

Item 319 –
Hypercalcémie

I. INTRODUCTION	IV. DIAGNOSTIC
II. DEFINITION BIOLOGIQUE	V. TRAITEMENT
III. PATHOGENIE	

Objectifs pédagogiques

- ▶ Devant une hypercalcémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- ▶ Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

I. INTRODUCTION

Le diagnostic de l'hypercalcémie est un diagnostic biologique qui repose sur le dosage de la calcémie totale, dont la moyenne, dans la population normale, est de $2,38 \text{ mmol/L} \pm 0,08$ (soit $95,5 \text{ mg/L} \pm 3,5$), quel que soit le mode de dosage utilisé.

La limite supérieure de la calcémie, au-delà de laquelle on définit l'hypercalcémie, doit se référer aux normes de chaque laboratoire (habituellement : $2,63 \text{ mmol/L}$, soit 105 mg/L).

L'incidence annuelle des hypercalcémies est d'environ 500 nouveaux cas par million d'individus.

Les deux étiologies dominantes sont l'hyperparathyroïdie primaire (55 %) et les pathologies néoplasiques (30 %), les autres étiologies, multiples, ne représentant que 15 % des cas.

La confirmation du diagnostic est simple, puisqu'elle ne fait appel qu'à la simple répétition du dosage de la calcémie. L'orientation du diagnostic étiologique repose d'abord sur le dosage de la parathormone (PTH) (+++).

II. DEFINITION BIOLOGIQUE

La calcémie mesurée représente la somme du calcium lié (53 % du calcium total) et du calcium libre ou ionisé (47 %).

Le calcium lié comprend le calcium lié aux protéines (40 % du calcium total), en particulier à l'albumine, et le calcium complexé à des anions (13 %), sous forme de bicarbonate, phosphate, sulfate ou citrate.

Seuls le calcium ionisé et le calcium complexé sont diffusibles et ultrafiltrables. Le calcium ionisé est le principe actif des mécanismes physiologiques auxquels il participe ; en particulier, c'est le calcium ionisé qui est l'élément fondamental de la régulation de la sécrétion de la parathormone par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire (*calcium sensor*), présent au niveau des cellules parathyroïdiennes. L'hypercalcémie est donc mieux définie par la détermination du calcium libre ou ionisé que par celle du calcium total.

Le calcium ionisé peut être mesuré directement dans le sang au moyen d'une électrode spécifique : les valeurs physiologiques à jeun sont comprises entre 1,15 et 1,35 mmol/L ; il y a hypercalcémie lorsqu'elles dépassent 1,40 mmol/L.

Si, en règle générale, le calcium ionisé est estimé à 50 % de la valeur du calcium total, trois conditions particulières rendent cette approximation illicite :

- l'acidose augmente la proportion de calcium ionisé par rapport au calcium total et l'alcalose la diminue ;
- l'hyperprotidémie augmente la calcémie totale mais diminue la part respective de calcium ionisé, et inversement en cas d'hypoprotidémie ;

- l'augmentation du phosphore ou du sulfate sériques diminue le calcium ionisé et augmente la proportion de calcium complexé.

Cependant, la détermination du calcium ionisé est complexe parce que très dépendante des conditions de prélèvement.

En pratique, la détermination du calcium total est suffisante dans la majorité des cas.

III. PATHOGENIE

La calcémie est étroitement régulée par la PTH et la vitamine D. L'hypercalcémie est le résultat d'une dérégulation entre les flux entrant et sortant du calcium dans le compartiment sanguin. Elle est due :

- soit à l'augmentation de l'absorption calcique digestive sous l'influence de la vitamine D produite en excès (granulomatoses), ou suite à un surdosage thérapeutique, à un excès majeur d'apport calcique d'origine alimentaire (syndrome des buveurs de lait) ou plus souvent d'origine iatrogène ;
- soit à une résorption osseuse accrue, par excès de PTH (hyperparathyroïdie primaire), de *PTH-related-peptide* (PTHrp) (même action biologique que la PTH et d'origine néoplasique), d'autres hormones (thyroxine, corticoïdes), de cytokines à effet lytique osseux d'origine néoplasique locale (métastases osseuses ou hémopathies), ou suite aux hypercalcémies d'immobilisation ;
- soit à une diminution de l'excrétion rénale du calcium, issue d'une aggravation d'une hypercalcémie par la déshydratation elle-même, induite par l'hypercalciurie chronique, ou issue de l'effet hypercalcémiant des diurétiques thiazidiques et du lithium.

Les deux premiers mécanismes cités sont souvent associés.

IV. DIAGNOSTIC

A. Clinique

La symptomatologie clinique classique de l'hypercalcémie est résumée dans le tableau 20.I. Ces signes sont peu spécifiques et le diagnostic n'est évoqué que lorsque plusieurs de ces signes sont associés, ce qui est le cas lorsque la calcémie est supérieure à 3 mmol/L (soit 120 mg/L). La majorité des hypercalcémies modérées, comprises entre 2,63 et 3 mmol/L (soit 105 et 120 mg/L), sont peu ou totalement asymptomatiques. Dans plus de 50 % des cas, le diagnostic d'hypercalcémie se fait de façon fortuite, à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie.

Tableau 20.I. Signes cliniques communs aux hypercalcémies

Signes généraux	Asthénie générale et musculaire
Signes rénaux	Polyuropolydipsie Lithiases rénales (récurrentes, bilatérales)
Signes digestifs	Anorexie Constipation Nausées, vomissements
Signes neuropsychiques	Apathie Somnolence Altération de la conscience (confusion, psychose, coma)
Signes cardiovasculaires	Hypertension Raccourcissement de QT à l'ECG


L'hypercalcémie maligne est une urgence métabolique : la calcémie est en général $> 3,25$ mmol/L (soit 130 mg/L). La déshydratation est toujours présente et entretient l'élévation de la calcémie (déshydratation induite par la polyurie ou par les troubles digestifs entraînant une insuffisance rénale qui aggrave l'hypercalcémie en réduisant la clairance calcique). En plus des signes graves cités plus haut (confusion, coma, insuffisance rénale), il y a un risque cardiaque : troubles du rythme cardiaque, bradycardie avec asystolie. Les digitaliques favorisent ces complications (ils sont contre-indiqués en cas d'hypercalcémie).

B. Diagnostic étiologique

La liste des maladies susceptibles d'engendrer une hypercalcémie est longue, mais deux étiologies sont largement majoritaires puisqu'elles représentent à elles seules 80 à 90 % du total :

- en premier lieu, l'hyperparathyroïdie primaire ;
- puis les hypercalcémies dites paranéoplasiques.

Le diagnostic étiologique est schématisé dans la figure 20.1.

Fig. 20.1. Étiologies des hypercalcémies. Orientation du diagnostic en fonction de la biologie. 

Vit : vitamine ; 1,25-(OH)₂-D : vitamine D3 active ; HPT : hyperparathyroïdie.

1. Hyperparathyroïdie primaire (HPT1)

L'incidence de l'HPT1 était de 7,8/100 000 en 1970 ; elle est maintenant de 27/ 100 000, vraisemblablement du fait de l'exploration systématique en routine du métabolisme phosphocalcique.

La dénomination d'hyperparathyroïdie primaire regroupe les hyperparathyroïdies liées à une lésion initiale parathyroïdienne, responsable d'une sécrétion autonome de PTH, elle-même responsable des altérations du métabolisme phosphocalcique et de ses conséquences sur le tissu osseux, dont la résultante la plus caractéristique est l'hypercalcémie.

a. Signes cliniques

Les signes cliniques qui évoquent le diagnostic sont ceux qui figurent dans le tableau 20.I ; ils ne font qu'indiquer l'existence de l'hypercalcémie, et traduisent une hypercalcémie franche, en règle générale supérieure à 3 mmol/L.

S'y ajoutent des signes osseux cliniques et radiologiques (figure 20.2 et tableau 20.II), dont l'ostéite fibrokystique de von Recklinhausen qui représente la forme historique, actuellement exceptionnelle.

Ces signes osseux (cliniques ou radiologiques) sont le reflet d'un déséquilibre du remodelage osseux au profit de la résorption ostéoclastique, dont le meilleur témoin est la mesure de la baisse de la densité osseuse, d'autant plus évidente que le terrain est prédisposé (femme ménopausée, en particulier). Les signes osseux cliniques et radiologiques sont rarement présents dans les formes actuelles des HPT1, de découverte fortuite dans plus de 80 % des cas sur la seule constatation d'une hypercalcémie, et c'est donc l'étude de la densité osseuse qui permet le mieux de quantifier le retentissement osseux des HPT1 (+++). L'étude de la densité osseuse, évaluée au moyen du T-score, fait partie des éléments décisionnels pour l'orientation thérapeutique des HPT1. L'existence de signes cliniques, surtout s'il s'agit de signes osseux, traduit un processus pathologique déjà ancien.

Fig. 20.2. Anomalies radiologiques en cas d'HPT1 chronique et sévère.

Tableau 20.II. Signes osseux de l'hyperparathyroïdie primaire

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

b. Biologie

Il existe une relation étroite entre les valeurs de la calcémie totale ou ionisée et celles de la PTH plasmatique : le diagnostic biologique de l'HPT1 est défini par l'association hypercalcémie et PTH plasmatique élevée ou « normale » mais en discordance avec l'hypercalcémie.

Hypercalcémie

Le diagnostic d'HPT1 a toujours reposé, et repose encore, sur la constatation d'une hypercalcémie.

La première étape consiste à répéter les dosages de la calcémie pour confirmer l'existence de l'hypercalcémie, qui est constante dans l'HPT1. 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.

Une hypovitaminose D, une hypoalbuminémie ou une acidose peuvent masquer l'hypercalcémie d'une HPT ; dans ces cas (comme dans les formes typiques), le calcium ionisé plasmatique est élevé bien que la calcémie totale puisse être normale ou non significativement augmentée.

Dosage plasmatique de la parathormone (+++)

La PTH est sécrétée sous la forme d'un peptide de 84 AA. Les dosages actuels immunométriques permettent de mesurer la PTH₍₁₋₈₄₎ ou ses fragments biologiquement actifs. Avec ces dosages, toute coexistence d'une hypercalcémie même mineure et d'une valeur élevée ou inappropriée (ou « anormalement normale ») de la PTH induit le diagnostic biologique d'HPT1, à l'exception du diagnostic différentiel avec le syndrome d'hypercalcémie-hypocalciurie familiale (*cf. infra*). Il faut impérativement comparer les chiffres de la PTH à ceux de la calcémie et ne pas oublier qu'une hyperparathormonémie est un mécanisme physiologique d'adaptation à une baisse de la calcémie, due à une anomalie de l'absorption (par exemple, carence en vitamine D) ou de l'élimination rénale calcique (par exemple, protéinurie). *A contrario*, une hypercalcémie associée à des valeurs basses de PTH doit faire évoquer une étiologie non dépendante d'une HPT1 : métastases ostéolytiques,

sarcoïdose ou syndrome paranéoplasique avec sécrétion de PTHrp, ou autre facteur.

Autres paramètres biologiques

Phosphorémie

L'hyperparathyroïdie augmente la clairance du phosphate en diminuant sa réabsorption tubulaire, d'où l'hypophosphorémie, qui est en règle générale bien corrélée à l'hypercalcémie.

Cependant, la phosphorémie varie de façon importante en fonction de l'apport nutritionnel (et donc de l'instant où est effectué le prélèvement) et de la fonction rénale. L'hypophosphorémie n'est en fait retrouvée que dans 50 % des cas.

Il faut insister sur le fait que les calcémies et phosphorémies ne peuvent être valablement interprétées pour le diagnostic d'HPT1 que si la fonction rénale est normale.

Calciurie

Elle est augmentée dans l'HPT1 du fait de l'augmentation du calcium complexé ultrafiltrable non réabsorbable, et ce malgré l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium ionisé par l'action de la PTH sur le tubule rénal.

Cependant, les variations physiologiques de la calciurie sont trop importantes pour que ce paramètre soit fiable. Il ne sera utile que pour faire un diagnostic différentiel entre une forme fruste d'HPT1 et le syndrome hypercalcémie-hypocalciurie familiale (+++).

c. Imagerie

Toutes les techniques utilisées actuellement ont l'avantage d'être non invasives. Elles visent à mettre en évidence un adénome parathyroïdien, dans le seul but d'orienter le geste opératoire. Les plus couramment utilisées et les plus performantes sont l'échographie (60 à 80 % de détection) et la scintigraphie au SestaMIBI (*cf.* chapitre 1 : « Indications et stratégies d'utilisation des principaux examens d'imagerie ») (85 % de détection), avec quasiment 100 % de valeur de localisation d'un adénome lorsque ces deux imageries sont concordantes *en présence d'un diagnostic biologique*.

Toutefois, en aucun cas les résultats de l'imagerie ne doivent interférer dans le diagnostic positif de l'HPT1, qui reste un diagnostic biologique. Une imagerie positive ne doit pas influencer un diagnostic litigieux sur le plan biologique, de même une imagerie négative ne doit pas remettre en question un diagnostic biologique certain. L'imagerie préopératoire actuelle n'est qu'un procédé de localisation et doit le rester. De ce fait, la réalisation d'une imagerie n'est réellement indispensable que s'il y a indication opératoire.

D'une manière générale, la possibilité de lésions multiglandulaires et la nécessité, pour confirmer le diagnostic d'adénome parathyroïdien isolé, de s'assurer du caractère normal des autres glandes, font que l'imagerie préopératoire idéale serait celle qui permettrait de visualiser les quatre glandes, en faisant la distinction entre glandes normales et pathologiques. Aucun procédé d'imagerie n'est actuellement capable de fournir de tels renseignements, alors que la fiabilité de l'exploration (et donc du traitement) chirurgicale est supérieure à 95 %.

L'exploration préopératoire par les procédés actuels d'imagerie est indispensable si on envisage un abord chirurgical latéralisé mini-invasif, et dans ce cas il est préférable d'avoir deux images concordantes de l'adénome. À l'inverse, si le diagnostic de l'HPT1 impose une exploration de toutes les parathyroïdes (par exemple en cas de néoplasie endocrinienne multiple), ou si l'équipe chirurgicale préfère une chirurgie conventionnelle, l'imagerie préopératoire n'apparaît pas indispensable en cas de chirurgie première.

Dans tous les cas, en l'absence de guérison après une première cervicotomie, tous les moyens d'imagerie doivent être mis en œuvre pour tenter de localiser la ou les glandes pathologiques restantes en position normale ou ectopique.

d. Diagnostic étiologique des HPT

Les examens paracliniques, parfois exhaustifs, orientés en fonction de la clinique et de l'anamnèse ou en fonction des constatations peropératoires et anatomopathologiques doivent permettre de préciser si l'HPT1 est isolée ou si elle n'est qu'une composante de néoplasies endocriniennes

multiples (NEM), maladies héréditaires à transmission autosomique dominante.

L'HPT1 isolée représente 98 % des HPT1, qu'il s'agisse d'un adénome unique (96 %), d'adénomes multiples (2 adénomes dans 2 % des cas, exceptionnellement 3 ou 4), ou de rares cancers parathyroïdiens (2 %).

Dans 1 % des cas, les HPT1 font partie d'une NEM1, où l'HPT1 est présente dans plus de 95 % des cas, dont elle est la première manifestation dans environ deux tiers des cas puisque, dans l'histoire naturelle de la maladie, l'HPT1 est la première atteinte détectable biologiquement. Les autres atteintes de la NEM1 sont principalement les tumeurs endocrines pancréatiques et les adénomes hypophysaires, qui doivent alors être systématiquement recherchés. Les NEM1 sont dues à des mutations du gène de la ménine. Dans 1 % des cas, les HPT1 font partie d'une NEM2A, où l'HPT1 est présente dans 25 à 50 % des cas. Les NEM2A 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 HPT1 avec atteinte multiglandulaire et d'un phéochromocytome bilatéral. Les NEM2A sont dues à des mutations activatrices du proto-oncogène RET. L'*HPT1-Jaw syndrome* (HPT1 associée à une tumeur osseuse fibreuse de la mandibule) est dû à une mutation du gène HRPT2.

Contrairement aux HPT1 sporadiques (qui surviennent préférentiellement chez les sujets de plus de 60 ans), les HPT1 génétiquement déterminées surviennent dans une population jeune. Toute HPT1 avant l'âge de 40 ans est donc suspecte d'appartenir à une HPT1 familiale génétiquement transmissible.

Les HPT secondaires correspondent à l'adaptation physiologique de la sécrétion parathyroïdienne à une hypocalcémie. Elles sont donc facilement identifiables, en particulier chez les insuffisants rénaux chroniques, chez qui elles sont systématiquement recherchées et prévenues au moyen d'un traitement par métabolites actifs de la vitamine D (alfacalcidol ou calcitriol) et apport calcique. En revanche, l'HPT tertiaire qui résulte de l'autonomisation de l'HPT secondaire par adénome parathyroïdien unique ou multiple peut être la cause d'une hypercalcémie chez l'insuffisant rénal chronique, avant ou après transplantation. Les

HPT tertiaires ont la même prise charge thérapeutique que les HPT1 multiglandulaires.

2. Hypercalcémie des affections malignes

Une hypercalcémie est constatée dans 5 % des cancers. Elles se différencient facilement des HPT1 par les valeurs basses de la PTH plasmatique (+++). Parmi les tumeurs solides, ce sont les cancers du poumon, du sein, du rein et du tractus digestif qui sont le plus souvent responsables d'une hypercalcémie. Le myélome multiple est responsable de 10 % de l'ensemble des hypercalcémies malignes, ce qui est remarquable compte tenu de sa rareté, mais ce qui s'explique par l'insuffisance rénale qui fait partie du tableau classique de la maladie. Toutes les formes de lymphomes ou de leucémies peuvent induire une hypercalcémie, en particulier le lymphome et la leucémie à cellules T de l'adulte dus à un rétrovirus (HTLV1).

Dans la majorité des cas, l'hypercalcémie est due à la production (non exclusive), par les cellules tumorales, d'un peptide mimant presque tous les effets biologiques de la PTH : le PTHrp.

Le PTHrp, comme la PTH, augmente la résorption osseuse ostéoclastique qui est reflétée par l'hypercalcémie, l'augmentation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie. Mais contrairement à ce qui est observé dans l'HPT1, cette ostéolyse n'est pas couplée à une augmentation de l'ostéof ormation, ce qui se traduit par des valeurs normales ou basses d'ostéocalcine ; de même, l'hypercalcémie due à la sécrétion de PTHrp freine la synthèse de la vitamine D active (nommée vitamine D3 ou 1,25-(OH)₂-D), alors que celle-ci est augmentée par l'HPT1, et la phosphorémie est normale.

Les dosages immunométriques spécifiques de certains fragments du PTHrp permettent de détecter des valeurs élevées de PTHrp chez plus de 80 % des patients hypercalcémiques ayant un cancer solide : d'où le terme général d'hypercalcémie humorale des affections malignes (*humoral hypercalcemia of malignancy* ou HHM), ou hypercalcémie paranéoplasique. Dans certains cas, le dosage du PTHrp peut servir de marqueur biologique pour suivre l'évolution spontanée ou sous traitement

du processus tumoral. Cependant, il n'y a pas de corrélation stricte entre l'importance de l'hypercalcémie et le niveau des valeurs du PTHrp, ce qui suggère l'intervention synergique d'autres facteurs dans la genèse de ce type d'hypercalcémie (par exemple, le *tumoral growth factor* α [TGF α], l'interleukine 1, la lymphotoxine, le calcitriol, etc.). Enfin il a été décrit des cas exceptionnels de sécrétion ectopique de PTH par des cancers non parathyroïdiens.

3. Autres hypercalcémies

a. Granulomatoses

L'hypercalcémie se rencontre dans 10 à 20 % des sarcoïdoses évolutives. La pathogénie de cette hypercalcémie est la production non régulée de la 1,25-(OH)₂-D par le tissu granulomateux. Outre le fait que l'hypercalcémie survient dans un contexte pathologique souvent évident, le diagnostic différentiel avec l'HPT1 repose sur l'hyperphosphorémie et sur les valeurs basses de PTH.

b. Hypercalcémies iatrogènes

Vitamine D et dérivés (+++)

L'apport de vitamine D ou de ses dérivés métaboliques actifs (1-OH-D ou 1,25-(OH)₂-D) est responsable d'hypercalcémie en cas de surdosage. Le tableau biologique associe hypercalcémie, hyperphosphorémie, PTH basse et 1,25-(OH)₂-D augmentée.

Vitamine A

L'intoxication par la vitamine A, par une action directe sur l'os, s'accompagne d'une asthénie sévère, de douleurs musculaires et osseuses, d'alopécie des sourcils, de chéilite fissuraire. C'est l'interrogatoire qui conduit au diagnostic, en n'omettant pas de s'enquérir d'un traitement de l'acné ou de psoriasis par isotrétinoïde. Il s'agit toujours d'une prise à trop forte dose et pendant trop longtemps. En cas de doute, l'intoxication peut être confirmée par le dosage de la vitamine A.

Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques augmentent la calcémie par diminution de l'excrétion urinaire du calcium, associée à l'hémoconcentration. L'hypercalcémie est associée à une hypocalciurie. En pratique, le diagnostic repose sur l'analyse de la composition des traitements antihypertenseurs. Après l'arrêt du thiazidique, si l'hypercalcémie persiste, il est nécessaire de rechercher une autre étiologie, en particulier une HPT1 (++).

Lithium

Le lithium entraîne une hypercalcémie chez 10 % des patients traités ; elle régresse à l'arrêt du traitement. L'hypercalcémie induite par le lithium est due à une action directe de celui-ci sur la cellule parathyroïdienne qui, sous l'effet du lithium, est stimulée par des concentrations plus élevées de calcium circulant (déplacement vers la droite du « *set point* ») ; de plus, le lithium augmente la réabsorption tubulaire du calcium. Le tableau biologique des hypercalcémies induites par le lithium est donc superposable à celui des HPT1.

Buveurs de lait

Les hypercalcémies des buveurs de lait et d'alcalins sont devenues rares depuis les traitements modernes des ulcères gastroduodénaux. Ce syndrome, dont la physiopathologie reste à déterminer, peut encore être observé dans de rares circonstances : automédication par de fortes doses d'antiacides, traitements par de fortes doses de carbonate de calcium.

c. Immobilisation

Quelle que soit sa cause, mais surtout s'il s'agit de pathologies neurologiques ou orthopédiques chez l'enfant, chez l'adolescent ou l'adulte jeune, l'immobilisation entraîne une diminution de l'ostéosynthèse qui se traduit habituellement par une augmentation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie, et plus rarement d'une hypercalcémie, sauf s'il existe une insuffisance rénale associée. L'ensemble des anomalies biologiques régresse 6 mois environ après la reprise de l'activité.

d. Hypercalcémie des endocrinopathies (hors HPT)

L'*hyperthyroïdie* induit une accélération du renouvellement osseux. La calcémie moyenne des hyperthyroïdiens est supérieure à celle des sujets sains, sans qu'il y ait de réelles hypercalcémies. L'hypercalcémie est le fait des thyrotoxicoses sévères du sujet âgé pouvant s'accompagner d'ostéoporose.

L'*insuffisance surrénale aiguë* peut s'accompagner d'une hypercalcémie modérée due à l'hémoconcentration et à l'insuffisance rénale fonctionnelle. L'opothérapie substitutive normalise rapidement la calcémie.

Le *phéochromocytome* (en dehors de son association dans le cadre d'une NEM2A avec HPT1) peut être associé à une hypercalcémie réversible après l'ablation chirurgicale. On en ignore le mécanisme. L'hémoconcentration peut y contribuer.

e. Hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne

Ce syndrome constitue un piège diagnostique classique avec l'HPT1. Il associe une hypercalcémie en règle générale bien tolérée, une hypophosphorémie, une discrète hypermagnésémie, une calciurie basse et des valeurs plasmatiques de PTH normales, ou peu supérieures à la normale mais en discordance avec l'hypercalcémie. C'est donc un tableau biologique d'HPT1, hormis l'hypocalciurie.

Il s'agit d'une affection héréditaire, transmise sur le mode autosomique dominant (chromosome 3q2). Cette anomalie génétique porte sur la partie codante du gène du récepteur transmembranaire du calcium de la cellule parathyroïdienne, et entraîne une inactivation partielle de ce récepteur, d'où un déplacement vers la droite du « *set point* » de la courbe de corrélation $\text{Ca}^{++}/\text{PTH}$. L'hypercalcémie familiale bénigne est en fait la forme hétérozygote de la très rare hyperparathyroïdie sévère néonatale.

La prévalence de l'hypercalcémie familiale bénigne est évaluée à 1 pour 10 000. On peut raisonnablement penser qu'un certain nombre de patients opérés avec le diagnostic d'HPT1, et chez qui il n'a pas pu être mis en évidence d'adénome parathyroïdien mais tout au plus une hyperplasie, sont en fait d'authentiques cas d'hypercalcémie familiale bénigne.

V. TRAITEMENT

La nécessité de traiter spécifiquement une hypercalcémie dépend de l'étiologie et du niveau de l'hypercalcémie. Dans tous les cas où une cause curable a été identifiée, et en dehors d'une hypercalcémie maligne, le traitement se résumera au traitement de la maladie responsable de l'hypercalcémie ; c'est tout particulièrement le cas pour l'HPT1, qui peut être guérie par la chirurgie.

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 est à visée uniquement palliative.

A. Traitement de l'hyperparathyroïdie primitive

Seule l'ablation du ou des adénomes responsables de l'HPT1 peut arriver à guérir la maladie. Deux techniques chirurgicales sont possibles : chirurgie conventionnelle et chirurgie mini-invasive.

Quel que soit le type de chirurgie choisi par l'équipe chirurgicale, la guérison est obtenue dans 95 à 99 % des cas, avec une morbidité et une mortalité quasi nulles.

Les conditions de la chirurgie parathyroïdienne conventionnelle sont parfaitement établies. Il s'agit d'une intervention pratiquée sous anesthésie générale par une incision cervicale transverse qui permet une exploration des 4 parathyroïdes, et éventuellement la recherche de glandes surnuméraires, ou une exploration des sites les plus fréquents d'ectopie si la glande pathologique n'est pas retrouvée en position normale. La résection se fonde sur l'aspect macroscopique des glandes : les glandes volumineuses sont prélevées, les glandes d'aspect normal sont préservées. Ce type d'intervention ne nécessite pas obligatoirement d'examen de localisation préopératoire.

Les techniques de chirurgie mini-invasives permettent un abord direct d'un adénome parathyroïdien unique. Ce type de chirurgie apporte un bénéfice pour le malade en termes d'anesthésie et de cicatrice, et limite à l'extrême les contre-indications à la chirurgie. En contrepartie, la chirurgie mini-invasive nécessite une exploration par des imageries

performantes en préopératoire puisque les adénomes doivent être préalablement repérés. Enfin, la chirurgie mini-invasive ne peut pas être envisagée si les imageries préopératoires font suspecter l'existence de lésions multiples (ce qui est le cas des HPT1 qui entrent dans le cadre des NEM), et en cas de goitre ou d'antécédents de chirurgie thyroïdienne qui gêneront l'exploration.

B. Traitement médical de l'hypercalcémie

1. *Biphosphonates*

Ils sont hypocalcémisants parce qu'ils sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils ont considérablement simplifié l'approche thérapeutique de l'hypercalcémie non accessible à un traitement étiologique (essentiellement les hypercalcémies paranéoplasiques).

2. *Calcimimétiques*

Depuis une dizaine d'années, des molécules calcimimétiques sont évaluées en tant que traitement des hypercalcémies. Ces molécules agissent comme agonistes du calcium sur le récepteur membranaire au calcium (présent au niveau des cellules parathyroïdiennes adénomateuses ou néoplasiques), et freinent la sécrétion de la parathormone. Ce traitement (cinacalcet : Mimpara[®]) est actuellement utilisé pour les hypercalcémies des rares carcinomes parathyroïdiens et des HPT1 non accessibles à un traitement chirurgical, et dans les HPT secondaires de l'insuffisance rénale. Mais il doit encore être évalué sur de grandes séries d'HPT1 par adénomes parathyroïdiens avant de constituer une alternative à la chirurgie, chez le sujet âgé et asymptomatique, s'il démontre son efficacité à long terme.

3. *Hypercalcémie maligne*

Une hypercalcémie supérieure à 3,7 mmol/L (soit 150 mg/L) constitue une urgence médicale du fait de la survenue d'un coma avec collapsus et du risque d'arrêt cardiaque. Le traitement repose sur une réhydratation par

sérum physiologique (+++), associée à une diurèse forcée par du furosémide. L'administration en perfusion lente de biphosphonate (90 mg de pamidronate ou 7,5 mg d'etidronate) permet de corriger la calcémie dans 80 % des cas, mais la durée de son effet varie de quelques jours à quelques semaines. L'administration de calcitonine n'a qu'un effet transitoire. Une corticothérapie par voie IV est efficace dans les hypercalcémies des myélomes et des hémopathies. Enfin, une dialyse permet en urgence d'abaisser rapidement une hypercalcémie maligne et d'attendre le relais par les autres traitements.

Points clés

- Les étiologies des hypercalcémies sont multiples.
- Affirmer une hypercalcémie est facile en répétant le simple dosage de la calcémie totale.
- Le diagnostic étiologique peut être orienté par le contexte clinique, il n'est alors souvent pas nécessaire d'envisager d'autres explorations. Dans les autres cas, l'analyse des résultats de la calcémie, de la phosphorémie, de la calciurie et de la PTH(1-84) par méthode immunométrique doit permettre de faire le diagnostic de l'HPT primaire, ou d'orienter vers d'autres étiologies.