

Cours De Résidanat

Sujet : 37

Hypercalcémies

Physiopathologie, Orientation diagnostique, Traitement.

OBJECTIFS EDUCATIONNELS

1. Expliquer les mécanismes physiopathologiques induisant une hypercalcémie.
2. Décrire les conséquences physiopathologiques de l'hypercalcémie.
3. Réunir les éléments cliniques et paracliniques en faveur du diagnostic positif d'une hypercalcémie.
4. Réunir les éléments cliniques et paracliniques permettant d'établir le diagnostic étiologique de l'hypercalcémie.
5. Identifier les manifestations cliniques et biologiques d'une « crise aiguë hypercalcémique » en établissant son degré de gravité.
6. Planifier la prise en charge symptomatique et étiologique d'une hypercalcémie.

N° Validation : 0837202036

1. INTRODUCTION

L'hypercalcémie est une anomalie biologique souvent rencontrée en médecine. Son incidence est estimée à 500 cas/million d'habitants/an. Les signes cliniques de l'hypercalcémie sont multiples et trompeurs parfois sévères pouvant engager le pronostic vital. La tolérance clinique dépend de l'importance de l'hypercalcémie et surtout de la rapidité de sa constitution. Les deux étiologies dominantes sont l'hyperparathyroïdie primaire et les pathologies néoplasiques. La diversité des étiologies implique une démarche diagnostique rationnelle. Le traitement est symptomatique et étiologique.

2. DEFINITION

Le diagnostic est biologique, la calcémie totale normale est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/l (88-104 mg/l). On parle d'hypercalcémie quand **le calcium total sanguin est supérieur à 2,6 mmol/l**. Le dosage du calcium plasmatique total mesure :

- Le calcium ionisé 55%
- Le calcium complexé aux anions (citrate, phosphate, bicarbonates) 5%
- Le calcium lié aux protéines principalement l'albumine 40%

Seul le calcium ionisé représente la fraction métaboliquement active et est soumis à une stricte régulation, son taux normal se situe entre 1,15 et 1,35mmol/l. Cependant son dosage n'est pas fait en routine. Actuellement certains appareils de mesure des gaz du sang donnent le taux de calcium ionisé.

L'interprétation de l'hypercalcémie doit être nuancée surtout en cas d'hypercalcémie modérée. En effet, certaines situations peuvent engendrer une fausse hypercalcémie :

- L'hémoconcentration ou la déshydratation extra-cellulaire
- l'hyperprotidémie : l'élévation de 1g/l d'albumine au-delà de 40g/l s'accompagne de l'élévation de la calcémie totale de 0,02 mmol/l et inversement.

La calcémie totale corrigée est obtenue par la formule suivante :

Calcémie corrigée (mmol/l) = calcémie mesurée (mmol/l) + 0,02 X [40 – albumine (g/l)]

- L'acidose augmente le calcium ionisé et réduit la fraction liée à l'albumine. Ainsi le calcium ionisé s'élève de 0,04 mmol/l dans le plasma quand le pH s'abaisse de 0,1 UI.

En pratique avant de retenir le diagnostic d'hypercalcémie il convient de répéter les dosages, de doser la protidémie et l'albuminémie ainsi que le pH sanguin.

3. Physiologie du métabolisme du calcium

Le calcium est le principal élément minéral de l'organisme: il représente 1,6% de la masse corporelle.

3.1 Répartition du calcium dans l'organisme

L'organisme d'un adulte contient environ 1 kg de calcium présent dans les 2 compartiments extracellulaire et intracellulaire. Il est essentiellement présent sous forme non soluble extracellulaire au niveau de l'os.

3.2 Bilan du calcium

❖ **Les besoins journaliers** en calcium varient en fonction de l'âge : adulte jeune : 800 mg ; femme enceinte ou allaitante : 1200 mg ; adolescent, femme en post ménopause, sujet âgé : 1500 mg

❖ **La source du calcium** est l'alimentation (produits laitiers, fromages, figues, oranges, abricots secs, brocolis, choux, épinards, haricots verts et blancs, amandes, eaux minérales...) qui apporte 1 gramme/jour (1000 mg) de calcium, absorbé au niveau du duodénum et jéjunum. Cette absorption est modulée par la Vit D.

❖ **Les sorties** correspondent aux pertes de calcium par les sécrétions du tractus gastro-intestinal, par l'excrétion urinaire, par la fixation osseuse et à moindre degré, par la sueur. Le calcium est réabsorbé au niveau rénal en majorité au niveau proximal du néphron puisque 75 à 80% du calcium est réabsorbé avant le tubule distal et 98% l'est lorsque l'urine atteint le tube collecteur distal. La filtration journalière moyenne du calcium est de l'ordre de 10g et cette réabsorption est nécessaire pour maintenir le stock de calcium corporel.

❖ **Pour équilibrer les entrées et les sorties** afin d'avoir une balance calcique nulle, l'excrétion urinaire de calcium doit correspondre à la quantité nette de calcium absorbée, avec une calciurie de 2,5 à 7,5 mmol/24h.

| |
|---|
| Calciurie des 24 heures = 1 mmol/10 Kg/24 heures = 0,1 mmol/Kg/24 heures |
|---|

La grande majorité du calcium filtré par le glomérule rénal (70 %) est réabsorbée dans le tubule proximal selon un mécanisme passif. Ainsi une hydratation suffisante avec apport sodé

N° Validation : 0837202036

permet de diminuer la réabsorption proximale du calcium et constitue l'un des mécanismes élémentaires de la prise en charge thérapeutique des hypercalcémies.

3.3 Rôle du calcium

a/Rôle de structure : os, dents, tissus mous

b/Rôle de transmission : signaux électriques des cellules excitables= cœur, vaisseaux, muscles lisses, neurones.

c/Rôle de transport d'information:

- ♦ intracellulaire : 2^{ème} messenger des hormones
- ♦ extracellulaire : récepteur calcium

Le calcium joue des rôles importants dans l'organisme. Ainsi, il assure le développement de la matrice osseuse, exerce les rôles de tampon extracellulaire et intracellulaire. Le calcium intervient aussi dans d'autres processus organiques : la perméabilité membranaire, la coagulation sanguine, la libération des transmetteurs et la contraction musculaire.

Fonctions du calcium ionisé

Le calcium ionisé intervient dans de nombreux processus biologiques intra- et extracellulaires tels que

- l'automatisme myocardique,
- la contraction des muscles lisses et striés
- la coagulation
- la conduction nerveuse
- la division mitotique
- l'intégrité et la stabilité des membranes cellulaires
- les sécrétions hormonales endocrines et exocrines.

N° Validation : 0837202036

4. PHYSIOPATHOLOGIE

A l'état physiologique il existe un équilibre permanent entre le flux intestinal (absorption > excrétion), le flux rénal (excrétion urinaire > réabsorption tubulaire) et le métabolisme osseux. Cet équilibre explique la stabilité de la calcémie. Trois hormones régulent la calcémie en agissant sur l'os, l'intestin et le rein. Deux hormones hypercalcémiantes PTH et 1,25 (OH)₂ D₃ ou calcitriol et une hormone hypocalcémiante : la calcitonine.

- La PTH est une hormone **hypercalcémiante et hypophosphatémiante**. Elle augmente la résorption osseuse et augmente la réabsorption tubulaire de calcium. La PTH favorise l'absorption intestinale de calcium de façon indirecte par l'intermédiaire de la vitamine D car la PTH augmente la conversion du 25 OH vit D en 1-25 (OH)₂ D₃ dans le rein.

Les cellules parathyroïdiennes sondent la concentration extracellulaire de calcium par l'intermédiaire du calcium sensing receptor ou récepteur sensible au calcium (CaSR). L'interaction des ions calcium avec le domaine extracellulaire du CaSR déclenche une cascade d'évènements intracellulaires aboutissant à :

- Une diminution de la sécrétion de PTH
- Une diminution de l'expression du gène de la PTH
- Une diminution de la prolifération cellulaire parathyroïdienne
- Une augmentation de la dégradation intracellulaire de la PTH et une augmentation de l'expression du CaSR et des récepteurs de la vitamine D

Ainsi, quand la concentration de calcium augmente, la sécrétion de PTH diminue et vice versa.

- Le calcitriol est une hormone stéroïde régulée par la concentration plasmatique de calcium et de phosphore. La vitamine D₃ non hydroxylée ou cholécalférol est obtenue par l'alimentation ou est générée dans la peau sous l'action des ultraviolets. Avant sa double hydroxylation, la vitamine D₃ a peu d'effets physiologiques. La vitamine D 1,25(OH)₂D₃ après hydroxylation en 25 au niveau du foie et en 1 dans le rein agit en synergie avec la PTH et augmente la résorption osseuse, augmente la réabsorption tubulaire de calcium et de phosphore et favorise leur absorption active au niveau intestinal.

- La calcitonine a une action hypocalcémiante en inhibant l'ostéoclastose.

N° Validation : 0837202036

a. Mécanismes de l'hypercalcémie :

L'hypercalcémie est le résultat d'une dérégulation entre les flux entrant et sortant du calcium dans le compartiment sanguin. Elle est due soit à :

- l'augmentation de l'absorption calcique digestive sous l'influence de la vitamine D produite en excès (granulomatoses), ou suite à un surdosage thérapeutique, à un excès majeur d'apport calcique d'origine alimentaire (syndrome des buveurs de lait);
- une résorption osseuse accrue, par excès de PTH (hyperparathyroïdie primaire), de PTH-related peptide (PTH-rp) (même action biologique que la PTH et d'origine néoplasique), d'autres hormones (thyroxine, cortisol), de cytokines à effet lytique osseux d'origine néoplasique locale (métastases osseuses ou hémopathies), ou suite aux hypercalcémies d'immobilisation;
- une diminution de l'excrétion rénale du calcium, par déshydratation, ou secondaire à la prise de diurétiques thiazidiques et du lithium.

La grande majorité du calcium filtré par le glomérule rénal (70 %) est réabsorbée dans le tubule proximal selon un mécanisme passif. Ainsi une hydratation suffisante avec apport sodé permet de diminuer la réabsorption proximale du calcium et constitue l'un des mécanismes élémentaires de la prise en charge thérapeutique des hypercalcémies.

b. Conséquences physiopathologiques de l'hypercalcémie :

***Action sur le cœur**

Le calcium ionisé joue un rôle physiologique capital dans la dépolarisation de la cellule cardiaque. Sa variation de concentration peut avoir un retentissement majeur sur l'activité cardiaque mettant en jeu le pronostic vital. En cas d'hypercalcémie, il existe une diminution de la durée de la phase II du potentiel d'action. L'hypercalcémie, en augmentant le gradient de concentration entre le calcium intra- et extracellulaire, accélère l'entrée du calcium pendant l'ouverture des canaux calciques ce qui conduit à une dépolarisation plus rapide. Cela se traduit à l'ECG par un raccourcissement du segment ST et de l'intervalle QT.

L'hypercalcémie aiguë est à l'origine des troubles du rythme ventriculaires (ESV, TV, FV). L'hypercalcémie chronique est à l'origine de blocs auriculo-ventriculaires et de fibrillation auriculaire.

***Action sur les muscles lisses**

La contraction de toutes les cellules musculaires lisses est sous la dépendance des changements de la concentration intracellulaire de calcium. L'hypercalcémie entraîne une contraction des cellules musculaires lisses artérielles par augmentation du calcium

N° Validation : 0837202036

intracytosolique. L'augmentation du calcium intracellulaire majore la contraction des cellules myocardiques et musculaires lisses.

L'hypercalcémie est à l'origine d'une hypertension artérielle (HTA) par augmentation des résistances vasculaires systémiques sans augmentation du débit cardiaque.

***Action sur le rein**

L'hypercalcémie altère la fonction rénale par plusieurs mécanismes directs ou indirects en rapport avec l'hypertension.

Au niveau du tube proximal, l'hypercalcémie inhibe l'hydroxylation en 1 α de la vitamine D. Dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (BAAH), l'augmentation du calcium ou de magnésium péri-tubulaire diminue la réabsorption de ces 2 cations. L'hypercalcémie exerce une action diurétique qui explique la déshydratation globale fréquemment associée dans ce tableau. La perte de sel résulte d'une diminution de la réabsorption du Na dans BAAH par inhibition du cotransporteur Na/K/Cl² secondaire à l'activation du récepteur calcium présent en grand nombre sur la surface basolatérale de la cellule épithéliale de la BAAH. Du fait de l'inhibition de ce cotransporteur, on assiste à une baisse du potentiel positif dans la lumière intratubulaire ce qui conduit à une baisse de la réabsorption de Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺. De plus, l'hypercalcémie réduit la capacité rénale à concentrer les urines en inhibant la création du gradient osmotique corticomédullaire indispensable pour l'action de l'ADH sur le tube collecteur.

5. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPERCALCEMIE

5.1 Circonstances de découverte

Il peut s'agir d'une découverte fortuite lors d'un dosage de routine chez un patient totalement asymptomatique (situation la plus fréquente), de la découverte lors du bilan d'une maladie connue pourvoyeuse d'hypercalcémie (sarcoïdose, myélome multiple, cancer), ou devant des manifestations cliniques évocatrices.

5.2 Corrélation entre taux de calcémie et intensité des symptômes

Le syndrome clinique d'hypercalcémie est polymorphe, complexe et peu spécifique. Des signes généraux comme l'anorexie, l'asthénie et la soif sont les plus constants.

Il est nécessaire d'évoquer une hypercalcémie chez tout patient porteur de symptômes mal étiquetés. Schématiquement il existe une corrélation entre le taux de calcium et l'intensité des symptômes :

- L'hypercalcémie modérée entre 2,65 et 3 mmol/l (106 à 120mg/l) est souvent de découverte fortuite, asymptomatique et évolue sur un mode chronique.

N° Validation : 0837202036

- L'hypercalcémie importante entre 3 et 3,5 mmol/l (120 à 140 mg/l) est génératrice de symptômes systémiques très variés : rénaux, ostéo-articulaires ou digestifs qui traduisent un retentissement viscéral.
- L'hypercalcémie sévère > 3,5 mmol/l (>140 mg/l) provoque un tableau d'encéphalopathie et nécessite un traitement urgent.

5.3 Signes cliniques propres à l'hypercalcémie

Les signes cliniques sont d'autant plus fréquents et sévères que :

- le terrain est fragile (sujet âgé, mauvais état général)
- l'installation de l'hypercalcémie est rapide
- le taux de calcium est élevé.

5.3.1 Signes généraux

- Asthénie physique et psychique quasi constante
- Anorexie
- Amaigrissement dû à l'hypercalcémie et à la déshydratation secondaire à la polyurie et aux vomissements.

5.3.2 Signes digestifs

Il peut s'agir d'une constipation associée à la diminution de la motilité intestinale par atteinte des fibres musculaires lisses responsable de syndrome pseudo-occlusif, vomissements et météorisme. La stimulation de la sécrétion de gastrine pourrait favoriser la survenue d'ulcères gastriques chez 15 à 20 % des patients ayant une hyperparathyroïdie. Enfin l'hypercalcémie sévère peut être responsable de pancréatite aiguë.

5.3.3 Signes cardiovasculaires

Ils sont potentiellement graves avec un risque de troubles du rythme et de mort subite.

On peut observer une hypertension artérielle inconstante, modérée liée à la modification de la perméabilité membranaire au sodium. L'hypercalcémie peut entraîner des troubles du rythme parfois graves avec arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire.

Les modifications de l'ECG sont croissantes avec la sévérité de l'hypercalcémie :

- Raccourcissement du QT (à estimer en fonction du rythme cardiaque)
- Dans les hypercalcémies sévères l'onde T suit directement le complexe QRS puis il apparaît des arythmies supraventriculaires, une fibrillation auriculaire, des extrasystoles ventriculaires

N° Validation : 0837202036

et un bloc auriculo-ventriculaire, au maximum une fibrillation ventriculaire et un arrêt cardiaque.

L'hypokaliémie aggrave le risque myocardique de l'hypercalcémie et est donc à rechercher systématiquement. L'hypercalcémie sévère est une contre indication à l'emploi des digitaliques car il existe un risque d'arythmie grave.

5.3.4 Signes neuromusculaires

Il peut s'agir d'une asthénie majeure avec apathie et lassitude générale. Cliniquement une hypotonie musculaire et une diminution des reflexes ostéotendineux. L'hypercalcémie majeure > 3,5 mmol/l entraîne une torpeur progressive avec des céphalées puis un coma entrecoupé de phases d'agitation et de convulsions. Il n'existe pas de signe de localisation comme c'est le cas dans les encéphalopathies d'origine métabolique.

5.3.5 Signes rénaux

L'atteinte rénale dépend de l'intensité et de la durée de l'hypercalcémie. Les manifestations les plus importantes sont :

- la lithiase rénale
- la dysfonction tubulaire
- l'insuffisance rénale aiguë ou chronique

Lithiase rénale : Secondaire à l'hypercalciurie en rapport avec l'hypercalcémie chronique responsable de crises de coliques nephretiques. Cette hypercalciurie est responsable de nephrocalcinose avec dépôts de complexes de phosphate de calcium dans le parenchyme rénal. L'association lithiase rénale et hypercalcémie doit faire évoquer une hyperparathyroïdie primaire ou une sarcoïdose.

Dysfonction tubulaire : La nycturie est le signe le plus précoce de l'atteinte tubulaire et témoigne d'un trouble de la concentration des urines en rapport avec une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium. Rapidement apparaît un syndrome polyuropolydipsique insensible à l'injection de l'ADH réalisant un tableau de diabète insipide néphrogénique par effet antagoniste de l'hypercalcémie pour l'ADH au niveau du tube distal.

L'hypercalcémie chronique est responsable d'une acidose tubulaire distale de type 1 avec acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, hypercalciurie et hypocitraturie qui contribue au développement de lithiase.

N° Validation : 0837202036

Insuffisance rénale : liée au degré et à la durée de l'hypercalcémie. En situation aiguë l'hypercalcémie entraîne une baisse de la filtration glomérulaire par vasoconstriction rénale et déshydratation secondaire aux vomissements et à la fuite rénale de sodium. En situation chronique l'hypercalcémie et l'hypercalciurie entraînent une néphropathie chronique hypercalcémique avec nécrose et atrophie tubulaire et fibrose interstitielle réalisant un tableau de néphropathie interstitielle. L'hypertension et l'obstruction par néphrocalcinose ou lithiase participent à l'insuffisance rénale.

5.3.6 Signes rhumatologiques :

- Douleurs osseuses, déminéralisation osseuse, fracture pathologique
- Chondrocalcinose révélée par une arthrite subaiguë pseudogoutteuse liée à la formation de cristaux de pyrophosphate de calcium sur la surface cartilagineuse

Signes radiologiques :

- Opacités des fibro-cartilages.
- Mince liseré opaque de la lame osseuse sous chondrale (genou).
- Calcifications capsulaires et tendineuses (carpe, symphyse pubienne).
- Calcifications ligamentaires.

5.3.7 Autres signes

D'autres signes peuvent être secondaires à une hypercalcémie ancienne mais parfois être révélateurs :

- Conjonctivite chronique tenace liée à une précipitation de dépôts calciques visibles à la lampe à fente pouvant réaliser une kératopathie en bande.
- Prurit
- Médiacalcosé artérielle généralement asymptomatique avec à la radiographie des calcifications linéaires le long des trajets artériels.

5.4 Hypercalcémie aiguë

Dans les hypercalcémies massives peut s'observer une crise hypercalcémique aiguë avec :

- Agitation, délire, convulsions, coma
- Vomissements incoercibles, douleurs abdominales pseudo-chirurgicales, ulcère, pancréatite
- Déshydratation sévère avec insuffisance rénale fonctionnelle
- Fièvre
- Risque d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire

N° Validation : 0837202036

La crise hypercalcémique aiguë nécessite un traitement d'urgence.

Au bilan

- Une $Ca^{++} > 3,5$ mmol/l, soit > 140 mg/l.
- Une élévation des protides et de l'hématocrite.
- Une insuffisance rénale fonctionnelle.
- Une hypochlorémie avec hypokaliémie.

Une fois que 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.

6. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

6.1 Enquête étiologique

6.1.1 Interrogatoire

Temps capital de l'enquête et doit s'enquérir des :

- Prises médicamenteuses : sels de calcium, vitamine D, thiazidiques, lithium
- Antécédents familiaux d'hypercalcémie : néoplasie endocrinienne multiple, hypercalcémie hypocalciurie familiale
- Antécédents personnels même anciens et traités de cancer, myélome, sarcoïdose, ulcère gastro-duodéal, pancréatite, chondrocalcinose articulaire, lithiase rénale

Signes généraux et fonctionnels qui orientent vers un cancer (troubles du transit, douleurs osseuses, troubles urinaires) ou une hyperthyroïdie ou une sarcoïdose.

6.1.2 Examen physique

Doit être complet et systématique et rechercher en particulier:

- Un cancer ostéophile : palpation des seins, thyroïde, aires ganglionnaires, fosses lombaires et toucher rectal
- Signes d'endocrinopathies : hyperthyroïdie, acromégalie, insuffisance surrénalienne (mélanodermie, hypotension)

6.1.3 Examens complémentaires

En plus du bilan phospho-calcique 3 jours de suite (calcémie, phosphorémie, calciurie, phosphaturie, phosphatases alcalines), de la créatinine et du ionogramme avec réserve alcaline, NFS, VS, EPP, dosage PTH, calciurie sur les urines de 24h.

Le bilan radiologique dépend de l'étiologie : ASP (lithiase, néphrocalcinose, métastases osseuses), Rx thorax, Rx crâne, bassin, rachis, mains.

N° Validation : 0837202036

Autres examens en 2^{ème} intention et selon orientation : immunofixation des protéines sériques, FT4, TSH, 25 OH D3, cortisol de base, dérivés méthoxylés si HTA associée (phéochromocytome), scintigraphie osseuse.

En cas de métastases osseuses : TDM et ponction biopsie guidée.

6.2 Principales étiologies

Il convient de distinguer :

- Les hypercalcémies dépendantes de la PTH
- Les hypercalcémies indépendantes de la PTH

6.2.1. Hyperparathyroïdie primaire

Elle représente actuellement la cause la plus fréquente des hypercalcémies chez l'adulte ambulatoire. Son pic d'incidence se situe entre la 5^{ème} et 6^{ème} décennie avec une prédominance féminine (ratio F/H 3,5). Il existe une production excessive et inappropriée de PTH en rapport soit avec un adénome parathyroïdien (le plus souvent unique mais parfois multiple), une hyperplasie diffuse des 4 parathyroïdes ou plus rarement d'un carcinome parathyroïdien.

Les cas familiaux s'intègrent dans le cadre des neuropathies endocriniennes multiples (NEM) dont il existe 2 types :

- NEM1 : polyadénomatoze de Werner : hyperparathyroïdie + tumeurs de l'hypophyse (acromégalie, adénome à prolactine) et des cellules endocriniennes du pancréas (gastrinome) + ulcères peptiques à répétition (syndrome de Zollinger Ellison).
- NEM2 : Hyperparathyroïdie + carcinome médullaire de la thyroïde + phéochromocytome d'où l'intérêt du dosage systématique de la thyrocalcitonine lors de l'enquête familiale.

Signes cliniques de l'hyperparathyroïdie :

L'hyperparathyroïdie est caractérisée par sa grande latence clinique, l'hypercalcémie est le maître symptôme généralement modérée. Certaines manifestations sont évocatrices témoignant du caractère chronique de l'hypercalcémie:

- Lithiases rénales récidivantes volontiers bilatérales et évolutives
- Ostéite fibro-kystique (tuméfaction, déformation, fractures spontanées) exceptionnelle
- Pancréatite, ulcère gastro-duodéal
- Chondrocalcinose articulaire et autres calcifications tissulaires (conjonctive).

Signes biologiques de l'hyperparathyroïdie :

Hypercalcémie, hypophosphorémie, hypercalciurie, augmentation des phosphatases alcalines, acidose hyperchlorémique très évocatrice car les autres étiologies s'accompagnent d'alcalose hypochlorémique.

N° Validation : 0837202036

Dans la majorité des cas, le diagnostic est aisé à établir en démontrant l'élévation simultanée de la calcémie et de la concentration sérique de PTH.

Signes radiologiques de l'hyperparathyroïdie :

Rx à demander : rachis lombaire, bassin, crâne, mains qui montrent :

- une déminéralisation osseuse diffuse, amincissement des corticales osseuses avec élargissement des cavités médullaires
- résorption osseuse sous-périostée des houppes phalangiennes donnant un aspect de sucre d'orge sucé
- aspect vermoulu poivre et sel du crâne
- amincissement de la lamina dura
- géodes, lacunes osseuses des os longs
- Tumeurs brunes
- Chondrocalcinose articulaire

En fait plus que ces signes qui manquent la plupart du temps c'est l'ostéodensitométrie qui apprécie au mieux la sévérité de l'atteinte osseuse.

Diagnostic topographique :

La plupart du temps l'adénome est cervical, exceptionnellement ectopique (généralement médiastinal).

L'échographie cervicale est le meilleur examen.

La scintigraphie classique (thallium, technetium) ou mieux la scintigraphie au sestamibi, la TDM et l'IRM cervicale permettent l'exploration des zones mal individualisées par l'échographie comme le médiastin supérieur (adénome ectopique).

La cervicotomie est parfois rapidement nécessaire.

6.2.2 Hyperparathyroïdie tertiaire

Les patients ayant une hyperparathyroïdie secondaire prolongée en particulier les patients ayant une insuffisance rénale prolongée peuvent développer une hyperplasie des parathyroïdes. Ces glandes peuvent s'autonomiser et ne plus répondre de façon appropriée à la calcémie produisant de la PTH de façon continue à l'origine d'une hypercalcémie.

6.2.3 Hypercalcémies malignes

Étiologie la plus fréquente chez les patients hospitalisés pour hypercalcémie, souvent symptomatique car rapidement progressive. En général il s'agit d'un patient porteur d'une néoplasie connue et chez lequel le bilan d'extension révèle une hypercalcémie. Dans de rares cas, l'hypercalcémie peut révéler le cancer.

N° Validation : 0837202036

On distingue 2 principaux mécanismes physiopathologiques différents des hypercalcémies malignes :

1. Hypercalcémie des hémopathies malignes et des tumeurs solides avec métastases osseuses qui est due à des lésions osseuses destructrices avec ostéolyse locale (cancers ostéophyles : sein, poumon, rein, thyroïde, tube digestif). La résorption osseuse est liée à l'activation des ostéoclastes par des substances synthétisées par les cellules tumorales ou les cellules inflammatoires périmétastatiques.
Au cours du myélome, l'hypercalcémie est attribuée à des cytokines secrétées localement dans l'os par les cellules myélomateuses : Ostéoclast Activating Factor (OAF) ou des interleukines (1,6) capables de stimuler la résorption osseuse. Les prostaglandines synthétisées par les cellules tumorales sont aussi des activateurs locaux des ostéoclastes.
2. Hypercalcémie humorale paranéoplasique due à la sécrétion par la tumeur d'un facteur hypercalcémiant circulant :
 - PTH rp qui se fixe sur le récepteur de la PTH
ou
 - Sécrétion de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ par les cellules lymphomateuses.

a) Tumeurs solides avec métastases osseuses

20% des patients avec métastases osseuses présentent une hypercalcémie au cours de leur évolution. Il s'agit essentiellement de cancer du sein, poumon, rein, tube digestif, thyroïde, prostate. Biologiquement : hypercalciurie, augmentation des phosphatases alcalines, phosphorémie normale, diminution de l'AMP cyclique néphrogénique, hyperhydroxyprolinurie (témoin de l'ostéolyse).

b) Myélome multiple

L'hypercalcémie s'observe dans 30% des cas, souvent sévère et majeure avec risque d'insuffisance rénale par le biais de la déshydratation extra cellulaire. Le diagnostic est suspecté devant un patient âgé avec altération de l'état général, douleurs osseuses avec à la biologie une accélération de la VS, une anémie, une insuffisance rénale, une hypergammaglobulinémie avec un pic étroit ou une hypogammaglobulinémie. A la radiographie il existe des lacunes osseuses multiples typiquement à l'emporte pièce (crâne, bassin) et le diagnostic est confirmé par la présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique et/ou urinaire et une plasmocytose > 10%.

c) Autres hémopathies

Lymphomes non hodgkiniens et leucémies donnent une hypercalcémie dans 5% des cas soit par sécrétion locale de cytokine soit par activation anormale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Cas particulier des lymphomes ou leucémies à cellules T induits par HTLV1 qui donnent une hypercalcémie dans plus de 50% des cas habituellement sévère secondaire à la sécrétion de PTH-rp.

d) Hypercalcémies humorales paranéoplasiques

Il n'y a pas d'atteinte osseuse secondaire, l'hypercalcémie disparaît avec l'ablation de la tumeur et réapparaît en cas de récurrence ce qui évoque un syndrome paranéoplasique. L'hypercalcémie est due à la sécrétion par la tumeur d'un facteur hypercalcémiant circulant la PTH rp qui est une protéine apparentée à la PTH mais codée par un gène différent avec une analogie de structure avec la PTH, elle se fixe sur des récepteurs identiques et a des effets biologiques similaires.

Les tumeurs les plus souvent en cause sont d'origine épidermoïde (poumon, œsophage, col utérin, peau) mais aussi rein, vessie, ovaire.

Biologiquement : pseudohyperparathyroïdie avec hypercalcémie, hypophosphorémie avec PTH normale ou basse car la molécule de PTH-rp n'est pas reconnue par le dosage de la PTH.

e) Sécrétion ectopique de PTH

Une hypercalcémie liée à une sécrétion ectopique de PTH a été rapportée dans quelques cas de tumeurs pulmonaires, ovariennes, neuroendocrines ou des sarcomes. Il existe une concentration élevée de PTH au niveau du tissu tumoral et le traitement de la tumeur entraîne une baisse de PTH. Dans le cas où la PTH reste élevée malgré le traitement de la tumeur, une hyperparathyroïdie primaire est à rechercher.

6.2.4 Autres causes d'hypercalcémie

a) Granulomatoses

La fréquence de l'hypercalcémie dans la sarcoïdose est de 10 à 20 % mais l'hypercalciurie est pratiquement constante en rapport avec une sécrétion inappropriée et non freinable d'une 1α hydroxylase extra rénale par les macrophages activés au niveau des granulomes ce qui entraîne une hydroxylation en 1 de la vitamine D et une production anormale de $1,25$ dihydroxycalciférol dans les sites actifs de la maladie. L'hypercalcémie et l'hypercalciurie sont la conséquence d'une hyperabsorption digestive du calcium. Dans la majorité des cas l'hypercalcémie est découverte lors du bilan phospho-calcique systématique d'une sarcoïdose

N° Validation : 0837202036

connue. Il est exceptionnel que l'hypercalcémie soit révélatrice, auquel cas il faudra évoquer le diagnostic devant des manifestations médiastino-pulmonaires évocatrices, une uvéite ou des lésions cutanées spécifiques. Le diagnostic sera confirmé par l'augmentation franche de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, une alvéolite lymphocytaire ou mieux par la mise en évidence du granulome à l'histologie.

Cette sécrétion inappropriée du calcitriol par production extra rénale d'une 1 α hydroxylase s'observe dans d'autres granulomatoses comme la tuberculose, l'histoplasmose, la bérrylose, la lèpre...

b) Hypercalcémies iatrogènes

En rapport :

- Soit à un traitement excessif dans sa posologie ou sa durée
- soit à un traitement qui entraîne chez des patients prédisposés une élévation de la calcémie notamment en cas d'association thérapeutique (par exemple : thiazidiques et sels de calcium).

Excès de sels de calcium : Souvent par automédication ou dans le cadre du syndrome des suppléments de calcium actuellement observé chez des femmes âgées recevant un traitement pour l'ostéoporose et une supplémentation en calcium avec comme facteurs de risque surajoutés l'âge avancé, une déshydratation, l'utilisation de diurétiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes du système rénine angiotensine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Sur le plan biologique on note une hypercalcémie, une hypophosphorémie, une baisse de la PTH et du calcitriol.

Apport de vitamine D :

Connu et excessif : traitement d'une ostéomalacie, d'un rachitisme...

Dans les traitements au long cours la surveillance de la calcémie est nécessaire.

Méconnu : dans les associations vitaminiques utilisées comme fortifiant. Dans ce cas, l'hypercalcémie n'apparaît qu'après une longue période d'administration mais persiste des semaines après l'interruption du traitement car les dérivés de la vitamine D sont stockés dans les tissus adipeux et musculaires.

Diurétiques thiazidiques : Augmentent la réabsorption tubulaire du calcium entraînant une hypercalcémie vraie.

Intoxication chronique par la vitamine A : il s'agit de patients traité par dérivé de l'acide transrétinoïque pour une leucémie aigue, ou de patients insuffisants rénaux chroniques consommant des suppléments vitaminiques contenant des doses élevées de vitamine A. Exceptionnellement il peut apparaître une hypercalcémie par utilisation prolongée à fortes

N° Validation : 0837202036

doses de ces extraits vitaminiques même en l'absence d'insuffisance rénale. L'hypercalcémie serait secondaire à une stimulation ostéoclastique.

Lithium :

Est responsable d'une hypercalcémie modérée, asymptomatique, de découverte systématique observée chez 10% des patients traités par lithium. Peut être par un effet direct sur les cellules parathyroïdiennes (augmentation du seuil de calcémie entraînant une suppression de la PTH par le CaSR) et par augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium (calciurie basse).

Sels alcalins ou antiacides chélateurs de phosphore : Ce type d'hypercalcémie a été surtout décrit chez les sujets souffrant de douleurs épigastriques et traités par un apport de lait et de bicarbonate de soude en grande quantité (syndrome de Burnett). Il en résulte une majoration de l'absorption intestinale de calcium et une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale secondaire à l'alcalose métabolique. Cette situation est devenue rare depuis l'avènement des traitements modernes des ulcères gastro-duodénaux.

L'ingestion excessive d'un chélateur du phosphore à base d'hydroxyde d'alumine en particulier chez les insuffisants rénaux dialysés, entraîne une hypophosphorémie qui stimule la synthèse de $1,25(OH)_2D_3$ et peut provoquer une hypercalcémie modérée.

c) Immobilisation prolongée

L'inactivité physique par immobilisation et/ou apesanteur (astronome) entraîne une baisse de l'activité ostéoblastique et une augmentation de la résorption ostéoclastique responsable d'une hypercalciurie avec risque de lithiase et hypercalcémie modérée.

d) Causes endocriniennes

Hyperthyroïdie : Une hypercalcémie s'observe dans 20 % des cas et régresse après guérison. Elle est en rapport avec une accélération du turn over osseux au profit de l'ostéolyse.

Insuffisance surrénalienne aiguë : L'hypercalcémie est transitoire due à un antagonisme entre cortisol plasmatique et vitamine D sur l'absorption intestinale de calcium. Un déficit en glucocorticoïdes augmente l'absorption digestive du calcium. Inversement la corticothérapie bloque le transfert du calcium. Cette propriété est utilisée dans le traitement de la sarcoïdose et de l'intoxication par la vitamine D.

Acromégalie : l'hypercalcémie est généralement secondaire à une hyperparathyroïdie primaire associée mais l'hormone de croissance pourrait activer directement la 1α -hydroxylase au niveau rénal ou entraîner une hyperplasie parathyroïdienne.

Autres : phéochromocytome, VIPome (tumeur non-bêta des îlots de Langerhans du pancréas, qui sécrète du vasoactif intestinal peptide (VIP)).

e) Insuffisance rénale aiguë

L'hypercalcémie s'observe à la phase de récupération des fonctions tubulaires surtout en cas de rhabdomyolyse aiguë où il existe une forte libération endogène du calcium musculaire.

f) Maladie de Paget

Caractérisée par une accélération de la formation et de la résorption osseuse.

g) Hypercalcémie hypocalciurie familiale

Maladie familiale autosomique dominante rare qui se caractérise par une hypocalciurie franche associée à une hypercalcémie modérée stable. Ce seul contraste biologique doit faire évoquer le diagnostic et impose une enquête familiale. La physiopathologie de cette affection est mal connue. Le taux de PTH est normal ou légèrement élevé (tableau d'hyperparathyroïdie mais avec une hypocalciurie) et la magnésémie est élevée dans la moitié des cas. L'hypercalcémie hypocalciurie familiale résulte de mutations hétérozygotes à l'origine d'une perte de fonction du gène CaSR avec inactivation du récepteur.

6.3 Stratégie diagnostique devant une hypercalcémie (annexe)

7. TRAITEMENT

7.1 But

Normaliser la calcémie

Prévenir ses complications

Traiter l'étiologie de l'hypercalcémie

7.2 Moyens

7.2.1 Traitement étiologique

C'est le traitement idéal, meilleur traitement à long terme de l'hypercalcémie. Il est radical dans l'hyperparathyroïdie primaire par l'exérèse chirurgicale et dans les hypercalcémies iatrogènes par l'arrêt des médicaments responsables. Il est parfois efficace mais de façon incomplète ou retardée en cas d'hypercalcémie maligne.

7.2.2 Traitement symptomatique

N° Validation : 0837202036

Le traitement étiologique suppose que l'origine de l'hypercalcémie ait été établie ce qui demande souvent un certain délai pendant lequel un traitement symptomatique devra être poursuivi.

a) Mesures générales

Indispensables dans tous les cas :

- Suppression de certains médicaments : médicaments contenant de la vitamine D et du calcium, thiazidiques, digitaliques (risque de fibrillation ventriculaire) et alcalins.
- Supprimer les aliments riches en calcium : lait, fromage, œuf, épinards
- Boire des eaux peu minéralisées
- Réhydratation et rééquilibration hydro électrolytique : mesure capitale car l'hypercalcémie entraîne une déshydratation extra cellulaire : vomissements, polyurie

Le rétablissement du volume extra cellulaire tend à baisser la réabsorption de calcium dans le tubule proximal. Par voie intraveineuse on utilise des solutés salés isotoniques (3l/24h). On peut aussi préconiser l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (furosémide) ce qui augmente la calciurie surtout s'il existe une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque (posologies modérées de 40 à 60 mg/j). La réhydratation devra être poursuivie tant que persiste l'hypercalcémie, elle constitue le préalable indispensable à l'utilisation des autres traitements.

b) Médicaments inhibant la résorption osseuse

Bisphosphonates : Utilisés en cas de pathologie maligne. Puissants antiostéoclastiques ayant une action cytotytique directe sur les ostéoclastes.

Exemple : Pamidronate de sodium (Arédia®), Ibandronate (Bandronat®), clodronate disodique (Clastoban®), zolédronate (Zométa®).

Administrés par voie intraveineuse agissent en 24 à 48 heures avec un effet durable de 3 à 4 semaines.

Effets indésirables : fièvre transitoire, lymphopénie (Pamidronate).

Calcitonine : Effet essentiellement antiostéoclastique (n'est plus commercialisée).

Exemple : Calsyn® 4 à 8 UI/Kg/j en 4 à 6 injections S/C ou IM

Effets indésirables : nausées, vomissements, flush voire rares réactions allergiques.

Intérêt : effet rapide hypocalcémiant dès la 2^{ème} heure maximum à la 6^{ème} heure mais la baisse de la calcémie reste modérée et n'est pas suffisante dans les hypercalcémies sévères.

Possibilité de résistance d'emblée (25% des cas) ou d'échappement nécessitant l'association à d'autres hypocalcémiant, de plus l'effet n'est pas durable et s'épuise en 4 à 7 jours.

Les effets hypocalcémiant des bisphosphonates et de la calcitonine sont additifs.

c) Médicaments diminuant l'absorption intestinale

Glucocorticoïdes : Prednisone 0,5 à 1 mg/Kg/j, efficacité incomplète et modérée, délai d'action 3 à 4 jours.

Le mécanisme essentiel est une baisse de l'absorption intestinale de calcium intéressant surtout dans les hypercalcémies par hyperabsorption intestinale de calcium : sarcoïdose, intoxication par la vitamine D, consommation de sels alcalins.

Phosphore per os : Généralement réservé aux hypercalcémies modérées dues à une hyperparathyroïdie. Le mécanisme d'action est une diminution de l'absorption intestinale de calcium par formation de sels de phosphate de calcium et inhibition de la synthèse de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$. Il est prescrit per os à la dose de 1 à 3 g/j pendant au moins 3 semaines.

Effets indésirables : mauvaise tolérance digestive (vomissements, diarrhée) nécessitant l'arrêt du traitement, dépôts calciques tissulaires.

d) Epuration extrarénale:

Terme ultime de l'escalade thérapeutique. Le principe est la soustraction rapide d'une partie importante de calcium circulant avec normalisation de la calcémie en quelques heures mais avec un effet transitoire. Elle est réservée aux hypercalcémies menaçantes au cours desquelles les autres traitements ont échoués.

7.3 Indications

Traitement étiologique et mesures générales s'imposent dans tous les cas.

Schématiquement si l'hypercalcémie est modérée $< 3 \text{ mmol/l}$, bien tolérée, chronique le traitement peut se faire en ambulatoire :

Régime sans calcium, boissons abondantes

Si inefficace : phosphore per os ou corticoïdes ou calcitonine selon l'étiologie

En cas d'hypercalcémie $> 3 \text{ mmol/l}$ souvent mal tolérée et menaçante on hospitalise le patient.

Entre 3 et 3,5 mmol/l : réhydratation rapide + Furosémide seuls ou souvent associés à de la calcitonine, corticoïdes ou bisphosphonates.

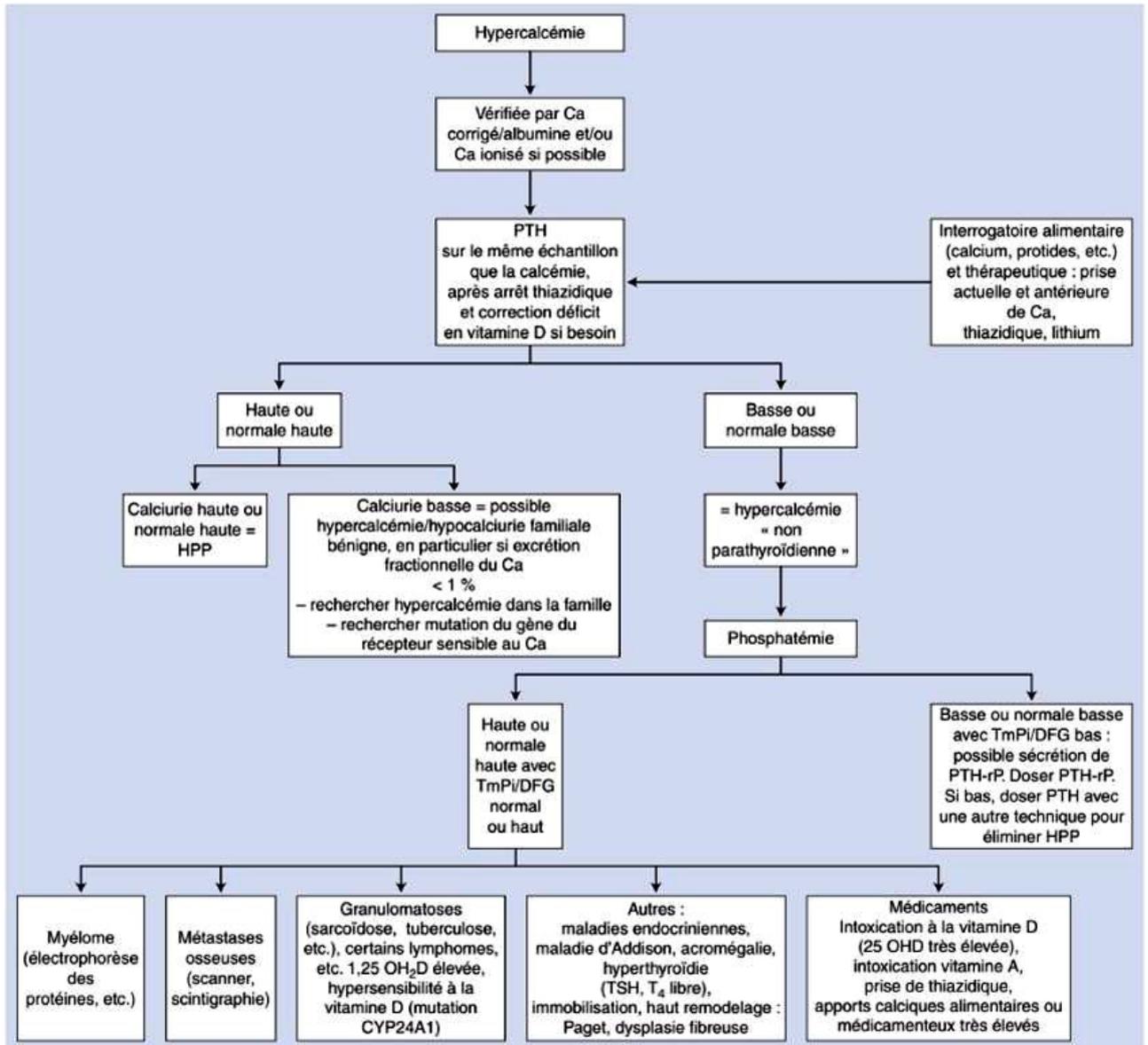
Si $> 3,5 \text{ mmol/l}$: il s'agit d'une urgence et le patient doit être hospitalisé dans une unité de soins intensifs : réhydratation + diurétiques voire épuration extrarénale si insuffisance rénale oligoanurique. Perfusion de bisphosphonates et/ou calcitonine voire mithramycine en cas d'échec.

N° Validation : 0837202036

8. CONCLUSION

L'hypercalcémie est un symptôme biologique fréquent dont le diagnostic est de plus en plus précoce grâce aux examens systématiques. Le tableau clinique est polymorphe et souvent trompeur. Il s'agit d'une situation potentiellement dangereuse voire mortelle du fait du risque de troubles graves du rythme cardiaque. Les étiologies sont dominées par les cancers, le myélome multiple et l'hyperparathyroïdie. Le traitement idéal est étiologique mais il n'est pas toujours possible. De toute façon même en présence d'une étiologie curable, le traitement symptomatique est indispensable et parfois urgent. Son choix dépend du mécanisme de l'hypercalcémie et du caractère plus ou moins menaçant de la situation. Le traitement des hypercalcémies graves a été transformé par l'avènement des bisphosphonates intraveineux puissants.

Annexe
Stratégie diagnostique devant une hypercalcémie



N° Validation : 0837202036

Différences biologiques en cas d'hypercalcémie humorale maligne, d'ostéolyse localisée et lors d'une hyperparathyroïdie primitive.

| | Hypercalcémie humorale maligne | Ostéolyse métastatique | Hyperparathyroïdie primitive |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Calcémie | ↑↑ | ↑↑ | ↑ |
| Phosphorémie | ↓ | N | ↓ |
| PTH | ↓ | ↓ | ↑↑ |
| PTHrP | ↑↑ | N | N |
| Bicarbonates | ↑ | ↑ | ↓ |
| 1,25 diOH Vit D | Souvent ↓ Parfois N ou ↑ | | ↑ |
| Calciurie | ↑ | ↑ | ↑ |
| Réabsorption rénale du Ca | ↑ | N | ↑ |
| Réabsorption rénale du phosphore | ↓ | N | ↓ |
| AMP cyclique néphrogénique | ↑ | ↓ | ↑ |