

# Hypercalcémie IC-268

- Connaître les normes de la calcémie totale et de la calcémie ionisée
  - Identifier une hypercalcémie
  - Connaître les principaux mécanismes des hypercalcémies
  - Connaître les principaux signes cliniques associés à l'hypercalcémie
  - Connaître les principales anomalies ECG associées à l'hypercalcémie
  - Connaître les examens complémentaires de première intention à réaliser en fonction du contexte devant une hypercalcémie
  - Connaître les principaux examens complémentaires utiles au diagnostic étiologique des hypercalcémies en fonction du bilan initial
  - Connaître les principales étiologies des hypercalcémies (arbre diagnostique)
  - Connaître les principes du traitement des hypercalcémies sévères
- 

## Connaître les normes de la calcémie totale et de la calcémie ionisée OIC-268-01-A

. La calcémie totale comprend

- une fraction liée à l'albumine
- une fraction ionisée (55 %)

. Seule la fraction ionisée est la forme régulée

. La calcémie totale normale est comprise entre 2,20 et 2,60 mmol/L

. La calcémie ionisée normale est comprise entre 1,15 et 1,30 mmol/L

. La calcémie totale varie dans le même sens que l'albuminémie (hypocalcémie en cas d'hypoalbuminémie et hypercalcémie totale en cas d'hyperalbuminémie).

. Devant toute anomalie du calcium total, il faut confirmer qu'elle s'accompagne bien d'une variation du calcium ionisé (donc d'une anomalie du métabolisme du calcium). Ceci peut se faire :

- Par mesure directe du calcium ionisé (Ca<sup>++</sup>)
  - Par calcul de la calcémie totale corrigée: Calcémie totale mesurée (mmol/L) + (40-albuminémie(g/L))x 0,025
- 

## Identifier une hypercalcémie OIC-268-02-A

. L'hypercalcémie est définie

- par une calcémie totale supérieure à 2,60 mmol/L
- par une calcémie ionisée supérieure à 1,30 mmol/L

. Toute hypercalcémie totale doit être confirmée par le dosage de la calcémie ionisée et/ou le calcul de la calcémie totale corrigée.

. Les signes de l'hypercalcémie aiguë sont :

- Digestifs : Anorexie, nausées, vomissements et rares poussées de pancréatite aiguë
  - Neuropsychiques : asthénie, déficits cognitifs et troubles de l'humeur, confusion, épisodes hallucinatoires ou psychotiques et coma si hypercalcémie sévère.
  - Rénaux : Syndrome polyuro-polydipsique par diabète insipide néphrogénique (baisse sensibilité à l'ADH), déshydratation extracellulaire par perte de NaCl, parfois compliquée d'insuffisance rénale fonctionnelle.
  - Cardiologiques : Raccourcissement du QT à l'ECG. Si hypercalcémie maligne, troubles du rythme avec risque de tachycardie ventriculaire ou bradycardie sévère.
- 

## Connaître les principaux mécanismes des hypercalcémies OIC-268-03-B

. L'hypercalcémie survient lorsque l'entrée de calcium dans la circulation (absorption digestive et sortie de calcium de l'os) dépasse les sorties urinaires et les entrées de calcium dans l'os.

. L'hypercalcémie peut être en lien avec

- une perte osseuse de calcium par résorption excessive
- une entrée digestive de calcium augmentée
- une diminution des sorties rénales de calcium

. Certaines causes d'hypercalcémie associent plusieurs mécanismes (exemple de l'hypercalcémie osseuse et digestive au cours de l'hyperparathyroïdie primaire)

. L'hormone principale de régulation de la calcémie est la parathormone (PTH). Sa synthèse est stimulée en cas d'hypocalcémie et inhibée en cas d'hypercalcémie via le récepteur sensible du calcium (CaSR)

. La vitamine D active (1,25(OH)-vitamine D3 ou calcitriol) est produite par le rein (qui exprime l'enzyme 1-alpha hydroxylase) sous le contrôle de la PTH. Ses effets principaux sont :

- de moduler l'absorption digestive du calcium
- de favoriser la minéralisation osseuse

. L'action conjuguée de la PTH et du calcitriol permet de maintenir la calcémie ionisée à sa valeur régulée (1,15 à 1,30 mmol/L).

. Le CaSR est présent :

- sur les cellules parathyroïdiennes
- sur les cellules tubulaires rénales, permettant directement d'augmenter la calciurie en cas d'hypercalcémie

---

## Connaître les principaux signes cliniques associés à l'hypercalcémie OIC-268-04-A

. La majorité des hypercalcémies sont asymptomatiques

. L'hypercalcémie est symptomatique lorsqu'elle est aiguë et importante

. Les signes de l'hypercalcémie aiguë sont :

- Digestifs : anorexie, nausées, vomissements et rares poussées de pancréatite aiguë
- Neuropsychiques : asthénie, déficits cognitifs et troubles de l'humeur, confusion, épisodes hallucinatoires ou psychotiques et coma si hypercalcémie sévère.
- Rénaux : syndrome polyuro-polydipsique par diabète insipide néphrogénique (baisse sensibilité à l'ADH), déshydratation extracellulaire par perte de NaCl, parfois compliquée d'insuffisance rénale fonctionnelle.
- Cardiologiques : Raccourcissement du QT à l'ECG. Si crise aiguë hypercalcémique (calcium ionisé > 3,5 mmol/L), troubles du rythme avec risque de tachycardie ventriculaire ou bradycardie sévère.

. Les signes cliniques de l'hypercalcémie chronique ne sont que la traduction des dépôts périphériques de calcium : rein (lithiase calcique ou néphrocalcinose, plus ou moins compliquée d'insuffisance rénale chronique), dépôts valvulaires et/ou coronaires.

---

## Connaître les principales anomalies ECG associées à l'hypercalcémie OIC-268-05-B

Les signes électriques d'hypercalcémie sont

- le raccourcissement de l'espace QT +++
- une tachycardie sinusale
- des troubles de la repolarisation (sous-décalage segment ST)
- des troubles du rythme ventriculaire

Ci dessous un exemple d'ECG chez une patiente avec hypercalcémie à 4,6 mmol/L (métastases osseuses cancer du sein).



ECG d'une patiente avec hypercalcémie à 4,6 mmol/L (métastases osseuses cancer du sein).  
Noter l'espace QT raccourci à 259 ms et un QTc également court à 339 ms.

---

## Connaître les examens complémentaires de première intention à réaliser en fonction du contexte devant une hypercalcémie OIC-268-06-A

. Le diagnostic positif d'hypercalcémie est évoqué devant :

- une calcémie totale corrigée > 2,60 mmol/L et/ou

- une calcémie ionisée >1,30 mmol/L

. Le diagnostic physiopathologique (mécanistique) de l'hypercalcémie repose sur les valeurs de :

- PTH +++
- Phosphatémie
- Vitamine D active ou calcitriol
- 25(OH)-vitamine D3
- Calciurie des 24h

Devant une hypercalcémie,

- Une PTH basse (<10 pg/ml) définit un mécanisme extra-parathyroïdien (osseux en particulier)
- Une PTH normale ou élevée (> 65 pg/ml), associée à une hypophosphatémie (Ph < 0,84 mmol/L), signe une hyperparathyroïdie primaire

. La démarche diagnostique à partir des résultats des examens de première intention (Calcémie total - Calcémie ionisée - PTH - 25(OH)-vitamine D - Calcitriol - Calciurie des 24h) est présentée dans le tableau présenté dans la fiche LiSA Connaître les principales étiologies des hypercalcémies (arbre diagnostique)

. Le diagnostic de retentissement comprend :

- une créatininémie (altération de la fonction rénale)
- un ECG devant toute découverte d'hypercalcémie

. Résumé des examens complémentaires de première intention à réaliser devant une hypercalcémie :

- Calcémie totale - Calcémie ionisée - Albuminémie pour le calcul de la calcémie corrigée (diagnostic positif d'hypercalcémie)
- Créatininémie (retentissement rénal) - ECG (retentissement cardiaque)
- PTH - Phosphatémie - Calcitriol - Calciurie des 24h (pour le diagnostic mécanistique)
- Examens complémentaires à visée étiologique (en deuxième intention et à l'issue du diagnostic mécanistique).

## Connaître les principaux examens complémentaires utiles au diagnostic étiologique des hypercalcémies en fonction du bilan initial OIC-268-07-B

. Les examens nécessaires à l'identification de la cause (diagnostic étiologique) doivent faire suite au diagnostic mécanistique, afin de restreindre le champ des investigations.

. Devant une forme extra-parathyroïdienne avec hypercalciurie, le dosage du calcitriol est déterminant pour orienter la suite des examens.

- En cas d'hypercalcitriolémie importante, et en fonction du contexte : ECA, VS, CRP, radiographie de thorax en première intention, et en deuxième intention Fibroscopie bronchique, LBA voire TEP scanner, rechercher des infections avec granulome, lymphome...
- En l'absence d'hypercalcitriolémie : EPP, Immunofixation, dosage de vitamine A, bilan thyroïdien, CPK, scanner TAP, scintigraphie osseuse voir TEP scan, immunophénotypage lymphocytaire... Le dosage de PTHrp est demandé en cas d'hypophosphatémie associée.

La mise en évidence d'anomalies conduit à des investigations spécifiques de deuxième intention au cas par cas (myélogramme par exemple).

. Devant une forme parathyroïdienne d'hypercalcémie, la calciurie, la phosphatémie et la calcitriolémie sont déterminantes pour distinguer :

- Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, le plus fréquent (hypercalciurie, hypophosphatémie et hypercalcitriolémie). Les examens pour confirmer le diagnostic sont détaillé dans la fiche LiSA Etiologie
- Le diagnostic rare de formes génétiques d'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne, par mutation du récepteur sensible au calcium (CaSR) (calciurie basse, normophosphatémie et normocalcitriolémie)

## Connaître les principales étiologies des hypercalcémies (arbre diagnostique) OIC-268-08-A

. Le diagnostic étiologique fait suite au diagnostic mécanistique

. En cas d'hypercalcémie parathyroïdienne avec hypercalciurie et hypophosphatémie (Ph < 0,84 mmol/L), le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire peut être affirmé. C'est l'étiologie la plus fréquente +++ et c'est un diagnostic biologique +++

. Les caractéristiques principales de l'hyperparathyroïdie primaire sont les suivantes :

- Survenue préférentielle chez la femme après 40 ans
- Complications potentielles

- rénales (lithiase phosphocalciques ou néphrocalcinose)
- osseuses (perte osseuse aboutissant à une ostéoporose)
- Nature de la lésion
  - adénome d'une des 4 glandes parathyroïdes +++
  - hyperplasie (plus rares - penser alors aux formes génétiques isolées ou aux NEM1 ou 2a, HRPT2)
  - carcinome parathyroïdien (exceptionnel – mal toléré – hypercalcémie majeure)
- Examens morpho-fonctionnels d'aide au diagnostic et de localisation
  - Echographie cervicale et scintigraphie au MIBI en 1ère intention. TEP Choline en cas de discordance ou si examens non contributifs.
  - Utiles uniquement si indication d'un traitement chirurgical
  - Peuvent être d'une aide à la localisation (en cas de traitement chirurgical mini-invasif envisagé)

. L'hyperparathyroïdie hypercalcémique dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique : complication évolutive de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie chronique (on parle d'hyperparathyroïdie tertiaire et non primaire), le plus souvent démasquée après transplantation

. En cas d'hypercalcémie extra-parathyroïdienne (PTH basse), on distingue :

- Les formes osseuses (associées à une hypercalciurie importante)
  - métastase osseuse (sein poumon rein thyroïde testicule)
  - myélome multiple ou un lymphome
  - hyperthyroïdie
  - intoxication à la vitamine A (prise de vitamine A ou d'acide rétinoïque)
  - immobilisation prolongée (AVP, grossesse compliquée)
- Les formes digestives (associées à une hypercalciurie)
  - intoxication à la vitamine D native (Sterogyl Dedrogyl)
  - intoxication à la vitamine D active (Rocaltrol, Un Alfa)
  - augmentation de la production de calcitriol en dehors du rein (granulome+++)
  - sarcoïdose +++
  - tuberculose
  - lymphome hodgkinien ou non hodgkinien
  - acromégalie
- Les formes rénales (calciurie normale ou basse) : diurétiques thiazidiques ou apparentés.
- L'hypercalcémie humorale maligne
  - syndrome paranéoplasique
  - liée à production d'une substance PTH like (PTHrp) (carcinome à petites cellules +++).
  - tableau d'hyperparathyroïdie primaire mais avec PTH basse et sans hypercalcitriolémie
- Formes plus rares
  - intoxication au calcium (syndrome des buveurs de lait)
  - corrections de rhabdomyolyse

La démarche diagnostique à partir des résultats des examens de première intention (Ca total - Calcémie ionisée - PTH - Vitamine D - Calcitriol - Calciurie) est présentée dans le tableau ci-dessous

	Ca T	Ca++	PTH	PTHrP	Vit D	Calcitriol	CaU	Étiologies associées
Pseudo hypercalcémie	T	N	N	N	N	N	N	Hyperaldostérisme
Causes à PTH normale ou élevée (adapté)								
Hyperparathyroïdie primaire	T	T	N ou T	L	N	T	T	Adénome parathyroïdien +++ Hyperplasie (forme génétique ++) Carcinome parathyroïdien (rare)
Hypercalcémie hypercalciurique	T	T	N ou T	L	N	T	L	Forme génétique +++ (mutation CASR) - Lithium
Causes à PTH basse (adapté)								
Hypercalcémie osseuse	T	T	L	N ou T	N	N	TT	Métastases (Rein, Sein, Thyroïde, Prostate) Remobilisation Hyperthyroïdie, intoxication Vit A
Intoxication vitamine D	T	T	L	N ou T	T	T	T	Traitement Vit D sous forme native
Hypercalcémie	T	T	L	N ou T	N	TT	T	Granulomatueuses (Sarcoidose+++ Tuberculose, Histoplasmosse...) Lymphomes
Hypercalcémie humorale maligne	T	T	L	L	N	N ou L	TT	Néoplasies (carcinome à petites cellules pulmonaires +++)

CaT - Calcémie totale  
PTH - Parathyroïdine  
Ca++ - Calcémie ionisée  
CaU - Calciurie

Principales causes d'hypercalcémie et présentation biologique, par mécanisme

## Connaître les principes du traitement des hypercalcémies sévères OIC-268-09-A

. La crise aiguë hypercalcémique (calcémie corrigée > 3,5 mmol/L)

- est une urgence thérapeutique
- nécessite un traitement symptomatique en première intention
- puis secondairement un traitement de la cause (arrêt d'un traitement, traitement d'un cancer, d'une affection endocrinienne, exérèse d'un adénome parathyroïdien, remobilisation...)

. Traitement symptomatique de l'hypercalcémie sévère :

- perfusion de soluté salé isotonique 9‰ (correction de DEC effet hypercalciuriant de l'expansion volémique).
- traitement anti-résorptif par bisphosphonate injectable (participation osseuse fréquente)
- dose dépend de la sévérité de l'hypercalcémie et de la fonction rénale
- arrêt des traitements inducteurs (calcium et vitamine D, thiazidiques, lithium, digitaliques)
- corticoïdes quand hypercalcitriolémie (granulomatose, lymphome) ou myélome
- dialyse avec bain de dialyse pauvre en calcium si traitements préalables non efficaces