



## Chapitre 41

# Hypercalcémie aiguë : ce qu'il faut savoir

D. PIC

### Points essentiels

- L'hypercalcémie est définie par un calcium total supérieur à 2,6  $\mu\text{mol/l}$ .
- L'hypercalcémie majeure ( $> 3,5 \mu\text{mol/l}$ ) 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.

### 1. Définitions

Le calcium sérique est régulé de manière étroite, sa valeur est très stable et est comprise entre 2,2 à 2,6  $\text{mmol/l}$  (selon les normes de chaque laboratoire).

Deux formes de calcium existent dans le sang :

- le calcium total :

fortement lié aux protéines pour 40 %, son taux est influencé par :

- le taux d'albumine,
- l'hémoconcentration et l'hyperprotidémie.

Correspondance : Daniel PIC

Le dosage du calcium sérique doit donc systématiquement être couplé au dosage de l'albumine.

Une formule permet de corriger le calcium total :

Calcium total corrigé = calcium total mesuré (mmol/l) + (40 – albumine)/40

- le calcium ionisé de 1,15 à 1,3 mmol/l,  
son dosage est influencé par :
  - le pH (l'acidose augmente le calcium ionisé),
  - le phosphore (l'hypophosphorémie diminue le calcium ionisé).

Son dosage est utile en cas de perturbations importantes de l'équilibre acidobasique ou du taux d'albumine.

L'hypercalcémie est définie par un calcium total supérieur à 2,6 mmol/l.

Lorsqu'elle est symptomatique, l'hypercalcémie est une urgence médicale dont le degré est fonction de la gravité du retentissement clinique. La découverte d'une hypercalcémie impose la réalisation d'un second dosage de confirmation, sans retarder le traitement s'il existe des signes menaçants (éliminer les erreurs de dosage, de prélèvement).

## 2. Les signes cliniques de l'hypercalcémie

Les symptômes induits par une hypercalcémie sont fonction de la calcémie elle-même, et de la cinétique d'installation du trouble ionique.

Une hypercalcémie modérée (calcium total sérique jusqu'à 3,0 mmol/l [12 mg/dl]) est généralement asymptomatique. À des taux plus élevés de la concentration en calcium sérique, la plupart des symptômes sont aspécifiques, tel que la fatigue, l'anxiété, la dépression, l'anorexie, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales diffuses et constipation (1). Des ulcères gastro-duodénaux ont été décrits, du fait d'une stimulation de la sécrétion gastrique par le calcium (2). L'hypercalcémie sévère peut entraîner une pancréatite aiguë (3). L'hypercalciurie souvent associée à l'hypercalcémie peut induire un diabète insipide néphrogénique avec polyurie et polydipsie, une acidose tubulaire rénale (distale) de type 1, des lithiases rénales et une néphrocalcinose (4).

Les manifestations cardio-vasculaires sont :

- Signes ECG : raccourcissement du segment ST et de l'intervalle QT.
- Troubles du rythme (tachycardie, extrasystole ventriculaire, fibrillation ventriculaire) ou de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire).
- Hypertension artérielle (5).

Des troubles cognitivo-comportementaux sont observés pour des calcémies supérieures à 3,0 mmol/l (12 mg/dl), ainsi que confusion, somnolence, et coma peuvent s'observer pour des taux sériques supérieurs à 4 mmol/l (6).

L'hypercalcémie majeure est une urgence métabolique majeure qu'il faudra savoir dépister même si les signes sont là aussi aspécifiques :

- une déshydratation avec risque d'insuffisance rénale,
- une fièvre, une obnubilation,
- des douleurs abdominales pseudo-chirurgicales et vomissements,
- des troubles du rythme et de la conduction cardiaque.

Signes biologiques associés :

- une calcémie généralement  $> 3,5$  mmol/l ;
- une déshydratation extracellulaire (hyperprotidémie, élévation de l'hématocrite) ;
- une alcalose métabolique (à l'exception de l'insuffisance rénale chronique ou de l'hyperparathyroïdie) ;
- une hypochlorémie et une hypokaliémie.

### 3. Étiologies

L'hypercalcémie se développe lorsqu'un excès de calcium dérivé de l'os et/ou intestinal ne peut pas être excrété par les reins. Ainsi, une hypercalciurie est généralement importante et précède le développement des symptômes, sauf dans l'hypercalcémie hypocalciurique familiale, maladie autosomale dominante dont l'excrétion urinaire de calcium fractionnaire est altérée. Les principales causes d'hypercalcémie, représentant environ 80-90 % des cas, sont l'hyperparathyroïdie et les causes néoplasiques (7), bien qu'on note une incidence accrue dans le syndrome des buveurs de lait ou syndrome de Burnett (du fait d'une augmentation du recours au carbonate de calcium pour traiter l'ostéoporose) (8). Lors d'un processus tumoral, l'activité ostéoclastique est stimulée par la sécrétion de médiateurs humoraux par les cellules tumorales (9). En outre, l'inhibition de l'activité ostéoblastique par les cytokines (interleukine-6) peut avoir un effet similaire.

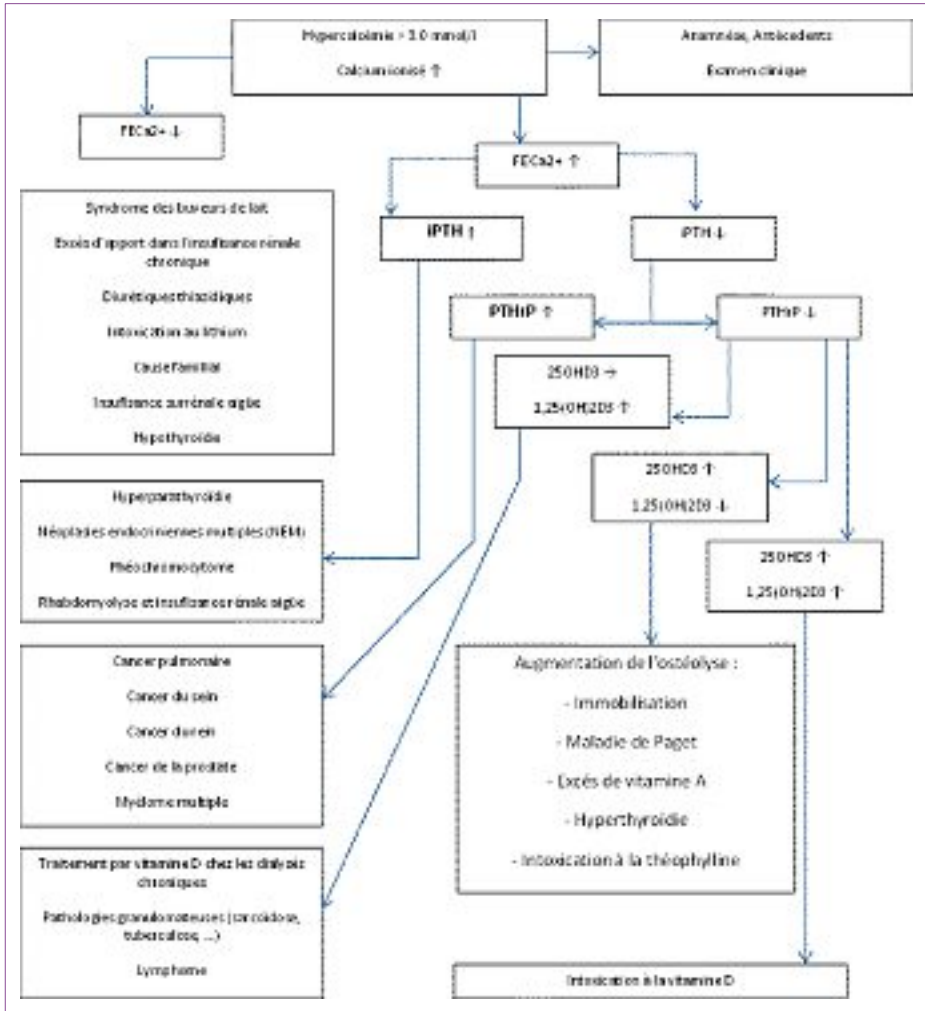
Par ailleurs, la production de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  par alpha-vitamine D3 hydroxylase est retrouvé dans les maladies granulomateuses (10), dans la maladie de Hodgkin et des lymphomes non-hodgkinien (11).

Le contexte clinique, l'anamnèse et l'examen physique sont essentiels à la recherche des étiologies non néoplasiques d'hypercalcémies.

L'association des données de la radiographie pulmonaire, de la calcémie, de la phosphorémie, du dosage de la PTH, de la vitamine D, et le dosage de la calciurie, permettent le diagnostic étiologique correct jusqu'à 99 % des cas (12).

Du fait des pseudohypercalcémies dues aux hyperalbuminémies dans les états de déshydratation sévère (13), il est utile de mesurer le calcium ionisé.

**Figure** – Algorithme diagnostique de l'hypercalcémie. On peut voir dans cet algorithme que le diagnostic étiologique de l'hypercalcémie repose sur le dosage du calcium d'une part, mais aussi de la parathormone, de la vitamine D. Ceci n'est pas compatible avec la médecine d'urgence, mais les causes sont souvent retrouvées grâce aux antécédents lors de l'interrogatoire.



## 4. Traitements de l'hypercalcémie

Les indications du traitement dépendent essentiellement du chiffre de la calcémie adaptée à l'albuminémie et des symptômes associés. Pour une calcémie supérieure à 3,5 mmol/l, le traitement doit être agressif même s'il n'existe pas de signes cliniques car c'est une urgence vitale.

Quand la calcémie est comprise entre 3 et 3,5 mmol/l, le retentissement clinique doit servir de guide pour la thérapeutique à employer.

Si la calcémie est inférieure à 3 mmol·L<sup>-1</sup>, le traitement initial peut être réduit à la correction de la déshydratation et au traitement de la maladie causale.

Le traitement de l'hypercalcémie repose sur quatre objectifs :

- la correction de la déshydratation,
- l'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium,
- l'inhibition de la résorption osseuse,
- le traitement de l'étiologie.

Dans les hypercalcémies modérées (> 3,0 mmol/l) à graves (> 3,5 mmol/l) (14), le traitement initial repose sur l'hyperhydratation par des cristalloïdes. En augmentant le taux de filtration glomérulaire, on obtiendra une augmentation de la calciurie. Si un état de déshydratation est constaté, une fois celui-ci corrigé, l'administration de diurétiques (hors thiazidiques) peut être envisagée afin d'optimiser la calciurèse. Ceci suppose une compensation des pertes obtenues volume pour volume par les cristalloïdes. Les médicaments provoquant ou contribuant à l'hypercalcémie doivent être interrompus.

Les bisphosphonates sont un traitement efficace pour les patients atteints d'hypercalcémie d'origine ostéolytique. Ils inhibent la destruction osseuse, directement, par inhibition du recrutement et de la fonction des ostéoclastes, et indirectement, par stimulation des ostéoblastes ayant un effet inhibiteur de la formation des ostéoclastes. Le pamidronate de sodium permet d'obtenir une normocalcémie dans plus de 90 % des cas avec une durée médiane de 4 semaines (15). Il exige seulement une seule perfusion, bien toléré, semble être sans danger chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Plus récemment, d'autres bisphosphonates tel que le zolédronate et ibandronate sont plus utilisés (16). L'acide zolédronique a un profil de tolérance similaire à celui du pamidronate et est beaucoup plus efficace dans la réduction des taux de calcium sérique (17).

La calcitonine, sûre et non toxique, est un agent avec un début rapide d'action mais une tachyphylaxie est fréquemment observée dans les 2-3 jours (18).

La plicamycine est à l'origine un antibiotique qui possède une propriété hypocalcémisante. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse d'ARN dans l'ostéoclaste et interfère avec la différenciation des précurseurs des ostéoclastes en ostéoclastes matures. La dose recommandée est comprise entre 15 à 25 g·kg<sup>-1</sup> en perfusion intraveineuse lente de 4 à 6 heures. La dose peut être répétée plusieurs fois en respectant un intervalle de 24 à 48 heures. La chute de la calcémie s'observe dès la 12<sup>e</sup> heure après l'initiation du traitement. Le problème majeur de cette drogue est l'existence de nombreux effets secondaires graves. On note des hépatites aiguës médicamenteuses chez 20 % des patients, une néphrotoxicité, une thrombocytémie et un risque de cellulite en cas

d'extravasation. Devant cette toxicité, il n'est plus recommandé d'utiliser cette molécule.

La mithramycine est rarement utilisée, en dépit de sa fiabilité et efficacité, en raison de sa toxicité, en particulier chez les patients atteints de maladie du rein, le foie et la moelle osseuse.

Les corticostéroïdes sont la base du traitement chez les patients présentant des maladies granulomateuses chroniques et les lymphomes car ils diminuent la production de calcitriol par les cellules mononucléaires activés dans les poumons et les ganglions lymphatiques (19).

Chez les patients ayant une calcémie au-dessus de 4,5-5,0 mmol/l et des symptômes neurologiques mais une circulation stable, l'hémodialyse doit être envisagée en plus les traitements précités.

En conclusion, et dans le cadre de la pratique de la médecine d'urgence, il faut savoir penser à l'hypercalcémie lors d'un contexte évocateur, plus que face à une symptomatologie clinique, les signes étant aspécifiques. L'ECG peut être évocateur dans les hypercalcémies sévères, qui sont une urgence métabolique et thérapeutique. Le traitement repose de façon immédiate sur l'hydratation, l'administration de diurétiques (furosémide), et les biphosphonates.

## Références

1. Heath III H. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes in medical practice and technology. *Journal of Bone & Mineral Research* 1991 ; 6(supplement 2) : S63-S70.
2. Gardner Jr. E.C. & Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *Southern Medical Journal* 1981 ; 74 : 197-9.
3. Carnaille B., Oudar C., Pattou F., *et al.* Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1998 ; 68 : 117-9.
4. Caruana R.J. & Buckalew Jr. V.M. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. *Clinical and laboratory findings in 58 cases. Medicine (Baltimore)* 1988 ; 67 : 84-99.
5. Campese V.M. Calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *American Journal of Hypertension* 1989 ; 2 : 34S-44S.
6. Petersen P. Psychiatric disorders in primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1968 ; 28 : 1491-5.
7. Casez J., Pfammatter R., Nguyen Q., *et al.* Diagnostic approach to hypercalcemia: relevance of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein measurements. *European Journal of Internal Medicine* 2001 ; 12(4) : 344-9, (Lafferty F.W. Differential diagnosis of hypercalcaemia. *Journal of Bone & Mineral Research* 1991 ; 6(supplement 2) : S51-S9.
8. Beall D.P. & Scofield R.H. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcaemia. *Medicine (Baltimore)* 1995 ; 74 : 89-96.

9. Esbrit P. Hypercalcaemia of malignancy – new insights into an old syndrome. *Clinical Laboratory* 2001 ; 47 : 67-71), (Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *New England Journal of Medicine* 2000 ; 342 : 177-85.
10. Sharma O.P. Hypercalcaemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2000 ; 6 : 442-7.
11. Seymour J.F & Gagel R.F. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993 ; 82 : 1383-94.
12. Lafferty F.W. Differential diagnosis of hypercalcaemia. *Journal of Bone & Mineral Research* 1991 ; 6(supplement 2) : S51-S9, (Fukagawa M & Kurokawa K. Calcium homeostasis and imbalance. *Nephron* 2002 ; 92(supplement 1) : 41-5.
13. van Dijk J.M., Sonnenblick M., Weissberg N. & Rosin A. Pseudohypercalcemia and hyperviscosity with neurological manifestations in multiple myeloma. *Israel Journal of Medical Science* 1986 ; 22 : 143-4.
14. Broadus A.E. Mineral balance and homeostasis. In Favus MJ (ed.) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Lippincott/Raven, 1996 ; pp. 57-63.
15. Body J.J. Current and future directions in medical therapy: hypercalcemia. *Cancer* 2000 ; 88(supplement) : 3054-8.
16. Body J.J. Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates. *Seminars in Oncology* 2001 ; 28(4 supplement 11) : 49-53.
17. Berenson JvR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Seminars in Oncology* 2002 ; 29(6 supplement 21) : 12-8.
18. Wisneski L.A. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcaemia. *Calcified Tissue International* 1990 ; 46(supplement) : S26-S30.
19. Gardner D.G. Hypercalcemia and sarcoidosis – another piece of the puzzle falls into place. *American Journal of Medicine* 2001 ; 110 : 736-7.