

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2013

THÈSE N°

CARACTÉRISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES, THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIVES DES HYPERCALCÉMIES DANS UN SERVICE DE POST-URGENCES ET DE MÉDECINE INTERNE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 13 Septembre 2013

par

Elsa FONTAN

Née le 03 janvier 1984, à Limoges (87)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Madame le Professeur VIDALPrésident

Mademoiselle le Professeur FAUCHAIS Juge

Madame le Professeur DUMOITIER..... Juge

Monsieur le Docteur LY Directeur de thèse



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (SUR. 31.08.2015)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (CS)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François (SUR. 31.08.2015)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (CS)	UROLOGIE
ESSIG Marie (CS)	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE - REANIMATION
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE

JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile
LABROUSSE François (CS)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (CS)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)
LOUSTAUD-RATTI Véronique
MABIT Christian (CS)
MAGY Laurent
MARQUET Pierre (CS)
MATHONNET Muriel
MELLONI Boris (CS)
MERLE Louis (SUR. 31.08.2015)
MONTEIL Jacques (CS)
MOREAU Jean-Jacques (CS)
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)
PARAF François (CS)
PLOY Marie-Cécile (CS)
PREUX Pierre-Marie (CS)

ROBERT Pierre-Yves (CS)
SALLE Jean-Yves (CS)
SAUTEREAU Denis (CS)
STURTZ Franck (CS)
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)
VALLEIX Denis (CS)
VERGNENEGRE Alain

VERGNE-SALLE Pascale
VIGNON Philippe (CS)
VINCENT François
VIROT Patrice (CS)
WEINBRECK Pierre (CS)
YARDIN Catherine (CS)

HEMATOLOGIE
 IMMUNOLOGIE
 ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 MEDECINE VASCULAIRE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 PEDIATRIE
 HEPATOLOGIE
 ANATOMIE
 NEUROLOGIE
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 CHIRURGIE DIGESTIVE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
 MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et
 PREVENTION
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE HEPATOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE DIABETE ET MALADIES
 METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et
 PREVENTION
 THERAPEUTIQUE
 REANIMATION
 PHYSIOLOGIE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS ÉMÉRITES

BONNETBLANC Jean-Marie
DENIS François
SAUVAGE Jean-Pierre
VANDROUX Jean-Claude
VIDAL Elisabeth

DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 O.R.L
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 MEDECINE INTERNE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE

PROFESSEUR des Universités de Médecine Générale

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
----------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique	MEDECINE GENERALE
-------------------------	-------------------

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Elisabeth VIDAL,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect. Je vous remercie également pour l'accueil que vous m'aviez réservé lors de mon passage à la polyclinique médicale. Votre expérience et vos qualités humaines m'ont beaucoup apporté. Je vous souhaite sincèrement une excellente retraite.

À Mademoiselle le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS,

Merci de m'avoir fait partager ton expérience et ta passion pour la médecine. Travailler à tes côtés pendant 6 mois a été une expérience enrichissante et tellement agréable.

À Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de consacrer du temps au jugement de ce travail. Recevez l'assurance de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Kim Heang LY,

Merci pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail de thèse. Sans ton aide précieuse et ton temps, ce travail n'aurait pu voir le jour. Soit assuré de mon amitié et de ma profonde estime.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler durant mon internat : la Cardiologie de Guéret, les Urgences de Tulle, la Pédiatrie de Tulle, la Polyclinique de Limoges et la MSA de Limoges.

À mes parents, merci de m'avoir soutenu tout au long de ces longues études, merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir été présents dans les moments de joie mais aussi dans les moments plus difficiles. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises depuis presque 30 ans.

À ma grand-mère, merci mamie pour ton intérêt si important pour mes études, merci de me dire si souvent à quel point tu es fière de moi et je sais à quel point papi l'aurait été.

À Aurélie, Mélanie, Cécile et Perrine, les études de médecine nous ont rapprochées depuis le concours de première année. Même si nos chemins professionnels sont différents, j'espère que notre amitié persistera encore longtemps. Je suis ravie de partager avec vous tous les moments forts de nos vies. Merci également à vos moitiés et bébés : Benoit et Alice, Guillaume et Nathanaël, Joseph et ..., qui ont agrandi notre « bande de filles ».

À Coralie, Ludivine et Hélène, malgré la distance et les années, notre complicité est toujours présente et j'espère que nos fameux week-ends vont se poursuivre. Merci d'avoir été si compréhensives pendant mes longues études. Merci aussi à vos pièces rapportées Alex, Julien et Pierrick (pas si brimées que ça...).

À Marie, merci de continuer à me faire partager ta vie dans des endroits plus exotiques les uns que les autres et surtout de me réserver du temps lors de tes courts passages à Limoges.

Aux amis de Guillaume devenus également mes amis : tous les amis de Saint-Étienne et les anciens Tullistes (Vincent et Émilie, Pierre et Aurélie, Max, Mickaël).

Et enfin à Guillaume, merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour. Nous partageons ensemble tellement de choses... y compris ce jour de thèse. Merci pour ton amour et tous les projets que nous allons réaliser ensemble...

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
INTRODUCTION	9
GÉNÉRALITÉS	10
1. Physiologie du calcium	10
1.1. Rôle du calcium dans l'organisme	10
1.2. Distribution du calcium dans l'organisme	11
1.2.1. Le calcium osseux	11
1.2.2. Le calcium extracellulaire	11
1.2.3. Le calcium intracellulaire	12
1.3. Absorption intestinale et apports alimentaires	13
1.4. Turn-over osseux	15
1.5. Élimination	15
1.6. Les principaux mécanismes régulateurs de la calcémie	16
1.6.1. Récepteur sensible au calcium (CaSR)	16
1.6.2. La parathormone (PTH)	17
1.6.3. La vitamine D	18
1.6.4. Autres hormones	20
-La calcitonine	20
-La PTH related protein (PTHrp)	20
-Les œstrogènes	20
2. Hypercalcémie	22
2.1. Mesure de la calcémie	22
2.2. Les différents mécanismes à l'origine de l'hypercalcémie	23
2.2.1. Augmentation de la libération osseuse de calcium	23
2.2.2. Augmentation de l'absorption digestive du calcium	24
2.2.3. Diminution de l'excrétion urinaire de calcium	24
2.3. Signes cliniques	25
2.3.1. Signes généraux	25
2.3.2. Signes neuropsychiques et musculaires	25
2.3.3. Signes digestifs	26
2.3.4. Signes cardio-vasculaires	26
2.3.5. Manifestations urinaires et rénales	27
2.3.6. Autres signes cliniques	27
3. Étiologies des hypercalcémies	28
3.1. Hypercalcémies liées à la PTH	29
3.1.1. Hyperparathyroïdie primaire	29
-Épidémiologie	29
-Étiologies des hyperparathyroïdies primaires	29
-Présentation clinique	31
-Diagnostic biologique	32
-Examens complémentaires	32
-Traitement	33
3.1.2. Hypercalcémie hypocalciurie familiale bénigne	35
3.1.3. Traitement par lithium	36

3.2. Hypercalcémies non liées à la PTH.....	36
3.2.1. Hypercalcémies néoplasiques	36
-Hypercalcémie humorale maligne ou syndrome paranéoplasique	37
-Ostéolyse locale au contact des métastases	37
-Synthèse accrue de 1-25 dihydroxyvitamine D	38
3.2.2. Hypercalcémies iatrogènes	39
-Diurétiques thiazidiques	39
-Intoxication à la vitamine A.....	39
-Surdosage en vitamine D	39
-Causes iatrogènes plus rares.....	40
3.2.3. Sarcoïdose et autres maladies granulomateuses.....	40
3.2.4. Autres	41
-Immobilisation prolongée	41
-Hyperthyroïdie.....	41
-Syndrome des buveurs de lait.....	42
4. Traitement	42
4.1. Correction de la déshydratation	42
4.2. Augmentation de l'excrétion urinaire de calcium	43
4.3. Inhibition de la résorption osseuse	43
4.3.1. Les biphosphonates	43
4.3.2. La calcitonine.....	45
4.3.3. La plicamycine.....	46
4.3.4. Autres traitements	46
4.4. Traitement étiologique.....	47
5. Démarche diagnostique	48
6. Objectifs de l'étude	49
MATÉRIELS ET MÉTHODES	50
1. Type d'étude et population étudiée	51
2. Lieu de l'étude	51
3. Recueil des données	51
4. Analyses statistiques	56
RÉSULTATS	57
1. Résultats descriptifs.....	58
1.1. Données démographiques	58
1.2. Données sur la découverte de l'hypercalcémie	61
1.3. Données cliniques sur l'hypercalcémie	62
1.4. Données biologiques	63
1.5. Données sur les étiologies des hypercalcémies	66
1.6. Données sur le traitement symptomatique des hypercalcémies	69
1.7. Traitement étiologique et évolution.....	70
2. Résultats statistiques analytiques	72
DISCUSSION.....	74
Les forces de l'étude	76
Les limites de l'étude	76
Épidémiologie	76
Mode de découverte	77
Signes cliniques.....	77
Biologie.....	78
Étiologies.....	78
Traitement symptomatique : les biphosphonates	80
Applications en médecine générale	81
CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE.....	83
TABLE DES TABLEAUX	88
TABLE DES FIGURES.....	89
ANNEXES.....	90
ABRÉVIATIONS.....	91

INTRODUCTION

L'hypercalcémie est une complication métabolique rencontrée en médecine générale, aux urgences, dans les services de médecine interne, d'endocrinologie, d'oncologie, d'hématologie et de psychiatrie. Elle est définie par une calcémie totale supérieure à 2,6 mmol/L. Son incidence est de 500 cas environ par million d'habitants et par an (1,2).

Les mécanismes responsables de l'hypercalcémie peuvent être : une libération excessive du calcium osseux, une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, et une diminution de l'excrétion rénale du calcium. Dans la plupart des hypercalcémies, au moins deux de ces mécanismes sont associés.

L'hyperparathyroïdie primaire et les pathologies cancéreuses représentent plus de 90% des étiologies des hypercalcémies (3). Les hypercalcémies sont plus sévères en cas de néoplasie et/ou d'installation rapide. Dans les hyperparathyroïdies primaires, le mode d'installation est plus lent et l'élévation de la calcémie reste plus modérée. Les étiologies rares, retrouvées dans 10% des cas, sont nombreuses. On trouve parmi ces dernières les causes médicamenteuses. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les sels de calcium, la vitamine D, les diurétiques thiazidiques, le lithium et les dérivés de la vitamine A.

Ces dernières années, la présentation et la prise en charge des hypercalcémies se sont profondément modifiées. La découverte fortuite de cette anomalie biologique est une situation fréquente. L'amélioration des techniques d'explorations biologiques et la multiplication des examens biologiques de routine expliquent ce phénomène. L'expression clinique est extrêmement variable et dépend de l'importance de l'élévation de la calcémie mais surtout de la rapidité d'installation.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques clinico-biologiques des patients présentant une hypercalcémie, symptomatique ou non, en aval du service des urgences et d'analyser les particularités étiologiques, de la prise en charge et de l'évolution de ces patients.

GÉNÉRALITÉS

1. Physiologie du calcium

1.1. Rôle du calcium dans l'organisme

Le calcium est un élément essentiel pour l'organisme. Selon son état, il a de nombreux rôles.

Sous forme de sels complexes, il a une fonction mécanique dans le squelette. Les métabolismes du calcium et des phosphates forment ensemble les cristaux d'hydroxyapatite. Ces cristaux déposés sur la matrice du collagène assurent la texture du tissu osseux des vertébrés.

Sous forme ionisée (Ca^{++}), il a des actions métaboliques multiples dont les principales sont :

- la transmission des influx nerveux,
- la contraction musculaire,
- la régulation de la perméabilité des membranes cellulaires,
- la régulation des processus de sécrétion en particulier au niveau hormonal,
- la médiation de l'action cellulaire de nombreuses hormones,
- la participation à des réactions en chaîne telle que la coagulation sanguine,
- l'activation enzymatique,
- les propriétés de contraction du muscle cardiaque.

1.2. Distribution du calcium dans l'organisme

Le pool calcique est abondant dans l'organisme, représentant environ 2% du poids du corps, soit environ 1100g.

Chez l'adulte sain, le capital calcique est constant dans le temps, alors qu'il est croissant chez l'enfant et l'adolescent. Il est décroissant chez la femme après la ménopause et chez le sujet âgé.

1.2.1. Le calcium osseux

Le calcium osseux représente près de 99,9% du calcium total du corps humain adulte (1kg soit environ 25 moles). Le squelette est en état de renouvellement constant. Environ 18% de la masse osseuse est renouvelé par an. Elle diminue d'un tiers chez la personne âgée.

Environ 99% de ce calcium est déposé autour de la trame osseuse protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ qui confèrent à l'os ses propriétés de résistance mécanique. Cette masse cristalline représente aussi une abondante réserve, lentement mobilisable, dans les situations où la balance métabolique du calcium demeure durablement négative.

Le reste du calcium osseux (environ 5-10 g soit 1 à 4% du total) est déposé sous forme de phosphate de calcium complexé et constitue le pool calcique échangeable. Ce pool est capable de compenser rapidement (quelques dizaines de minutes) une variation brutale du bilan calcique, soit en stockant un excès du calcium, soit en libérant en cas de déficit.

La mesure de la densité minérale osseuse permet de connaître la masse calcique osseuse mais pas sa distribution ou sa qualité de cristallisation.

1.2.2. Le calcium extracellulaire

La concentration plasmatique de calcium est située entre 2,10 et 2,60 mmol/L.

Le calcium sanguin représente seulement 0,1% du calcium de l'organisme et circule sous trois formes (4) :

-sous forme ionisée ou libre (50 à 55% du calcium total). C'est la seule forme physiologiquement active. En situation normale chez l'adulte, sa valeur à jeun est comprise entre 1,15 et 1,33 mmol/l pour un pH de 7,40.

-sous forme de complexes avec de petits anions tels que des phosphates, des bicarbonates et des citrates, forme biologiquement inactive (10% du calcium total).

-sous forme liée aux protéines circulantes du plasma (40% du calcium total) essentiellement l'albumine. Elle constitue une réserve calcique immédiatement disponible.

Seuls le calcium ionisé et le calcium complexé sont diffusibles et ultrafiltrables.

Le maintien à l'état stable du calcium ionisé correspond à la fonction d'homéostasie rapide du calcium. Il est crucial pour la survie car le calcium ionisé contribue entre autre à la régulation de l'excitabilité neuromusculaire et à la fonction de coagulation.

La distribution du calcium extracellulaire dans l'organisme est résumée dans le tableau 1.

Forme ionisée (Ca ⁺⁺)	Forme associée à différents anions (phosphates, bicarbonates, citrates...) pour former des complexes	Forme liée aux protéines circulantes (albumine et protéines)
Forme physiologiquement active	Forme inactive	Réserve calcique
50 à 55%	10%	40%

Tableau 1 : Les différentes formes de calcium plasmatique.

1.2.3. Le calcium intracellulaire

Le calcium intracellulaire représente un millionième du calcium total. Le fort gradient de concentration transmembranaire (1/1000) favorise donc l'entrée de calcium. Le calcium intracytosolique se comporte comme un puissant second messenger.

Dans les cellules, les variations de la concentration du calcium interviennent dans l'initiation de nombreux phénomènes : contraction des muscles, sécrétion hormonale, et activation d'enzymes à différents niveaux :

-au niveau du cœur : l'automatisme cardiaque est lié à un phénomène appelé « dépolarisation », dont le mécanisme est lié à une entrée de calcium et de sodium et à une inhibition de la sortie de potassium.

-au niveau des neurones : le message nerveux circule aussi grâce à un phénomène de « dépolarisation » dû à une entrée de calcium dans le neurone.

-au niveau des muscles : l'augmentation de la concentration de calcium est à l'origine de la contraction musculaire et la diminution de sa relaxation.

Le secteur intracellulaire est cliniquement inabordable et il n'existe pas de proportionnalité entre la calcémie et le calcium intracellulaire.

1.3. Absorption intestinale et apports alimentaires

Les besoins en calcium sont en moyenne de 1g par jour et varient en fonction de l'état physiologique : ils augmentent chez l'enfant, le sujet âgé, la femme enceinte et lors de l'allaitement maternel.

L'absorption se fait dans l'intestin grêle sous forme de calcium ionisé, à la fois de manière active et passive. Seule une fraction (20 à 60 %) de la quantité de calcium ingérée est absorbée (5).

L'absorption digestive du calcium est limitée au duodénum et au jéjunum et comporte deux mécanismes intriqués :

- une absorption paracellulaire passive tout au long du grêle, peu efficace mais non saturable,

- une absorption transcellulaire active essentiellement duodénale mais aussi jéjunale, qui est particulièrement efficace mais saturable. Cette absorption active est dépendante du calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D ou vitamine D). Pour une concentration infra-physiologique de calcitriol, l'absorption intestinale totale du calcium représente à peine 10 %, ce qui correspond essentiellement à l'absorption paracellulaire. Ensuite, plus la concentration de calcitriol croît, plus l'absorption intestinale du calcium augmente. Ainsi, avec une concentration physiologique maximale de calcitriol et un apport calcique faible, l'absorption intestinale nette de calcium peut atteindre 50 %.

Si l'on tient compte de la perte de calcium par les sécrétions digestives, un apport de 400 mg/j (10 mmol/j) suffit théoriquement, chez un adulte dont la capacité de synthèse de vitamine D est optimale, pour maintenir la balance calcique nulle. En fait, la large variabilité interindividuelle de l'absorption intestinale de calcium explique que la valeur recommandée soit d'environ le double (800 mg/j, soit 20 mmol/j). Cela évite le risque de carence chez les moins bons absorbeurs.

Lorsque l'apport calcique dépasse 800 à 1000 mg/j (20-25 mmol/j) et que la concentration sanguine de calcitriol est normale, l'absorption intestinale n'augmente pratiquement plus. C'est la raison pour laquelle les suppléments calciques en excès souvent utilisés en rhumatologie (1-2 g/j) n'entraînent généralement pas d'hypercalciurie, limitant le risque de lithiase rénale et/ou de néphrocalcinose. Par ailleurs, l'absorption intestinale de calcium diminue avec l'âge, ce qui réduit d'autant l'éventuel impact d'une telle supplémentation chez les personnes âgées.

Les apports nutritionnels conseillés pour la population française par l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) sont donc de l'ordre de 800 à 1200 mg par jour, mais sont variables en fonction de l'âge et du sexe :

- Enfant de 1 à 3 ans : 800 mg par jour,
- Enfant de 4 à 9 ans : 800 mg par jour,
- Adolescent de 10 à 18 ans : 1200 mg par jour,
- Femme enceinte (3^{ème} trimestre) ou allaitement : 1200 mg par jour,
- Adulte au-delà de 18 ans : 900 mg par jour,
- Femme ménopausée : 1200 à 1500 mg par jour,
- Homme de plus de 65 ans : 1200 mg par jour.

L'apport alimentaire de calcium varie largement en fonction des habitudes alimentaires et des régions du monde. Les produits laitiers sont la source principale de calcium en Europe, mais certaines eaux (embouteillées ou de réseau) peuvent apporter une fraction notable de la ration quotidienne de calcium (Tableau 2).

Aliments riches en calcium		Aliments pauvres en calcium	
Produits laitiers	-Lait : 100-120mg/10mL -Yaourt : 150mg/yaourt ou /100 g de fromage blanc -Fromage pâte dure : 1000mg/100 g -Fromage pâte molle : 400mg/100 g	Protéines animales	-Viande < 40 mg/100 g -Poisson < 60 mg/100 g
Fruits secs, légumes ¹	-Fruits secs (noisettes, amandes, figues sèches) : 200 mg/100 g -Cresson, persil : 150-180 mg/100 g -Légumes secs (haricots, fève) : 100 mg/100 g	Végétaux	-Légumes verts (poireau, brocoli) 60 mg/100 g -Blé, riz, pomme de terre épluchée < 40 mg/100 g -Laitue, carottes, tomates, avocats < 40 mg/100 g -Bananes, raisin, agrumes < 50 mg/100 g
Autres aliments	-Chocolat, moules, crevettes : 100 mg/100 g		
Eaux, boissons	-Talians : 600 mg/L -Vittel Hépar : 590 mg/L -Contrexéville : 510 mg/L -Perrier : 140 mg/L -Cidre : 120 mg/L -Eau du robinet ² : 40-120 mg/L	Eaux	-eau d'Evian : 75 mg/L -Volvic, mont Roucous 10mg/L

1 : À teneur identique, les végétaux fournissent moins de calcium absorbable que les produits laitiers car leur contenu en fibres non digestibles réduit la biodisponibilité du calcium d'origine végétal.

2 : La teneur en calcium de l'eau de ville (généralement entre 1 et 5 mmol/L, soit 40-200mg/L) n'est pas réglementée en France ce qui explique sa forte variabilité intercommunale. Dans les sites où l'eau potable est dure (calcaire), l'apport calcique résultant de la boisson d'eau du robinet doit être pris en compte.

Tableau 2 : Principaux aliments riches/pauvres en calcium.

(Source : Base de donnée ciqual 2012 ANSES et (6))

1.4. Turn-over osseux

Le remodelage osseux joue aussi un rôle permanent dans l'homéostasie minérale. Chez le sujet adulte sain, environ 500 mg de calcium est mobilisé chaque jour via la solubilisation de l'hydroxyapatite dans les zones de résorption osseuse.

La rupture de cet équilibre survient physiologiquement aux âges extrêmes de la vie. En phase de croissance, le bilan minéral osseux est positif sous réserve d'un apport alimentaire suffisant et d'une imprégnation adaptée en vitamine D. Inversement, lors de la sénescence, l'établissement d'un bilan phosphocalcique légèrement négatif contribue à la déminéralisation osseuse progressive. Ce bilan négatif est déterminé par la raréfaction de la matrice protéique extracellulaire mais aussi par la moindre absorption intestinale du calcium. Les carences d'apport calcique retentissent donc sur la minéralisation d'autant plus que le sujet est en phase de croissance ou de sénescence.

1.5. Élimination

L'élimination est intestinale et urinaire.

Au niveau intestinal, on retrouve dans les selles le calcium non absorbé (soit 40 à 50%) ainsi que celui sécrété dans la lumière intestinale. L'ensemble correspond à 500 à 800 mg par jour.

Les pertes urinaires représentent 150 mg par jour. L'élimination rénale reflète la calcémie. Lors de la filtration glomérulaire, seul le calcium ionisé ou complexé est filtré (soit 60 à 65 % de la calcémie totale). Pour une filtration glomérulaire normale de 180 litres par jour, la quantité de calcium filtré quotidiennement représente environ 10 g (240 mmol). La totalité du calcium ionisé extracellulaire est donc filtrée plusieurs fois par jour. La réabsorption tubulaire rénale représente plus de 98 % du calcium filtré et est finement régulée. En cas d'augmentation du calcium extracellulaire, le rein est capable d'excréter une importante quantité de calcium, tant que la filtration glomérulaire est préservée.

La réabsorption au niveau tubulaire proximal représente 70 % du calcium filtré et est passive, par voie paracellulaire, à la faveur de la réabsorption du sodium et de l'eau. Plus loin, au niveau de la branche ascendante large de Henlé, 20 % du calcium est réabsorbé par voie paracellulaire de façon dépendante de celle du chlorure de sodium (NaCl) par le cotransporteur NaK_2Cl . Ce transporteur est bloqué par les diurétiques de l'anse (furosémide), ce qui induit une augmentation de la calciurie. Finalement, le tubule distal ne réabsorbe que 8 % de la charge filtrée, par voie transcellulaire active sous la dépendance de

la parathormone (PTH) qui réduit physiologiquement la calciurie. Les diurétiques thiazidiques (indapamide, hydrochlorothiazide), en bloquant la réabsorption du NaCl dans ce segment, favorisent la réabsorption du calcium, diminuent la calciurie et augmentent la calcémie.

L'excrétion urinaire quotidienne de calcium dépend, chez l'adulte sain, de l'absorption intestinale nette de calcium. La calciurie est, en général, de l'ordre de 3 à 5 mmol/24 h. On parle d'hypercalciurie pour des valeurs supérieures à 7,0 mmol/24 h chez l'homme et supérieures à 6,0 mmol/24 h chez la femme, soit un ratio calcium/créatinine urinaires supérieur à 0,60 mmol/mmol sur un recueil urinaire de 24 heures (6).

1.6. Les principaux mécanismes régulateurs de la calcémie

La constance de la concentration de calcium plasmatique implique une régulation stricte. Les contrôles hormonaux sont exercés par la parathormone (PTH), la 1,25-dihydroxyvitamine D (vitamine D ou calcitriol) et la calcitonine à différents niveaux comme l'os, le tube digestif et le rein (7). De plus, la régulation est assurée par le calcium lui même.

1.6.1. Récepteur sensible au calcium (CaSR)

La concentration du calcium ionisé extracellulaire est détectée dans différents tissus par un récepteur sensible au calcium (CaSR, pour « *Ca⁺⁺ sensing receptor* »). Ce récepteur appartient à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G. CaSR est principalement exprimé au niveau de la membrane des cellules principales des parathyroïdes. Il est également exprimé au niveau des cellules C de la thyroïde où il stimule la sécrétion de calcitonine. On le retrouve également dans le rein mais aussi dans d'autres tissus ou organes tels le tube digestif et l'os.

Au niveau des parathyroïdes, CaSR permet une régulation fine et rapide de la sécrétion de PTH en réponse à des variations du calcium ionisé extracellulaire. Le calcium extracellulaire se lie au CaSR. Ce récepteur est capable de détecter des variations, même modestes (0,1 mmol/L), de la calcémie ionisée (8). Lorsque la calcémie diminue, la moindre liaison du calcium avec le CaSR stimule la sécrétion de PTH et semble augmenter sa synthèse. Inversement, l'augmentation de la liaison du calcium avec le CaSR diminue la sécrétion de PTH et l'expression du gène de la prépro-PTH. Il inhibe aussi la prolifération des cellules parathyroïdiennes (6).

Le CaSR est aussi exprimé dans différents segments du tubule rénal où il module la perméabilité de l'épithélium au calcium et au magnésium. Ainsi, lors d'une augmentation de calcémie, la réabsorption tubulaire de calcium diminue, ce qui favorise l'excrétion de

l'excédent de calcium. L'activation du CaSR réduirait aussi les capacités de concentration des urines en inhibant l'action de l'hormone antidiurétique. Ceci explique le syndrome polyuro-polydipsique associé aux hypercalcémies sévères.

1.6.2. La parathormone (PTH)

Les cellules principales parathyroïdiennes synthétisent continuellement la PTH, une hormone polypeptidique constituée de 84 acides aminés. Elle est synthétisée sous forme d'une prépro-hormone, clivée en pro-PTH au niveau du réticulum endoplasmique puis en PTH lors du stockage dans des vésicules de sécrétion.

La PTH est une hormone hypercalcémiante et hypophosphatémiante. Elle agit par différents mécanismes en se liant, via les acides aminés de sa portion N-terminale, à un récepteur à sept fragments transmembranaires appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (PTHR1).

La sécrétion de PTH dépend directement de la concentration du calcium ionisé détectée par le CaSR. Lorsque la calcémie ionisée s'élève, le CaSR est activé, ce qui induit la dégradation de la PTH dans les vésicules de stockage et la sécrétion par les parathyroïdes de fragments inactifs de PTH, ne contenant pas les acides aminés de la partie N-terminale. Au contraire, la baisse de la calcémie ionisée entraîne une inactivation du CaSR et une stimulation de la sécrétion de PTH intacte, ce qui va permettre une normalisation de la calcémie ionisée.

La demi-vie plasmatique de la PTH est courte, de l'ordre de 2 à 4 minutes.

La PTH stimule la libération de calcium de l'os vers le plasma. Ce processus est très rapide mais de faible capacité. Il intéresse le calcium rapidement échangeable présent sur les couches superficielles de l'os et il est probablement médié par les ostéocytes. Il est différent du remodelage osseux qui est un processus continu et de grande capacité. Dans l'os, PTHR1 est localisé sur les ostéoblastes et non sur les ostéoclastes. La PTH augmente l'expression de la protéine appelée « Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand » (RANKL) à la surface des ostéoblastes, ce qui stimule la différenciation des ostéoclastes et donc la résorption osseuse. La PTH est catabolique pour l'os, en particulier, pour l'os cortical, lorsqu'elle est présente continuellement en excès (hyperparathyroïdies).

La PTH augmente la réabsorption rénale du calcium principalement au niveau du tubule contourné distal. Ce processus, qui réduit l'excrétion du calcium, concerne 5 à 15 % de la quantité de calcium filtrée par le glomérule.

La PTH diminue également la réabsorption rénale des phosphates (ce qui diminue la phosphatémie et augmente la phosphaturie) en inhibant l'expression au niveau de la membrane apicale des cellules du tubule proximal du cotransporteur sodium/phosphate.

Enfin, toujours au niveau des cellules du tubule proximal, elle stimule la synthèse et l'activité de la 1- α -hydroxylase, qui catalyse la transformation de la 25-hydroxyvitamine D (25 OHD) en 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol.

1.6.3. La vitamine D

Le terme de vitamine est inapproprié pour la vitamine D qui doit être plutôt considérée comme une prohormone. En effet, la peau peut la synthétiser à partir du 7-déhydrocholestérol sous l'effet de certains rayonnements ultraviolets B (UVB) (dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm). Qu'elle soit synthétisée par la peau (uniquement vitamine D3) ou apportée par l'alimentation (principalement la vitamine D3 mais aussi la vitamine D2 en moindre quantité), la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse la « vitamin D binding protein » ou vit DBP. Ce transport a lieu jusqu'au foie où les vitamines D2 et D3 sont hydroxylées sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D ou 25 OHD ou calcidiol.

La 25 OHD est la forme de stockage de la vitamine D avec une demi-vie d'environ 3 à 4 semaines. Son dosage sanguin permet d'évaluer le statut en vitamine D d'un individu. Elle est peu active mais va être transformée au niveau rénal par la 1- α -hydroxylase en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25 OHD) ou calcitriol. C'est la forme active de la vitamine D. Comme vu précédemment, cette hydroxylation au niveau rénal est régulée et est stimulée principalement par la PTH, mais aussi par de faibles apports alimentaires en calcium, ou lors d'une hypocalcémie.

La 1,25-dihydroxyvitamine D exerce ses actions principalement par liaison à son récepteur nucléaire VDR (Vitamin D receptor). Le VDR est un facteur transcriptionnel qui, une fois activé, se lie à l'ADN pour moduler la transcription de ses gènes cibles. Le calcitriol régule l'expression de nombreux gènes dans le tube digestif, l'os, le rein et les parathyroïdes.

La vitamine D a un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et agit en parallèle avec la PTH. Cependant, la vitamine D est la seule à pouvoir augmenter l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Par l'intermédiaire de sa fixation au récepteur VDR présent en grande quantité au niveau intestinal, la 1,25 OHD majore significativement la fraction absorbée du calcium et du phosphore par rapport à la fraction ingérée.

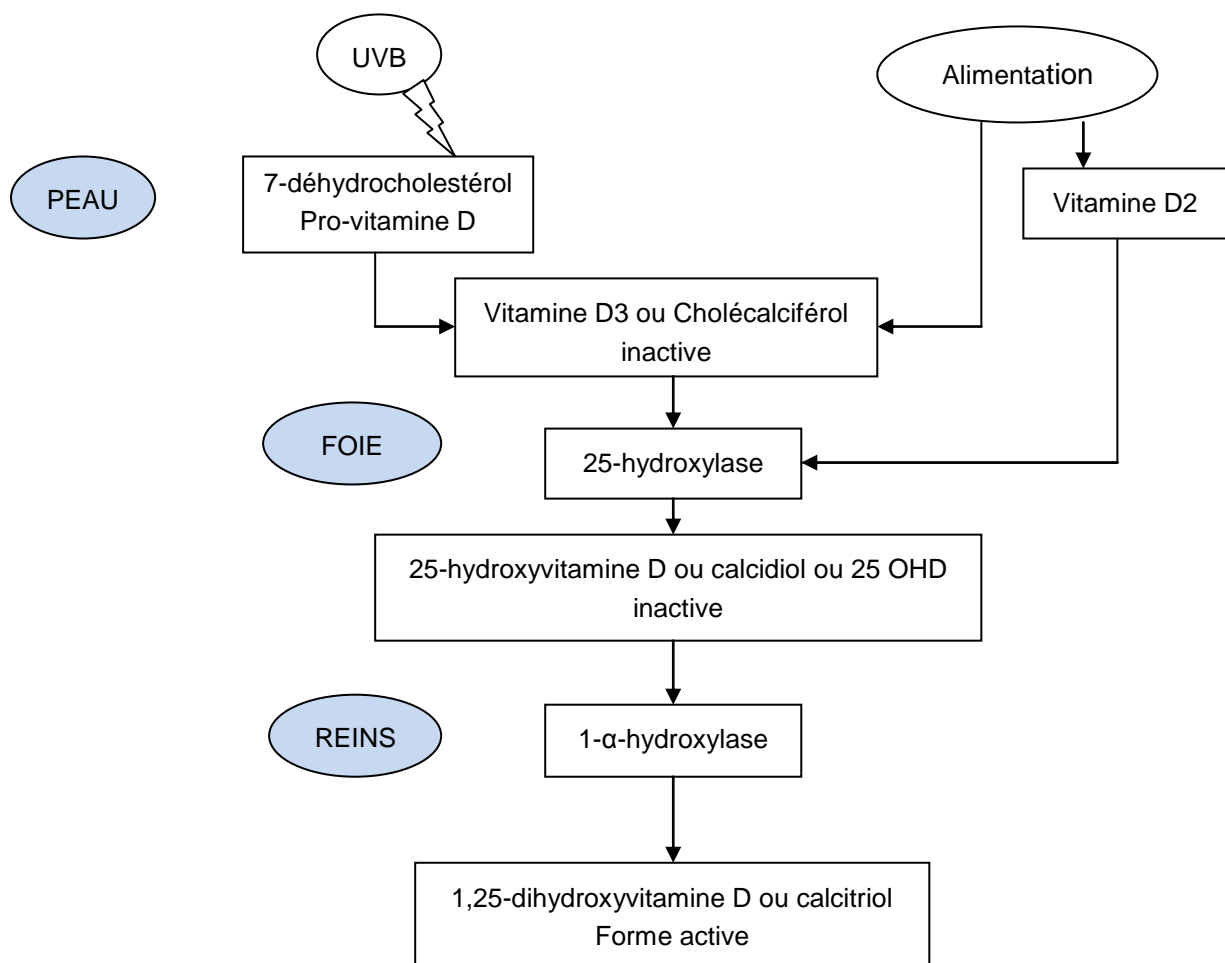
La vitamine D augmente également le turn-over osseux : elle stimule, via les ostéoblastes et en interaction avec la PTH, la maturation et l'activation des ostéoclastes avec pour effet une résorption du tissu osseux et la mobilisation du calcium osseux. Parallèlement, l'activation des ostéoblastes par la vitamine D exerce un puissant effet

anabolisant sur les protéines de l'os et favorise l'accrétion minérale osseuse. En l'absence d'hyperparathyroïdie et/ou d'hypocalcémie, l'effet anabolisant osseux du calcitriol l'emporte ce qui en fait l'hormone essentielle du trophisme osseux. Un déficit profond en vitamine D peut ainsi avoir pour conséquence des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation : rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte.

Au niveau rénal, le calcitriol stimule la réabsorption des phosphates mais n'a que peu d'effet sur le calcium.

Enfin, la vitamine D inhibe l'expression du gène de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes.

La figure 1 représente le métabolisme de la vitamine D.



(UVB : ultraviolets B)

Figure 1 : Métabolisme de la vitamine D.

1.6.4. Autres hormones

-La calcitonine

La calcitonine est un polypeptide de 32 acides aminés produit par les cellules parafolliculaires C de la thyroïde en réponse à une augmentation de la calcémie.

Elle agit directement sur les ostéoclastes en diminuant la résorption osseuse. Cette inhibition permet à l'activité continue des ostéoblastes d'augmenter la fixation du calcium dans l'os. C'est la seule hormone hypocalcémisante.

À doses pharmacologiques, elle favorise l'excrétion urinaire de calcium, de sodium, de magnésium et de phosphate. Toutefois, son rôle physiologique n'est pas clairement établi puisqu'un excès ou un manque chronique de calcitonine n'est pas accompagné d'altérations du métabolisme phosphocalcique.

-La PTH related protein (PTHrp)

La PTH partage son récepteur avec une autre protéine, appelée PTH-related protein (PTHrp) ou substance PTH-like. Celle-ci n'a en commun avec la PTH que huit acides aminés situés dans la portion N-terminale. La PTHrp a été identifiée comme le facteur responsable des hypercalcémies malignes. Dans ces situations, la tumeur sécrète de la PTHrp, qui interagit avec PTHR1 et induit les mêmes effets biochimiques que la PTH : hypercalcémie et hypophosphatémie. L'hypercalcémie induite est détectée par le CaSR et inhibe alors la sécrétion de la PTH.

-Les œstrogènes

Les œstrogènes inhibent la résorption osseuse par un mécanisme encore mal compris. Leur absence lors de la ménopause, entraîne une légère augmentation de la calcémie, mais surtout, une accélération de la perte de la masse osseuse associée au vieillissement.

La régulation de la calcémie est donc assurée par le calcium lui-même, grâce au CaSR, et par plusieurs hormones, dont la parathormone (PTH) et la vitamine D (Figure 2).

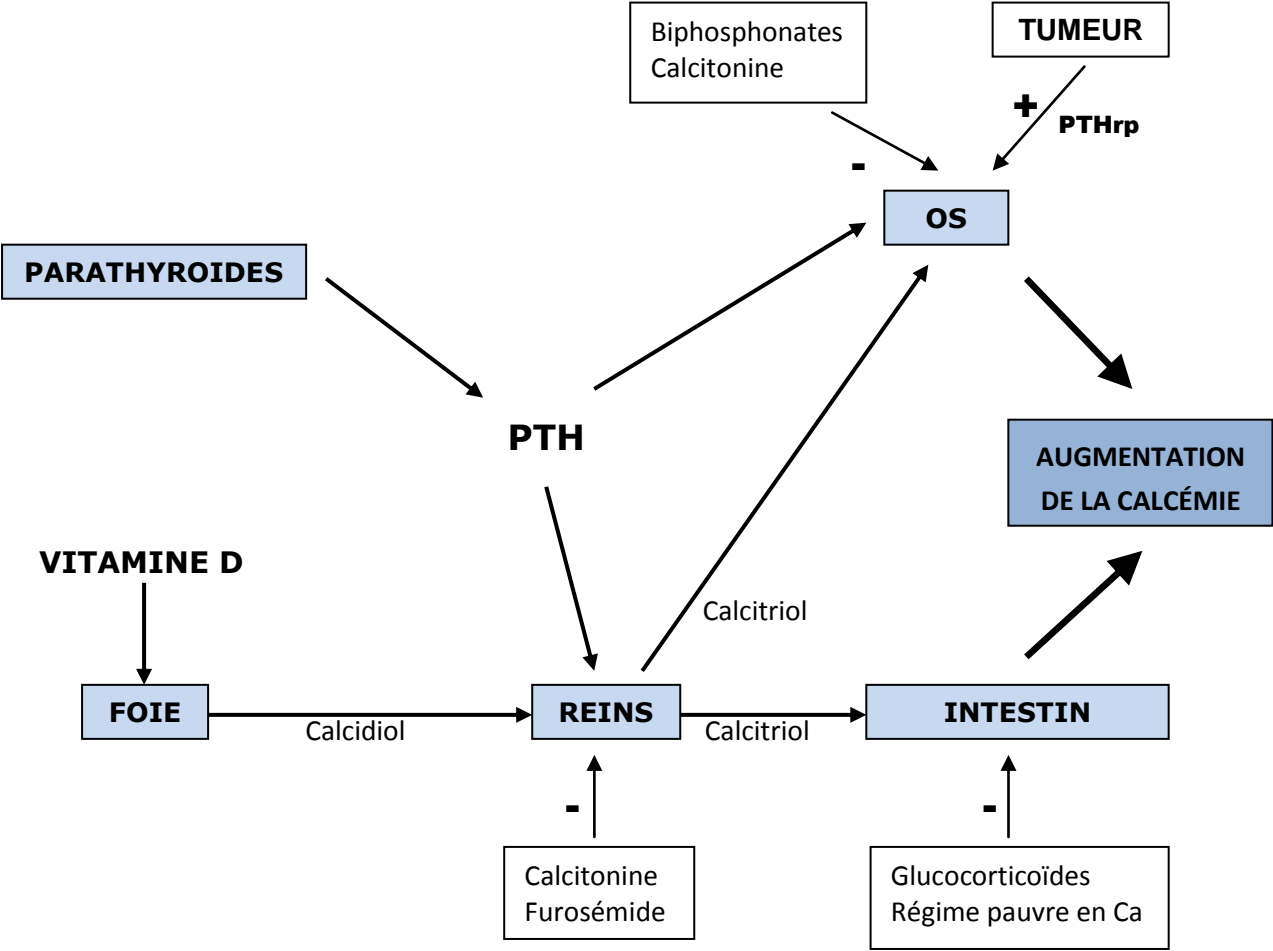


Figure 2 : Mécanismes de régulation de la calcémie et mode d'action de certains médicaments utilisés pour le traitement de l'hypercalcémie [adapté de (7)].

2. Hypercalcémie

2.1. Mesure de la calcémie

La mesure la plus couramment utilisée est la mesure de la calcémie totale. Elle regroupe les trois formes de calcium décrites précédemment. Les valeurs normales de la calcémie sont comprises entre 2,1 et 2,6 mmol/L et une hypercalcémie est définie par une calcémie totale supérieure à 2,6 mmol/L retrouvée sur deux prélèvements successifs. Le prélèvement doit être réalisé à jeun car l'augmentation de la calcémie en période post-prandiale peut atteindre 0,15 mmol/L (0,08 mmol/L en moyenne) chez les sujets sains, voire plus chez les sujets présentant une « hyper-absorption » intestinale du calcium. Il faut également souligner que l'exercice musculaire et la stase veineuse peuvent majorer la calcémie (9).

Toutefois, la mesure de la calcémie totale n'est qu'un reflet partiel de la calcémie ionisée. Son interprétation est délicate dans deux situations cliniques communes :

- lorsque la protidémie varie (en particulier l'albumine et les immunoglobulines), la calcémie totale varie alors dans le même sens que la protidémie, mais sans lien avec le calcium ionisé, donc sans effet physiologique. Pour limiter cette interférence, des formules de correction existent en fonction des protéines ou mieux de l'albuminémie.

$$\text{Ca corrigée} = \text{Ca} / [0,55 + (\text{protidémie (g/L)} / 160)]$$

$$\text{Ca (mmol/L)} = \text{Ca (mmol/L)} + 0,02 \times [40 - \text{albuminémie (g/L)}]$$

- les variations du pH plasmatique modifient la liaison du calcium aux protéines. Une acidose aiguë diminue la liaison aux protéines et augmente proportionnellement la calcémie ionisée sans modifier la calcémie totale. Inversement, l'alcalose aiguë d'hyperventilation au cours des attaques de panique ou de la spasmophilie, augmente la liaison aux protéines.

La mesure du calcium ionisé plasmatique reste le paramètre de choix pour le diagnostic d'une hypercalcémie. Le prélèvement peut être veineux, artériel ou capillaire mais doit être strictement anaérobie afin d'éviter toute augmentation du pH par perte de gaz carbonique. Contrairement à la calcémie totale, le dosage du calcium ionisé n'est pas inscrit dans la nomenclature des actes de biologie médicale et n'est donc pas remboursé en médecine libérale (environ 20 euros) (10).

En pratique, par sa facilité d'accès, la calcémie totale reste le paramètre de première intention. Une correction en fonction de l'albuminémie n'est justifiée qu'en cas d'hypoalbuminémie. Le dosage du calcium ionisé mesuré en fonction du pH du patient est le paramètre de référence du statut calcique mais il nécessite une grande rigueur pré-analytique.

2.2. Les différents mécanismes à l'origine de l'hypercalcémie

Schématiquement, trois mécanismes peuvent expliquer une hypercalcémie : l'augmentation de la libération osseuse de calcium, la diminution de l'excrétion urinaire de calcium, et l'augmentation de calcium absorbé dans le tube digestif.

Généralement, au moins deux de ces mécanismes doivent être associés pour permettre l'apparition d'une hypercalcémie. Si une seule de ces anomalies est présente, la calcémie peut rester dans les valeurs normales au prix d'une augmentation de la calciurie ou d'une baisse de l'absorption intestinale par exemple. Les deux premiers mécanismes cités sont les plus fréquemment associés.

2.2.1. Augmentation de la libération osseuse de calcium

La résorption osseuse est alors supérieure à l'ostéoformation. Les capacités d'excrétion, essentiellement rénales, sont insuffisantes pour maintenir la calcémie à un niveau normal. De nombreux facteurs ostéolytiques ont été identifiés. La PTH et la PTHrp sont les principaux facteurs identifiés.

D'autres peuvent avoir une action indépendante ou en synergie avec la PTHrp : les lymphokines telle que l'interleukine 1, les facteurs de croissance tels que les TGF α et β (« Transforming Growth Factor »), les cytokines tels que les TNF α et β (« Tumoral Necrosis Factor ») ou les prostaglandines E2. Chez l'adulte, on retrouve essentiellement ces facteurs au cours des processus néoplasiques malins. Ces mécanismes seront développés ultérieurement.

D'autres hormones jouent un rôle plus anecdotique. Les hormones thyroïdiennes augmentent le remodelage osseux, ce qui explique la survenue, bien que rare, d'une hypercalcémie au cours de certaines thyrotoxicose.

L'intoxication à la vitamine A ou à ses dérivés peut conduire à une hypercalcémie en rapport avec une augmentation de la libération de calcium par l'os. Le mécanisme conduisant à l'augmentation de la résorption osseuse n'est pas complètement connu (11).

Une immobilisation associée à une autre cause de turn-over osseux élevé, tels qu'un âge jeune (enfant ou adulte jeune), une maladie de Paget, une hyperparathyroïdie, peut être responsable d'une hypercalcémie. L'immobilisation entraîne une diminution de la formation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse. Il existe une perte de calcium du squelette avec une hypercalcémie et une diminution de la densité minérale osseuse.

2.2.2. Augmentation de l'absorption digestive du calcium

Ce mécanisme nécessite l'association d'apports élevés en calcium et d'une stimulation de l'absorption digestive due à une augmentation de la concentration de vitamine D :

- soit sous l'influence de la vitamine D produite en excès dans les granulomatoses,
- soit par excès majeur d'apport calcique d'origine alimentaire : syndrome des buveurs de lait,
- soit, le plus souvent, par surdosage thérapeutique.

2.2.3. Diminution de l'excrétion urinaire de calcium

Elle peut se rencontrer au cours d'une baisse de la volémie, avec une aggravation de l'hypercalcémie par la déshydratation. Il existe également un effet hypercalcémiant de certains médicaments comme les diurétiques thiazidiques ou le lithium.

Une insuffisance rénale, qui engendre une baisse du débit de filtration glomérulaire, peut, théoriquement, provoquer une hypercalcémie. Mais l'insuffisance rénale organique est, le plus souvent, associée à une protéinurie et donc à une perte urinaire de calcium lié. Il existe également un défaut de synthèse des métabolites actifs de la vitamine D en rapport avec une baisse de la production de la 1- α -hydroxylase rénale. Il est donc rare qu'une insuffisance rénale provoque une hypercalcémie. En revanche, des apports excessifs en calcium ou en vitamine D entraînent rapidement une hypercalcémie chez l'insuffisant rénal chronique.

L'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium participe à la constitution d'une hypercalcémie dans différentes circonstances. Dans l'hyperparathyroïdie primaire, l'augmentation de la PTH plasmatique stimule la réabsorption du calcium dans les parties distales du néphron.

Dans le syndrome d'hypercalcémie hypocalciurie familiale, une mutation inactivatrice du récepteur sensible au calcium (CaSR) entraîne, chez les patients hétérozygotes, une hypocalciurie. Dans cette situation, la PTH est normale mais inadaptée.

2.3. Signes cliniques

Les signes cliniques ne sont pas toujours présents. Dans plus de 50% des cas, les hypercalcémies sont latentes et de découverte fortuite selon la Société Française d'Endocrinologie. La sévérité des symptômes dépend non seulement du taux de calcémie, mais également de sa vitesse d'installation. D'une façon générale, les manifestations cliniques sont d'autant plus sévères que le taux de calcium est élevé, que son installation est rapide et que le terrain est fragilisé (sujets âgés, altérés, atteints d'un cancer).

Cela explique qu'un grand nombre d'hypercalcémies sont découvertes fortuitement, lors d'un dosage de routine réalisé par le médecin généraliste, chez des patients peu ou pas symptomatiques (2).

La plupart des signes et symptômes propres à l'hypercalcémie sont non spécifiques.

Il faut également distinguer les signes cliniques en rapport avec une hypercalcémie aiguë et ceux qui apparaissent au cours d'une hypercalcémie chronique.

2.3.1. Signes généraux

L'asthénie est fréquente, c'est un motif fréquent de consultation des patients présentant une hypercalcémie. Elle s'exprime par une fatigabilité majeure et une certaine apathie. Le patient décrit souvent une difficulté à se concentrer. L'asthénie s'explique par la déshydratation éventuelle mais également par un effet propre du calcium sur le système nerveux central où le récepteur sensible au calcium (CaSR) est exprimé. L'asthénie peut être majorée par l'existence d'un processus néoplasique.

2.3.2. Signes neuropsychiques et musculaires

Un syndrome dépressif ou une humeur irritable sont souvent décrits. Ils peuvent être accompagnés de trouble du sommeil et de céphalées.

Lorsque l'hypercalcémie est plus sévère, supérieure à 3.5 mmol/L, on retrouve une confusion et une désorientation temporo-spatiale. Cela peut progresser jusqu'à une psychose, ou un état de stupeur, voire un coma entrecoupé de phases d'agitation ou de convulsions. Il n'existe pas de signe de focalisation. Ces signes sont plus marqués si l'hypercalcémie s'installe rapidement. Chez les sujets âgés, les troubles neuropsychiques surviennent pour des hypercalcémies modérées.

On retrouve également souvent une fatigabilité et une faiblesse musculaire. Cliniquement, il peut exister une hypotonie musculaire. On observe également une diminution des réflexes ostéo-tendineux.

2.3.3. Signes digestifs

Les nausées et les vomissements sont extrêmement fréquents.

Il peut exister une constipation liée à une diminution de la mobilité intestinale par atteinte des fibres musculaires lisses. Elle peut aboutir à un syndrome pseudo-occlusif.

Une anorexie tenace est souvent retrouvée. Elle peut s'inscrire dans le tableau d'altération de l'état général dans le cadre des étiologies néoplasiques. Elle peut entraîner un amaigrissement conséquent.

On retrouve parfois des douleurs abdominales qui sont diffuses. En général, l'examen clinique est normal avec un abdomen souple, dépressible et indolore. Il peut exister un météorisme abdominal.

Des douleurs épigastriques doivent faire rechercher un ulcère gastro-duodéal. Il peut rentrer dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM de type 1) lors d'une association d'une hyperparathyroïdie primitive à un gastrinome.

Dans de rares cas d'hypercalcémies sévères, des pancréatites aiguës ont été décrites. Elles pourraient être en rapport avec des dépôts calciques dans les canaux pancréatiques.

2.3.4. Signes cardio-vasculaires

Si ces anomalies sont importantes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, elles sont exceptionnellement à l'origine de la découverte des hypercalcémies. En effet, la constitution lente de la grande majorité des hypercalcémies entraîne une bonne tolérance cardiaque.

Les anomalies de l'électrocardiogramme (ECG) sont de sévérité croissante avec l'importance de l'hypercalcémie. En premier lieu, on retrouve un raccourcissement du segment ST. L'augmentation du gradient de calcium entre les milieux extra et intracellulaires facilite l'entrée de calcium dans la cellule cardiaque. La durée de la repolarisation cellulaire diminue. La durée du QT est donc diminuée aux dépens de segment ST. L'onde T peut débiter à la fin du complexe QRS jusqu'à la disparition du segment QT. On peut observer un allongement de l'intervalle PR voire un bloc auriculo-ventriculaire. On peut également retrouver un aplatissement de l'onde T et un sous décalage du segment ST avec la formation d'une cupule de manière diffuse dans toutes les dérivations.

Dans les hypercalcémies sévères, des troubles du rythme peuvent s'installer avec une tachycardie, des extrasystoles ventriculaires polymorphes voire de manière exceptionnelle, une fibrillation puis une tachycardie ventriculaire.

L'hypertension artérielle (HTA) est plus fréquente chez les patients hypercalcémiques chroniques en raison de l'atteinte rénale et de la vasoconstriction induite par le calcium.

2.3.5. Manifestations urinaires et rénales

L'hypercalcémie inhibe l'action de l'hormone antidiurétique, ce qui empêche le rein de concentrer les urines. Il s'ensuit une polyurie, une polydipsie, et souvent une déshydratation qui va aggraver l'hypercalcémie en limitant la capacité rénale d'excrétion du calcium.

Les lithiases rénales surviennent principalement du fait de l'hypercalciurie secondaire à une hypercalcémie chronique. Elles sont responsables de coliques néphrétiques. L'association d'une lithiase rénale et d'une hypercalcémie est souvent retrouvée en cas d'hyperparathyroïdie primaire ou de sarcoïdose. C'est une cause fréquente de découverte d'une hypercalcémie.

La précipitation du calcium dans les voies urinaires peut également conduire à une néphrocalcinose qui peut conduire à une insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale est très rarement révélatrice de l'hypercalcémie mais constitue un risque évolutif majeur.

2.3.6. Autres signes cliniques

Ils sont en rapport avec une hypercalcémie chronique. Une chondrocalcinose est révélée par une arthrite subaiguë pseudo goutteuse. Elle est liée à la formation de cristaux de pyrophosphate de calcium à la surface cartilagineuse.

On peut également retrouver une médiocalcose artérielle. Les dépôts calciques sont retrouvés dans les artères coronaires, les valves cardiaques et les fibres myocardiques.

Les signes cliniques principaux de l'hypercalcémie sont regroupés dans le tableau 3.

Signes généraux	Asthénie générale
Signes neuropsychiques	Apathie Somnolence Altération de la conscience (confusion, psychose, coma)
Signes digestifs	Constipation Nausées, vomissements Anorexie
Signes cardio-vasculaires	Raccourcissement du segment QT à l'ECG HTA
Signes rénaux	Polyuro-polydipsie Lithiases rénales

Tableau 3 : Signes cliniques principaux communs aux hypercalcémies.

3. Étiologies des hypercalcémies

Les différentes pathologies à l'origine d'une hypercalcémie sont nombreuses, mais en pratique clinique, l'hyperparathyroïdie primaire et les affections malignes (néoplasies, myélome ou plus rarement d'autres hémopathies) représentent plus de 90% des cas. La mesure de la parathormone (PTH) est l'examen biologique essentiel dans l'orientation diagnostique des hypercalcémies. On distingue donc les hypercalcémies dépendantes et indépendantes de la PTH (Tableau 4).

<u>Hypercalcémies dépendantes de la PTH</u>
<ul style="list-style-type: none">• Hyperparathyroïdie primaire• Hypercalcémie hypocalciurie familiale• Traitement par lithium
<u>Hypercalcémies indépendantes de la PTH</u>
<ul style="list-style-type: none">• Hypercalcémies néoplasiques• Étiologies iatrogènes :<ul style="list-style-type: none">-Intoxication à la vitamine A-Diurétiques thiazidiques-Surdosage en vitamine D-Causes iatrogènes plus rares• Sarcoïdose et autres maladies granulomateuses• Autres :<ul style="list-style-type: none">-Immobilisation-Hyperthyroïdie-Syndrome des buveurs de lait

Tableau 4 : Principales étiologies des hypercalcémies.

3.1. Hypercalcémies liées à la PTH

3.1.1. Hyperparathyroïdie primaire

-Épidémiologie

L'hyperparathyroïdie primaire est un état de sécrétion excessive et inappropriée de PTH entraînant une hypercalcémie. C'est une des plus fréquentes étiologies d'hypercalcémie. Parmi les endocrinopathies, seuls le diabète sucré et les dysthyroïdies ont une prévalence plus élevée que celle de l'hyperparathyroïdie primaire.

La prévalence de l'hyperparathyroïdie primaire est de l'ordre de 1 à 6 pour 1000 (12). L'étude épidémiologique réalisée à Rochester (Minnesota, Etats-Unis) retrouve une incidence de 20,8/100000 (13). Ce chiffre est habituellement retenu pour estimer l'incidence annuelle de cette pathologie.

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (sex-ratio 3/1), en particulier la femme ménopausée puisque la prévalence serait de 21/1000 femmes entre 55 et 75 ans. La plus grande fréquence du dosage de calcium chez la femme à risque d'ostéoporose peut être une explication de cette prévalence plus élevée (14).

La maladie survient essentiellement entre 50 et 70 ans et l'âge moyen est de 58 ans. Elle est très rare avant 15 ans. Elle est symptomatique dans 20% des cas environ et n'est que rarement à l'origine d'une hypercalcémie très sévère.

-Étiologies des hyperparathyroïdies primaires

L'adénome unique est la cause la plus fréquente de l'hyperparathyroïdie primaire (80 à 85% des cas). Dans 5 à 10% des cas, il peut exister des adénomes multiples (15). Le poids normal des parathyroïdes étant de 25 à 35 mg, les adénomes sont compris entre 500 et 8000 mg. Les adénomes sont développés dans l'une des quatre parathyroïdes à partir des cellules principales. Dans 10% des cas, les adénomes sont situés dans des parathyroïdes ectopiques (partie latérale du cou, intérieur du parenchyme thyroïdien, médiastin, espace rétro-œsophagien par exemple).

L'hyperplasie des glandes parathyroïdes est en cause dans 15 à 20% des cas (16). Elle porte sur l'ensemble des quatre parathyroïdes. Les hyperplasies sont souvent associées à un ou plusieurs adénomes et peuvent se produire dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 1 ou 2.

Dans 1% des cas, les hyperparathyroïdies primaires font partie d'une NEM 1, où l'hyperparathyroïdie primaire est présente dans plus de 95% des cas. Elle en est la première manifestation dans environ deux tiers des cas puisque, dans l'histoire naturelle de la maladie, l'hyperparathyroïdie primaire est la première atteinte détectable biologiquement. Les autres atteintes de la NEM 1 sont principalement les tumeurs endocrines pancréatiques et les adénomes hypophysaires, qui doivent alors être systématiquement recherchés. Les NEM 1 sont dues à des mutations du gène de la ménine.

Dans 1% des cas, les hyperparathyroïdies primaires font partie d'une NEM 2a où l'hyperparathyroïdie primaire est présente dans 25 à 50 % des cas. Les NEM 2a sont caractérisées par le développement successif d'un cancer médullaire de la thyroïde (première atteinte dans l'histoire naturelle de la maladie, diagnostiquée par le dosage de la calcitonine), d'une hyperparathyroïdie primaire avec atteinte multiglandulaire et d'un phéochromocytome bilatéral. Les NEM 2a sont dues à des mutations activatrices du proto-oncogène RET.

Contrairement aux hyperparathyroïdies primaires sporadiques (qui surviennent préférentiellement chez les sujets de plus de 60 ans), les hyperparathyroïdies primaires génétiquement déterminées surviennent dans une population plus jeune. Toute hyperparathyroïdie primaire avant l'âge de 40 ans est donc suspecte d'appartenir à une hyperparathyroïdie primaire familiale génétiquement transmissible.

Le cancer des parathyroïdes n'est en cause que dans 1% des cas. Son diagnostic histologique est souvent difficile. Habituellement, les tumeurs sont plus volumineuses que les adénomes, mesurant en moyenne plus de 3 cm. Le cancer des parathyroïdes se révèle par un tableau d'hyperparathyroïdie sévère et symptomatique avec une calcémie plus élevée qu'au cours des hyperparathyroïdies bénignes. La concentration de PTH est très augmentée, environ dix fois la limite supérieure de la normale. Le seul traitement curatif est chirurgical et nécessite fréquemment d'être répété en raison de la tendance aux récives locales. L'atteinte métastatique à distance survient généralement tardivement dans l'évolution de la maladie.

Les circonstances qui justifient la recherche d'une anomalie génétique dans les situations d'hyperparathyroïdie primaire, sont un âge inférieur à 40 ans, une atteinte pluri-glandulaire, une hyperplasie, un adénome kystique, un carcinome parathyroïdien, une hyperparathyroïdie persistante ou récidivante après chirurgie.

-Présentation clinique

Le profil clinique a changé depuis 30 ans. L'hyperparathyroïdie était diagnostiquée à un stade tardif devant des lithiases rénales, des atteintes osseuses majeures. Depuis la mesure automatisée de la calcémie, l'hyperparathyroïdie primaire est dépistée à un stade asymptomatique dans plus de 80% des cas (14).

Les signes et symptômes attribuables à l'hypercalcémie elle-même sont habituellement absents puisque la calcémie n'est que modérément augmentée et qu'elle s'est probablement installée progressivement pendant des mois voire des années.

La lithiase rénale constitue une manifestation classique de l'hyperparathyroïdie primaire. Elle est présente dans environ 20% des cas. Il est donc conseillé de rechercher une hyperparathyroïdie primaire chez tous les patients atteints de lithiase calcique, en particulier si elle est récidivante ou si elle débute après l'âge de 50 ans. Les calculs sont de nature oxalocalcique ou phosphocalcique.

L'atteinte osseuse à type d'ostéite fibrokystique est devenue exceptionnelle. Les signes radiologiques osseux (résorption sous-périostée des phalanges, érosion distale des clavicules, aspect « poivre et sel » des os du crane, tumeurs brunes osseuses) sont rares. Les tumeurs brunes représentent la phase terminale de l'hyperparathyroïdie primaire. Il s'agit d'un tissu fibreux qui remplace l'os. Il existe de nombreux foyers hémorragiques et les produits de dégradation de l'hémoglobine expliquent leur nom de « tumeurs brunes ». Du fait d'un diagnostic de plus en plus précoce, elles sont rares. Par le passé, les lésions osseuses étaient retrouvées chez 80 à 90% des patients (17).

Le tableau 5 résume les signes osseux rencontrés lors d'une hyperparathyroïdie primaire.

Signes cliniques	-Douleurs osseuses calmées par le repos -Tuméfactions -Fractures pathologiques « spontanées »
Signes radiologiques	-Voûte crânienne : ostéoporose granuleuse -Mâchoires : disparition des lamina dura -Mains : résorption des houppes phalangiennes -Bassin/fémurs : stries de Looser-Milkman
Diminution de la densité osseuse	+++

Tableau 5 : Signes osseux de l'hyperparathyroïdie primaire.

(Source : Société française d'endocrinologie)

-Diagnostic biologique

L'hypercalcémie est habituellement modérée (inférieure à 3 mmol/L) et, le plus souvent, reste remarquablement stable pendant des années (3). Elle est expliquée en grande partie par une augmentation de la réabsorption rénale du calcium et secondairement par une augmentation de la résorption osseuse nette.

Dans les formes frustes ou débutantes, il peut y avoir dans le temps une alternance d'hyper et de normocalcémies. Ces fluctuations biologiques transitoires peuvent persister plusieurs mois (ou années) et ont pu faire évoquer l'existence « d'hyperparathyroïdies normocalcémiques », dont la réalité reste discutable.

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire repose sur le dosage spécifique de la parathormone intacte (PTH 1-84). La concentration sérique de PTH est élevée chez 90 % des patients. Ainsi, dans la majorité des cas, le diagnostic est facile à établir, en démontrant l'élévation simultanée de la calcémie et de la concentration sérique de PTH. Chez 10 % des patients, la concentration de PTH n'est pas franchement élevée, mais dans la moitié supérieure des valeurs normales, donc inappropriée face à l'hypercalcémie.

La réabsorption tubulaire rénale du phosphate est fréquemment diminuée, en raison de l'hypersécrétion de PTH, provoquant une hypophosphatémie chez 30 à 40 % des patients. L'hypercalciurie est observée chez 40 à 50 % des patients, due en grande partie à une synthèse accrue de calcitriol (sous l'influence de l'excès d'PTH et de l'hypophosphatémie), qui stimule l'absorption intestinale du calcium.

-Examens complémentaires

Les examens d'imagerie ne sont pas utiles pour le diagnostic positif d'hyperparathyroïdie primaire, qui ne peut être obtenu que sur la base des examens biologiques appropriés. Ils n'ont de sens que chez les patients pour lesquels une indication chirurgicale est posée. Ils sont envisagés afin de préparer le geste chirurgical.

L'exploration pré-opératoire par les procédés actuels d'imagerie est indispensable si on envisage un abord chirurgical latéralisé mini-invasif. Dans ce cas, il est préférable d'avoir deux images concordantes de l'adénome. A l'inverse, si le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire impose une exploration de toutes les parathyroïdes (par exemple en cas de NEM), ou si l'équipe chirurgicale préfère une chirurgie conventionnelle, l'imagerie pré-opératoire n'apparaît pas indispensable en cas de chirurgie première.

Les examens les plus utilisés sont l'échographie cervicale et la scintigraphie au ^{99m}Tc-sestaMIBI. La localisation d'un adénome lorsque ces deux imageries sont concordantes, en présence d'un diagnostic biologique, est de l'ordre de 100%.

L'échographie parathyroïdienne est opérateur dépendant et a une sensibilité allant de 40 à 80%. Les adénomes parathyroïdiens sont hypoéchogènes, allongés à grand axe vertical. L'échographie permet également de dépister une pathologie thyroïdienne associée.

La scintigraphie au ^{99m}Tc -sestaMIBI est devenue le test qui allie une performance diagnostique satisfaisante et une relative facilité de réalisation. La sensibilité est de l'ordre de 80 à 90% dans la recherche d'adénomes et la spécificité proche de 100% (18). Elle utilise la propriété du traceur qui est rapidement éliminé du tissu thyroïdien mais qui persiste plus longtemps dans le tissu parathyroïdien. Ainsi, la comparaison d'une image précoce et d'une image plus tardive (deux heures après l'injection) permet d'identifier la ou les tumeur(s) parathyroïdienne(s). La performance de cet examen est moins bonne en cas d'atteinte glandulaire multiple, de glandes parathyroïdiennes de petites tailles ou d'une maladie thyroïdienne associée. Son grand avantage est la possibilité de localiser des glandes parathyroïdiennes en situation ectopique, en particulier dans le médiastin.

D'autres examens de localisation (scanner, imagerie par résonance magnétique, artériographie et cathétérisme veineux étagé) sont réservés aux patients chez qui l'association des examens précédents n'a pas permis de repérer la ou les glandes parathyroïdiennes atteintes.

-Traitement

En attente de la chirurgie, un traitement médical de l'hypercalcémie est mis en place. Il sera détaillé dans un autre paragraphe.

Le traitement curatif est principalement chirurgical. Les indications du traitement chirurgical ont fait l'objet de plusieurs conférences de consensus. Tout d'abord au cours des années 1980, les recommandations des « National Institutes of Health » ont été réalisées pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire asymptomatiques (19). Deux consensus ont été publiés par la suite en 2002 (20) puis en 2009 (21). La Société française d'endocrinologie a chargé un groupe d'experts de réaliser un consensus adapté à la France (22). Il existe en effet des différences entre nos moyens diagnostics et thérapeutiques et leur coût et ceux des États-Unis. Les conclusions des groupes français et américains diffèrent peu.

Les recommandations de la Société française d'endocrinologie sont les suivantes : pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique, l'intervention chirurgicale est recommandée en première intention si elle n'est pas rendue dangereuse par la coexistence d'autres pathologies ou par un état général précaire et après discussion avec le patient.

Si la chirurgie n'est pas possible ou pas souhaitée, une surveillance médicale peut être préconisée, en dehors de la présence d'un des critères majeurs suivants :

- âge < 50 ans,
- symptômes cliniques ou atteintes tissulaires liés à l'hypercalcémie (lithiase urinaire, néphrocalcinose, signes osseux, chondrocalcinose...),
- hypercalcémie ≥ 110 mg/L ou 2,75 mmol/L avec protides normaux (le calcium ionisé n'est pas retenu en raison des aléas de dosage),
- calciurie > 400 mg/24 heures ou 10 mmol/24 heures,
- diminution du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (de préférence) (ou la formule de Cockcroft et Gault) en dessous de 60 mL/min/1,73 m² établissant le diagnostic de maladie rénale chronique,
- densité osseuse avec un T-score $\leq -2,5$ à n'importe quel site, à évaluer sur deux sites, le col fémoral constituant le premier site de référence (la mesure du rachis étant moins fiable avec l'âge).

Il existe actuellement deux types d'intervention chirurgicale :

- la chirurgie conventionnelle qui a pour objectif l'exploration des quatre glandes. Elle permet de reconnaître l'adénome et de ne pas ignorer les atteintes de plusieurs glandes. Elle nécessite une cervicotomie transverse.
- la chirurgie mini-invasive qui n'est indiquée que pour une lésion unique et ne se conçoit qu'après localisation préalable (association de l'échographie et de la scintigraphie au 99m Tc-SestaMIBI). L'intervention est ciblée sur cette glande. Les techniques sont variables (exploration unilatérale, mini-invasive ouverte, chirurgie vidéo assistée...). Son indication ne dépend pas de l'importance des symptômes de l'hyperparathyroïdie mais des conditions de localisation préalable et des conditions locales (pathologie thyroïdienne associée, antécédents de chirurgie cervicale...) qui inciteront à une voie plus large.

Le traitement chirurgical doit être effectué par un chirurgien expérimenté : à cette condition, le pourcentage de succès thérapeutique est très élevé (supérieur à 90 %) et la morbidité postopératoire (lésion du récurrent, hypoparathyroïdie séquellaire) très faible. Le contrôle de l'efficacité de la chirurgie d'une seule glande peut être réalisé par le dosage per-opératoire de la PTH. Après le traitement chirurgical, la calcémie se normalise en quelques heures, parfois un ou deux jours. La récurrence de la lithiase urinaire est rare. La densité minérale osseuse augmente dans les années qui suivent (23).

En cas d'abstention chirurgicale, il n'existe pas de traitement médical curatif. Les conseils porteront sur :

- les boissons abondantes,
- l'emploi des médicaments susceptibles de provoquer une hypercalcémie (diurétiques thiazidiques, doses supra physiologiques de vitamine D et lithium) à éviter,
- la surveillance de la calcémie en cas d'immobilisation prolongée,
- l'apport alimentaire en calcium normal (1000 mg/jour en moyenne),
- une supplémentation par de faibles doses de vitamine D2 ou D3 recommandée en cas de carence en vitamine D.

Selon la Société française d'endocrinologie, la surveillance portera sur la calcémie et l'albumine tous les 6 mois avec une adaptation de la fréquence selon les résultats. La fonction rénale sera surveillée tous les ans. La surveillance de l'état osseux aura lieu tous les 2 à 3 ans.

En l'absence de chirurgie, chez les patients asymptomatiques, l'hyperparathyroïdie primaire progresse chez environ un tiers des patients (24). Au bout de 15 ans d'évolution, la fréquence des lithiases rénales est plus élevée (23). Un suivi doit être organisé afin de dépister une nouvelle indication chirurgicale.

3.1.2. Hypercalcémie hypocalciurie familiale bénigne

Il s'agit d'une maladie familiale autosomique dominante rare. Elle est caractérisée par une hypocalciurie franche associée à une hypercalcémie modérée et stable chez un même sujet tout au long de sa vie. L'hypocalciurie est expliquée par une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Il existe en effet une mutation inactivatrice du gène codant pour le récepteur sensible au calcium (CaSR).

La PTH est normale mais inadaptée. La phosphorémie est diminuée de façon modérée. Le diagnostic de cette affection repose sur la constatation d'une hypocalciurie, sur l'enquête familiale et sur la recherche de la mutation du gène du récepteur sensible au calcium. En règle générale, elle ne nécessite pas de traitement. La parathyroïdectomie subtotale est en général peu efficace, avec une diminution transitoire de la calcémie, puis réascension secondaire.

3.1.3. Traitement par lithium

Une hypercalcémie et une augmentation de la PTH ont été rapportées chez environ 10% des patients traités par lithium (25). Le traitement par lithium a été identifié pour avoir des effets sur la régulation du calcium mais aussi sur les fonctions parathyroïdiennes. Ces effets concernent tout particulièrement les sujets âgés et les sujets présentant des comorbidités rénales. Le risque de développer une hyperparathyroïdie serait plus fréquent chez les patients recevant un traitement par lithium avec un risque absolu de 10% (contre 0 à 1% dans la population générale) (26).

Contrairement à l'hyperparathyroïdie primitive, les patients ayant une hyperparathyroïdie associée à la prise de lithium ont le plus souvent, une atteinte multiglandulaire, avec plusieurs adénomes ou une hyperplasie des parathyroïdes. Certaines observations rapportent une normalisation de la calcémie et des taux de PTH à l'arrêt du traitement par lithium. Dans d'autres cas, l'hypercalcémie ne régresse pas et une parathyroïdectomie subtotale ou l'ablation d'adénomes peut être nécessaire.

Une surveillance de la calcémie, de la fonction rénale et de la PTH avant et de façon régulière après la mise en route du traitement est conseillée.

3.2. Hypercalcémies non liées à la PTH

3.2.1. Hypercalcémies néoplasiques

La survenue d'une hypercalcémie au cours de l'évolution d'un cancer est un évènement fréquent. L'incidence des hypercalcémies peut concerner 10 à 20% des patients au cours de l'évolution de leur maladie (27). Il s'agit en général d'un patient porteur d'une néoplasie connue et traitée avec plusieurs localisations métastatiques.

Une hypercalcémie maligne est un facteur de mauvais pronostic dans l'évolution de la pathologie cancéreuse. L'évolution est fatale chez la plupart des patients au bout de 6 mois, malgré la correction de l'hypercalcémie par une hydratation et l'utilisation des biphosphonates. Au bout de 1 à 3 mois après la prise en charge de l'hypercalcémie, une majorité de patients est décédée (28). Certains auteurs décrivent même une médiane de survie de 30 jours (29). La survie est améliorée en cas de traitement étiologique de la néoplasie. Néanmoins, l'apparition d'une hypercalcémie dans l'évolution d'une pathologie cancéreuse marque souvent le passage en soins palliatifs.

Dans de rares cas, l'hypercalcémie est révélatrice d'une néoplasie et constitue alors un facteur de mauvais pronostic (30).

Les tumeurs solides représentent 90% des hypercalcémies tumorales contre 10% pour les hémopathies malignes (représentées essentiellement par le myélome) (27).

-Hypercalcémie humorale maligne ou syndrome paranéoplasique

Elle résulte de la sécrétion par certaines tumeurs d'un peptide le PTHrp. Comme nous l'avons vu précédemment, il partage une homologie de séquence avec la PTH au niveau de l'extrémité N-terminale. Les tumeurs les plus fréquemment responsables d'une hypercalcémie humorale maligne sont les cancers épidermoïdes (poumon, œsophage, peau, ORL), les cancers mammaires et du rein. Les métastases osseuses ne sont donc pas toujours présentes.

L'hypercalcémie est d'aggravation rapide et donc mal tolérée. Au niveau biologique, on retrouve une PTH basse, adaptée à l'hypercalcémie. La concentration de vitamine D est normale ou basse.

-Ostéolyse locale au contact des métastases

Cette complication est rencontrée fréquemment dans l'évolution de certains cancers et du myélome multiple. Il existe un excès d'activité des ostéoclastes autour des cellules métastatiques ou plasmocytaires. Les métastases osseuses peuvent être à l'origine de douleurs osseuses et d'hypercalcémies. Des complications plus graves comme les fractures pathologiques ou les compressions médullaires sont rencontrées au cours de l'évolution de l'ostéolyse tumorale.

L'hypercalcémie associée aux métastases ostéolytiques est fréquente. Jusqu'à 70% des patients présentant un cancer du sein ou de la prostate présenteront des métastases osseuses au cours de l'évolution de leur maladie. Dans les cancers du poumon, du colon, de la vessie et du rein, 15 à 30% des patients développeront ces métastases (31). L'apparition de lésions secondaires osseuses diffuses rend incurable la pathologie cancéreuse. Lors de l'évolution d'un cancer du sein, seulement 20% des patients sont en vie 5 ans après la découverte de lésions secondaires osseuses (31).

La survenue d'une hypercalcémie est également fréquente au cours des hémopathies, en particulier au cours du myélome. L'existence d'une atteinte rénale aggrave le risque d'hypercalcémie. Dans 20 à 25% des myélomes, une hypercalcémie est présente au moment du diagnostic. Un tiers des patients développeront une hypercalcémie au cours de l'évolution de cette maladie (32). La survie globale est plus élevée chez les patients porteurs de myélome par rapport aux patients atteints de néoplasies solides. Elle est d'environ 3 à 4 ans avec les traitements conventionnels (33).

Les cellules tumorales libèrent des facteurs qui augmentent la formation des ostéoclastes via une stimulation de la résorption ostéoblastiques. Les différents facteurs impliqués sont l'interleukine 1 et 6 (IL1 et 6), la prostaglandine E2, le TNF (« tumor necrosis factor ») et le M-CSF (« macrophage colony-stimulating factor »). Ces facteurs augmentent

l'expression de RANKL (« receptor activator of nuclear factor-kappa ligand ») à la surface des ostéoblastes. La liaison de RANKL à son récepteur RANK entraîne une augmentation de l'activité et de la survie des ostéoclastes. Elle favorise également la différenciation des ostéoclastes. Au moment de la résorption osseuse, d'autres facteurs vont être produits (TGF- β « transforming growth factor β », BMPs « bone morphogenetic proteins », FGFs « fibroblast growth factors »). Des ions calcium sont également libérés. Dans les suites, la production de PTHrp et la croissance tumorale augmentent. Cette interaction entre les cellules tumorales et le micro-environnement osseux entraîne un cercle vicieux augmentant à la fois la destruction osseuse et le volume tumoral.

Au cours du myélome multiple, en plus de l'augmentation de la résorption osseuse, la formation osseuse est diminuée. L'IL6 joue un rôle important en augmentant la croissance et en prolongeant la survie des cellules myélomateuses.

Les biphosphonates ont permis de prévenir, de réduire et de retarder les complications osseuses tumorales. Ils ont un effet anti-ostéoclastique. Ils pourraient être utilisés à un stade précoce comme traitement adjuvant. En effet, ils pourraient avoir une action antitumorale directe et prévenir l'apparition de métastases osseuses (34).

Les biphosphonates représentent le traitement principal de l'ostéolyse tumorale en association avec une hyperhydratation et, dès que possible un traitement étiologique oncologique comme une chimiothérapie ou une hormonothérapie. Ils ont une action antalgique et diminuent jusqu'à 40 à 50% le taux des complications osseuses (35).

Le mode d'action, les différentes générations de biphosphonates, et les effets secondaires des biphosphonates seront détaillés dans le paragraphe sur le traitement de l'hypercalcémie.

D'autres traitements sont en cours d'évaluation. Les anticorps anti-RANKL pourraient avoir un intérêt dans le traitement de l'ostéolyse tumorale.

Au niveau biologique, la calcémie est élevée avec une phosphatémie normale. La calciurie est habituellement très élevée témoignant de l'entrée massive du calcium osseux dans le liquide extra cellulaire. Les concentrations de PTH et de vitamine D sont basses, adaptées à l'hypercalcémie.

-Synthèse accrue de 1-25 dihydroxyvitamine D

Ce mécanisme est plus rare, mais probablement sous estimé au cours des syndromes myéloprolifératifs. Une augmentation de la 1,25-dihydroxyvitamine D peut exister au cours des lymphomes et être à l'origine d'une hypercalcémie ayant un mécanisme analogue à celui des hypercalcémies de certaines granulomatoses avec augmentation de l'expression de la 1- α -hydroxylase.

3.2.2. Hypercalcémies iatrogènes

Il peut s'agir d'un traitement excessif dans sa posologie ou dans sa durée, mais aussi d'un traitement normal qui entraîne, chez certains patients prédisposés, une hypercalcémie, notamment lors de certaines associations thérapeutiques (sels de calcium associés à un diurétique thiazidique par exemple).

-Diurétiques thiazidiques

Une hypercalcémie discrète peut être secondaire à la prise de diurétiques thiazidiques. Ceux-ci entraînent une diminution de l'excrétion urinaire de calcium associée à une hémococoncentration. Il existe donc une hypocalciurie.

L'incidence globale de l'hypercalcémie associée à la prise de diurétiques thiazidiques a été évaluée à 7,7 pour 100 000. L'incidence est plus importante chez les femmes de 70 à 79 ans (55,3 pour 100 000). Elle est retrouvée en moyenne 6 à 7 ans après l'instauration du diurétique thiazidique (36).

L'hypercalcémie ne disparaît pas chez tous les patients après l'arrêt du diurétique et une hyperparathyroïdie primaire est découverte chez un certain nombre de patients.

-Intoxication à la vitamine A

La survenue d'une hypercalcémie est une complication classique mais rare de l'hypervitaminose A. Une intoxication en vitamine A peut survenir en raison de l'utilisation excessive de suppléments en vitamine A. Les dérivés d'acide rétinoïque utilisés pour le traitement d'affections dermatologiques telles que l'acné, le psoriasis, ou comme agents lors de chimiothérapies peuvent aussi entraîner une hypercalcémie. La vitamine A agit au niveau osseux en stimulant la résorption osseuse (32). L'hypercalcémie apparaît toujours pour des surdosages importants de vitamine A et/ou des traitements au long cours. En cas de doute, l'intoxication peut-être confirmée par le dosage de la vitamine A.

-Surdosage en vitamine D

L'intoxication par la vitamine D est rare mais peut s'observer en cas d'ingestion de doses élevées de vitamine D, de 25-hydroxyvitamine D, ou de calcitriol au cours du traitement d'hypoparathyroïdies, de pseudohypoparathyroïdies, d'ostéomalacies ou d'ostéoporose. Elle survient cependant pour des doses très éloignées des posologies recommandées pour l'ostéoporose. Une hypercalcémie est rapportée le plus souvent en cas

de prise de plus de 10 000 UI, voire 50 000 UI de vitamine D par jour. Les taux de 25-hydroxyvitamine D sont augmentés à plus de 150 ng/mL (ou 374 nmoles /L). Il s'y associe des taux de 1,25-dihydroxyvitamine D seulement modérément augmentés et une hyperphosphorémie (37).

La survenue d'une hypercalciurie et d'une hypercalcémie est plus fréquente avec l'utilisation de calcitriol, nécessitant une surveillance biologique. Une intoxication vitaminique D a également été rapportée en cas d'application cutanée excessive de calcipotriol, analogue de la vitamine D utilisé au cours du psoriasis.

Il est très rare de rencontrer une intoxication par les aliments riches en vitamine D.

L'hypercalcémie est liée à une augmentation de l'absorption intestinale de calcium, combinée à une augmentation de la résorption osseuse induite par la vitamine D et à une réduction de la capacité rénale à éliminer le calcium en raison d'une déshydratation. L'hypercalcémie n'apparaît qu'après une longue période d'administration mais persiste des semaines après l'interruption du traitement en raison du stockage important des dérivés de la vitamine D.

-Causes iatrogènes plus rares

Une hypercalcémie est parfois observée lors de l'introduction du tamoxifène chez les patientes porteuses de métastases évolutives dans les cancers du sein.

De rares cas d'hypercalcémie ont été décrits au cours de traitement par théophylline en cas d'utilisation à fortes doses pour un asthme et par foscarnet, agent anti-viral utilisé au cours des infections VIH (38).

3.2.3. Sarcoïdose et autres maladies granulomateuses

La sarcoïdose est la granulomatose la plus fréquemment associée à une hypercalcémie. Il existe une production inappropriée de 1,25-dihydroxyvitamine D par le granulome en raison d'une augmentation de l'activité de la 1- α -hydroxylase. Cette enzyme permet la conversion de la 25-hydroxyvitamine D en sa forme active, la 1,25 dihydroxyvitamine D. Il en résulte donc une hyper-absorption intestinale de calcium, une hypercalciurie, puis une hypercalcémie. L'activité 1- α -hydroxylase des macrophages des granulomes est différente de celle exprimée dans les cellules du tubule rénal, car elle n'est pas régulée par les concentrations de vitamine D et de PTH. Cette activité est inhibée par les glucocorticoïdes.

Au niveau biologique, on retrouve également une hyperphosphorémie et une PTH basse.

Au cours de la sarcoïdose, environ 50% des patients auront une hypercalciurie et 10% une hypercalcémie (32). Les patients ayant une sarcoïdose ont un risque plus élevé de présenter une hypercalcémie lors d'un traitement par vitamine D ou en cas d'exposition solaire.

Cette sécrétion inappropriée de calcitriol par production extra-rénale d'une 1- α -hydroxylase est décrite dans d'autres affections granulomateuses comme la tuberculose, l'histioplasmosse, la béryllose, la lèpre, la granulomatose induite par le talc ou le silicone, ou dans les atteintes pulmonaires liées à l'environnement comme les pneumopathies d'hypersensibilité, le granulome éosinophile, la polyangéite avec granulomatose, la maladie des griffes du chat, ou la maladie de Crohn.

3.2.4. Autres

-Immobilisation prolongée

Quelle que soit sa cause, l'immobilisation entraîne une diminution de l'ostéosynthèse qui se traduit habituellement par une augmentation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie. Cependant, il est exceptionnel qu'une immobilisation prolongée entraîne une hypercalcémie si la fonction rénale est normale. Quelques rares cas ont été décrits surtout s'il s'agit de pathologies neurologiques ou orthopédiques chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune. La calcémie se normalise progressivement lorsque le malade reprend une rééducation. L'ensemble des anomalies biologiques peut mettre jusqu'à 6 mois après la reprise de l'activité physique pour se normaliser.

-Hyperthyroïdie

Une hypercalcémie modérée est présente dans environ 20% des hyperthyroïdies, surtout si on mesure la calcémie ionisée. Une phosphorémie élevée est également présente. La PTH est freinée, ce qui a pour conséquence une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium et donc une hypercalciurie. Il existe une stimulation de la résorption osseuse par les hormones thyroïdiennes avec une libération des ions calcium et phosphates à partir des cristaux d'hydroxyapatite. Les marqueurs de formation et de résorption osseuse sont augmentés. Ils sont corrélés avec le taux des hormones thyroïdiennes et se normalisent rapidement après le traitement de l'hyperthyroïdie (39).

-Syndrome des buveurs de lait

Les hypercalcémies des buveurs de lait et d'alcalins sont devenues rares depuis les traitements modernes des ulcères gastro-duodénaux. En effet, ce syndrome a été décrit initialement chez les sujets souffrant de douleurs épigastriques et traités par apport de lait et de bicarbonate de soude en grande quantité. Ce syndrome, dont la physiopathologie reste à déterminer, peut encore être observé dans de rares circonstances : automédication par de fortes doses d'antiacides et traitements par de fortes doses de carbonate de calcium (40).

4. Traitement

Les indications du traitement dépendent essentiellement du chiffre de la calcémie adaptée à l'albuminémie, des symptômes associés et des éventuels signes à l'ECG.

Pour une calcémie supérieure à 3,5 mmol/l, le traitement doit être agressif même s'il n'existe pas de signes cliniques car c'est une urgence vitale.

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

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

Le traitement de l'hypercalcémie repose sur quatre objectifs.

4.1. Correction de la déshydratation

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. La moyenne des apports est de 2,5 à 4 litres par jour. La restauration de l'état volémique entraîne une baisse de la calcémie par dilution, une augmentation de la masse de calcium filtré par augmentation de la filtration glomérulaire, une diminution de la réabsorption de sodium et de calcium au niveau du tube contourné proximal et une augmentation de la diurèse et de la calciurèse.

La correction de la déshydratation doit aussi passer de préférence par la voie orale.

4.2. Augmentation de l'excrétion urinaire de calcium

Après la réhydratation, les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés pour deux raisons. D'une part, ils augmentent la calciurie en inhibant la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, mais ceci doit être précédé d'une expansion volémique. D'autre part, ils protègent contre une surcharge hydrosodée les patients insuffisants cardiaques. Les posologies de furosémide utilisées peuvent entraîner une majoration des pertes urinaires nécessitant une compensation hydroélectrolytique, d'où l'importance d'une surveillance par un ionogramme urinaire.

4.3. Inhibition de la résorption osseuse

Il est recommandé d'introduire des inhibiteurs des ostéoclastes chez des patients présentant une hypercalcémie sévère, qui dépasse 3,5 mmol/L ou chez des patients symptomatiques dont la calcémie reste supérieure à 3 mmol/L après normalisation de leur volémie (11).

4.3.1. Les biphosphonates

Ce sont des analogues des pyrophosphates, produits naturels du métabolisme et inhibiteurs naturels de la calcification. 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 biphosphonates sont leur effet inhibiteur de la fonction des ostéoclastes et aussi leur capacité à diminuer la viabilité des ostéoclastes. Il existe trois générations de molécules : l'étidronate, le pamidronate et le clodronate, et le zolédronate. Chaque biphosphonate semble posséder son propre mécanisme d'inhibition des ostéoclastes (11). Le tableau 6 montre les différents biphosphonates existants.

BIPHOSPHONATES	
Première génération	Etidronate : Didronel®
Deuxième génération	Clodronate : Clastoban® Lytos® Pamidronate : Aredia®
Troisième génération	Zolédronate : Zometa®

Tableau 6 : les biphosphonates.

Leur absorption digestive étant inférieure à 10%, leur administration est intraveineuse. Leur durée d'action est très variable d'un agent à l'autre et d'un patient à l'autre. Certains patients normalisent leur calcémie pendant plusieurs mois après une injection tandis que d'autres ont besoin de plusieurs doses répétées pour la stabiliser.

Parmi les effets secondaires recensés, on retrouve une fièvre modérée en relation avec une sécrétion de cytokines à partir des ostéoclastes, des monocytes et des macrophages. Il peut également exister une hypocalcémie (10%) la plupart du temps asymptomatique, une hypophosphatémie (10 à 30%), une hypomagnésémie (10%) et une baisse transitoire des lymphocytes (41).

Les biphosphonates ont une toxicité rénale qui nécessite une surveillance de la fonction rénale avant chaque cure de biphosphonate et l'arrêt de ces traitements si la fonction rénale se détériore (42).

Une ostéonécrose de la mâchoire a également été décrite en cas d'injections multiples sur de nombreux mois chez des patients ayant un mauvais état bucco-dentaire (43). Un examen dentaire est donc réalisé même si certaines études n'ont pas montré de lien de causalité entre l'ostéonécrose de la mâchoire et la prise de biphosphonates (44). De plus, la physiopathologie de l'ostéonécrose de la mâchoire reste inconnue (45).

-L'étidronate est un biphosphonate de première génération (11). Il possède une faible activité d'inhibition osseuse. La dose recommandée est de 7,5 mg par kg en intraveineux sur 4 heures pendant 3 à 7 jours. La calcémie commence à diminuer dans les deux premiers jours et se normalise dans les sept premiers jours. Le traitement peut être interrompu si la baisse de la calcémie est supérieure à 0,5 à 0,75 mmol/L après les 2 ou 3 premières doses ou si le niveau de la calcémie est presque normal. La poursuite du traitement jusqu'à la normalisation complète de la calcémie expose à une hypocalcémie. L'action anti-résorption osseuse est mise en évidence par la chute de l'excrétion urinaire de calcium et de l'hydroxyprolinurie. Les effets secondaires du traitement de courte durée sont très faibles. On rapporte juste une élévation transitoire de la créatinémie et de la phosphorémie. Ce produit est actuellement peu utilisé en cas d'hypercalcémie en raison de l'apparition de nouveaux biphosphonates plus puissants et à l'efficacité plus prévisible.

-Le clodronate a été un des premiers biphosphonates à être utilisé dans l'hypercalcémie néoplasique (46). Il peut être administré à la dose de 4 à 6 mg par kg en IVL de 2 à 5 heures pendant 3 à 5 jours ou en injection unique de 1500 mg perfusée sur 2 à 9 heures. La réponse au traitement survient durant les 2 premiers jours pour une normalisation de la calcémie chez 80 à 90% des malades en 7 jours en moyenne. Le clodronate, comme le

pamidronate, a la capacité de réduire la progression des métastases et de prévenir l'hypercalcémie néoplasique (47).

-Le pamidronate a une action antirésorption osseuse plus puissante, un délai d'action plus court et une durée d'action plus prolongée que le clodronate (48). Trois protocoles d'administration ont été utilisés :

- perfusion lente de 15 à 45 mg par jour pendant 6 jours,
- perfusion lente et unique de 90 mg,
- prise orale de 1200 mg par jour pendant 5 jours.

La dose unique semble la plus performante car elle normalise 70 à 100% des hypercalcémies. Le pamidronate semble plus actif dans le cadre des tumeurs avec un volume tumoral ou métastatique important. Les effets secondaires sont limités à une fièvre jamais supérieure à 39°C, une leucopénie transitoire et une hypophosphorémie modérée.

-Le zolédronate aurait un effet sur la résorption osseuse in vitro 850 fois plus puissant que le pamidronate (49). Il s'agit de la troisième génération des biphosphonates. Le délai d'action est de 4 jours et environ 90% des malades ont une calcémie normalisée au 10^{ème} jour (50). Les effets secondaires sont comparables à ceux des générations précédentes, la fièvre étant le plus fréquent d'entre eux. Il semble que ce dernier produit tende actuellement à remplacer les biphosphonates plus anciens dans le traitement des hypercalcémies sévères, en particulier d'origine néoplasique.

D'autres biphosphonates ont été commercialisés ces dernières années, comme le tiludronate, l'alendronate, le risedronate ou l'ibandronate, mais n'ont pas l'efficacité nécessaire au contrôle d'une hypercalcémie sévère. Certains d'entre eux sont réservés au traitement de l'ostéoporose ou de la maladie de Paget, les autres sont en cours d'évaluation.

4.3.2. La calcitonine

La calcitonine est une hormone naturelle, sécrétée par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde. Elle inhibe la résorption osseuse et augmente l'excrétion rénale de calcium. La calcitonine utilisée provient du saumon, la dose recommandée est de 2 à 8 UI par kg toutes les 6 à 12 heures en intraveineux, en sous-cutanée ou en intramusculaire (2). C'est la drogue qui agit le plus vite contre l'hypercalcémie. La baisse de la calcémie s'observe dès les premières heures de traitement grâce à la majoration de l'excrétion urinaire. Les deux problèmes majeurs de cet agent sont l'existence d'un phénomène d'échappement après les 12 premières heures, malgré la poursuite du traitement et sa faible efficacité. Elle n'abaisse

la calcémie que d'environ 0,5 mmol/L en moyenne. La tolérance est bonne, néanmoins des nausées, des crampes abdominales, des bouffées vasomotrices ainsi que des réactions anaphylactiques ont été décrites pour la calcitonine saumonée. La calcitonine humaine est moins puissante que celle du saumon.

La calcitonine a sa place dans les hypercalcémies menaçant le pronostic vital car son action est très rapide. L'intérêt principal de cette substance est son association possible avec les biphosphonates, plus longs à agir, mais dont l'action est plus puissante et persistante dans le temps.

4.3.3. La plicamycine

La plicamycine est à l'origine un antibiotique qui possède une propriété hypocalcémiant. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse d'ARN dans l'ostéoclaste et interfère avec la différenciation des précurseurs des ostéoclastes en ostéoclastes matures. Le problème majeur de cette drogue est l'existence de nombreux effets secondaires graves. On note des hépatites aiguës médicamenteuses chez 20% des patients, une néphrotoxicité, une thrombocytémie et un risque de cellulite en cas d'extravasation. Devant ces toxicités, il n'est plus recommandé d'utiliser cette molécule.

4.3.4. Autres traitements

-Les glucocorticoïdes sont en général inactifs contre l'hypercalcémie. Cependant, leur propriété d'inhiber la croissance du tissu lymphoïde néoplasique dans les lymphomes ou dans les myélomes justifie leur utilisation. De plus, leur capacité à agir contre l'effet hypercalcémiant de la vitamine D en fait un traitement adapté dans les intoxications à la vitamine D et dans les granulomatoses (11). La dose recommandée est de 200 à 300 mg d'hydrocortisone intraveineux pendant 3 à 5 jours.

-Le phosphore peut diminuer rapidement la calcémie lorsque celui-ci est prescrit en intraveineux. Mais ce traitement est à récuser car il entraîne la précipitation de complexes phosphocalciques qui se déposent dans les vaisseaux sanguins, dans le rein ou les poumons pouvant engendrer des défaillances organiques majeures mettant en jeu le pronostic vital.

-La dialyse péritonéale ou l'hémodialyse sont utilisables notamment chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou lors des hypercalcémies mettant en jeu le pronostic vital ou réfractaires (2). Ces techniques sont très efficaces si on utilise des bains de dialyse pauvre en calcium. L'hémodialyse est la plus efficace des deux méthodes puisqu'on peut épurer jusqu'à 6 grammes de calcium par jour contre 0,5 à 2 grammes par jour pour la dialyse péritonéale.

-Les calcimimétiques sont évalués depuis une dizaine d'années en tant que traitement des hypercalcémies. Ces molécules agissent comme des agonistes du calcium sur le récepteur membranaire au calcium (CaSR). Elles freinent la sécrétion de la PTH. Ce traitement (cinacalcet : Mimpara®) est actuellement utilisé pour les hypercalcémies des rares carcinomes parathyroïdiens et des hyperparathyroïdies primaires non accessibles à un traitement chirurgical, et dans les hyperparathyroïdies secondaires de l'insuffisance rénale (51). Mais il doit encore être évalué sur de grandes séries d'hyperparathyroïdies primaires avec adénomes parathyroïdiens avant de constituer une alternative à la chirurgie, chez le sujet âgé asymptomatique.

4.4. Traitement étiologique

C'est la partie la plus importante du traitement. Cette correction va permettre d'éviter de façon définitive la récurrence de l'hypercalcémie. Le contrôle médicamenteux sert à fournir du temps pour planifier le traitement de la maladie sous-jacente.

Les différents traitements étiologiques ont déjà été développés précédemment.

Dans les cas où le traitement de la maladie responsable ne peut pas être envisagé à moyen ou long terme, la mise en route d'un traitement médical sera instauré à visée uniquement palliative.

5. Démarche diagnostique

L'interrogatoire doit être réalisé pour rechercher l'ancienneté de l'hypercalcémie, l'utilisation de traitements potentiellement hypercalcémifiants et l'existence d'une maladie sous-jacente déjà connue. Il est complété par un examen clinique et un ECG. Le diagnostic étiologique repose sur une démarche raisonnée au cours de laquelle la mesure de certains paramètres biologiques, dont la parathormone est essentielle.

La figure 3 résume la démarche diagnostique à suivre devant une hypercalcémie.

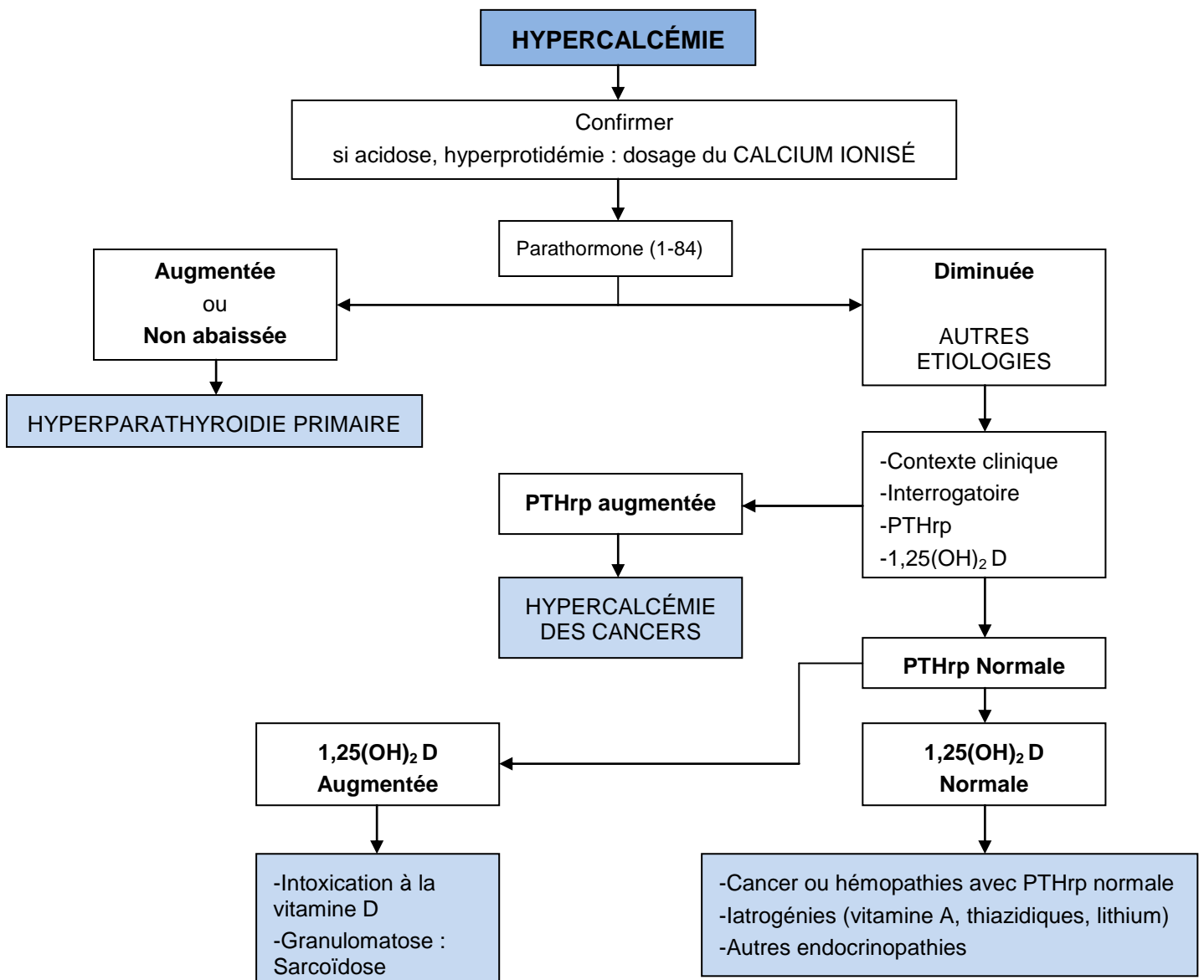


Figure 3 : Orientation diagnostique selon la biologie.
(Source : Société française d'endocrinologie)

6. Objectifs de l'étude

Le mode de découverte des hypercalcémies a changé au cours des dernières années. Devant la multiplication des examens biologiques de routine, la plupart des hypercalcémies sont découvertes de manière fortuite. De plus, les signes cliniques de l'hypercalcémie sont aspécifiques. Leur présence est corrélée à la sévérité de l'hypercalcémie mais aussi à sa vitesse d'installation.

L'objectif de ce travail était de préciser les différentes étapes de la prise en charge de l'hypercalcémie sur une période de 10 ans au CHU de Limoges. Nous avons donc étudié les modalités de découverte, les présentations cliniques et biologiques, les diagnostics étiologiques, les différents traitements mis en place et l'évolution des hypercalcémies dans un service de post-urgence (service de polyclinique médicale) mais aussi dans un service de médecine interne.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Type d'étude et population étudiée

Ce travail est une étude rétrospective monocentrique menée au CHU de Limoges dans les services de la polyclinique médicale et de médecine interne A.

Les dossiers des patients atteints d'hypercalcémie ont été obtenus à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du CHU de Limoges entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2012. Les codages étaient les suivants :

- entre 2002 et 2009 :

- E 83.50 Anomalies du métabolisme du calcium.

-après 2009 :

- E 83.50 hypercalcémie supérieure à 3 mmol/L,
- E 83.58 Anomalies du métabolisme du calcium, autres et sans précision.

2. Lieu de l'étude

Cette étude a été réalisée dans le service de la polyclinique médicale, service de post-urgences dépendant du service de Médecine Interne A. Il comporte 18 lits d'hospitalisation. Les patients proviennent exclusivement des urgences médicales. Ils posent des problèmes d'ordre diagnostique, sont polyopathologiques mais ils peuvent également être en attente d'une place d'hospitalisation dans le service médical adapté. Les mineurs, les patients relevant d'une pathologie chirurgicale exclusive et les patients atteints de pathologie psychiatrique exclusive ne sont donc pas pris en charge dans ce service hospitalier.

Cette étude a également porté sur les patients présentant une hypercalcémie dans le service de Médecine Interne A qui prend en charge des patients atteints de maladies systémiques, mais également des patients relevant de pathologies endocriniennes.

3. Recueil des données

Les recueils de données ont alors eu lieu par compulsions des dossiers papiers. Les observations médicales, les prescriptions, les courriers médicaux de transfert ou de sortie ont été analysés. Une grille de recueil a été utilisée (Annexe 1). Dans un deuxième temps, les données biologiques manquantes ont été complétées avec le logiciel Cyberlab©.

La fiche de recueil de données (annexe 1) utilisée pour l'étude a permis de caractériser les patients selon les critères suivants :

- **État civil du patient :**

- Nom,
- Prénom,
- Sexe,
- Date de naissance.

- **Hospitalisation :**

- Âge au moment de l'hospitalisation,
- Durée de l'hospitalisation, (dans la mesure du possible, il a été différencié la durée d'hospitalisation dans le service de la polyclinique et la durée d'hospitalisation totale).

- **Mode de découverte de l'hypercalcémie :**

Il était recherché si l'hypercalcémie avait été retrouvée de manière fortuite ou si le patient avait une hypercalcémie symptomatique. L'hypercalcémie pouvait également être retrouvée sur une biologie réalisée dans le cadre d'un suivi médical (patients avec une néoplasie en cours ou patients étant traités avec un traitement hypercalcémiant par exemple).

Le lieu de la première analyse biologique a été renseigné : biologie de ville, biologie réalisée en consultation spécialisée (oncologie et hématologie pour la plupart), biologie réalisée aux urgences, ou biologie réalisée dans un service d'hospitalisation.

- **Traitements en cours :**

Après analyse des différents dossiers et de la littérature, les traitements suivants ont été recherchés :

- Calcium,
- Un-alpha ®,
- Vitamine D,
- Lithium,
- Diurétiques thiazidiques,
- Traitements à base de vitamine A,
- Laxatifs,
- Biphosphonates.

- **Antécédents :**

- Colique néphrétique,
- Chondrocalcinose,
- Insuffisance rénale chronique,
- Dialyse,
- Cancer solides (anciens considérés en rémission ou en cours d'évolution),
- Hémopathies (anciens considérés en rémission ou en cours d'évolution),
- Hypoparathyroïdie traitée,
- HTA,
- Immobilisation.

- **Données cliniques :**

Les signes cliniques en rapport avec une hypercalcémie ont été recherchés :

- Signes généraux (asthénie et faiblesse musculaire),
- Signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation),
- Troubles neuropsychologiques (confusion, ralentissement psychomoteur, troubles de la conscience à type de somnolence),
- Signes rénaux (déshydratation, syndrome polyuro-polydipsique),
- Signes cardiaques (poussée hypertensive).

- **Données biologiques :**

Les différentes données biologiques ont été analysées :

- Calcémie totale,
- Calcémie ionisée,
- Phosphorémie,
- Albuminémie,
- Protidémie,
- Électrophorèse des protéines sériques à la recherche en particulier d'un pic monoclonal,
- Calcémie corrigée calculée à partir de la formule :
$$\text{Ca (mmol/L)} = \text{Ca (mmol/L)} + 0,02 \times [40 - \text{albuminémie (g/L)}]$$
- PTH,
- PTHrp,

- Calciurie des 24 heures,
- Vitamine D,
- Créatininémie et fonction rénale selon la formule MDRD au moment de l'hypercalcémie et après normalisation de celle ci.

Les valeurs biologiques considérées normales sont regroupées dans le tableau 7.

Biologie	Valeurs normales retenues
Calcémie	2,10-2,6 mmol/L
Calcium ionisé	1,15-1,33 mmol/L
Phosphore	0,87-1,45 mmol/L
Albuminémie	36,6-44,8 g/L
Protidémie	66-87 g/L
PTH	10-55 pg/L
PTHrp	< 1,3 pg/L
Vitamine D	-Carence 0-5 ng/mL -Insuffisance 5-20 ng/mL -Hypovitaminose 20-40 ng/mL -Suffisance >40 ng/mL -Toxicité >100 ng/mL,
Calciurie des 24 heures	3-5 mmol/24h
Créatinine	44-80 µmol/L
Fonction rénale (DFG estimé selon la formule MDRD)	-Normale 90-120 mL /min -insuffisance rénale légère 60-90 mL/min -insuffisance rénale modérée 30-60 mL/min -insuffisance rénale sévère <30mL/min

Tableau 7 : Valeurs biologiques normales retenues.

- **ECG :**

Les électrocardiogrammes ont été recherchés et analysés.

- **Diagnostic étiologique :**

Sept groupes étiologiques ont été précisés :

- Iatrogénie,
- Hyperparathyroïdie primaire,
- Hémopathies,
- Cancers solides,
- Sarcoïdose,
- Hypercalcémie hypocalciurie familiale,
- Fausses hypercalcémies.

- **Traitement réalisé :**

- Hydratation,
- Diurétiques de l'anse,
- Arrêt de traitements hypercalcémians,
- Calcitonine,
- Vitamine D,
- Biphosphonates (pamidronate de sodium ou acide zolédronique),
- Dialyse,
- Antihypertenseurs à la seringue électrique,
- Mimpara®,
- Corticothérapie,
- Chirurgie à type de parathyroïdectomie dans le cadre des hyperparathyroïdies primaires.

- **Évolution :**

- Hypocalcémie post biphosphonates,
- Colique néphrétique,
- Décès,
- Récidive de l'hypercalcémie.

4. Analyses statistiques

Les statistiques descriptives ont porté sur l'ensemble des paramètres étudiés et ont été exprimées en pourcentage pour les paramètres qualitatifs et en moyenne et en écart type pour les données quantitatives.

L'étude analytique a été réalisée par le test T de Student pour les variables quantitatives et par le test de Chi 2 ou de Fisher pour les variables qualitatives.

La différence lors de l'étude analytique était considérée comme significative lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

RÉSULTATS

1. Résultats descriptifs

1.1. Données démographiques

Une calcémie supérieure à 2,6 mmol/L a été retrouvée chez 57 patients entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2012. Parmi les 57 patients, 36 étaient des femmes soit 63% et 21 des hommes soit 37%.

L'âge moyen était de 69,9 +/- 10,4 ans avec des extrêmes compris entre 47 et 89 ans.

La figure 4 représente la répartition homme/femme en fonction de l'âge.

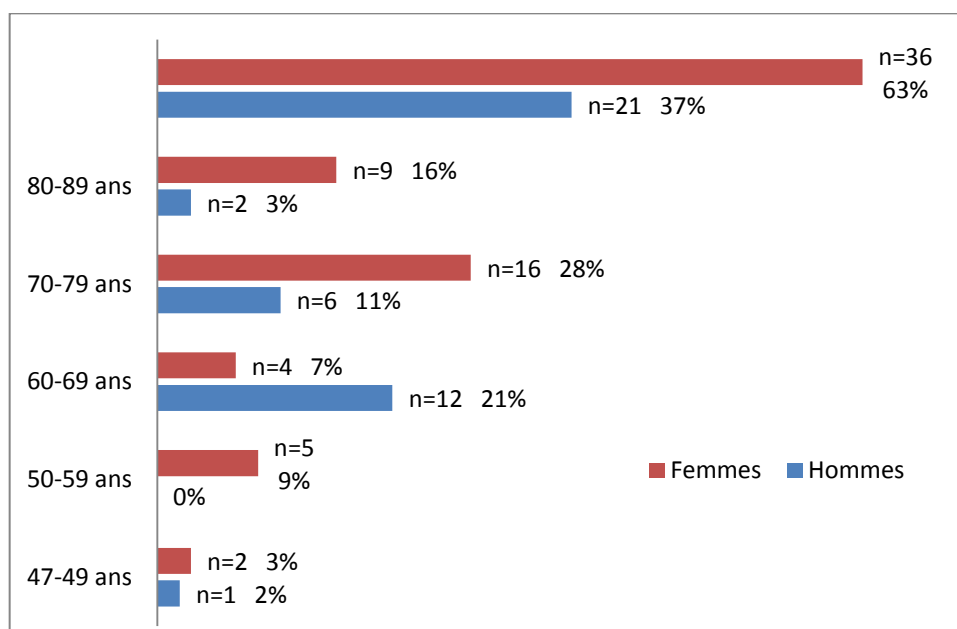


Figure 4 : Répartition Homme/Femme en fonction de l'âge.

Un âge supérieur à 60 ans était retrouvé chez 86% des patients (n=49).

Concernant les antécédents, six patients (11%) avaient des signes d'hypercalcémie chronique. Cinq patients avaient déjà présenté une colique néphrétique et un patient était porteur d'une chondrocalcinose.

Cinq patients (9%) présentaient une insuffisance rénale chronique, et deux d'entre eux (40%) étaient dialysés.

Vingt et un patients (37%) avaient un antécédent de cancer solide ou d'hémopathie.

Les cancers solides (n=13) étaient représentés par :

- 7 cancers gynécologiques (5 cancers du sein, 1 cancer de l'ovaire et 1 cancer de la vulve),
- 3 cancers urologiques (2 cancers du rein et 1 carcinome urothélial),
- 2 cancers colo-rectaux (1 cancer du sigmoïde et 1 cancer ano-rectal),
- 1 cancer de la thyroïde,
- 1 cancer neuroendocrine du pancréas.

A noter que le patient atteint du cancer du sigmoïde avait un antécédent de cancer de la thyroïde.

Durant l'évolution de la pathologie cancéreuse, ancienne ou évolutive, 69% des patients (n=9) étaient porteurs de métastases, dont 23% (n=3) étaient osseuses.

Huit patients (14%) étaient porteurs d'une hémopathie, il s'agissait de :

- 3 lymphomes,
- 3 myélomes,
- 1 MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance),
- 1 leucémie lymphoïde chronique.

La moitié de ces pathologies était évolutive (n=4).

Le tableau 8 représente la répartition des cancers solides et des hémopathies.

	Cancers solides (n=13)		Hémopathies (n=8)	
	n	%	n	%
Évolutifs	8	62	4	50
Anciens	5	38	4	50

Tableau 8 : Répartition des néoplasies.

La figure 5 illustre la répartition des différents cancers solides.

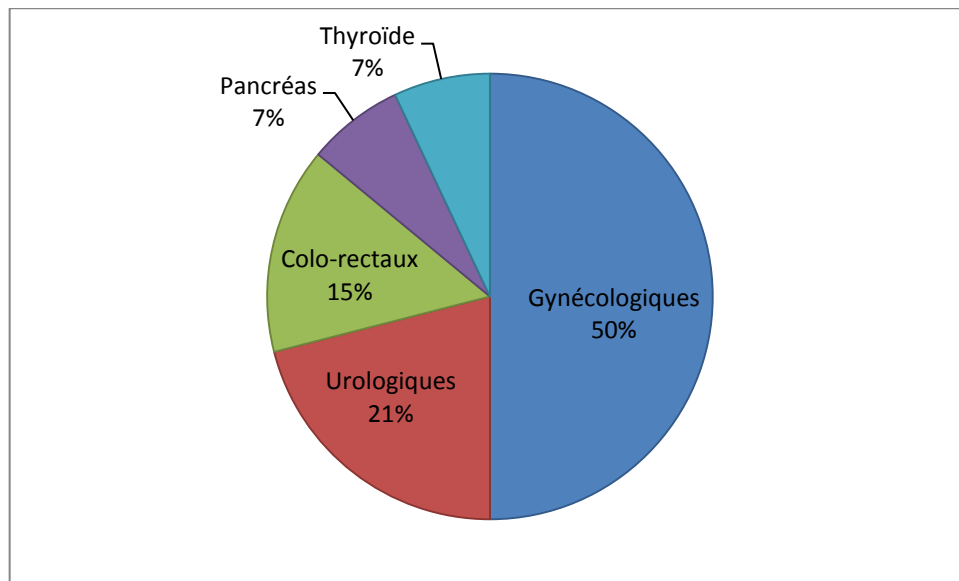


Figure 5 : Répartition des cancers solides.

On trouvait une notion d'immobilisation chez deux patients (3%). Un patient était en cours de rééducation d'un accident vasculaire cérébral ischémique et un autre patient était porteur d'une immobilisation plâtrée au moment du diagnostic de l'hypercalcémie.

Une hypertension artérielle traitée était retrouvée chez 44% des patients (n=25).

Aucun patient n'avait d'antécédents familiaux d'hypercalcémie hypocalciurie familiale.

Sur le plan thérapeutique, 30% des patients (n=17) bénéficiaient d'un traitement hypercalcémiant :

- Sels de calcium : 12% (n=7),
- Vitamine D : 9%(n=5),
- Un-alpha ® : 10% (n=6),
- Diurétiques thiazidiques : 14% (n=8).

A noter que certains patients recevaient plusieurs traitements hypercalcémiants.

Aucune prise récente de lithium, de tamoxifène ou de médicaments à base de vitamine A n'était retrouvée.

Un traitement de la constipation (laxatifs oraux ou lavements) était retrouvé chez 18% des patients (n=10).

A noter qu'un patient avait déjà bénéficié d'une cure de biphosphonates.

1.2. Données sur la découverte de l'hypercalcémie

Concernant le mode de découverte de l'hypercalcémie, elle était de découverte fortuite chez 68% des patients (n=39), bien que rétrospectivement certains de ces patients présentaient des signes cliniques d'hypercalcémie, et symptomatique pour 25% des patients (n=14). Enfin, chez 7% des patients (n=4), elle était retrouvée dans le cadre d'un suivi biologique régulier réalisé dans le cadre d'un suivi de cancer métastatique, de myélome ou pour la surveillance d'un traitement hypercalcémiant.

La figure 6 représente les différents modes de découverte de l'hypercalcémie.

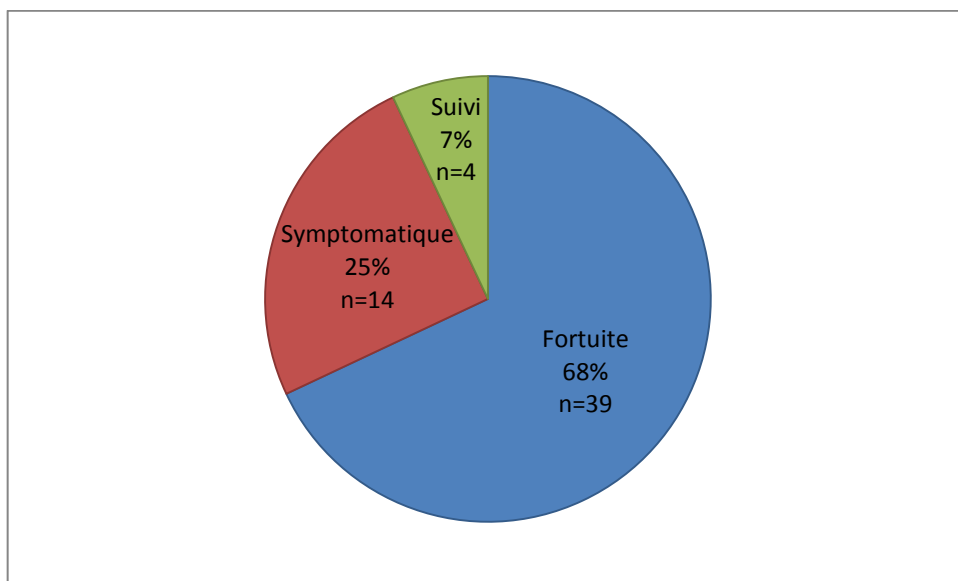


Figure 6 : Mode de découverte de l'hypercalcémie.

Le premier prélèvement retrouvant l'hypercalcémie (figure 7) était réalisé :

- Aux urgences pour 37% des patients (n=21),
- En ville pour 30% des patients (n=17),
- Dans le service d'hospitalisation pour 14% des patients (n=8),
- Lors d'une consultation spécialisée pour 10% des patients (n=6),
- Non renseigné dans 9% des cas (n=5).

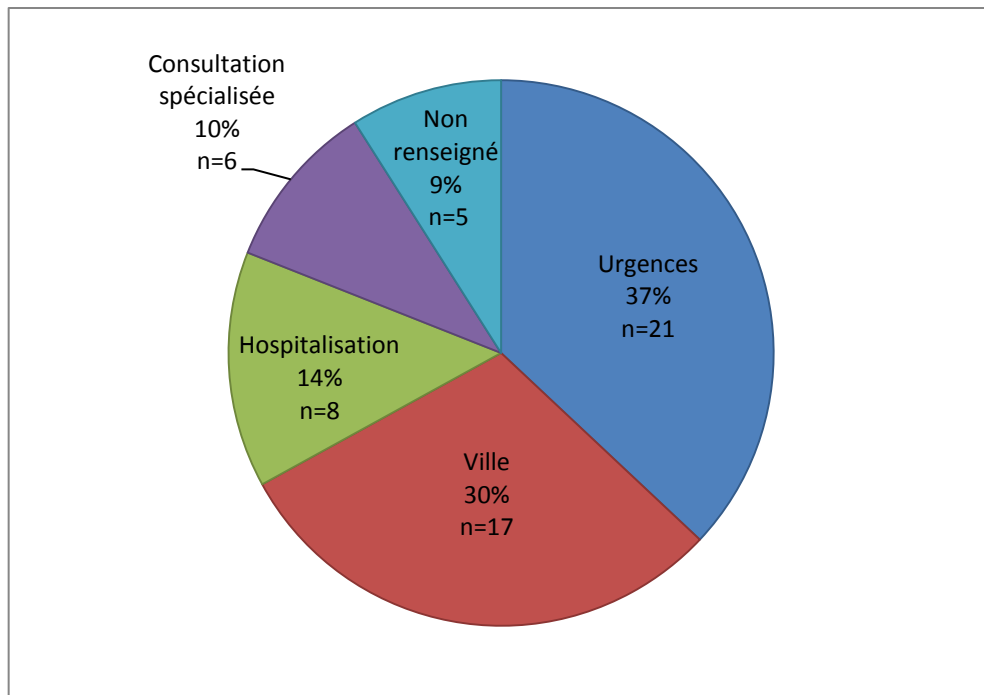


Figure 7 : Origine du premier prélèvement retrouvant une hypercalcémie.

1.3. Données cliniques sur l'hypercalcémie

Pour 10 patients (18%), il n'existait aucun signe clinique d'hypercalcémie.

Plus de deux tiers des patients (n=39, 68%) présentaient une asthénie. Les signes généraux étaient également marqués par une faiblesse musculaire retrouvée chez 3 patients (5%).

Les signes digestifs étaient présents chez plus de la moitié des patients (n=32, 56%).

On note :

- Une anorexie chez 20 patients, soit 35%,
- Des nausées chez 9 patients, soit 16%,
- Des vomissements chez 7 patients, soit 12%,
- Des douleurs abdominales chez 3 patients, soit 5%,
- Une constipation chez 18 patients, soit 32%.

Les signes neuropsychiques étaient retrouvés chez environ un quart des patients (n=13, 23%) avec :

- Une confusion chez 9 patients, soit 16%,
- Un ralentissement psychomoteur chez 4 patients, soit 7%,
- Une somnolence chez 3 patients, soit 5%.

Les signes rénaux étaient présents chez 8 patients (16%) avec :

- Une déshydratation chez 6 patients, soit 11%,
- Un syndrome polyuro-polydipsique chez 6 patients, soit 11%.

Au niveau cardiaque, 8 patients (14%) ont présenté une poussée hypertensive difficile à équilibrer lors de la découverte de l'hypercalcémie.

L'électrocardiogramme (ECG) était normal pour plus de deux tiers des patients (n=40, 70%). Quand il était anormal (n=5, 9%), on trouvait un sous-décalage du segment ST, la présence d'extrasystoles ventriculaires, un raccourcissement du segment QT ou une tachycardie. Il n'avait pas été réalisé chez 12 patients (21%).

1.4. Données biologiques

La calcémie moyenne était de 3,10 +/- 0,50 mmol/L. Les calcémies totales étaient comprises entre 2,38 et 4,75 mmol/L.

La calcémie corrigée a été calculée grâce à la formule suivante :

$$\text{Ca (mmol/L)} = \text{Ca (mmol/L)} + 0,02 \times [40 - \text{albuminémie (g/L)}].$$

Elle était comprise entre 2,36 et 5,33 mmol/L avec une moyenne à 3,24 +/- 0,64 mmol/L.

Le tableau 9 illustre les différents stades d'hypercalcémie en fonction de la calcémie corrigée.

	n	%
Fausse hypercalcémie (calcémie < 2,6 mmol/L)	6	10
Hypercalcémie légère (2,6 < calcémie < 3 mmol/L)	18	32
Hypercalcémie modérée (3 < calcémie < 3,5 mmol/L)	17	30
Hypercalcémie sévère (calcémie > 3,5 mmol/L)	12	21
Non renseigné (albumine non réalisée)	4	7

Tableau 9 : stades de l'hypercalcémie en fonction de la calcémie corrigée.

Environ deux tiers des patients (n=35, 62%) avaient une hypercalcémie modérée (calcémie comprise entre 2,6 mmol/l et 3,5 mmol/L). Douze patients (21%) avaient une hypercalcémie sévère.

La figure 8 représente les différents stades de l'hypercalcémie en fonction de la calcémie corrigée.

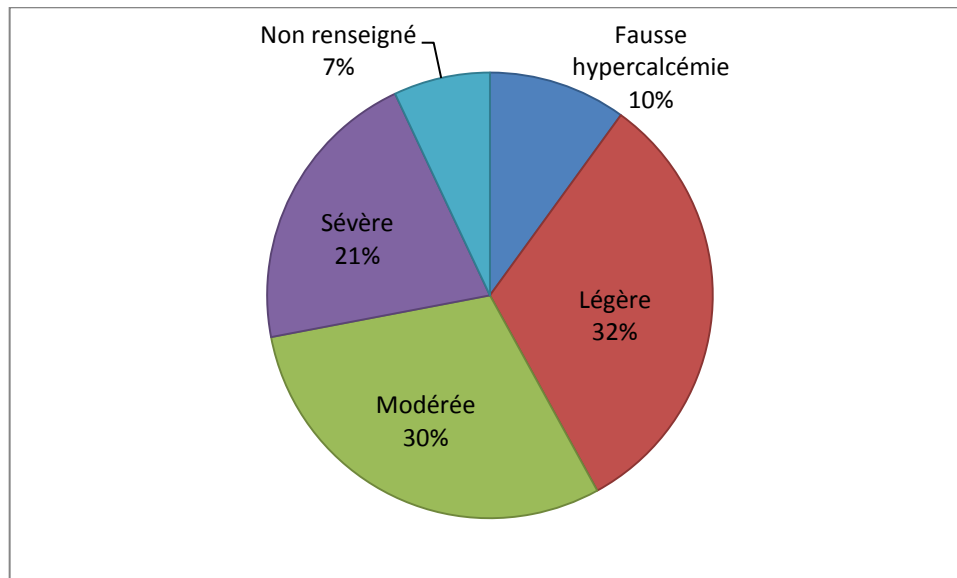


Figure 8 : stades de l'hypercalcémie en fonction de la calcémie corrigée.

Le dosage du calcium ionisé n'a pas été réalisé pour 18 patients (32%). La moyenne était de 1,74 +/- 0,53 mmol/L [1,22-3,55] (valeurs normales : 1,15 - 1,33 mmol/L). Dans certains cas, la calcémie ionisée a été réalisée plusieurs jours après le début de la prise en charge de l'hypercalcémie. Ces valeurs s'étant parfois normalisées, elles n'ont pas été prises en compte dans l'étude.

Le phosphorémie était dosée chez 93% des patients (n=53). Elle était comprise entre 0,3 et 1,65 mmol/L. La moyenne était de 0,97 +/- 0,30 mmol/L (valeurs normales : 0,87 - 1,45 mmol/L). Ainsi, 44% des prélèvements (n=25) étaient normaux. La phosphorémie était diminuée dans 40% des cas (n=23) et augmentée dans 9% des cas (n=5).

L'albumine était disponible dans 53 dossiers (93%). Une hypoalbuminémie était retrouvée chez un peu plus de la moitié des patients (n=33, 58%) et elle était normale dans 21% des cas (n=12). Elle était augmentée pour 14% des patients (n=8). L'albuminémie était comprise entre 16,4 et 56,6 g/L avec une moyenne à 34,74 +/- 9,62 g/L (valeurs normales : 36,6 - 44,8 g/L).

La protidémie était dosée dans 88% des cas (n=50). Elle était comprise entre 47 g/L et 99 g/L avec une moyenne à 68,26 +/- 9,72 g/L (valeurs normales : 66 - 87 g/L). La protidémie était normale dans la moitié des cas (49% n=28), diminuée dans 37% des cas (n=21) et augmentée pour 1 patient (2%).

L'électrophorèse des protides sériques était réalisée chez 79% des patients (n=45). Elle était normale pour 40 patients. Une anomalie à type de pic monoclonal était retrouvée chez 9% des patients (n=5). Pour 3 de ces patients le pic monoclonal était connu, et pour 2 d'entre eux, le pic était réapparu dans le cadre d'une rechute d'un myélome ancien.

La fonction rénale, au moment de la découverte de l'hypercalcémie, était retrouvée dans 98% des dossiers (n=56). Les créatininémies étaient comprises entre 46 et 555 $\mu\text{mol/L}$ avec une moyenne de 128,36 +/- 99,11 $\mu\text{mol/L}$.

La clairance de la créatinine était évaluée grâce à la formule MDRD. La moyenne du DFG était de 63,18 +/- 33,95 mL/min/1,73 m².

Environ deux tiers des patients présentaient une insuffisance rénale (n=36, 64%) définie par un DFG inférieur à 90 mL/min/1,73 m² (Figure 9).

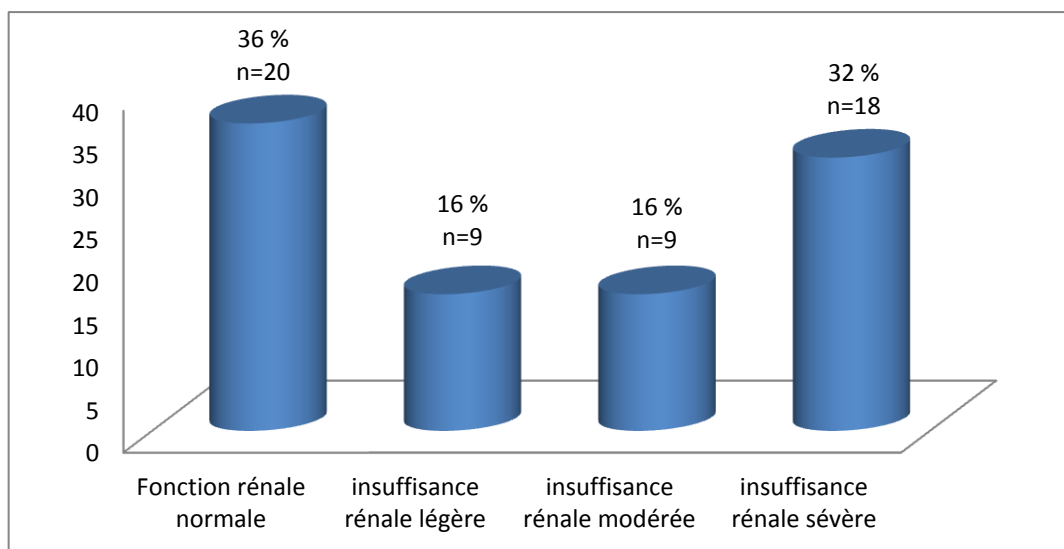


Figure 9 : Répartition de la fonction rénale selon le DFG estimé à partir de la formule de MDRD.

La calciurie des 24 heures était absente ou ininterprétable en raison de diurétiques dans 47% des cas (n=27). La moyenne était de 4,69 +/- 3,33 mmol/24 heures.

Les valeurs normales retenues pour la PTH étaient comprises entre 10 et 55 pg/mL. Pour deux patients, les valeurs normales du laboratoire avaient changées et étaient comprises entre 6,5 et 36,8 pg/mL. La PTH était dosée chez 74% des patients (n=42). Elle était normale chez 26% des patients (n=15). Chez 28% des patients elle était diminuée (n=16) et chez 19% des patients (n=11) elle était augmentée. Les valeurs variaient entre 0,08 et 204 pg/mL avec une moyenne à 47,05 +/- 77,95 pg/mL.

La PTHrp était dosée dans 19% des cas (n=11). Des valeurs normales, inférieures à 1,3 pmol/L, étaient retrouvées chez 7 patients. Pour 4 patients, on retrouvait une PTHrp augmentée.

La vitamine D (25 OH D3) était retrouvée dans 58% des dossiers (n=33). Une insuffisance en vitamine D était présente chez 21 patients, une hypovitaminose chez 7 patients et une suffisance chez 5 patients. La moyenne était de 22,39 +/- 18,62 ng/mL. Aucun cas d'hypervitaminose D n'était retrouvé.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) était dosée chez 23% des patients (n=13). Deux patients avaient un taux d'ECA élevé (valeurs normales : 8-52 UI/L).

1.5. Données sur les étiologies des hypercalcémies

Les différents groupes étiologiques sont regroupés dans le tableau 10.

	n	%
Cancers solides	16	28
Iatrogénie	14	24
Hyperparathyroïdie primaire	11	19
Hémopathies	9	16
Hypercalcémie hypocalciurie familiale	3	5
Fausse hypercalcémie	3	5
Sarcoïdose	2	3

Tableau 10 : étiologies des hypercalcémies.

A noter que pour un patient deux étiologies était retenues, il existait une iatrogénie associée à une hémopathie.

Concernant les cancers solides (n=16), on retrouvait :

- 4 patients avec une néoplasie mammaire,
- 3 patients dont le cancer primitif n'était pas retrouvé,
- 2 patients avec un néoplasie pulmonaire,
- 2 patients avec un néoplasie rénal,
- 1 patient avec un mésothéliome,
- 1 patient avec un cancer du sigmoïde,
- 1 patient avec une néoplasie ovarienne,
- 1 patient avec une néoplasie vésicale,
- 1 patient avec un carcinome urothélial.

Pour 3/16 patients (19%), la prise en charge de l'hypercalcémie a permis le diagnostic d'un cancer multimétastatique non connu.

Aucun des 5 patients qui présentaient un cancer ancien n'a présenté de récurrence du cancer considéré en rémission. Néanmoins, 2 de ces patients ont présenté un nouveau cancer.

Concernant les hémopathies, on retrouvait :

- 5 patients porteurs d'un myélome,
- 3 patients avec un lymphome,
- 1 patient avec une localisation osseuse d'un Richter.

L'hypercalcémie a permis de révéler l'hémopathie chez 4/9 patients (44%).

Quatre patients avaient une hémopathie ancienne considérée en rémission ou en abstention thérapeutique. Ces 4 patients ont tous présenté une hypercalcémie en lien avec une récurrence ou une aggravation de leur pathologie hématologique.

Quatorze patients (24%) présentaient une hypercalcémie d'origine iatrogène. La moyenne d'âge de ces patients était de 74,2 ans. Pour 6 patients sur 14 (43%), il existait plusieurs traitements hypercalcémifiants associés (par exemple sels de calcium et diurétique thiazidique). On retrouvait :

- 7 patients bénéficiant d'un diurétique thiazidique,
- 6 patients de sels de calcium,
- 6 patients d'un traitement par un-alpha®,
- 3 patients avec de la vitamine D.

Concernant les onze patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire, 9 patients (82%) présentaient un adénome parathyroïdien, 1 patient (9%) une hyperplasie des parathyroïdes et 1 patient (9%) un adénocarcinome papillaire parathyroïdien.

Cinq hyperparathyroïdies primaires étaient retrouvées chez des femmes contre 6 chez des hommes. L'âge moyen était de 66,6 ans.

Deux patients avaient bénéficié d'une recherche de NEM qui n'a pas été contributive.

La figure 10 illustre les différentes étiologies des hyperparathyroïdies primaires.

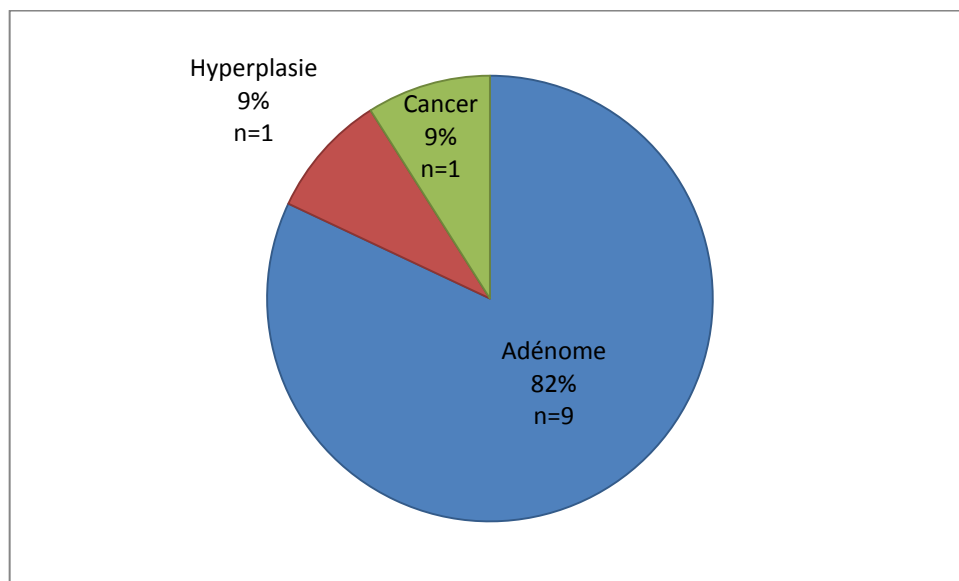


Figure 10 : répartition des hyperparathyroïdies primaires.

Une hypercalcémie hypocalciurie familiale était découverte chez trois patients (5%). Pour un patient l'enquête familiale a révélé que son fils était également touché.

Une sarcoïdose a été découverte pour deux patients (3%).

Pour quatre patients (7%), le diagnostic étiologique a été difficilement porté. Il s'agissait des deux patients porteurs d'une hypercalcémie hypocalciurie familiale, d'un patient avec un adénome parathyroïdien débutant avec une scintigraphie normale initialement, et d'un patient avec un probable syndrome paranéoplasique dont le primitif n'a pas été retrouvé. Pour 2 de ces patients, plusieurs hospitalisations ont été nécessaires dans la démarche diagnostique.

1.6. Données sur le traitement symptomatique des hypercalcémies

Parmi les 57 patients de l'étude, seul 1 patient n'avait bénéficié d'aucun traitement symptomatique. Il était porteur d'une hypercalcémie hypocalciurie familiale et la calcémie corrigée était peu élevée (2,7 mmol/L).

Les différents traitements symptomatiques mis en place sont détaillés dans le tableau 11.

	n	%
Hyperhydratation orale ou IV	49	86
Furosémide	3	5
Calcitonine	2	3
Vitamine D	2	3
Biphosphonates	31	54
Aredia®	21	37
Zometa®	10	17
Non renseigné	1	2
Dialyse	2	3
Arrêt des ttt hypercalcémiants	11	19
Loxen® IVSE	1	2
Mimpara®	1	2
Corticothérapie	7	12

Tableau 11 : répartition des différents traitements symptomatiques.

La majorité des patients (n=49, 86%) avait bénéficié d'une hyperhydratation, qu'elle soit intraveineuse ou orale. Une diurèse forcée, avec mise en place de furosémide, était réalisée chez 6% de ces patients (n=3/49).

Concernant les biphosphonates, ils ont été utilisés pour plus de la moitié des patients (n=31, 54%). Pour plus de deux tiers de ces patients (n=21, 68%), l'Aredia® était choisi, contre un tiers (n=10, 32%) pour le Zometa®. Un patient avait bénéficié d'Aredia® puis de Zometa®, et pour un patient nous n'avons pas retrouvé le biphosphonate utilisé.

Quatre patients (13%) ayant bénéficié d'un traitement par biphosphonates ont présenté une hypocalcémie.

Les biphosphonates ont surtout été utilisés chez les patients avec un cancer ou une hémopathie. En effet, 81% (n=13) des patients avec un cancer solide et 77% (n=9) des patients avec une hémopathie ont été traités par biphosphonates.

1.7. Traitement étiologique et évolution

Les hyperparathyroïdies primaires étaient retrouvées chez 11 patients (19%). Six d'entre eux ont bénéficié d'une chirurgie. Chez 4 patients on retrouvait un adénome parathyroïdien, 1 patient une hyperplasie parathyroïdienne et chez 1 patient un adénocarcinome papillaire parathyroïdien.

Cinq patients n'avaient pas été opérés : 1 patient n'avait pas les critères pour une chirurgie devant un adénome parathyroïdien débutant, 1 patient avait refusé la chirurgie et 3 patients ont été perdus de vue. Deux des patients perdus de vue ont présenté des coliques néphrétiques à répétition et ont été recontactés dans les suites de ce travail.

La patiente avec un adénocarcinome papillaire parathyroïdien avait bénéficié d'un traitement par iode radioactif dans les suites de la chirurgie.

Le tableau 12 résume l'évolution des patients porteurs d'hyperparathyroïdies primaires.

Hyperparathyroïdies primaires n=11		
	n	%
Chirurgie	6	55
<u>Indications de la chirurgie</u>		
-Adénome parathyroïdien	4	66
-Hyperplasie parathyroïdienne	1	17
-Adénocarcinome papillaire parathyroïdien	1	17
Patients perdus de vue	3	27
Critères pour la chirurgie absents	1	9
Refus de la chirurgie	1	9
Colique néphrétique	2	18

Tableau 12 : évolution des hyperparathyroïdies primaires.

Même s'ils ne pouvaient pas bénéficier de traitement étiologique, les 2 patients ayant une hypercalcémie hypocalciurie familiale n'ont pas présenté de récurrence d'hypercalcémie ayant nécessité une hospitalisation grâce à la mise en place des mesures hygiéno-diététiques et à la surveillance biologique régulière.

Parmi les hypercalcémies secondaires à un cancer solide ou une hémopathie, 6 patients sur 25 ont pu bénéficier d'une chimiothérapie.

Quinze patients sont décédés (26%). Le décès est survenu pendant leur hospitalisation ou dans les mois qui ont suivi leur hospitalisation pour hypercalcémie. Le délai moyen entre la prise en charge de l'hypercalcémie et le décès était de 7 mois et demi avec des extrêmes compris entre 5 jours et 5 ans.

Tous ces patients avaient une maladie néoplasique. Il s'agissait de 11 patients avec un cancer solide, 3 un myélome et 1 un lymphome. Les cancers solides responsables de ces décès étaient : 3 cancers du sein, 1 cancer de l'ovaire, 2 cancers du rein, 1 carcinome urothélial et 1 cancer vésical, 2 cancers dont le primitif n'a pas été retrouvé et 1 cancer du sigmoïde.

Pour les patients porteurs d'un cancer solide décédés dans les suites de l'hypercalcémie, un traitement étiologique (chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie) n'avait pas pu être mis en place.

Le tableau 13 illustre la répartition des décès.

Néoplasies (cancers solides ou hémopathies) n=25		
	n	%
Cancers solides	16	64
Dont décès	11	75
Hémopathies	9	36
Dont décès	4	33
Décès	15	60

Tableau 13 : répartition des décès.

Deux patients ont présenté une récurrence d'hypercalcémie avec des hospitalisations à répétition. Il s'agit d'un patient pour lequel un syndrome paranéoplasique sans primitif identifié a été retenu pour responsable de l'hypercalcémie et du patient porteur d'un adénome parathyroïdien débutant.

2. Résultats statistiques analytiques

Le mode de découverte

La calcémie corrigée moyenne était la suivante selon le mode de découverte de l'hypercalcémie :

- 3,6 +/- 0,8 mmol/L pour les hypercalcémies symptomatiques,
- 3 +/- 0,48 mmol/L pour les découvertes fortuites,
- 2,8 +/- 0,00 mmol/L pour les calcémies réalisées dans le cadre d'un suivi biologique.

La calcémie corrigée était significativement plus élevée lorsque l'hypercalcémie était symptomatique par rapport à une découverte fortuite (3,6 +/- 0,8 contre 3 +/- 0,48 avec $p=0,017$).

Les signes cliniques

Les patients symptomatiques présentaient certains symptômes qui étaient corrélés de façon significative à une hypercalcémie majeure. Il s'agissait de :

- L'anorexie avec une calcémie à 3,53 +/- 0,69 mmol/L contre 3,076 +/- 0,55 mmol/L chez les patients sans anorexie ($p=0,0105$),
- La constipation avec une calcémie à 3,48 +/- 0,72 mmol/L contre 3,11 +/- 0,56 mmol/L chez les patients sans constipation ($p=0,042$),
- La confusion avec une calcémie à 3,91 +/- 0,90 mmol/L contre 3,1 +/- 0,48 mmol/L chez les patients non confus ($p=0,0003$).

Les étiologies

Il n'existait pas de corrélation statistiquement significative entre les taux de calcémie et les étiologies dans notre étude.

Les patients dont l'hypercalcémie était d'origine iatrogène avaient tendance à être plus âgés (74,2 ans contre 68,5 ans avec $p=0,072$).

La biologie

La créatininémie était significativement plus élevée pour les patients avec une hypercalcémie iatrogène (192 $\mu\text{mol/L}$ vs 109 $\mu\text{mol/L}$ avec $p=0,0067$). Cette donnée était confirmée par l'analyse du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui était plus altéré chez les

patients avec une hypercalcémie iatrogène (43,6 $\mu\text{mol/L/min}$ vs 69 $\mu\text{mol/L/min}$ avec $p=0,016$).

Les patients avec une hyperparathyroïdie primaire avaient un DFG supérieur (85 $\mu\text{mol/L/min}$ contre 57,8 $\mu\text{mol/L/min}$ avec $p=0,0160$) à celui des autres patients.

Le traitement symptomatique

Les biphosphonates étaient plus souvent utilisés chez des patients présentant une calcémie plus élevée (3,4 +/- 0,6 mmol/L vs 3,025 +/- 0,6 mmol/L, $p=0,029$).

L'évolution de l'hypercalcémie

Dans notre étude, les décès étaient tous liés à une étiologie néoplasique, cancers solides ou hémopathies. Ce résultat était statistiquement significatif ($p<0,001$).

DISCUSSION

Nous avons voulu étudier les caractéristiques clinico-biologiques des patients présentant une hypercalcémie, symptomatique ou non, en aval du service des urgences. Cette étude a également permis d'analyser les particularités étiologiques, la prise en charge et l'évolution de ces patients.

Cette étude a montré que les hypercalcémies sont le plus souvent de découverte fortuite, dans plus de deux tiers des cas (68%). Dans les hypercalcémies symptomatiques, la calcémie corrigée est plus élevée que dans les hypercalcémies de découverte fortuites.

Certains signes cliniques (anorexie, constipation et confusion) sont corrélés avec des hypercalcémies plus sévères.

Nous avons montré que les étiologies néoplasiques, qui comprennent les cancers solides et les hémopathies, et les étiologies iatrogènes sont prépondérantes.

Deux tiers des patients présentaient une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale sévère était corrélée à une hypercalcémie d'origine iatrogène.

Les décès sont en rapport avec des étiologies néoplasiques de manière significative.

Les forces de l'étude

Cette étude permet de faire un état des lieux de la prise en charge des hypercalcémies dans un service de post-urgences et de médecine interne du CHU de Limoges. En effet, la présentation et la prise en charge des hypercalcémies se sont profondément modifiées ces dernières années. La découverte fortuite de cette anomalie biologique est une situation fréquente.

Les limites de l'étude

Il existe en premier lieu un biais de sélection au travers du recueil des patients grâce au codage PMSI. Ce codage n'a peut être pas été effectué pour tous les patients avec une hypercalcémie, notamment lorsqu'elle était peu symptomatique.

D'autre part, certains patients avec une hypercalcémie ont pu être hospitalisés dans d'autres services du CHU (médecine interne B, oncologie, ou hématologie). Cette étude ne permet donc pas d'estimer la réelle prévalence des patients avec une hypercalcémie pris en charge au CHU de Limoges.

Le recueil de données de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux n'a pas toujours pu être complet, certaines données manquantes n'ayant pas été retranscrites dans les dossiers médicaux.

Enfin, la puissance statistique de l'étude est faible en raison d'un échantillon de 57 patients.

Épidémiologie

Concernant l'âge moyen, notre étude rapportait un âge moyen de 69,9 ans. L'âge moyen varie d'une étude à l'autre. Nos résultats sont sensiblement concordants avec l'étude rétrospective réalisée dans le service de médecine interne de l'institut hospitalier franco-britannique sur 162 dossiers entre 2006 et 2010. Cette étude retrouvait un âge moyen de 76,3 ans (52). La proportion hommes-femmes se rapproche également de nos résultats puisqu'on retrouvait 62% d'hommes contre 38% de femmes dans cette étude. Notre étude rapportait 63% de femmes pour 37% d'hommes.

Nos résultats sont également comparables avec l'étude de Lindner et al. (53) qui rapportait un âge moyen de 64 ans.

Mode de découverte

L'hypercalcémie a été découverte de façon fortuite dans 68% des cas dans notre étude et elle était symptomatique dans 25% des cas. Ce résultat est comparable à l'étude de Lindner et al. réalisée dans un service d'urgences entre 2008 et 2011 dans laquelle l'hypercalcémie était symptomatique dans 26% des cas (53).

Il faut noter que dans 30% des cas, l'hypercalcémie est découverte sur un prélèvement réalisé en ville par le médecin généraliste. Ceci souligne le rôle primordial du médecin généraliste dans le dépistage précoce des hypercalcémies, d'autant que ce dosage est simple et peu coûteux.

La calcémie corrigée était significativement plus élevée lorsque l'hypercalcémie était symptomatique par rapport à une découverte fortuite ($p=0,017$), ce qui est comparable à la littérature. Dans l'étude de Lindner et al. (53), la calcémie était significativement supérieure chez les patients qui présentaient une hypercalcémie symptomatique (2,84 mmol/L contre 2,67 mmol/L) par rapport aux hypercalcémies asymptomatiques.

Signes cliniques

L'asthénie était présente dans 68% des cas dans notre étude ce qui est concordant avec les données de la littérature. En effet, dans l'étude de Garrigues et al, une asthénie était retrouvée dans plus de 50% des cas (52).

Les signes cliniques de l'hypercalcémie restent très peu spécifiques. Ils comprennent surtout les signes généraux, digestifs et neuropsychiques. Nous n'avons pas trouvé de données concernant une corrélation entre certains signes cliniques et le taux de calcémie.

Dans notre étude, l'anorexie, la constipation et la confusion étaient présentes de manière significative chez les patients ayant, en moyenne, les calcémies les plus élevées.

Nous n'avons pas trouvé de lien entre le taux d'hypercalcémie et les anomalies ECG dans notre travail. Cette absence de corrélation a déjà été rapportée dans d'autres études, même pour des calcémie élevées (52).

Biologie

Dans notre travail, un tiers des hypercalcémies sont légères, c'est-à-dire inférieures à 3 mmol/L. Ce résultat diffère de la plupart des études où plus de deux tiers des hypercalcémies sont légères (68,6% pour Ben Abdelhafidh et al. (54) ou 63% pour Fiskén et al. (1) ou même 81,5% pour Garrigues et al. (52)).

Par ailleurs, la moyenne de la calcémie corrigée était de 3,24 mmol/L. Ce chiffre est un peu plus élevé que dans la littérature. Dans l'étude de Lindner et al. (53), la calcémie corrigée moyenne était de 2,9 mmol/L. Cette donnée ne semble pas être expliquée par la répartition des étiologies ou l'âge des patients.

Il existait une insuffisance rénale chez environ deux tiers des patients. Ce résultat est comparable à certaines études. Dans une étude rétrospective étudiant les patients atteints d'hypercalcémie dans un service d'urgences (55), seulement 23,4% des patients avaient une fonction rénale normale.

A l'inverse, dans l'étude de Rajathurai et al. (56), une insuffisance rénale chronique n'était retrouvée que chez 36% des patients.

Cependant, il semble qu'au cours des 10 dernières années, le profil étiologique des hypercalcémies ait changé. On note une prépondérance des causes iatrogènes, avec notamment une insuffisance rénale associée au profit des autres causes (57).

Étiologies

Notre étude a mis en évidence trois étiologies principales qui couvrent 87% des cas : les étiologies néoplasiques (44%) (cancers solides et hémopathies), les étiologies iatrogènes (24%) et les hyperparathyroïdies primaires (19%). Ces résultats diffèrent de la littérature puisque dans la plupart des études les étiologies néoplasiques et les hyperparathyroïdies primaires sont les deux étiologies principales (1,53,58).

Dans l'étude rétrospective de Ben Abdelhafidh (54), les néoplasies étaient présentes chez 48,8% des patients et l'hyperparathyroïdie primaire chez 25,6% des patients. Pour seulement 7 patients sur 121 (5,8%), l'étiologie iatrogène a été retenue. Ceci est peut être lié au fait que l'âge moyen était de 56,9 ans dans cette étude contre 69,9 ans dans notre étude.

Les patients dont l'hypercalcémie est d'origine iatrogène avaient tendance à être plus âgés (74,2 ans contre 68,5 ans avec $p=0,072$). Dans cette population, la polymédication est plus importante, avec une moyenne de 6 médicaments par patient relatée dans l'étude sur la

iatrogénie chez les personnes âgées réalisée à la polyclinique médicale en 2006 (59). Dans notre étude, 86% des patients avaient plus de 60 ans.

Les étiologies iatrogènes de notre étude étaient liées à une association de plusieurs traitements hypercalcémiant dans presque la moitié des cas (43%). L'hospitalisation des personnes âgées est l'occasion de réévaluer les prescriptions médicamenteuses avec l'objectif d'en limiter les effets secondaires (60).

De plus, la présence chez environ deux tiers des patients d'une insuffisance rénale explique la présence d'hypercalcémies d'étiologies iatrogènes. L'étude de Greaves et al. (57) montre qu'en 10 ans les étiologies des hypercalcémies ont changées. Ils retrouvent chez 81 patients sur 162 une insuffisance rénale. Cinquante trois de ces patients recevaient des sels de calcium ou une supplémentation en vitamine D et pour 44 patients l'arrêt de ces traitements a permis le retour à une calcémie normale.

La présence d'une HTA, retrouvée chez 44% des patients dans notre étude, peut avoir une influence sur la présence des étiologies iatrogènes. Depuis plusieurs années, les associations d'antihypertenseurs se développent. La présence d'un diurétique thiazidique est fréquente. Ils sont de plus en plus prescrits pour faciliter l'observance médicamenteuse.

L'HAS a édité des recommandations en 2005 sur l'HTA. Il s'agissait de recommandations portant surtout sur le traitement de première intention dans l'HTA. En 2009 l'HAS réalise « une évaluation des médicaments antihypertenseurs et leur place dans la stratégie thérapeutique ». Elle ne se prononce pas quant à ces associations fixes d'antihypertenseurs devant le manque d'études cliniques de morbi-mortalité. La place de ces traitements va donc être redéfinie selon les résultats des études en cours et selon les associations disponibles en France (61).

La surveillance de la calcémie devrait être systématique sur les bilans biologiques annuels chez les personnes âgées, et ce d'autant plus qu'il existe un traitement par diurétique thiazidique ou une supplémentation en calcium ou en vitamine D.

Dans la littérature (53), la sévérité de l'hypercalcémie est plus importante dans le cadre des étiologies néoplasiques, et moins importante dans le cadre des hyperparathyroïdies primaires. Ce résultat n'est pas retrouvé de manière significative dans notre étude, peut être en raison d'une population étudiée trop faible.

Dans notre étude, un diagnostic étiologique a été retrouvé pour tous les patients ce qui n'est pas le cas dans la littérature. Dans l'étude de Ben Abdelhafidh et al. (54), 6,6% des

hypercalcémies étaient restées sans étiologie. Ce chiffre monte même jusqu'à 17,4% dans une étude rétrospective réalisée dans une population de vétérans militaires aux États-Unis entre 1998 et 2002(62). Nous avons retrouvé certaines hypercalcémies où le diagnostic étiologique a nécessité plusieurs hospitalisations, la durée de l'étude a probablement permis cette analyse.

Traitement symptomatique : les biphosphonates

Dans l'étude de Lamy O. et al, il est déploré que seuls 37% des patients présentant une hypercalcémie d'étiologie néoplasique avaient bénéficié d'un traitement hypocalcémiant, et l'hydratation était suffisante chez seulement 25% des patients (63). Dans notre étude, les biphosphonates ont été prescrits chez un peu plus de la moitié des patients. Dans les étiologies néoplasiques, ce chiffre est beaucoup plus élevé. Quarante-vingt un % des patients avec un cancer solide ont bénéficié de biphosphonates et 77% des patients avec une hémopathie. La quasi-totalité des patients porteurs d'une néoplasie avaient donc bénéficié d'une prise en charge de l'hypercalcémie.

Cette bonne prise en charge peut s'expliquer par un travail en collaboration étroite avec l'oncologie, l'hématologie et les soins palliatifs. Le traitement de l'hypercalcémie fait partie des soins de confort et reste indispensable dans le cadre de la prise en charge palliative (64). L'amélioration de la qualité de vie des patients en fin de vie est un objectif primordial de la prise en charge. De plus, les biphosphonates ont prouvé leur action antalgique retardée sur les douleurs osseuses malignes (65).

Concernant les biphosphonates, leur utilisation est soumise à des recommandations françaises (66). Ils ont prouvé qu'ils réduisaient l'apparition d'évènements osseux dans la prise en charge des tumeurs solides et des hémopathies. Leur utilisation est donc de plus en plus précoce et pourraient diminuer l'incidence des hypercalcémies néoplasiques en particulier au cours des myélomes. Leur place comme traitement adjuvant est toujours en cours d'évaluation.

Dans plus de deux tiers des cas (68%), c'est le pamidronate, Aredia®, qui a été utilisé. Le zolédronate, Zometa®, a été utilisé chez 32% des patients. Pourtant, le zolédronate a prouvé sa supériorité par rapport au pamidronate (50). Il permet une baisse plus importante et plus durable de la calcémie. L'usage préférentiel du pamidronate dans notre étude peut s'expliquer par le fait que son infériorité n'était pas prouvée au début de notre étude qui s'étend du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2012. Actuellement, le Zometa® est le

biphosphonate de référence. Il est cité en premier choix thérapeutique dans le guide de recommandations d'utilisation des biphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple (66). Il doit être utilisé à la dose de 4 mg en une perfusion intraveineuse de 15 minutes.

Dans notre étude, 13% des patients ayant bénéficié de biphosphonates ont présenté une hypocalcémie. Dans la littérature, une hypocalcémie transitoire est décrite chez 12% des patients ayant bénéficié de Zometa® (27). Pour limiter l'apparition d'une hypocalcémie, il faut corriger une éventuelle carence en vitamine D dans le même temps que la correction de l'hypercalcémie. Dans notre étude, 3 des 4 patients ayant présenté une hypocalcémie n'avaient pas eu de dosage de vitamine D et pour le 4^{ème}, il existait une insuffisance en vitamine D. De plus, seulement 58% des patients avaient bénéficié d'un dosage de la vitamine D.

Applications en médecine générale

Le médecin généraliste peut être amené à doser une calcémie dans un grand nombre de situations cliniques et même lors d'un bilan biologique de routine. Ce dosage semble pertinent :

- chez les patients traités par des sels de calcium et un alpha®,
- pour le suivi d'une HTA traitée par un diurétique thiazidique,
- pour le suivi des patients avec une néoplasie (cancer solide ou hémopathie),
- pour le suivi des traitements hypercalcémians comme les médicaments à base de vitamine A ou de lithium.

De plus, les patients présentant une insuffisance rénale sont plus à risque de présenter une hypercalcémie iatrogène.

Le dosage de la calcémie doit être couplé à une albuminémie afin de calculer la calcémie corrigée en particulier chez les patients âgés.

Certains signes cliniques, même peu spécifiques de l'hypercalcémie (anorexie, confusion, constipation), doivent faire doser une calcémie si un bilan biologique est réalisé.

CONCLUSION

Ce travail s'est attaché à déterminer les caractéristiques clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients présentant une hypercalcémie dans un service de post-urgences et de médecine interne.

L'hypercalcémie a été découverte de manière fortuite chez plus de deux tiers des patients. Certains symptômes aspécifiques étaient corrélés à une hypercalcémie majeure, il s'agissait de l'anorexie, la constipation et la confusion.

Les étiologies principales sont les néoplasies, qui comprennent les cancers solides et les hémopathies, et la iatrogénie, notamment chez les patients âgés et insuffisants rénaux.

L'association de plusieurs traitements hypercalcémians a été retrouvée chez environ la moitié de ces patients. Les différents traitements responsables étaient les diurétiques thiazidiques, les sels de calcium, le un alpha®, et une supplémentation en vitamine D. La créatininémie était significativement plus élevée chez ces patients.

Les présentations cliniques des hypercalcémies sont souvent aspécifiques. Le dosage de la calcémie doit donc faire partie des examens courants, que ce soit en médecine générale, aux urgences, ou en médecine hospitalière. Le faible coût de ce dosage est compatible avec une prescription large, ce qui pourrait favoriser un diagnostic précoce des hypercalcémies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fiskien RA, Heath DA, Somers S, Bold AM. Hypercalcaemia in hospital patients. Clinical and diagnostic aspects. *Lancet*. 1981 Jan 24;1(8213):202–7.
2. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003 May 1;67(9):1959–66.
3. Assadi F. Hypercalcemia: an evidence-based approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis*. 2009 Apr;3(2):71–9.
4. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet*. 1998 Jul 25;352(9124):306–11.
5. Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2011 Apr;7(2):118–38.
6. Vallet M, Tack I. Physiologie du calcium et des phosphates. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2012 Sep;79(4):203–9.
7. Carmeliet G, Van Cromphaut S, Daci E, Maes C, Bouillon R. Disorders of calcium homeostasis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003 Dec;17(4):529–46.
8. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *The American Journal of Medicine*. 1999 Feb;106(2):238–53.
9. Gidenne S, Vigezzi J-F, Delacour H, Damiano J, Clerc Y. Dosage direct du calcium ionisé plasmatique ou estimation par calcul : intérêts et limites. *Annales de Biologie Clinique*. 2003 Jul 1;61(4):393–9.
10. Parent X, Javier R-M. Pièges et contraintes des dosages du calcium, des phosphates et du magnésium. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2012 Sep;79(4):215–20.
11. Guidon C. Hypercalcémies sévères. *EMC - Anesthésie-Réanimation*. 2005 Apr;2(2):114–31.
12. Maruani G, Cornière N, Nicolet L, Baron S, Courbebaisse M, Renaud S, et al. Hyperparathyroïdie primitive. *La Revue de Médecine Interne*.
13. Melton LJ 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J. Bone Miner. Res*. 2002 Nov;17 Suppl 2:N12–17.
14. Cormier C. Hyperparathyroïdie primitive. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2012 Sep;79(4):233–8.

15. Sitges-Serra A, Bergenfelz A. Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. *The Lancet*. 11;370(9586):468–70.
16. Zahrani AA, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *The Lancet*. 1997 Apr 26;349(9060):1233–8.
17. Bensahla-Talet MH, Kendouci-Tani MS. Tumeurs brunes soufflante révélatrices d'une hyperparathyroïdie primaire. *La Revue de Médecine Interne*. 2013 Jun;34, Supplement 1:A186.
18. Hindié E, Melliere D, Simon D, Perlemuter L, Galle P. Primary hyperparathyroidism: is technetium 99m-Sestamibi/iodine-123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged glands before surgery? *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1995 Jan;80(1):302–7.
19. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann. Intern. Med*. 1991 Apr 1;114(7):593–7.
20. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GE-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002 Dec;87(12):5353–61.
21. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009 Feb;94(2):335–9.
22. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, Delemer B, Estour B, Henry J-F, et al. Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique conférence d'experts de la Société Française d'Endocrinologie. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2006 Mar;67(1):7–12.
23. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N. Engl. J. Med*. 1999 Oct 21;341(17):1249–55.
24. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008 Sep;93(9):3462–70.
25. Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: What do we know? *Journal of Affective Disorders*. 2013 Apr 5;146(2):151–7.
26. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. Feb 25;379(9817):721–8.
27. Lortholary A. Hypercalcémies tumorales. Actualités sur le traitement par les bisphosphonates. *La Revue de Médecine Interne*. 2001 Jul;22(7):648–52.
28. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of Malignancy. *The American Journal of Medicine*. 1997 Aug;103(2):134–45.
29. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann. Intern. Med*. 1990 Apr 1;112(7):499–504.

30. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005 Jan 27;352(4):373–9.
31. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N. Engl. J. Med.* 2004 Apr 15;350(16):1655–64.
32. Debiais F. Diagnostic des hypercalcémies « non hyperparathyroïdiennes ». *Revue du Rhumatisme Monographies.* 2012 Sep;79(4):227–32.
33. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *The Lancet.* 25;374(9686):324–39.
34. Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, Mönkkönen H, Clézardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2007 Nov 8;257(1):16–35.
35. Debiais F. Bisphosphonates et traitements innovants de l'ostéolyse tumorale. *Revue du Rhumatisme.* 2008 Jun;75(6):511–22.
36. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton III LJ. Incidence and Clinical Spectrum of Thiazide-associated Hypercalcemia. *The American Journal of Medicine.* 2007 Oct;120(10):911.e9–911.e15.
37. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(3):266–81.
38. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Nov;90(11):6316–22.
39. Cortet B. Endocrinopathies avec troubles du métabolisme phosphocalcique (hors hyperparathyroïdies primitives). *Revue du Rhumatisme Monographies.* 2012 Sep;79(4):244–7.
40. Medarov BI. Milk-Alkali Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings.* 2009 Mar;84(3):261–7.
41. Covili F. Hypercalcémie aiguë. *Congrès national d'anesthésie et de réanimation.* 2001;
42. Body J-J, Diel I, Bell R. Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. *Seminars in Oncology.* 2004 Oct;31, Supplement 10:73–8.
43. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Evidence Based Dental Practice.* 2012 Sep;12(3, Supplement):233–47.
44. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2007 Jul;9(3):70–6.
45. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Bisphosphonates: A Critical Review. *The American Journal of Medicine.* 2009 Feb;122(2, Supplement):S33–S45.
46. Ralston SH. Medical management of hypercalcaemia. *Br J Clin Pharmacol.* 1992 Jul;34(1):11–20.

47. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann. Oncol.* 2008 Mar;19(3):420–32.
48. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br. J. Cancer.* 1995 Nov;72(5):1289–93.
49. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J. Bone Miner. Res.* 1994 May;9(5):745–51.
50. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):558–67.
51. Nemeth EF, Shoback D. Calcimimetic and calcilytic drugs for treating bone and mineral-related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Jun;27(3):373–84.
52. Garrigues P, Tugler M-H, Giély D, Jockey C, Cohen F, Coquery M-L, et al. Profil des hypercalcémies rencontrées dans un service de médecine interne : étude rétrospective menée de 2006 à 2010. *La Revue de Médecine Interne.* 2011 Dec;32, Supplement 2:S358.
53. Lindner G, Felber R, Schwarz C, Marti G, Leichtle AB, Fiedler G-M, et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2013 Apr;31(4):657–60.
54. Ben Abdelhafidh. Hypercalcémies : Profil clinique et étiologique. A propos de 121 cas. *Société Nationale Française de Médecine Interne Congrès.* 2006.
55. Lee C-T, Yang C-C, Lam K-K, Kung C-T, Tsai C-J, Chen H-C. Hypercalcemia in the emergency department. *Am. J. Med. Sci.* 2006 Mar;331(3):119–23.
56. Rajathurai A, Cove-Smith R. Hypercalcaemia in Cleveland: a hospital-based survey. *J R Soc Med.* 1984 Sep;77(9):742–6.
57. Greaves I, Grant AJ, Heath DA, Michael J, Adu D. Hypercalcaemia: changing causes over the past 10 years. *BMJ.* 1992 May 16;304(6837):1284–1284.
58. Frølich A. Prevalence of hypercalcaemia in normal and in hospital populations. *Dan Med Bull.* 1998 Sep;45(4):436–9.
59. Fauchais A-L, Ploquin I, Ly K, Rhaïem K, Bezanahary H, Tarnaud T, et al. Iatrogénie chez le sujet âgé de plus de 75 ans dans un service de posturgences. Étude prospective de cohorte avec suivi à six mois. *Rev Med Interne.* 2006 May;27(5):375–81.
60. Foucher N, Lahille B, Bernard N, Poutrel S, Pedebosq S, Bonnet F, et al. Influence de l'hospitalisation sur la polymédication des sujets de plus de 60 ans. *La Revue de Médecine Interne.* 2009 Jan;30(1):20–4.
61. HAS. Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. 2009;
62. Newman EM, Bouvet M, Borgehi S, Herold DA, Deftos LJ. Causes of hypercalcemia in a

population of military veterans in the United States. *Endocr Pract.* 2006 Oct;12(5):535–41.

63. Lamy O, Jenzer-Closuit A, Burckhardt P. Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease. *J. Intern. Med.* 2001 Jul;250(1):73–9.

64. Lamy O. L'hypercalcémie maligne: une urgence palliative souvent négligée. *Revue internationale de soins palliatifs.* 2003 Mar 1;Vol. 18(1):11–6.

65. Gralow J, Tripathy D. Managing Metastatic Bone Pain: The Role of Bisphosphonates. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2007 Apr;33(4):462–72.

66. Brantus J-F, Roemer-Becuwe C, Cony-Makhoul P, Salino S, Fontana A, Debourdeau P, et al. Guide de recommandations d'utilisation des bisphosphonates dans les lésions osseuses malignes des tumeurs solides et du myélome multiple. *La Revue de Médecine Interne.* 2011 Aug;32(8):494–505.

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différentes formes de calcium plasmatique.

Tableau 2 : Principaux aliments pauvres/riches en calcium.

Tableau 3 : Signes cliniques principaux communs aux hypercalcémies.

Tableau 4 : Principales étiologies des hypercalcémies.

Tableau 5 : Signes osseux de l'hyperparathyroïdie primaires.

Tableau 6 : Les biphosphonates.

Tableau 7 : Valeurs biologiques normales retenues.

Tableau 8 : Répartition des néoplasies.

Tableau 9 : Stades de l'hypercalcémie en fonction de la calcémie corrigée.

Tableau 10 : Etiologies des hypercalcémies.

Tableau 11 : Répartition des différents traitements symptomatiques.

Tableau 12 : Évolution des hyperparathyroïdies primaires.

Tableau 13 : Répartition des décès.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Métabolisme de la vitamine D.

Figure 2 : Mécanismes de régulation de la calcémie et mode d'action de certains médicaments utilisés pour le traitement de l'hypercalcémie [adapté de (7)].

Figure 3 : Orientation diagnostique selon la biologie.

Figure 4 : Répartition Hommes/Femmes en fonction de l'âge.

Figure 5 : Répartition des cancers solides.

Figure 6 : Mode de découverte de l'hypercalcémie.

Figure 7 : Origine du premier prélèvement retrouvant une hypercalcémie.

Figure 8 : Stades de l'hypercalcémie en fonction de la calcémie corrigée.

Figure 9 : Répartition de la fonction rénale selon le DFG estimé à partir des la formule de MDRD.

Figure 10 : Répartition des hyperparathyroïdies primaires.

ANNEXES

ANNEXE 1

IDENTITE	Nom	
	Prénom	
	Date naissance	
	Age au moment de l'hospi	
	Med traitant	
	Date d'hospi	
Mode découverte		
ATCD		
TTT (apport calcique? Ttt hypercalcémiants?)		
Données cliniques		
BIO	Calcémie	
	Calcium ionisé	
	Phosphore	
	Albumine	
	Protidémie	
	Calcémie corrigée	
	EPP	
	PTH	
	PTHrp	
	Calciurie des 24h	
	Vitamine D	
	Créatinine	
DFG		
ECG		
ETIOLOGIE		
TTT		
EVOLUTION suivi organisé?		

ABRÉVIATIONS

°C : degré Celsius

1,25 OHD : 1,25-dihydroxyvitamine D

25 OHD : 25-hydroxyvitamine D

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

BMPs : Bone Morphogenetic Proteins

Ca : Calcium

Ca⁺⁺ : Calcium

CaSR : Calcium Sensing Receptor ou récepteur sensible au calcium

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cl : Chlore

cm : Centimètre

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

ECG : Électrocardiogramme

FGFs : Fibroblast Growth Factors

g : Gramme

h : Heure

HTA : Hypertension artérielle

IL6 : Interleukine 6

IV : Intra-veineux

IVL : Intra-veineuse lente

IVSE : Intra-veineuse à la seringue électrique

j : Jour

K : Potassium

kg : Kilogramme

L : Litre

M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

mg : Milligramme

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

mmol : Millimole

Na : Sodium

NaCl : Chlorure de sodium

NEM : Néoplasie Endocrinienne Multiple

nm : Nanometer

ORL : Oto-Rhino-Laryngie

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PTH : Parathormone

PTH R1 : Récepteur à la PTH

PTHrp : PTH Related-Protein

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand

TGF α - β : Transforming Growth Factor α - β

TNF α - β : Tumoral Necrosis Factor α - β

UI : Unités Internationales

UVB : Ultraviolets de type B

vit DBP : Vitamin D Binding Protein

VDR : Vitamin D receptor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

CARACTÉRISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES, THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIVES DES HYPERCALCÉMIES DANS UN SERVICE DE POST-URGENCES ET DE MÉDECINE INTERNE

Introduction : L'hypercalcémie est une complication fréquemment rencontrée en médecine générale. Elle est souvent de découverte fortuite. Nous avons voulu caractériser les aspects clinico-biologiques thérapeutiques et évolutifs des patients présentant une hypercalcémie.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective dans un service de post-urgences et de médecine interne entre janvier 2002 et décembre 2012 au CHU de Limoges.

Résultats : Cinquante sept patients ont été inclus, dont 36 femmes et 21 hommes. L'âge moyen était de 69.9 ans. Un âge supérieur à 60 ans était retrouvé chez 86% des patients. La calcémie moyenne était de 3,10 mmol/L. Les hypercalcémies étaient de découverte fortuite dans 68% des cas. La calcémie corrigée était plus élevée lorsque l'hypercalcémie était symptomatique ($p=0,017$). L'anorexie, la confusion et la constipation étaient corrélées avec une hypercalcémie plus sévère. Les étiologies principales étaient les néoplasies (44%) (cancers et hémopathies), les étiologies iatrogènes (24%) et les hyperparathyroïdies primaires (19%). Deux tiers des patients présentaient une insuffisance rénale. La créatininémie était plus élevée pour les patients avec une hypercalcémie iatrogène ($p=0,0067$). Les décès étaient tous liés à une étiologie néoplasique, cancers solides ou hémopathies ($p<0,001$).

Conclusion : Les étiologies néoplasiques et iatrogènes étaient prépondérantes dans notre étude. La iatrogénie était plus souvent retrouvée chez les patients âgés et insuffisants rénaux. Ces données doivent inciter à réaliser précocement le dosage de la calcémie chez ces patients souvent polymédicamentés.

Mots clés : hypercalcémie – post-urgences – iatrogénie – insuffisance rénale – néoplasie

Introduction : Hypercalcemia is a disorder commonly encountered in general practice. It is often discovered incidentally. We wanted to characterize the clinical, biological, therapeutics and evolutions aspects of patients with hypercalcemia.

Methods : We performed a retrospective study in a post-emergency unit and an internal medicine department between January 2002 and December 2012 at the university hospital of Limoges.

Results : Fifty-seven patients were enrolled, including 36 women and 21 men. The average age was 69,9 years. An age greater than 60 years was found in 86% of patients. Median serum calcium was 3,10 mmol/L. Hypercalcemia were discovered incidentally in 68% of cases. Corrected serum calcium was higher when hypercalcemia was symptomatic ($p=0,017$). Anorexia, confusion and constipation were correlated with more severe hypercalcemia. The main causes of hypercalcemia were malignancy (44%), iatrogenic (24%) and primary hyperparathyroidism (19%). Two thirds of patients had renal failure. Creatinine was higher for patients with iatrogenic hypercalcemia ($p=0,0067$). The deaths were all related to a neoplastic etiology, solid or hematological cancers ($p<0,001$).

Conclusion : Malignancy and iatrogenic etiologies were predominant in our study. The iatrogenic cause was more often found in older patients and in patients with renal failure. These data suggest the benefit of an early calcium determination in these patients often polymedicated.

Keywords : hypercalcemia – post-emergency – iatrogenic – renal failure – malignancy