

## Chapitre 27 Item 266 – UE 8 – Hypercalcémie

- I. Définition biologique d'une hypercalcémie
  - II. Signes cliniques d'une hypercalcémie
  - III. Principes du traitement d'urgence
  - IV. Bilan paraclinique à effectuer devant une hypercalcémie
  - V. Étiologies des hypercalcémies
- 
- 

### Objectifs pédagogiques

#### Nationaux

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

#### COFER

- Connaître la définition biologique d'une hypercalcémie et connaître les signes cliniques d'hypercalcémie.
  - Connaître les complications des hypercalcémies majeures et connaître les principes du traitement d'urgence d'une hypercalcémie.
  - Connaître le bilan paraclinique à effectuer devant une hypercalcémie (démarche diagnostique et thérapeutique).
  - Connaître l'étiologie des hypercalcémies.
  - Connaître les manifestations cliniques et radiologiques de l'hyperparathyroïdie (HPTH), savoir la diagnostiquer et connaître ses principes de traitement.
-

## I Définition biologique d'une hypercalcémie

### A Calcémie

Le taux de calcium sérique est régulé de manière étroite, sa valeur est très stable et est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/L (pour la calcémie totale, selon les normes de chaque laboratoire).

À propos de la calcémie, il convient de distinguer **calcium total** et **calcium ionisé**.

#### 1 Calcium total

Fortement complexé aux protéines pour 40 %, son taux est influencé par :

- le taux d'albumine ;
- l'hémoconcentration.

Le taux du calcium sérique dépend donc du taux de l'albumine. Une formule permet de corriger le calcium total :

Calcium total corrigé = calcium total mesuré (mmol/L) + (40 – albumine)/40.

#### 2 Calcium ionisé

De 1,15 à 1,3 mmol/L, son taux est influencé par :

- le pH (l'acidose augmente le calcium ionisé) ;
- la phosphatémie (l'hypophosphatémie diminue le calcium ionisé).

Le dosage du calcium ionisé est utile en cas de perturbations importantes de l'équilibre acidobasique ou du taux d'albumine.

### B Hypercalcémie

L'hypercalcémie est définie par un taux de calcium total supérieur à 2,6 mmol/L. Lorsqu'elle est symptomatique, l'hypercalcémie est une urgence médicale ■ dont le degré est fonction de la gravité du retentissement clinique. La découverte d'une hypercalcémie impose la réalisation d'un second dosage de confirmation, sans retarder le traitement s'il existe des signes menaçants (éliminer les erreurs de dosage, de prélèvement).

## **II Signes cliniques d'une hypercalcémie**

### **A Hypercalcémie asymptomatique**

Quarante pour cent des hypercalcémies sont asymptomatiques et de découverte fortuite sur un ionogramme sanguin fait à titre systématique.

### **B Hypercalcémie symptomatique**

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

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

#### **1 Signes digestifs**

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

#### **2 Signes neurologiques et psychiatriques**

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

#### **3 Manifestations rénales**

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

S'il existe une hypercalcémie chronique :

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

#### **4 Manifestations cardiovasculaires**

- Signes ECG : raccourcissement du segment ST et de l'intervalle QT.
- Troubles du rythme (tachycardie, extrasystole ventriculaire, fibrillation ventriculaire) ou de la conduction (bloc auriculoventriculaire).
- Hypertension artérielle.

#### **5 Signes généraux**

- Amaigrissement avec déshydratation extracellulaire.
- Fièvre.

### **C Hypercalcémie majeure**

#### **1 Signes d'hypercalcémie majeure**

- Déshydratation avec risque d'insuffisance rénale.
- Fièvre, obnubilation.
- Douleurs abdominales pseudo-chirurgicales et vomissements.
- Troubles du rythme et de la conduction cardiaque.

#### **2 Signes biologiques associés**

- Calcémie généralement supérieure à 3,5 mmol/L.
- Déshydratation extracellulaire (hyperprotidémie, élévation de l'hématocrite).
- Alcalose métabolique (à l'exception de l'insuffisance rénale chronique ou de l'hyperparathyroïdie).
- Hypochlorémie et hypokaliémie.

### **III Principes du traitement d'urgence**

La découverte d'une hypercalcémie impose une hospitalisation pour réaliser le traitement d'urgence (le second dosage de confirmation ne retardera aucunement celui-ci). Il comporte les mesures suivantes :

- arrêt des traitements potentialisateurs :

- digitaliques,
- alcalins,
- calcium et vitamine D,
- diurétiques et hypokaliémiants ;
- perfusion intraveineuse pour équilibration hydroélectrolytique :
  - sérum salé isotonique (NaCl 9 ‰), 3 à 6 L par vingt-quatre heures (adapté à la déshydratation et en surveillant étroitement la diurèse),
  - l'utilisation concomitante de furosémide à la dose de 40 à 60 mg par jour est possible en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle ou d'insuffisance cardiaque associée ; elle s'effectue après réhydratation et en l'absence de protéines monoclonales urinaires (risque de tubulopathie) ;
- blocage de la résorption osseuse par :
  - une première administration intraveineuse immédiate d'un bisphosphonate (acide zolédronique, ou pamidronate). La dose est adaptée à la fonction rénale et à la calcémie. Une fois les troubles hydroélectrolytiques corrigés et lorsque l'étiologie le nécessite, les bisphosphonates sont maintenus seuls, sous forme injectable ou éventuellement orale en fonction notamment de la pathologie néoplasique primitive,
  - la calcitonine n'a plus sa place dans le traitement des hypercalcémies.

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

- un volume de perfusion supérieur à 6 L par vingt-quatre heures avec monitoring de la fonction cardiaque ;
- le furosémide à forte dose est utile pour relancer la diurèse en cas d'hypercalcémie sévère mais ne permet pas de faire baisser la calcémie à lui seul ;
- éventuellement, épuration extrarénale (dialyse péritonéale ou hémodialyse).

#### **IV Bilan paraclinique à effectuer devant une hypercalcémie**

Des examens complémentaires simples sont nécessaires :

- mesure biologique des taux sériques des paramètres suivants :

- calcémie, phosphatémie,
- C télopeptides du collagène de type I (S-CTX), marqueurs de résorption osseuse,
- numération-formule sanguine et plaquettaire,
- VS, CRP,
- ionogramme sanguin et créatininémie,
- électrophorèse des protides sériques, éventuellement complétée en cas d'anomalie par une immunofixation, le dosage pondéral des immunoglobulines et la réalisation d'une immunofixation des protides urinaires,
- taux de parathormone (PTH) et 25-OH vitamine D ;
- mesure biologique des taux urinaires des paramètres suivants :
  - calciurie, phosphaturie, créatininurie des vingt-quatre heures,
  - calcul du taux de réabsorption du phosphore (TRP) ;
- examens paracliniques :
  - radiographie du thorax,
  - ECG, urgent en cas d'hypercalcémie majeure ou de traitement potentialisateur (digitalique).

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

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

## **V Étiologies des hypercalcémies**

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

- recherche de prise médicamenteuse, d'antécédent de néoplasie, d'altération de l'état général, de douleurs osseuses, etc. ;
- palpation des seins et des aires ganglionnaires, recherche d'organomégalie, recherche de foyers douloureux ou de tuméfactions osseuses, etc.

## **A Affections néoplasiques**

### **1 Métastases osseuses**

L'hypercalcémie est souvent symptomatique en raison de sa rapidité d'installation ; 20 % des patients ayant des métastases osseuses ont une hypercalcémie. L'hypercalcémie est révélatrice de la tumeur métastatique (rare) ou apparaît au cours de l'évolution d'une néoplasie connue : essentiellement cancers mammaires (30 %), pulmonaires (30 %) et rénaux, etc. (*cf.* chapitre 28).

### **2 Myélome multiple**

Lors du myélome, l'hypercalcémie est présente dans environ 30 % des cas et est souvent aggravée par une atteinte rénale myélomateuse (*cf.* chapitre 29).

### **3 Autres hémopathies (plus rares)**

Il s'agit de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens ou d'autres hémopathies essentiellement en phase d'acutisation.

### **4 Hypercalcémie humorale maligne**

L'hypercalcémie est liée à l'existence d'une tumeur maligne libérant un facteur hypercalcémiant dans la circulation générale. Il s'agit d'une hormone peptidique, la PTHrP (*PTH-related peptide*), apparentée à la PTH et ayant la même activité biologique. Ce syndrome survient le plus souvent en l'absence de métastase ostéolytique. Le cancer est le plus souvent pulmonaire, œsophagien, utérin, cutané ou glandulaire (rein, vessie, ovaire). Cette forme d'hypercalcémie est souvent caractérisée par une plus grande résistance au traitement antirésorptif. Son dosage est compliqué et elle n'est recherchée que dans un deuxième temps lorsqu'aucune étiologie n'est mise en évidence, notamment devant la combinaison d'un taux sérique de PTH effondré et l'absence de lésions osseuses d'allure maligne.

## **B Hyperparathyroïdie primitive**

L'hyperparathyroïdie primitive est une sécrétion de parathormone inadaptée à la valeur de la calcémie et ayant pour conséquences une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium, une diminution de la réabsorption tubulaire rénale des phosphates et

une augmentation de la résorption osseuse. Elle est la première cause d'hypercalcémie (60 % des hypercalcémies).

## **1 Signes biologiques**

Le profil biologique associe typiquement :

- une hypercalcémie fluctuante, souvent modérée mais évoluant depuis plusieurs mois ou années ;
- une hypercalciurie moins importante que ne le voudrait la calcémie ;
- une hypophosphatémie (dans deux tiers des cas) ;
- une diminution du taux de réabsorption des phosphates ;
- une acidose métabolique avec hyperchlorémie ;
- un taux de PTH augmenté (dans 90 % des cas) ou inapproprié en regard de la valeur de la calcémie.

L'association d'une hypercalcémie et d'un taux sérique de parathormone élevé (ou même normal alors qu'il devrait être abaissé) assure le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire ■.

## **2 Manifestations cliniques**

Le plus souvent, il n'y a aucune manifestation clinique (hypercalcémie de découverte fortuite) du fait de l'installation progressive des troubles biologiques.

a

### **Manifestations osseuses**

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

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

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

- corticales amincies et festonnées, résorption sous-périostée des phalanges ;
- érosion des houppes phalangiennes (aspect sucé) ;

- aspect granuleux du crâne, résorption de l'os alvéolaire ;
- tumeurs osseuses lytiques soufflantes (rares, dénommées « tumeurs brunes ») et géodes ovalaires disséminées (ostéite fibrokystique).

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

b

### **Manifestations extraosseuses**

Les manifestations extraosseuses de l'hyperparathyroïdie primitive sont également devenues rares :

- lithiase rénale bilatérale avec néphrocalcinose à rechercher par échographie ;
- ulcère gastroduodénal ;
- pancréatite calcifiante aiguë ;
- hypertension artérielle ;
- chondrocalcinose articulaire ;
- manifestations de l'hypercalcémie chronique.

### **3 Étiologie de l'hyperparathyroïdie primitive**

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

L'hyperparathyroïdie primitive est liée à :

- un *adénome parathyroïdien* (80 % des cas environ), le plus souvent unique et de localisation cervicale mais parfois multiple et ectopique (notamment médiastinal). Dans de très rares cas, l'adénome peut s'intégrer à une neuroendocrinopathie multiple (NEM). Il s'agit de la NEM de type 1 (hyperparathyroïdie, tumeur hypophysaire, tumeur du pancréas, de transmission autosomique dominante) ou de la NEM de type 2A (carcinome médullaire de la thyroïde, hyperparathyroïdie, phéochromocytome) ;
- une *hyperplasie diffuse* des quatre glandes parathyroïdiennes (environ 10 à 15 % des cas) ;
- un *carcinome parathyroïdien* (moins de 2 % des cas).

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

Les examens localisant l'adénome ou identifiant l'hyperplasie ne sont pas nécessaires au diagnostic. Ils peuvent en revanche être utiles pour guider le choix de la technique chirurgicale. Il s'agit de :

- l'**échographie cervicale** (sensibilité de 50 % environ en fonction de l'opérateur, de la localisation et du volume ; spécificité de 93 %) ;
- la **scintigraphie au MIBI** (1-méthoxy-isobutyl-isonitrile) qui fixe de façon assez spécifique le tissu parathyroïdien et dont la sensibilité est de 80 % environ ; elle est particulièrement intéressante pour les localisations ectopiques ;
- le **scanner cervical** en coupes fines (spécificité de 90 %, sensibilité de 30 %) ;
- l'**IRM cervicale**, d'interprétation difficile, utile pour les localisations ectopiques.

Deux examens concordants, habituellement l'échographie et la scintigraphie au MIBI, sont recommandés.

#### 5 Traitement

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie ■. Tout patient présentant des complications cliniques de l'hyperparathyroïdie primitive (lithiase rénale, fractures de fragilité, syndrome neuromusculaire) doit être opéré. Dans la situation d'une hyperparathyroïdie asymptomatique, les recommandations internationales considèrent les paramètres suivants comme justifiant également la chirurgie : calcémie à plus de 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales ; calciurie supérieure à 10 mmol par vingt-quatre heures ; clairance de la créatinine réduite de 30 % ; *T-score* de densité minérale osseuse inférieur à - 2,5, quel que soit le site mesuré ; âge inférieur à cinquante ans ; impossibilité d'une surveillance régulière.

a

#### Chirurgie

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

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

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

b

### **Abstention chirurgicale**

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

c

### **Traitement médicamenteux**

Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie. Le cinacalcet est un traitement oral et indiqué dans l'hyperparathyroïdie primitive en cas de contre-indication à la chirurgie et dans les hyperparathyroïdies secondaires chez les patients insuffisants rénaux sévères. En alternative, un traitement par bisphosphonate peut abaisser la calcémie et prévenir la perte osseuse. Il convient également de veiller à un apport calcique suffisant de l'ordre de 1 g par jour. Il n'y a en effet aucun rationnel pour une restriction alimentaire en calcium. Celle-ci pourrait au contraire stimuler l'hypersécrétion de parathormone. Il faut s'assurer de même de l'absence de carence en vitamine D.

## **6 Diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primitive**

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

## **C Autres étiologies**

Elles sont rares (moins de 10 % des cas).

### **1 Médicamenteuses**

Devant une hypercalcémie, il faut regarder systématiquement la liste des médicaments reçus à la recherche d'une intoxication par la vitamine D (hypervitaminose D), d'une prise de rétinoïdes utilisés en dermatologie (hypervitaminose A), d'une prise de lithium (action directe sur les parathyroïdes) ou de diurétiques thiazidiques (augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium).

### **2 Granulomatoses**

Il s'agit de la production extrarénale par le granulome de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub>, non soumise à une régulation physiologique. Elle peut être observée au cours de la sarcoïdose (hypercalcémie avec normophosphatémie) (*cf.* chapitre 24), de la tuberculose, de la lèpre, de l'histoplasmosse, de la béryllose, etc.

### **3 Syndrome du lait et des alcalins**

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

### **4 Hypercalcémies d'immobilisation**

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

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

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

## 6 Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne habituellement précocement d'une hypocalcémie. Toutefois, elle peut être responsable d'hypercalcémie par :

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

### Points clés

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