

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.

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 1,35 mmol/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. L'excrétion du calcium se fait principalement par voie digestive (deux tiers) et accessoirement par voie rénale avec une calciurie de l'ordre de 150 mg/j. Cette voie fait l'objet d'une régulation hormonale importante puisque 98 % des 10 gde calcium filtrés sont réabsorbés. Chez un sujet sain, 65 % du calcium est réabsorbé dans le tube contourné proximal, 25 % dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (BAAH) et 8 % dans le tube contourné distal. La parathormone est le principal régulateur de la capacité de réabsorption tubulaire du calcium. D'autres facteurs influencent la réabsorption du calcium. Dans le tube contourné proximal, la réabsorption du Ca est étroitement liée à celle du sodium et fonction de la volémie. Ainsi, en présence d'une diminution du volume extracellulaire, la réabsorption de calcium est augmentée avec celle du sodium. Au niveau de la BAAH, le lithium favorise la réabsorption du calcium alors que les diurétiques de l'anse et l'hypermagnésémie la

diminuent. Dans le tube contourné distal, la réabsorption de calcium diminue en cas d'acidose et de déplétion phosphorée alors qu'elle augmente avec les diurétiques thiazidiques.

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.

❖ **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

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.

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 :**

La PTH joue un rôle central dans le contrôle rapide de l'homéostasie du calcium. C'est une hormone **hypercalcémiante et hypophosphatémiante**.

Il s'agit d'un polypeptide monocaténaire de 84 acides aminés est la principale forme active sécrétée et présente dans la circulation. Sa demi-vie est de 5 minutes avant d'être clivé dans le foie et dans le rein en deux fragments, l'un amino-terminal restant actif et le deuxième carboxyterminal sans effet.

La production de PTH est régulée par la concentration extracellulaire de calcium grâce au récepteur membranaire du calcium de la cellule parathyroïdienne. Il s'agit d'une protéine apparentée aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G. On retrouve ce récepteur

sur les cellules parathyroïdiennes, les cellules c de la thyroïde, les cellules épithéliales des portions corticale et médullaire du néphron et dans le système nerveux central. Ainsi en réponse à une hypocalcémie, la synthèse et l'exocytose de PTH sont augmentées et inversement en cas d'hypercalcémie.

La production de PTH est également contrôlée par le magnésium, dont des concentrations plasmatiques élevées peuvent inhiber la sécrétion de PTH. À l'inverse, une carence marquée en magnésium peut conduire paradoxalement à une hypoparathyroïdie fonctionnelle par résistance du tubule rénal à la PTH. Mais comme l'affinité du récepteur calcium pour le magnésium est moindre que pour le calcium, les changements de concentration de magnésium n'ont finalement que peu d'influence sur la sécrétion de la PTH.

Effets de la parathormone sur le rein

La PTH possède des récepteurs membranaires sur tous les segments du néphron et son action intracellulaire est médiée par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dont l'excrétion urinaire sert de marqueur biochimique de l'activité de la PTH.

La résultante de l'action physiologique de la PTH est l'augmentation de la réabsorption du calcium. Cet effet relève d'un triple mécanisme :

- au niveau de la BAAH, l'augmentation du gradient électrique transépithélial induit une entrée de calcium dans la cellule ; de la cellule augmente la pénétration intracellulaire du calcium ;
- au niveau du tubule collecteur en décuplant l'activité de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

En dépit de ces effets directs sur l'augmentation de la réabsorption du calcium, l'hypersécrétion de PTH augmente la calciurie du fait de l'augmentation de la charge de Ca filtré résultant de l'hypercalcémie. Pour un niveau de calcémie donné, la clairance du calcium est diminuée en présence de PTH alors qu'elle est augmentée en l'absence de PTH.

La PTH augmente la phosphaturie en inhibant au niveau du tube proximal le cotransport sodium-phosphate.

La PTH intervient en majorant la clairance des bicarbonates par diminution de leur réabsorption au niveau du tube proximal avec pour conséquence la production d'urines alcalines. En cas d'hyperparathyroïdie prolongée, on voit apparaître des acidoses tubulaires proximales de type II avec glycosurie, pertes urinaires d'acides aminés et diabète insipide.

La PTH augmente la clairance de l'eau libre.

Enfin la PTH favorise l'activité de l'enzyme 25 (OH)-1- hydroxylase qui est responsable de la synthèse de la forme biologiquement active de la vitamine D.

Effets de la parathormone sur l'os

Elle agit de manière directe en mobilisant le calcium osseux rapidement échangeable vers le milieu extracellulaire. Elle agit de façon plus retardée en accroissant le nombre d'ostéoclastes. La PTH agit de manière indirecte sur les ostéoclastes car ceux-ci ne semblent pas posséder de récepteurs à la PTH. Seuls les ostéoblastes ont ces récepteurs à la PTH et ce sont eux une fois stimulés par la PTH qui libèrent des cytokines activant les ostéoclastes.

Effets de la parathormone sur l'intestin

La PTH n'agit pas directement sur l'absorption digestive du calcium. Ses effets sont indirects, par l'intermédiaire de la synthèse de la vitamine D activée par 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.

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 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 cortico médullaire 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.
- 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 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 réflexes 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 néphrétiques. Cette hypercalciurie est responsable de néphrocalcinose 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 induit une acidurie par augmentation de la réabsorption tubulaire des bicarbonates et de l'excrétion d'acides qui, avec la contraction des volumes extracellulaires, sont responsables de l'alcalose métabolique souvent associée à l'hypercalcémie.

Par contre la PTH intervient en majorant la clairance des bicarbonates par diminution de leur réabsorption au niveau du tube proximal avec pour conséquence la production d'urines alcalines. C'est ainsi que les hyperparathyroïdies chroniques peuvent entraîner une acidose tubulaire avec acidose hyperchlorémique, hypokaliémie, hypercalciurie et hypocitraturie qui contribue au développement de lithiase.

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
- Médiacalcoses artérielles généralement asymptomatiques 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

La crise hypercalcémique aiguë nécessite un traitement d'urgence.

Au bilan

- Une $\text{Ca}^{++} > 3,5 \text{ mmol/l}$, soit $> 140 \text{ mg/l}$.
- 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 hypocalciurique familiale
- Antécédents personnels même anciens et traités de cancer, myélome, sarcoïdose, ulcère gastro-duodénal, 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.

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 : polyadénomatose 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
- Ostéitefibro-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 et de l'excrétion urinaire de l'AMPc et de l'hydroxyprolinurie témoignant d'une participation osseuse, acidose hyperchlorémique très évocatrice car les autres étiologies s'accompagnent d'alcalose hypochlorémique.

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 houpes 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, technétium) 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.

La présence d'un déficit en vitamine D associé à l'hyperparathyroïdie est corrélé à des taux de PTH plus élevés, des calcémies plus élevées, une plus grande fréquence d'ostéopénie et /ou d'ostéoporose à la DMO avec augmentation du risque fracturaire, une taille plus importante des adénomes parathyroïdiens et un risque post-opératoire accru de « hungry bone syndrome » avec hypocalcémie post opératoire sévère.

L'élévation importante du taux de PTH en cas de carence en vitamine D est attribuée à une diminution du nombre de récepteurs de calcitriol sur les glandes parathyroïdes. En effet, le calcitriol exerce physiologiquement un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH via des récepteurs VDR, situés sur les parathyroïdes. En cas de carence en vitamine D, il y a une diminution du nombre des récepteurs VDR d'où une diminution du rétrocontrôle négatif normalement exercé par le calcitriol sur la sécrétion de PTH entraînant ainsi une élévation plus importante du taux de PTH.

L'optimisation du statut vitaminique D améliore l'évolution post opératoire.

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.

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 1 α 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 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'histoplasmosse, la bérilliose, 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 traités par dérivé de l'acide transrétinoïque pour une leucémie aigüe, 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 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 $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ 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 vasoactive 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

L'hypercalcémie-hypocalciurie familiale (HHF) est une maladie congénitale autosomique dominante à haut degré de pénétrance. Les anomalies chromosomiques sont situées sur le chromosome 3 codant pour le récepteur sensible au calcium (CaSR).

Ces mutations entraînent un degré variable de perte de fonction de ce récepteur pouvant aller d'une modeste réduction de l'affinité du récepteur pour le calcium à une complète inactivation. La réduction ou la perte de la fonction de ce récepteur produit une résistance légère ou totale au calcium ionisé des tissus exprimant ce récepteur. L'HHF correspond à la mutation hétérozygote (un seul allèle), la forme homozygote où les deux allèles sont mutés définit l'hyperparathyroïdie primitive néonatale.

L'hypercalcémie dure toute la vie et reste paradoxalement chez la plupart des patients peu symptomatiques ou asymptomatiques.

La maladie est caractérisée biologiquement par:

- une hypercalcémie modérée associée quelquefois à une hypermagnésémie dans un contexte familial ;
- une PTH « anormalement » normale ;
- une calciurie des 24 heures normale mais l'excrétion rénale de calcium comparativement à la calcémie est basse, une valeur inférieure ou égale à 0,01 du ratio clairance du calcium/clairance de la créatinine est très en faveur d'une HHF en l'absence d'autres facteurs réduisant l'excrétion urinaire de calcium (déficit en vitamine D, carence alimentaire en calcium, prise de diurétique thiazidiques ou de lithium) ;
- aucune amélioration de la calcémie après chirurgie lorsque le diagnostic d'HPT I a été posé à tort.

- aucune amélioration de la calcémie après chirurgie lorsque le diagnostic d'HPT I a été posé à tort.

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

Traitement de l'étiologie

Traitement symptomatique :

- Correction de la déshydratation
- Augmentation de l'excrétion urinaire de calcium
- Inhibition de la résorption osseuse

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

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

C'est une mesure générale à prendre devant toutes les hypercalcémies (aiguës ou chroniques). L'administration de sérum isotonique est la première étape du traitement. La quantité nécessaire est basée sur la sévérité de l'hypercalcémie, l'état de déshydratation et la tolérance cardiaque de l'expansion volémique ce qui aboutit en moyenne vers des apports de 2,5 à 4 l/j.

La restauration de l'état volémique entraîne une baisse de la calcémie par : dilution, augmentation de la masse de calcium filtré par augmentation de la filtration glomérulaire, diminution de la réabsorption de Na et Ca au niveau du tube contourné proximal et augmentation de la diurèse et de la calciurèse.

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 :

Les bisphosphonates possèdent une analogie structurale avec le pyrophosphate lequel est un produit naturel du métabolisme. Ces produits ont une haute affinité pour l'hydroxyapatite osseuse. Cette liaison inhibe la dissolution des cristaux minéraux par les enzymes ostéoclastiques. Les propriétés communes des bisphosphonates sont leur **effet inhibiteur sur la fonction des ostéoclastes** et aussi leur capacité à diminuer la viabilité des ostéoclastes.

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).

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

L'acide zolédronique : En ampoules IV de 4 mg pour le traitement des hypercalcémies et la prévention des événements osseux des métastases ostéolytiques et du myélome. La dose recommandée dans l'hypercalcémie est une dose unique de 4 mg.

Des altérations parfois graves de la fonction rénale ont été observées. Cette molécule ne doit pas être administrée en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et la fonction rénale est à surveiller chez les patients à risque.

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 hypocalcémians, de plus l'effet n'est pas durable et s'épuise en 4 à 7 jours.

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

Denosumab (Xgeva® : anti-RANK ligand) :

XGEVA (Dénosumab) : est un anticorps monoclonal, inhibiteur de la résorption osseuse, indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.

Dénosumab est indiqué si hypercalcémie néoplasique (métastases osseuses) ne répondant pas aux bisphosphonates ou en première intention (moins d'effets secondaires notamment d'ostéonécrose mandibulaire). Posologie : 120 mg en SC.

Cinacalcet (Mimpara®) :

Est un médicament activant les récepteurs sensibles au calcium, il diminue le taux de parathormone en augmentant la sensibilité de la glande parathyroïde au calcium extracellulaire par une action sur le récepteur sensible au calcium (CaSR), améliorant ainsi l'équilibration de la calcémie. Il est utilisé, en particulier, dans l'insuffisance rénale chronique et l'hyperparathyroïdie.

Il est indiqué dans l'hypercalcémie des insuffisants rénaux dialysés (hyperparathyroïdie tertiaire); cancer de la parathyroïde; hyperparathyroïdie primaire débiter à 30 mg/j per os.

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 (OH)₂ D₃. 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 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 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.

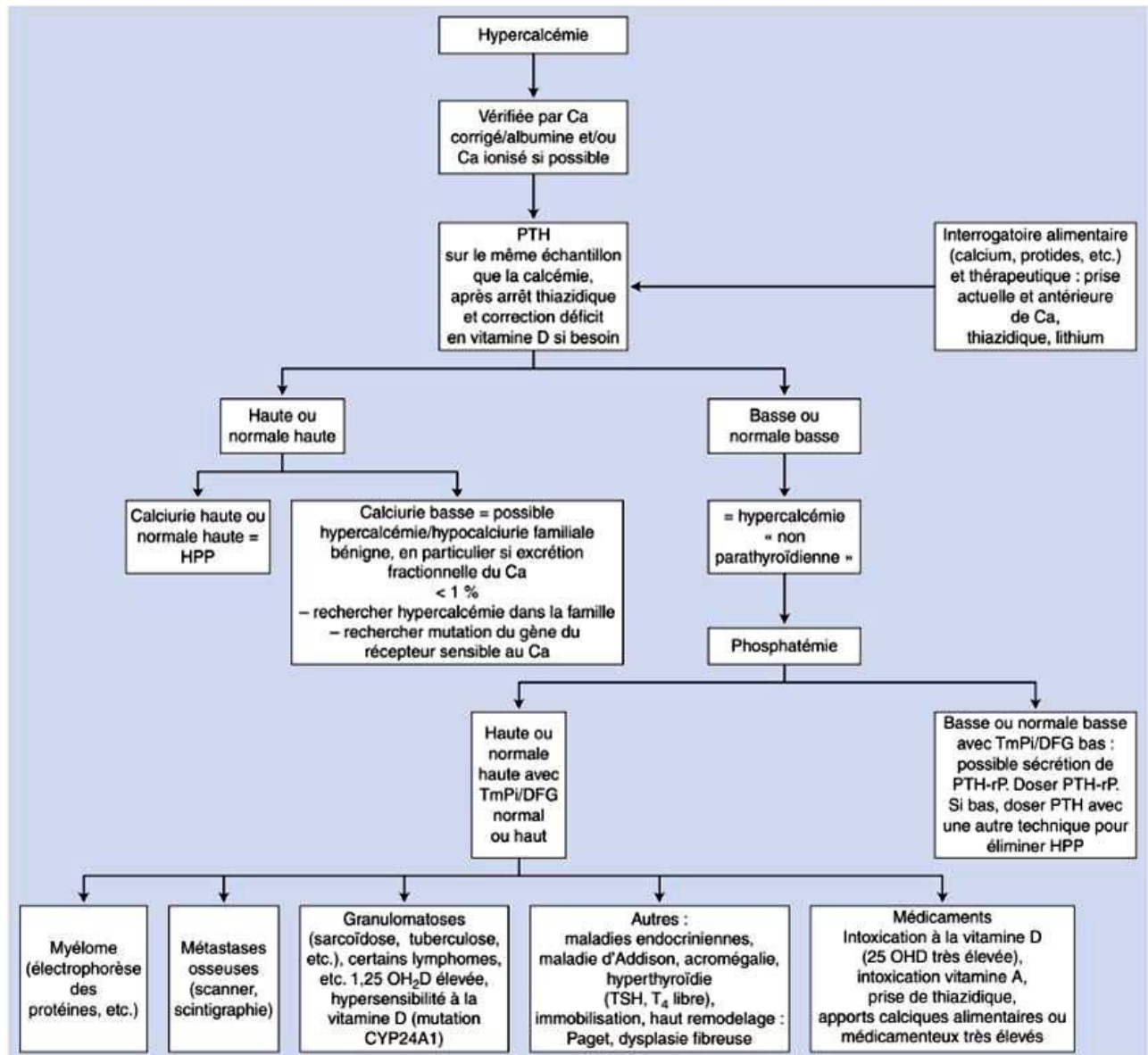
Si $> 3,5$ mmol/l : il s'agit d'une urgence et le patient doit être hospitalisé dans une unité de soins intensifs : réhydratation + diurétiques voire épuration extrarénale si insuffisance rénale oligoanurique. Perfusion de bisphosphonates et/ou calcitonine voire Denosumab.

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



Profil biologique des étiologies des hypercalcémies

	Absorption intestinale de calcium	Résorption osseuse nette	Réabsorption tubulaire de calcium	Médiateur	Calcémie	Calciurie	PTH
HPT I	↑ ↑	↑	↑	PTH calcitriol	↑	↑	↑
Intoxication à la vitamine D	↑ ↑	↑		25(OH)D	↑	↑	Nle ; ↓
Hypercalcémie humorale des néoplasies	↓	↑ ↑	↑	PTHrP	↑	↑	↓
Ostéolyse locale maligne	↓	↑ ↑	↓	IL-1 IL-6 TNF α	↑	↑	↓
Production ectopique de calcitriol	↑ ↑	↑ ↑	↓	Calcitriol	N	↑	Nle ; ↓

Hyperthyroïdie		↑ ↑	↓	T3	N	↑	Nle ; ↓
Immobilisation prolongée		↑	↓			↑	Nle ; ↓
Hypercalcémie hypocalciurique familiale		↑ ↑		Mutation du Ca récepteur	↑	↓	Nle
Intoxication au Lithium		↑		Lithium			↑
Syndrome des buveurs de lait	↑		↑ ↑		↑		↓