

Hypercalcémie (avec le traitement)

Objectifs pédagogiques

ENC

Devant une hypercalcémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

COFER

Connaître la définition biologique d'une hypercalcémie et connaître les signes cliniques d'hypercalcémie.

Connaître les complications des hypercalcémies majeures et connaître les principes du traitement d'urgence d'une hypercalcémie.

Connaître le bilan paraclinique à effectuer devant une hypercalcémie (démarche diagnostique et thérapeutique).

Connaître les étiologies des hypercalcémies.

Connaître les manifestations cliniques et radiologiques de l'hyperparathyroïdie (HPTH), savoir la diagnostiquer et connaître ses principes de traitement.

DÉFINITION BIOLOGIQUE D'UNE HYPERCALCÉMIE

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

Deux formes de calcium existent dans le sang :

- **le calcium total** : fortement complexé aux protéines pour 40 %, son taux est influencé par :

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

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 ($\mu\text{mol/L}$) + (40 – albumine)/40

- **le calcium ionisé** de 1,15 à 1,3 $\mu\text{mol/L}$, 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 $\mu\text{mol/L}$.

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).

SIGNES CLINIQUES D'UNE HYPERCALCÉMIE

Hypercalcémie asymptomatique

40 % des hypercalcémies sont asymptomatiques et de découverte fortuite sur un ionogramme sanguin fait à titre systématique.

Hypercalcémie symptomatique

Les signes cliniques d'hypercalcémie sont très variés dans leur gravité et dans leur présentation.

Généralement, les signes cliniques sont d'autant plus sévères et fréquents que l'hypercalcémie est d'installation rapide et/ou que son taux est fort. De plus, les signes cliniques d'hypercalcémie sont parfois en second plan par rapport aux signes de la maladie causale.

Signes digestifs

- Anorexie.
- Nausée.
- Vomissements (parfois incoercibles) ou constipation.
- Douleurs épigastriques.

Signes neurologiques et psychiatriques

- Céphalées.
- Asthénie physique ou psychique.
- Symptôme « pseudopolynévritique » (hyporéflexie voire aréflexie et paralysie distale).
- Symptôme « pseudomyopathique » (hypotonie).
- Confusion mentale, somnolence et coma.
- Symptôme psychiatrique (agitation ou syndrome dépressif, etc.).

Manifestations rénales

- Syndrome polyuropolydypsique (20 % des cas).
- Insuffisance rénale.
- Hypertension artérielle.

S'il existe une hypercalcémie chronique :

- lithiases de phosphates ou d'oxalate de calcium (coliques néphrétiques, hématurie ou infection urinaire) ;
- néphrocalcinose ;
- insuffisance rénale obstructive ou chronique.

Manifestations cardiovasculaires

- 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.

Signes généraux

- Amaigrissement avec déshydratation extracellulaire.
- Fièvre.

Hypercalcémie majeure

Signes d'hypercalcémie majeure

Ce sont :

- 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

Ce sont :

- une calcémie généralement $> 3,5 \mu\text{mol/L}$;
- 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.

Hospitalisation immédiate

Le traitement d'urgence s'impose (le second dosage de confirmation ne retardera aucunement celui-ci). Il comporte les mesures suivantes :

- arrêt des traitements potentialisateurs :
 - digitaliques,
 - alcalins,
 - calcium et vitamine D,
 - diurétiques et hypokaliémifiants ;
- perfusion intraveineuse pour équilibration hydroélectrolytique :
 - sérum salé isotonique NaCl 9 ‰, 3 à 6 litres/24h (adapté à la déshydratation et en surveillant étroitement la diurèse),
 - utilisation concomitante de furosémide à la dose de 40 à 60 mg/j, qui s'effectue après réhydratation et en l'absence de protéines monoclonales urinaires (risque de tubulopathie). Son utilisation présente un intérêt surtout s'il existe une insuffisance rénale fonctionnelle ou une insuffisance cardiaque associée ;
- blocage de la résorption osseuse par :
 - calcitonine 5 unités/kg/jour en 3 injections (IV, IM ou SC) ou en perfusion continue dans les 24 premières heures, puis en adaptant la dose à la valeur de la calcémie. L'effet est rapide en quelques heures, mais la tolérance est souvent médiocre,
 - première administration IV immédiate d'un bisphosphonate (pamidronate, zolédronate, clodronate). La dose est adaptée à la fonction rénale et à la calcémie. L'action est plus lente que celle de la calcitonine mais plus durable.

Si le pronostic vital est engagé, peuvent être utilisés en unité de soins intensifs :

- un volume de perfusion supérieur à 6 l/24h avec monitoring de la fonction cardiaque ;
- furosémide à forte dose ;
- éventuellement, épuration extrarénale (dialyse péritonéale ou hémodialyse).

BILAN PARACLINIQUE À EFFECTUER DEVANT UNE HYPERCALCÉMIE

Des examens complémentaires simples sont nécessaires :

- bilan phosphocalcique sanguin et urinaire (calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, calciurie, phosphaturie, créatininurie des 24 h) ;
- hémogramme et plaquettes ;
- VS, CRP ;
- bilan électrolytique et créatininémie ;
- électrophorèse des protéides sériques, immunoélectrophorèse des protéides urinaires ;
- parathormone et 25 OH D3 ;
- radiographie de thorax ;
- ECG, surtout si hypercalcémie majeure ou traitement potentialisateur.

Ce bilan de base oriente vers les deux étiologies les plus fréquentes, hypercalcémie maligne et l'hyperparathyroïdie, et fournira les éléments d'orientation indispensables pour les étiologies plus rares.

Les examens d'imagerie, radiographies osseuses et scintigraphie osseuse, seront discutés en fonction des points d'appel cliniques.

ÉTIOLOGIE DES HYPERCALCÉMIES

Lorsque l'hypercalcémie est symptomatique et sévère, l'enquête étiologique ne doit pas retarder la mise en route du traitement. L'enquête étiologique débute par l'interrogatoire et l'examen clinique :

- recherche de prise médicamenteuse, d'antécédent de néoplasie, d'altération de l'état général, de douleur osseuse, etc. ;
- palpation des seins et des aires ganglionnaires, recherche d'organomégalie, recherche de foyers douloureux osseux, etc.

Affections néoplasiques (50 %)

Métastases osseuses

L'hypercalcémie est souvent symptomatique en raison de sa rapidité d'installation.

20 % des patients ayant des métastases osseuses ont une hypercalcémie.

L'hypercalcémie est révélatrice de la tumeur métastatique (rare) ou apparaît au cours de l'évolution d'une néoplasie connue : essentiellement cancers mammaires (30 %), pulmonaires (30 %), et rénaux, etc. (cf. chapitre 23).

Myélome osseux

Lors du myélome, l'hypercalcémie est présente dans environ 30 % des cas et est souvent aggravée par une atteinte rénale myélomateuse (cf. chapitre 24).

Autres hémopathies (plus rares)

Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, et autres hémopathies essentiellement en acutisation.

Hypercalcémie humorale maligne

L'hypercalcémie est liée à l'existence d'une tumeur maligne libérant un facteur hypercalcémiant dans la circulation générale. Il s'agit d'une hormone peptidique, la PTH_{rp} (PTH related peptide) apparentée à la PTH et ayant la même activité biologique. Ce syndrome survient le plus souvent en l'absence de métastase ostéolytique. Le cancer est le plus souvent pulmonaire, oesophagien, utérin, cutané ou glandulaire (rein, vessie, ovaire).

Hyperparathyroïdie primitive (40 %)

L'hyperparathyroïdie primitive est une sécrétion de parathormone PTH inadaptée à la valeur de la calcémie.

Il existe alors une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium, une diminution de la réabsorption tubulaire rénale du phosphore et une augmentation de la résorption osseuse.

Le profil biologique associe typiquement :

- hypercalcémie fluctuante, souvent modérée mais évoluant depuis plusieurs mois ou années ;
- hypercalciurie moins importante que ne le voudrait la calcémie ;
- hypophosphorémie (dans 2/3 des cas) ;
- diminution du taux de réabsorption du phosphore ;
- acidose métabolique avec hyperchlorémie ;
- PTH augmentée (dans 90 % des cas) ou bien un taux de PTH inapproprié en regard de la valeur de la calcémie.

Manifestations cliniques

Le plus souvent, il n'y a aucune manifestation clinique (hypercalcémie de découverte fortuite).

Manifestations osseuses

Ces formes osseuses sont rares actuellement en raison de la découverte fréquente de l'hypercalcémie sur un ionogramme sanguin :

- douleur osseuse mécanique dans les zones portantes (bassin, rachis lombaire) ;
- fracture osseuse spontanée (cols fémoraux) ;
- ostéite fibrokystique de Von Recklinghausen (tuméfactions, déformations osseuses des tibias, des avant-bras ou des mâchoires, résorption de l'os alvéolaire avec chute des dents).

Les signes radiologiques ne s'observent que dans les formes anciennes :

- corticales amincies et festonnées, résorption sous-périostée des phalanges,
- érosion des houppes phalangiennes (aspect sucé),
- aspect granuleux du crâne, résorption de l'os alvéolaire,
- tumeurs osseuses lytiques soufflantes (rares, appelées tumeurs brunes) et géodes ovalaires disséminées (ostéite fibrokystique).

L'ostéodensitométrie est utile pour évaluer le retentissement osseux de l'hyperparathyroïdie en sites osseux trabéculaires (rachis lombaire et fémur) et en site cortical (radius).

Manifestations extra-osseuses

Ce sont les suivantes :

- lithiase rénale bilatérale avec néphrocalcinose ;
- ulcère gastro-duodéal ;
- pancréatite calcifiante aiguë ;
- hypertension artérielle ;
- chondrocalcinose articulaire ;
- manifestations de l'hypercalcémie chronique.

Étiologie de l'hyperparathyroïdie primitive

L'incidence annuelle de la maladie est d'environ 30 cas pour 100 000 personnes, avec une prédominance féminine (*sex-ratio* femmes/hommes de 2 à 3) et un âge moyen de 60 ans lors du diagnostic.

L'hyperparathyroïdie primitive est liée à :

- **un adénome parathyroïdien (90 % des cas)**, le plus souvent unique et de localisation cervicale mais parfois multiple et ectopique (notamment médiastinal). Dans de très rares cas, l'adénome peut s'intégrer dans une neuro-endocrinopathie multiple (NEM). Il s'agit de la NEM de type 1 (hyperparathyroïdie, tumeur hypophysaire, tumeur du pancréas, de transmission autosomique dominante) ou de la NEM de type 2A (carcinome médullaire de la thyroïde, hyperparathyroïdie, phéochromocytome) ;
- une hyperplasie diffuse des 4 glandes parathyroïdiennes (environ 10 à 15 % des cas) ;
- un carcinome parathyroïdien (< 5%).

Comment mettre en évidence l'adénome ou l'hyperplasie ?

Les examens localisant l'adénome ou identifiant l'hyperplasie sont nécessaires pour guider la décision chirurgicale. Il s'agit de :

- **l'échographie cervicale** (sensibilité 50 % en fonction de l'opérateur, de la localisation et du volume ; spécificité 93 %) ;
- **la scintigraphie au MIBI** (1-méthoxy isobutyle isonitrile) qui fixe de façon assez spécifique le tissu parathyroïdien mais dont la sensibilité est de 79 %, particulièrement intéressante pour les localisations ectopiques ;
- **l'IRM cervicale** difficile d'interprétation, utile pour les localisations ectopiques ;
- **le scanner cervical** en coupes fines (spécificité 90 %, sensibilité 30 %).

Deux examens concordants (habituellement échographie et scintigraphie au MIBI) sont nécessaires au chirurgien.

Traitement

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie. En l'absence de chirurgie, les lésions osseuses s'aggravent.

CHIRURGIE

Il s'agit classiquement d'une cervicotomie exploratrice avec contrôle des 4 glandes. Toutefois, la concordance de l'échographie et de la scintigraphie en faveur d'un adénome autorise l'exploration de la seule glande suspecte et son exérèse sous anesthésie locale.

En cas d'hyperplasie, la cervicotomie permet une exérèse subtotale (3 glandes parathyroïdiennes sur 4).

Au décours immédiat de l'intervention chirurgicale, il est absolument nécessaire de contrôler la normalisation de la calcémie. Parfois une hypocalcémie survient qui peut être symptomatique et dont la durée est variable.

ABSTENTION CHIRURGICALE

Chez le sujet très âgé ou ayant une contre-indication chirurgicale, ou lorsque l'hyperparathyroïdie est asymptomatique et sans retentissement osseux (masse osseuse normale au rachis lombaire, au fémur et au radius distal), une simple surveillance peut être instituée. Cette surveillance repose sur le dosage de la calcémie tous les 6 mois et sur l'ostéodensitométrie aux trois sites tous les ans.

TRAITEMENT PAR BISPHOSPHONATES

Si la chirurgie n'est pas réalisable, un traitement par bisphosphonate peut abaisser la calcémie et prévenir la perte osseuse.

Diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primitive

- Hyperparathyroïdie secondaire à une hypocalcémie chronique (ostéomalacie par carence en vitamine D, insuffisance rénale chronique). La réponse parathyroïdienne est alors physiologique avec augmentation de volume des 4 glandes.
- Hyperparathyroïdie tertiaire : si elle n'est pas traitée, l'hyperplasie secondaire des parathyroïdes peut « s'autonomiser » avec constitution d'un adénome.
- Hypercalcémie humorale maligne (sécrétion de PTHrp : profil biologique identique mais PTH effondrée, cf. supra).

Autres étiologies (< 10 %)

Médicamenteuses

Devant une hypercalcémie, il faut regarder systématiquement la liste des médicaments reçus : intoxication par la vitamine D (hypervitaminose D), rétinoïdes utilisés en dermatologie (hypervitaminose A), prise de lithium (action directe sur les parathyroïdes) ou de diurétiques thiazidiques.

Granulomatoses

Il s'agit de la production extrarénale par le granulome de 1,25 dihydroxyvitamine D3, non soumise à une régulation physiologique et observée au cours de la sarcoïdose (hypercalcémie avec normophosphorémie) (cf. chapitre 21), de la tuberculose, de la lèpre, de l'histoplasmose, de la béryllose, etc.

Syndrome du lait et des alcalins

Devenu rarissime depuis l'avènement des inhibiteurs de la pompe à protons, il résultait du traitement massif de l'ulcère gastroduodéal par des sels alcalins de calcium ou par du lait, responsables, dans la forme chronique, du syndrome de Burnett et de certaines formes aiguës d'hypercalcémie (syndrome de Coppe).

Hypercalcémies d'immobilisation

Il s'agit d'une hypercalcémie et, plus souvent, d'une hypercalciurie survenant lors des comas prolongés ou chez les patients paraplégiques. Elle est souvent aggravée par la nutrition parentérale exclusive. Cette hypercalcémie est résolutive à la verticalisation. En cas d'impossibilité de verticalisation, on peut utiliser un traitement par bisphosphonates.

Hypercalcémies endocriniennes (en dehors de l'hyperparathyroïdie primitive, cf. supra)

- Neuroendocrinopathies multiples.
- Hyperthyroïdie, surtout chez le malade âgé.
- Insuffisance surrénalienne aiguë.
- Phéochromocytome isolé ou acromégalie.

Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique peut être responsable d'hypercalcémie par :

- hyperparathyroïdie tertiaire,
- utilisation de carbonate de calcium à forte dose, comme chélateur du phosphore,
- erreur de bain de dialyse (rare actuellement).

Points clés

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