

Interrogatoire, examen clinique et ECG 2

Gravité : signes ECG, coma, hypovolémie, IR

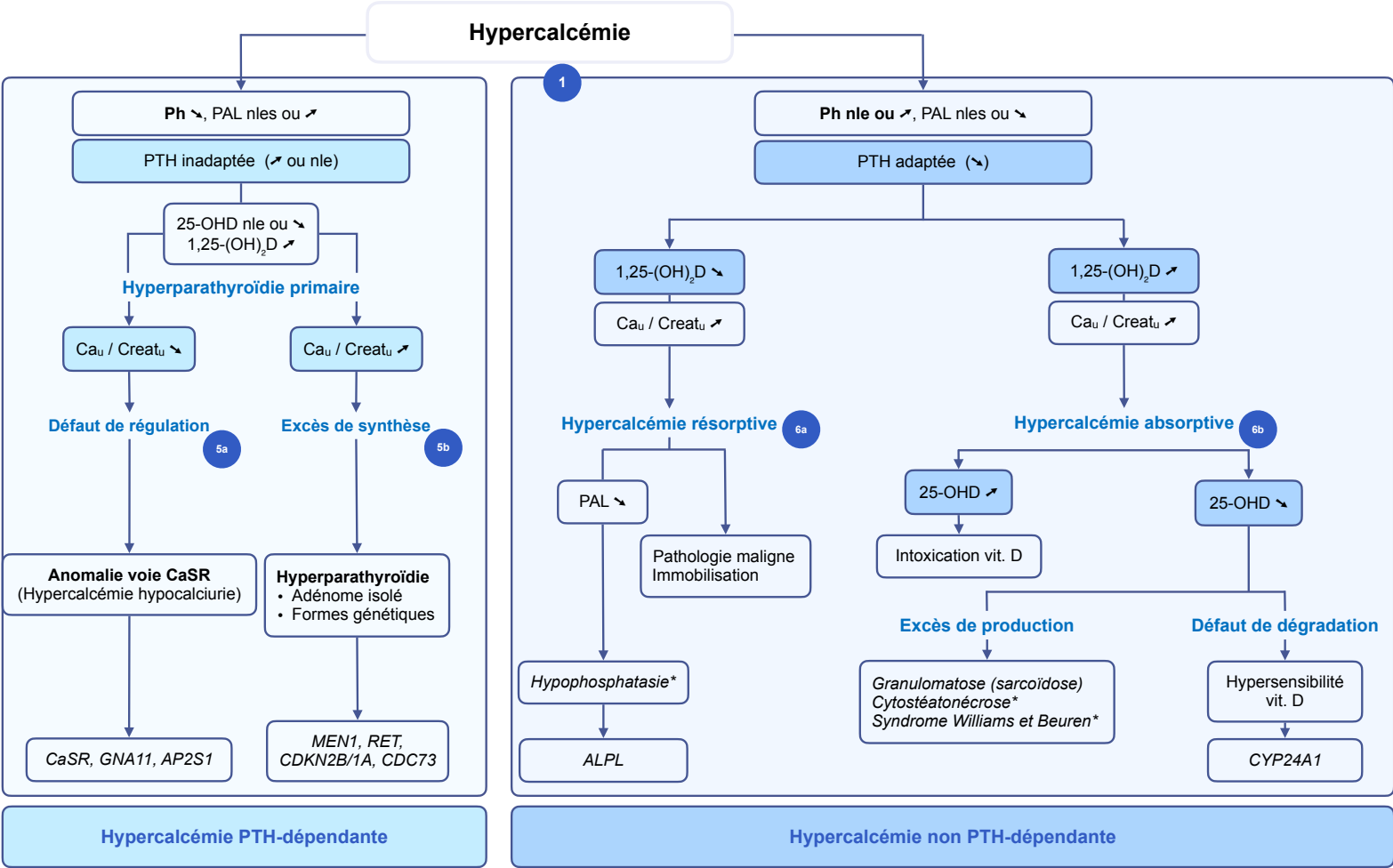
Bilan phosphocalcique sanguin et urinaire avec PTH, 25-OHD, 1,25-(OH)₂D 3

Traitement symptomatique de l'hyperCa

Mécanismes 4

Diagnostics

Génétique



* Ces pathologies sont principalement diagnostiquées en période néonatale mais parfois chez le nourrisson ; dans tous les cas, le mécanisme impliqué et le raisonnement diagnostique sont identiques.

Abréviations : IR : insuffisance rénale ; Ca_u : calciurie ; Creat_u : créatininurie ; CaSR : récepteur sensible au calcium ; Ph : phosphatémie ; PTH : parathormone ; vit D : vitamine D ; 25-OHD: 25-hydroxy-vitamine D ; 1,25-(OH)₂D : 1,25-dihydroxyvitamine D

■ Introduction

L'hypercalcémie est une situation qui n'est pas rare chez l'enfant et il faut savoir l'évoquer devant des signes peu spécifiques ; elle peut également être parfois mise en évidence de manière fortuite. Un diagnostic précoce est important car l'hypercalcémie peut être associée à des complications aiguës (troubles du rythme cardiaque) ou chroniques (néphrocalcinose et lithiases urinaires). Après la phase de traitement symptomatique, indépendant de la pathologie causale, le traitement d'entretien dépend de l'étiologie. L'interrogatoire, l'examen clinique et des examens simples (exploration phosphocalcique sanguine et urinaire complète avec dosages des hormones régulatrices, parathormone et calcitriol) permettent d'orienter le diagnostic.

Ce document concerne la conduite diagnostique devant une hypercalcémie chez l'enfant. Cependant, la démarche diagnostique étant similaire chez le nouveau-né, les étiologies principalement diagnostiquées en période néonatale seront également évoquées.

■ Conduite à tenir devant une hypercalcémie chez l'enfant

(1) Définition de l'hypercalcémie

	Calcémie totale (mmol/L)	Calcémie ionisée (mmol/L)
Normale	2,2 – 2,7	1,1 – 1,35
Hypercalcémie		
Modérée	2,7* – 3,5	1,35* – 1,75
Sévère	> 3,5	>1,75

* Chez le nourrisson, la définition de l'hypercalcémie est une calcémie totale > 2,8 mmol/L ou une calcémie ionisée > 1,4 mmol/L.

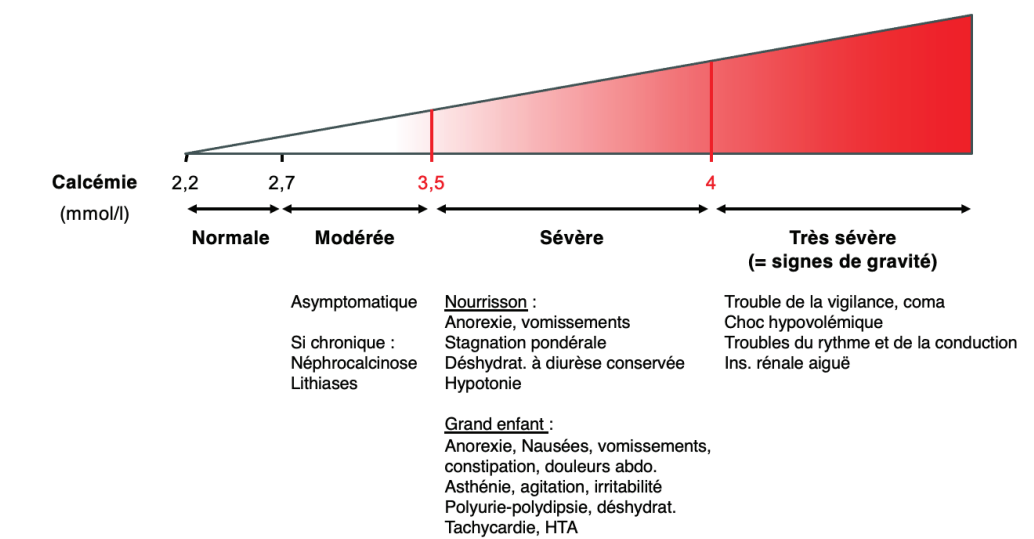
En dehors de la période néonatale, les valeurs de la calcémie sont stables chez l'enfant.

Le dosage du calcium total (ou du calcium ionisé qui correspond à la forme libre et biologiquement active du calcium) suffit pour faire le diagnostic d'hypercalcémie, il n'est pas nécessaire de calculer le calcium corrigé si la protidémie est normale. En cas d'hypoprotidémie sévère, il faut utiliser le dosage du calcium ionisé qui est approximativement égal à la moitié de la calcémie totale.

(2) Évaluation de la gravité de l'hypercalcémie et premiers éléments d'orientation

On distingue les signes cliniques en rapport avec l'hypercalcémie et ceux reliés à l'étiologie.

Les **signes cliniques et électriques d'hypercalcémie** permettent d'en apprécier la gravité potentielle. La symptomatologie dépend de la rapidité d'installation, de la durée et de l'intensité de l'hypercalcémie : voir figure ci-après.



Les signes de gravité sont ceux de l'hypercalcémie très sévère :

- Troubles de la vigilance sévère, coma
- Choc hypovolémique
- Trouble du rythme / signes ECG (allongement du PR, segment ST en cupule puis dôme quand la calcémie monte, raccourcissement de l'espace QT, troubles du rythme ou de la conduction)
- Insuffisance rénale aiguë (cf. bilan plus bas)

Des **données reliées à l'étiologie** sont à rechercher d'emblée :

- Antécédents familiaux et personnels :
 - Pathologie familiale du métabolisme phosphocalcique (hypercalcémie hypocalciurie par anomalie du récepteur sensible au calcium [calcium sensing receptor, CaSR], hyperparathyroïdie)
- Antécédents personnels de pathologie maligne, immobilisation
- Examen clinique :
 - Chez l'enfant et l'adolescent : lésions cutanées ou atteintes articulaires pouvant orienter vers une granulomatose
 - Chez le nouveau-né et le nourrisson : éléments morphologiques faciaux (syndrome de Williams et Beuren), lésions cutanées de cytotéatonecrose.

(3) Exploration phosphocalcique complète et mise en place du traitement symptomatique de l'hypercalcémie sans attendre les résultats

Exploration phosphocalcique complète

Une exploration phosphocalcique sanguine et urinaire complète avec dosages des hormones régulatrices doit être réalisée pour préciser le mécanisme de l'hypercalcémie :

- Calcémie ionisée (sur gaz du sang)
- Calcémie totale, phosphatémie, phosphatases alcalines, PTH, 25-hydroxy-vitamine D (25-OHD), 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25-(OH)₂D, calcitriol)
- NFS, ionogramme sanguin complet avec créatininémie, réserve alcaline, protidémie

• Calciurie et calcul du rapport calciurie sur créatininurie (ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement urgent par voie intraveineuse si signes de gravité)

Ces prélèvements ne doivent pas retarder la mise en route du traitement d'urgence, mais ils doivent être prélevés avant le traitement symptomatique de l'hypercalcémie.

Traitement symptomatique de l'hypercalcémie

Une fois le bilan biologique à visée étiologique prélevé, un traitement symptomatique de l'hypercalcémie est discuté sans attendre les résultats. Ce traitement dépend du niveau de l'hypercalcémie et de l'existence ou non de manifestations cliniques.

Un protocole national récent a été élaboré et validé au sein de la filière OSCAR (https://www.eolas-interactive.fr/uploads/Document/a8/214588_138_fiche_protocole-urgence_HYPERCALCEMIE-DE-LENFANT_A4_C_VF.pdf).

Dans les hypercalcémies modérées ($\leq 3,5$ mmol/L) et sans signe de gravité, l'hospitalisation n'est pas systématique et des mesures simples sont mises en place (arrêt de la supplémentation en vitamine D et hydratation abondante) en attendant le résultat de l'exploration phosphocalcique.

Dans les hypercalcémies sévères ($> 3,5$ mmol/L) ou avec signes de gravité, l'enfant doit-être hospitalisé pour surveillance, réhydratation par voie intraveineuse et perfusion de bisphosphonates. Du fait de l'efficacité du traitement par bisphosphonates, les diurétiques ne doivent plus être prescrits, ce d'autant qu'ils aggravent la déshydratation.

(4) Principales orientations diagnostiques

La calcémie est principalement régulée par 2 hormones : la **parathormone (PTH)**, sécrétée par les glandes parathyroïdes, qui est hypercalcémiant et hypophosphatémiant (en stimulant la résorption osseuse, et en favorisant la réabsorption rénale de calcium et l'élimination urinaire de phosphate, et en stimulant la synthèse de calcitriol), et la **vitamine D active (calcitriol)** qui est hypercalcémiant (essentiellement en favorisant l'absorption digestive du calcium).

La libération de la PTH par les glandes parathyroïdes est régulée par la voie de signalisation du **récepteur sensible au calcium** (calcium-sensing receptor, CaSR).

La vitamine D, apportée par l'alimentation ou synthétisée au niveau cutané sous l'action de la lumière (ultra-violets) nécessite pour être active deux hydroxylations, d'abord au niveau du foie (25-hydroxy vitamine D [25-OHD], forme de stockage) puis au niveau des reins (1,25-dihydroxyvitamine D [1,25-(OH)₂D] ou **calcitriol**, forme active).

Les causes d'hypercalcémie peuvent être schématiquement séparées en **hypercalcémie PTH-dépendante (cadre de gauche)**, et **non PTH-dépendante (cadre de droite)**. Dans les hypercalcémies PTH-dépendantes, l'hypercalcémie est liée à un défaut de régulation ou un excès de synthèse de la PTH. Dans les hypercalcémies non PTH-dépendantes, le calcium peut être d'origine osseuse (**hypercalcémie résorptive**) ou digestive (**hypercalcémie absorptive** par excès d'apport de vitamine D, ou excès de production ou défaut de dégradation de calcitriol).

(5) Hypercalcémies PTH-dépendantes

Le tableau biologique associe typiquement une phosphatémie diminuée, des PAL normales ou augmentées, une 25-OHD normale ou diminuée, et un calcitriol augmenté. La PTH est inadaptée à la calcémie (augmentée ou normale).

(5a) L'excès de PTH peut être lié à un défaut de régulation de sa libération impliquant une anomalie de la voie du CaSR. De manière physiologique, quand le calcium sanguin augmente, le CaSR inhibe la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes. Le CaSR est également exprimé au niveau rénal où son activation diminue la réabsorption tubulaire du calcium, ce qui augmente son élimination urinaire et contribue à faire baisser la calcémie. Une mutation inactivatrice du CaSR est donc associée à une hypercalcémie et une hypocalciurie (rapport calciurie sur créatininurie

normal ou bas pour l'âge).

(5b) L'excès de PTH peut également être lié à une production tumorale / anormale par les glandes parathyroïdes ; dans ce cas l'hypercalcémie est associée à une hypercalciurie (hypercalciurie de concentration et rapport calciurie sur créatininurie élevé pour l'âge). Des examens d'imagerie (échographie des parathyroïdes et Tomographie par Emission de Positons [TEP] à la choline) sont alors prescrits pour compléter le bilan et identifier l'adénome sécrétant. Le plus souvent, l'adénome parathyroïdien est sporadique ; cependant, il peut parfois s'intégrer dans une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 1 ou 2 : des analyses génétiques doivent donc toujours être réalisées.

Attention : devant une hyperparathyroïdie, il convient toujours d'éliminer une hyperparathyroïdie secondaire à une carence en calcium / vitamine D ou à une insuffisance rénale, ou plus rarement à une résistance à la PTH (pathologies de l'inactivation de la signalisation PTH/PTHrP ou IPPSD) ; cependant, dans ces situation la calcémie est le plus souvent normale basse puis abaissée.

(6) Hypercalcémies non PTH-dépendantes

(6a) Dans les hypercalcémies (non PTH-dépendantes) d'origine osseuse, ou résorptive, en plus d'une phosphatémie normale ou augmentée et d'une PTH diminuée (donc adaptée), le bilan biologique retrouve un calcitriol abaissé, et la calciurie et le rapport calciurie / créatininurie le matin à jeun sont en général augmentés.

Le plus souvent, la pathologie à l'origine de la résorption osseuse (pathologie maligne ou immobilisation) est connue et le diagnostic étiologique est alors évident. Cependant, le myélogramme doit être réalisé au moindre doute.

Plus rarement, notamment dans les cas où les PAL sont abaissées, il peut s'agir d'un défaut de fixation du calcium dans l'os secondaire à une pathologie génétique comme l'hypophosphatasie dans sa forme sévère qui est le plus souvent diagnostiquée en période néonatale.

(6b) En cas d'hypercalcémie (non PTH-dépendante) d'origine digestive par excès de calcitriol, ou absorptive, les résultats du bilan phosphocalcique sont similaires à ceux du paragraphe précédent, à l'exception du calcitriol qui est augmenté.

Comme précisé précédemment, la principale action de la vitamine D active (calcitriol) est d'augmenter l'absorption de calcium au niveau digestif. Par conséquent, tout excès de calcitriol est associé à une hypercalcémie.

Dans un premier temps, il est important de rechercher à l'interrogatoire des apports excessifs en vitamine D (intoxication à la vitamine D) qui peuvent être favorisés actuellement par l'utilisation de « compléments alimentaires » largement prescrits mais dont la teneur en vitamine D est peu fiable.

En l'absence d'intoxication à la vitamine D, l'excès de calcitriol peut être causé par un excès de production (comme dans la cytotostéonécrose, diagnostiquée le plus souvent en période néonatale, ou la sarcoïdose) ou un défaut de dégradation (par mutation inactivatrice du gène codant la 24-hydroxylase [CYP24A1] permettant de dégrader le calcitriol, responsable d'une hypersensibilité à la vitamine D).

Dans le syndrome de Williams et Beuren, les mécanismes de l'hypercalcémie semblent multiples (excès de production de calcitriol et/ou hypersensibilité de son récepteur), le calcitriol peut donc être normal voire bas. Dans tous les cas, il s'agit d'une hypercalcémie absorptive.

■ Conclusion

La démarche diagnostique d'une hypercalcémie repose principalement sur une exploration phosphocalcique sanguine et urinaire complète avec dosages des hormones régulatrices, parathormone et calcitriol. Cette exploration permet de différencier les hypercalcémies PTH dépendantes (anomalie génétique de la voie du CaSR et adénome parathyroïdien sporadique ou d'origine génétique) et les hypercalcémies non PTH-dépendantes par lyse osseuse ou excès de synthèse ou d'action du calcitriol (intoxication à la vitamine D, hypersensibilité à la vitamine D ou excès de production dans le cadre d'une granulomatose par exemple). Après la phase de traitement symptomatique éventuel indépendant de la pathologie causale, un diagnostic précis du mécanisme et de la pathologie permet un traitement étiologique spécifique.

Les pathologies à l'origine d'hypercalcémie sont pour la plupart des maladies rares. La prise en charge doit donc inclure l'avis spécialisé auprès d'une équipe hospitalière experte en métabolisme phosphocalcique.

■ **Mots-clés :** hypercalcémie, parathormone, calcitriol, hyperparathyroïdie, hypersensibilité à la vitamine D

■ **Key words:** hypercalcaemia, parathyroid hormone, calcitriol, hyperparathyroidism, vitamin D hypersensitivity

■ Bibliographie

- Traitement d'urgence de l'hypercalcémie de l'enfant, protocole d'urgence. Disponible sur : https://www.eolas-interactive.fr/uploads/Document/a8/214588_138_fiche_protocole-urgence_HYPERCALCEMIE-DE-LENFANT_A4_C_VF.pdf
- Hypercalcemia: A Review. Walker MD, Shane E. JAMA. 2022;328(16):1624-1636.
- Hypercalcemic Disorders in Children. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. J Bone Miner Res. 2017;32(11):2157-2170.
- Investigation and management of hypercalcaemia in children. Davies JH, Shaw NJ. Arch Dis Child. 2012;97(6):533-8.