliser rapidement). Pour la perfusion intraveineuse, on dispose de deux formes de calcium injectable :

- le gluconate de calcium (à 10 %, 22,4 mmol soit 894 mg pour 100 mL en ampoules de 10 mL) ;
- ou le chlorure de calcium (à 10 %, 45,6 mmol soit 1830 mg pour 100 mL en ampoules de 10 ou 30 mL).

Le gluconate de calcium est généralement préféré compte tenu de sa meilleure tolérance veineuse malgré la dilution du produit [45]. La posologie initiale est de 200 à 300 mg de calcium élément (c'est-à-dire deux à trois ampoules de gluconate de calcium) dilués dans 100 mL de soluté glucosé à 5 % en perfusion intraveineuse de 10 à 15 minutes. Cette perfusion pourra être répétée jusqu'à disparition des signes de gravité, puis pourra être suivie par des perfusions intraveineuses de 0,5 à 2 mg/kg/h de calcium élément (dix ampoules de gluconate de calcium diluées dans 500 mL de glucosé à 5 %), en général pendant six à huit heures, et jusqu'à amélioration de la calcémie qui devra donc être monitorée et mesurée de façon rapprochée. Le traitement permet d'élever la calcémie de 0,5 à 1,2 mmol/L. Ces thérapeutiques devront être encore plus prudentes chez les patients aux antécédents cardiovasculaires ou sous digitaux.

En cas d'hypomagnésémie associée sévère (inférieure à 0,7 mmol/L), il faut envisager une recharge en magnésium. La posologie habituelle est de 300 à 600 mg de magnésium élément, c'est-à-dire 12 à 24 mmol en 24 heures. Le magnésium est disponible en ampoules de :

- sulfate de magnésium (à 10 %, 40,6 mmol soit 990 mg pour 100 mL en ampoules de 10 mL) ;
- ou chlorure de magnésium (à 10 %, 48,7 mmol soit 1 200 mg pour 100 mL en ampoules de 10 mL).

La recharge en magnésium doit être extrêmement prudente en cas d'insuffisance rénale.

Après la phase aiguë et en fonction du diagnostic étiologique, il faudra envisager dans les hypocalcémies chroniques la poursuite de la supplémentation orale du calcium mais en association avec un métabolite de la Vit D qui existe sous différentes formes. Le type de produit choisi et sa dose devront être adaptés à l'étiologie, et notamment aux capacités persistantes ou non d'hydroxylation de la Vit D.

CONCLUSION

Les dyscalcémies sont une situation relativement fréquente aux urgences. La prise en charge initiale est stéréotypée et ne doit être agressive que dans les formes sévères et symptomatiques. L'objectif thérapeutique n'est pas la normalisation immédiate de la calcémie mais la disparition des signes de gravité. La prise en charge étiologique ne peut être négligée.

RÉFÉRENCES

- Rizzoli R, Bonjour JP. Management of disorders of calcium homeostasis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 6 : 129-42.
- Bushinsky D, Monk R. Electrolyte quintet : calcium. *Lancet* 1998 ; 352 : 306-11.
- Bronner F. Calcium absorption, a paradigm for mineral absorption. *J Nutr* 1998 ; 128 : 917-20.
- Friedman PA, Gesek FA. Cellular calcium transport in renal epithelia : measurement, mechanisms and regulation. *Physiol Rev* 1995 ; 75 : 429-71.
- Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1196-203.
- NIH. Conference diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 593-7.
- Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997 ; 103 : 134-44.
- Barri YM, Knochel JP. Hypercalcemia and electrolyte disturbance in malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 ; 10 : 775-90.
- Grill V, Ho P, Body JJ, Johanson N, Lee SC, Kukreja SC, et al. Parathyroid hormone-related protein : elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; 73 : 1309-15.
- Meyrier A, Valeyre D, Bouillon R, Paillard F, Battesti JP, Georges R. Resorptive versus absorptive hypercalciuria in sarcoidosis : correlations with 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parameters of disease activity. *Q J Med* 1985 ; 54 : 269-81.
- Stewart AF, Adler M, Byers CM, Segre GV, Broadus AE. Calcium homeostasis in immobilization : an example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1136-40.
- Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. *Q J Med* 1981 ; 50 : 473-81.
- Weryha G, Duquenne M, Chabot F, Delorme N, Leclere J. Importance of rehydration in the treatment of symptomatic hypercalcemia. *Rev Med Interne* 1991 ; 12 : 315.
- Suki WN, Yium JJ, Van Minden M, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med* 1990 ; 283 : 836-40.
- Singer FR, Minoofar PN. Biphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab* 1995 ; 6 : 259-88.
- Rodan GA. Mechanisms of action of biphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998 ; 38 : 375-88.
- Body JJ, Coleman RE, Piccart M. Use of biphosphonates in cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1996 ; 22 : 265-87.
- Bonjour JP, Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T. Biphosphonates and hypercalcemia. *Ann Endocrinol (Paris)* 1993 ; 54 : 399-408.
- Ralston SH, Gallacher ST, Patel U, Dryburgh FJ, Fraser WD, Cowan RA, et al. Comparison of three intravenous biphosphonates in cancer associated hypercalcemia. *Lancet* 1989 ; 2 : 1180-2.
- Fleisch H. Biphosphonates : pharmacology and use in the treatment of tumor-induced hypercalcemia and metastatic bone disease. *Drugs* 1991 ; 42 : 919-44.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos M, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidromate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 488-93.
- Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy : results of the international clinical development program. *Semin Oncol* 2001 ; 28 (Suppl 6) : 17-24.
- Silva OL, Becker KL. Salmon calcitonine in the treatment of hypercalcemia. *Arch Intern Med* 1973 ; 132 : 337-9.
- Kiang DT, Loken MK, Kennedy BJ. Mechanism of the hypocalcemic effect of mithramycin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979 ; 48 : 341-4.
- Ralston SH, Gardner MD, Dryburgh, Jenkins AS, Cowan RA, Boyle IT. Comparison of amino-hydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticostéroïds/calcitonin in treatment of cancer associated hypercalcemia. *Lancet* 1985 ; 2 : 907-10.
- Todd PA, Fitton A. Gallium nitrate, a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cancer related hypercalcemia. *Drugs* 1991 ; 42 : 261-73.
- Warrell RP, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of cancer related hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 669-74.
- Kovacs C, Mc Donald S, Chik C, Bruera E. Hypercalcemia of malignancy in the palliative care patient : a treatment strategy. *J Pain Symptom Manage* 1995 ; 10 : 224-32.
- Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993 ; 22 : 363-75.
- Umpaichitra V, Bastian W, Castells S. Hypocalcemia in children : pathogenesis and management. *Clin Pediatr (Phila)* 2001 ; 40 : 305-12.
- Lebowitz MR, Moses AM. Hypocalcemia. *Semin Nephrol* 1992 ; 12 : 146-58.
- Garabedian M. Hypocalcemia. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 1201-6.
- Zaloga GP. Hypocalcemic crisis. *Crit Care Clin* 1991 ; 7 : 191-200.
- Guise TA, Mundy GR. Clinical review 69 : Evaluation of hypocalcaemia in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1473-8.
- Reber PM, Heath H. Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Am* 1995 ; 79 : 93-106.
- Abrunzo TJ. An infant fatality associated with inspiratory and expiratory wheezing : another wheeze that wasn't asthma. *Pediatr Emerg Care* 1995 ; 11 : 48-51.
- Chraïbi S, Drighl A, Nafidi S, Zahraoui M, Tahiri A, Chraïbi N. Hypocalcemic dilated cardiomyopathy : rare cause of heart failure. *Ann Med Interne* 2001 ; 152 : 483-5.
- Massry S, Smogorzewski M. Chapter 17 : Calcium Metabolism, Part 3 : dyscalcemias. In : Massry SG, Glasscock RJ, Eds. *Massry an Glasscock's textbook of nephrology*. 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001. p. 308-40.

- 39 Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery : incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1990 ; 22 : 718-24.
- 40 Vlaeminck-Guillem V, Wemeau JL. Pseudohypoparathyroidism and the concept of hormonal resistance : Diagnosis, classification and therapy. *Presse Med* 1999 ; 28 : 1434-7.
- 41 Zaloga G. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992 ; 20 : 251-62.
- 42 Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implication of hypocalcaemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med* 1988 ; 84 : 209-14.
- 43 Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 36-41.
- 44 Guerin JM, Vidal P. Sepsis, unknown cause of hypocalcemia. *Presse Med* 1994 ; 23 : 1628 p.
- 45 Broner CW, Stidham GL, Westenkirchner DF, Watson DC. A prospective, randomized, double-blind comparison of calcium chloride and calcium gluconate therapies for hypocalcaemia in critically ill children. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 986-9.