

## QU'EST-CE QUI PEUT PERTURBER LE CALCIUM ?

M. CHADLI CHAIEB

### I - IMPORTANCE DU CALCIUM :

Le calcium est un ion important pour diverses activités physiologiques de l'organisme. Il intervient dans la contraction musculaire, la sécrétion neuro-humorale, la division cellulaire, le mouvement cellulaire et les activités enzymatiques.

Il entre dans la structure membranaire et osseuse. C'est aussi le plus important messenger intracellulaire.

#### 1/ Mesure :

La calcémie normale est voisine de 2,5 mmoles/l (100 mg/l). Le calcium total dosé représente la somme de 3 fractions :

- Une fraction liée aux protéines principalement à l'albumine : 50 %
- Une fraction complexée avec les phosphates, citrates, bicarbonates : 5 à 10 %.
- Une fraction libre, active : le calcium ionisé : 40 %.

Seul le calcium ionisé est physiologiquement actif et soumis à la régulation.

Il n'est pas dosé de façon courante. Certains appareils de mesure des gaz du sang en fournissent la valeur.

Une modification des protéines peut faire varier le calcium total, sans que soit modifiée la fraction ionisée, donc sans manifestations cliniques. D'où la nécessité d'interpréter la calcémie en fonction de l'albuminémie en utilisant la formule suivante :

$\text{Calcémie corrigée (en mmol/l)} = \text{calcémie mesurée (en mmol/l)} + 0,02 (40 - \text{albuminémie mesurée (en g/l)})$
--

Ou :

$\text{Calcémie corrigée (en mg/l)} = \text{calcémie mesurée (en mg/l)} + 0,8 (40 - \text{albuminémie mesurée (en g/l)})$
---

#### 2/ Régulation :

Le calcium circulant est maintenu dans d'étroites limites sous l'action combinée de la parathormone et des métabolites de la vitamine D sur l'os.

Environ 30 % du calcium ingéré est absorbé. L'absorption digestive est très variable : elle augmente si les apports calciques augmentent et diminue dans le cas contraire.

Le facteur principal qui augmente l'absorption intestinale du calcium est la forme active de la vitamine D (1-25 dihydroxycholécalférol ou calcitriol) dont la formation est stimulée par la parathormone et l'hypophosphorémie.

*Le calcium alimentaire n'intervient pas dans le maintien du taux de calcium circulant.*

La sécrétion de parathormone est directement sous la dépendance de la calcémie : la parathormone est sécrétée par les glandes parathyroïdes quand le taux de calcium diminue. L'hypomagnésémie modérée stimule aussi sa sécrétion.

La sécrétion de parathormone est freinée par l'hypercalcémie, l'hypomagnésémie sévère, l'hypermagnésémie et des taux élevés de calcitriol.

La parathormone stimule la libération osseuse du calcium, la réabsorption rénale de calcium, et la production de calcitriol par le rein.

*La parathormone régule de façon continue le taux de calcium circulant à partir du réservoir osseux.*

Les métabolites de la vit D agissent de concert avec la PTH pour assurer le maintien du taux de calcium circulant.

Leurs effets sont plus lents et leur rôle majeur est le contrôle à long terme de la calcémie.

Le calcitriol stimule la libération du calcium osseux, la réabsorption rénale du calcium et l'absorption intestinale du calcium.

Le magnésium influence aussi le calcium circulant. Cet ion régule la sécrétion de parathormone par les parathyroïdes et affecte la réponse des organes cibles à la parathormone et au calcitriol.

En cas d'hypomagnésémie sévère, il se produit une résistance des organes cibles notamment osseux à la parathormone et au calcitriol. Cette résistance osseuse peut aussi se voir dans l'ostéoporose sévère et dans d'autres anomalies métaboliques osseuses.

## **II - L'HYPERCALCEMIE SEVERE :**

### ***1/ Introduction - Définition :***

L'hypercalcémie est une complication fréquente et potentiellement mortelle de diverses affections. Toute hypercalcémie nécessite une enquête étiologique.

Le diagnostic d'hypercalcémie est défini par une calcémie totale supérieure à 2,63 mmol/l (105 mg/l).

L'hypercalcémie est dite *sévère* au delà de 3 mmoles/l (120 mg/l). L'hypercalcémie sévère est une urgence médicale. Le pronostic vital à court terme est engagé à partir de 3,75 mmoles/l (150 mg/l).

### ***2/ Mécanismes et causes de l'hypercalcémie :***

L'hypercalcémie résulte généralement d'une mobilisation excessive du calcium osseux et d'une baisse de l'excrétion du calcium.

La disproportion entre le stock calcique osseux mobilisable et les possibilités limitées d'excrétion urinaire du calcium expliquent la rapidité avec laquelle certaines hypercalcémies graves peuvent apparaître.

Cette disproportion explique que le traitement symptomatique ne peut être longtemps poursuivi et doit être rapidement complété par des thérapeutiques à visée étiologique.

Les causes néoplasiques et l'hyperparathyroïdie primaire sont les étiologies les plus fréquentes : elles représentent ensemble 90 % des hypercalcémies (Tableau 1).

**Tableau 1 : Etiologies des hypercalcémies**

Causes néoplasiques : Cancer du poumon, du sein, du rein, myélome multiple, lymphomes.
Hyperparathyroïdie primaire : Adénome, hyperplasie, cancer, forme familiale, forme associée à d'autres néoplasies endocriniennes.
Autres endocrinopathies : Hyperthyroïdie, phéochromocytome, insuffisance surrénale, acromégalie.
Hypersensibilité à la vitamine D Sarcoïdose, tuberculose, bérylliose, histoplasmose, coccidiomycose.
Hypercalcémie d'immobilisation : Alitement prolongé, maladie de Paget.
Hypercalcémies toxiques ou médicamenteuses : Intoxication par la vitamine D, intoxication par la vitamine A, thiazidiques, syndrome des buveurs de lait.
Causes rénales : Hyperparathyroïdie tertiaire, transplantation rénale, accident d'hémodialyse, insuffisance rénale aiguë avec rhabdomyolyse.
Hypercalcémie familiale avec hypocalciurie.

### **3/ Manifestations cliniques de l'hypercalcémie :**

Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie varient énormément d'un patient à l'autre. Elles sont d'autant plus marquées que l'hypercalcémie est plus sévère et d'installation plus rapide. Cependant, comme le calcium ionisé n'est pas dosé en routine, la corrélation entre les signes cliniques et la valeur de la calcémie peut ne pas être retrouvée.

Dans la majorité des cas, l'hypercalcémie est légère et habituellement asymptomatique, découverte fortuitement lors d'un bilan biochimique de routine.

Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie peuvent être évocatrices mais aucune n'est spécifique.

Il peut s'agir de :

- Signes généraux : asthénie, anorexie, amaigrissement.
- Signes digestifs : nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales. Plus rarement, ulcère gastro-duodéal, exceptionnellement pancréatite aiguë hémorragique.

- Signes rénaux : syndrome polyuro-polydipsique, coliques néphrétiques par lithiases calciques, moins souvent néphrocalcinose (microcalcification diffuse du parenchyme rénal visible à l'ASP ou à l'échographie), avec le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.
- Signes neuropsychiques : syndrome dépressif, troubles de la concentration et de la mémoire, voire désorientation, temporo-spatiale en particulier chez le sujet âgé.
- Signes cardio-vasculaires : hypertension artérielle, raccourcissement de l'espace QT à l'ECG, troubles du rythme, en particulier fibrillation ventriculaire, responsable d'un arrêt circulatoire.

La grande crise aiguë hypercalcémique est une affection grave, définie par des chiffres de calcium total supérieurs à 3,75 mmol/l ou 150 mg/l. Le tableau clinique comprend :

- des troubles de la conscience : obnubilation importante avec risque de coma,
- des vomissements, des douleurs abdominales pseudo-chirurgicales,
- une déshydratation sévère,
- une insuffisance rénale aiguë en partie fonctionnelle,
- des troubles du rythme avec un risque de fibrillation ventriculaire.

Le pronostic vital est directement engagé. Le traitement symptomatique destiné à faire baisser la calcémie doit être rapidement entrepris en même temps que sera réalisée l'enquête étiologique.

#### **4/ Traitement et surveillance d'un malade atteint d'une hypercalcémie sévère :**

Le traitement symptomatique de l'hypercalcémie est à envisager pour des calcémies > 3 mmol/l (120 mg/l).

Il constitue une mesure palliative, destinée à gagner le temps nécessaire à la mise en place des investigations et du traitement de l'étiologie.

Les mesures à prendre sont la réhydratation et l'utilisation de thérapeutiques hypocalcémiantes.

##### **4.1/ La réhydratation et la correction des troubles ioniques :**

Elle constitue un préalable nécessaire à l'utilisation des autres moyens.

Elle se fait au moyen du sérum salé isotonique à 9‰.

Les volumes et débits dépendent de chaque cas particulier : en moyenne 3 à 4 l/24H en surveillant la pression artérielle et la fonction cardiaque.

L'hypokaliémie est fréquente et augmente le risque cardiaque. Elle doit impérativement être corrigée.

##### **4.2/ Les thérapeutiques hypocalcémiantes :**

###### **• Les diphosphonates :**

Ils diminuent la résorption osseuse en inhibant l'action des ostéoclastes.

Ex : Pamidronate (Arédia)<sup>®</sup> : 30 à 90 mg IV dans 500cc de sérum physiologique à passer en 2 à 6 heures en perfusion unique.

Clodronate (Clastoban)<sup>®</sup> : 300 mg dilué dans 500cc de sérum salé par jour à passer en 2 à 6 heures.

Le traitement peut être renouvelé les jours suivants sans dépasser 7 jours.

- *La thyrocalcitonine :*

Elle inhibe l'action ostéoclastique, elle est utilisée à la dose de 0,5 à 4 mg/j par voie sous-cutanée ou IV. Elle est dépourvue d'effets secondaires mais son efficacité est modérée et transitoire.

- *La mithramycine (Mithracine)® :*

C'est un antimétabolite qui agit probablement sur l'activité ostéoclastique. Elle est utilisée à la dose de 25 mg/kg/j dans 500 ml de solution glucosée à 5 % à passer en 6 heures.

Elle provoque de nombreux effets secondaires : thrombopénie, insuffisance rénale et hépatique, d'où la nécessité d'une surveillance étroite de la NFS, de la fonction rénale et de la fonction hépatique.

- *Les glucocorticoïdes :*

Ont une action antagoniste à celle de la vitamine D sur l'absorption intestinale du calcium.

Leur emploi est surtout indiqué en cas d'intoxication à la vitamine D ou de sarcoïdose.

Leur efficacité est limitée par leur action osseuse qui risque de favoriser la douleur et la déminéralisation osseuse.

Leur délai d'action est long.

- *En cas d'hypercalcémie majeure*, le patient devra être hospitalisé en réanimation pour une réhydratation massive, suivie d'une diurèse forcée au Furosémide (Lasilix) à la dose de 40 à 80 mg toutes les 4 à 6 heures, afin d'induire une excrétion urinaire accrue de calcium. Mais il faut compenser heure par heure les pertes hydroélectrolytiques.

- *En cas d'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique*, on aura recours à l'épuration extra-rénale.

### III- L'HYPOCALCEMIE :

#### **1/ Introduction - Définition :**

L'hypocalcémie se définit classiquement par un calcium sérique total inférieur à 2,12 mmol/l (85 mg/l).

L'hypocalcémie vraie avec chute du calcium ionisé est un problème clinique beaucoup plus rare que l'hypercalcémie. Toute hypocalcémie nécessite une enquête étiologique.

L'hypocalcémie grave peut provoquer des crises convulsives et un laryngospasme surtout chez l'enfant.

#### **2/ Mécanismes et causes de l'hypocalcémie :**

L'hypocalcémie peut résulter de 3 causes majeures :

- défaut de sécrétion ou d'action de la parathormone
- défaut de sécrétion ou d'action du calcitriol
- chélation ou précipitation du calcium.

Les principales étiologies d'hypocalcémies sont résumées dans le tableau 2 .

**Tableau 2 : Etiologies des hypocalcémies**

<p>Hypoalbuminémie (pseudo-hypocalcémie) : Syndrome néphrotique, cirrhose.</p> <p>Hypoparathyroïdie : Post chirurgicale ; la plus fréquente. Auto-immune, génétique, malformative, idiopathique, Infiltrative : néoplasique, hémochromatose...</p> <p>Résistance à l'action de la parathormone: Pseudohypoparathyroïdie (type I, type II) Hypomagnésémie</p> <p>Déficit en vitamine D ou désordre du métabolisme de la vitamine D : Carence d'apport, manque d'exposition au soleil. Malabsorption. Déficit en 25 (OH)2D : hépatopathie majeure, Anticonvulsivants. Déficit en 1,25 (OH)2D : insuffisance rénale chronique, rachitisme type I. Résistance à l'action de la 1,25 (OH)2D : rachitisme type II.</p> <p>Chélation ou précipitation du calcium : Hyperphosphatémie : Lyse tumorale, rhabdomyolyse, iatrogène Citrates : transfusions massives. Alcalose respiratoire. Pancréatite aiguë. Choc toxique.</p>
---

**3/ Manifestations cliniques de l'hypocalcémie :**

L'hypocalcémie asymptomatique est fréquente chez les patients hospitalisés pour une pathologie chronique, elle peut s'expliquer :

- soit par l'hypo-albuminémie : baisse du calcium total sans modification du calcium ionisé,
- soit par une diminution lente, habituellement bien tolérée du calcium ionisé.

L'hypocalcémie chronique peut provoquer des troubles divers : troubles trophiques cutanés et des phanères, cataracte sous capsulaire, calcifications intracrâniennes, hypertonie extrapyramidale... Ce ne sont pas des problèmes d'urgence.

L'hypocalcémie d'installation récente (chute rapide du calcium ionisé) accroît l'excitabilité neuromusculaire et altère la fonction myocardique. La crainte est de voir survenir une complication respiratoire ou cardiaque qui risquerait d'engager le pronostic vital. Elle impose une thérapeutique urgente.

**- Signes neuromusculaires :**

- Paresthésies de la langue, du pourtour de la bouche, des extrémités...
- Asthénie,
- Crampes musculaires,
- Signes de Chvostek et signe de Trousseau,
- Hyperréflexie ostéotendineuse,

- Crises convulsives : le plus souvent généralisées, plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte,
- Crise de tétanie : contraction soutenue et douloureuse, des mains, des pieds, avec angoisse et polypnée,
- L'extension aux muscles laryngés peut provoquer une insuffisance respiratoire aiguë, cause possible de mort subite des hypocalcémies sévères.

- Signes cardiovasculaires :

- Allongement du segment ST et de l'intervalle QT, inversion de T,
- Bradycardie, asystolie,
- Bloc sino-auriculaire
- L'hypocalcémie atténue l'effet des digitaliques et potentialise ceux de l'hyperkaliémie,
- Une diminution de la contractilité myocardique responsable d'insuffisance cardiaque aiguë avec hypotension et œdème pulmonaire n'est pas exceptionnelle.

**4/Le traitement de l'accès tétanique aigu :**

*Il doit être immédiat* : il faut pratiquer les gestes suivants :

- apaiser et éloigner l'entourage, calmer le malade,
- injecter du calcium par voie IV :

Gluconate de calcium à 10 % : 1 ampoule de 10 ml apporte 2,3 mmoles (93 mg) de calcium.

L'injection doit être strictement intraveineuse et lente pour éviter le risque de nécrose tissulaire.

Cette injection peut éventuellement être répétée jusqu'à une dose de 5 ampoules/jour.

*Dans les hypocalcémies prolongées ou récidivantes*, le traitement sera complété par une perfusion intraveineuse continue dans du soluté glucosé isotonique à la dose de 0,3 à 2 mg/kg/heure pendant 24 à 36 heures.

L'administration de calcium parentéral contre-indique formellement l'utilisation de digitaliques.

On recherchera un trouble électrolytique pouvant potentialiser les effets de l'hypocalcémie : hypomagnésémie, hypokaliémie, alcalose respiratoire ou métabolique.

*Ce traitement sera complété par d'autres thérapeutiques* qui dépendent de l'étiologie :

. Vitamine D à fortes doses per os dans les hypocalcémies post opératoires (après chirurgie des parathyroïdes ou de la thyroïde).

. Magnésium per os (Magnespasmyl : 6 à 8 cp) s'il existe une hypomagnésémie associée.