

Traitement Hypocalcémie

DES 12.12.2013

Pauline JUTTET

Saint Etienne

Plan

- Rappels
- Introduction
- Étiologies
- Thérapeutiques disponibles
- Calcium, vitamines D, PTH
- Traitement de l'hypocalcémie aiguë
- Traitement de l'hypocalcémie chronique
- Effets secondaires
- Surveillance
- Prévention
- Conclusion

Rappels

- Calcémie < 2,25 mmol/L
- Fréquent : 18 % des patients hospitalisés, 85 % des sujets admis en réanimation
- Éliminer une fausse hypocalcémie
- Ca corrigée = Ca mesurée en mmol/L + 0,025 (40 - albuminémie en g/L)
- Vitamine D2 = ergocalciférol
- Vitamine D3 = cholecalciférol

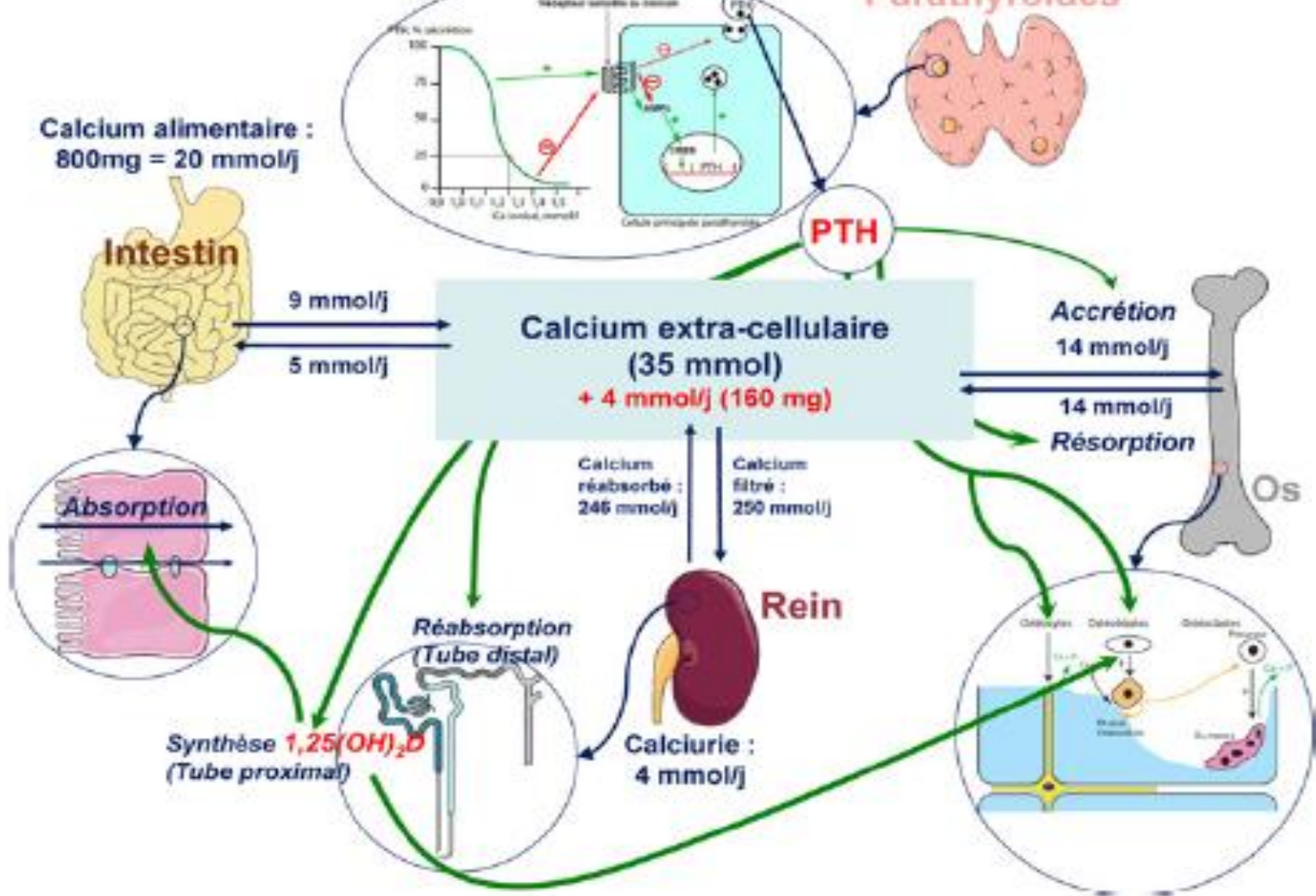


Fig. 1. Régulation de l'homéostasie calcique. Les flèches vertes indiquent un effet stimulant.

Tableau I. Signes cliniques résultant de l'hyperexcitabilité cellulaire.

Systeme nerveux central	Irritabilité, lassitude États dépressifs ou délirants Convulsions
Systeme nerveux périphérique	Paresthésies Signes de Chvostek et de Trousseau Crise de tétanie
Muscles squelettiques	Crampes
Myocarde	Arythmies, allongement de QT Hypotension, insuffisance cardiaque

*Calcium and
phosphate physiology
Marion Vallet
Revue
du rhumatisme
monographies 79
(2012)*

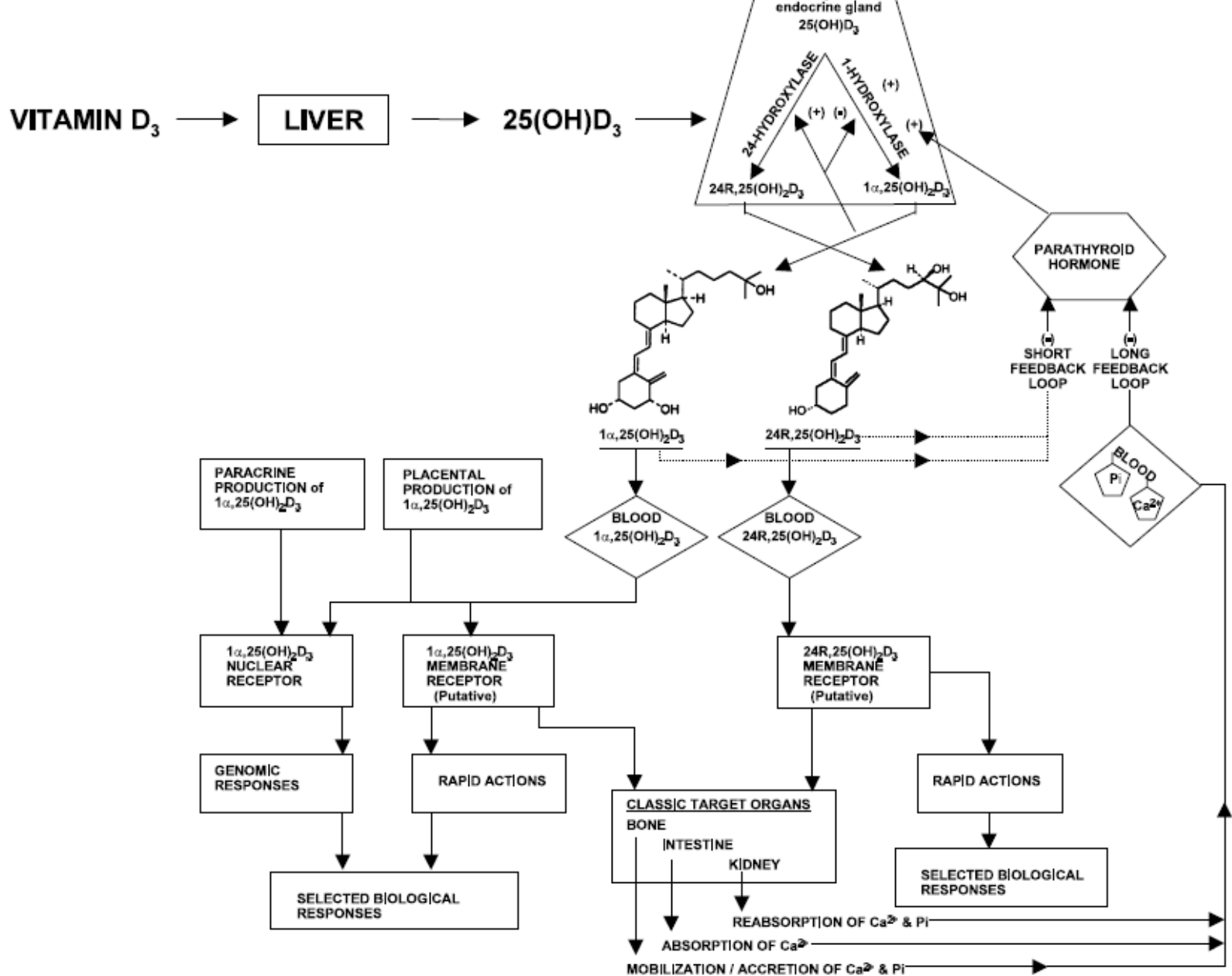


Fig. 1. Overview of the vitamin D endocrine system. Target organs and cells for 1α,25(OH)₂D₃ and 24R,25(OH)₂D₃ by definition contain receptors for one or more of the three classes of receptors that are schematically indicated. 1α,25(OH)₂D₃ is the ligand for both VDR_{nuc} and VDR_{mem1,25} while 24R,25(OH)₂D₃ is the ligand for the VDR_{mem24,25} receptor.

Etiologies hypocalcémie

Par diminution de l'absorption intestinale de calcium:

- Insuffisance rénale chronique défaut de synthèse de la 1-25 OH vit D3 (hyperphosphoremie)
- Carence d'apport en vitamine D, malabsorption intestinale, rachitisme (phosphore normal ou bas)

Hypocalcémie et hyperphosphorémie

- Iatrogène
- Syndrome de lyse (cancers évolutifs et/ou de leur traitement)
- Hypoparathyroïdie post chirurgicale, auto immune ou idiopathique (diminution de la PTH)
- Pseudo hypoparathyroïdie, maladie héréditaire. PTH élevée

Hypocalcémie de cause diverse:

- Pancréatite aigue hémorragique
- Transfusion massive
- Rhabdomyolyse aigue

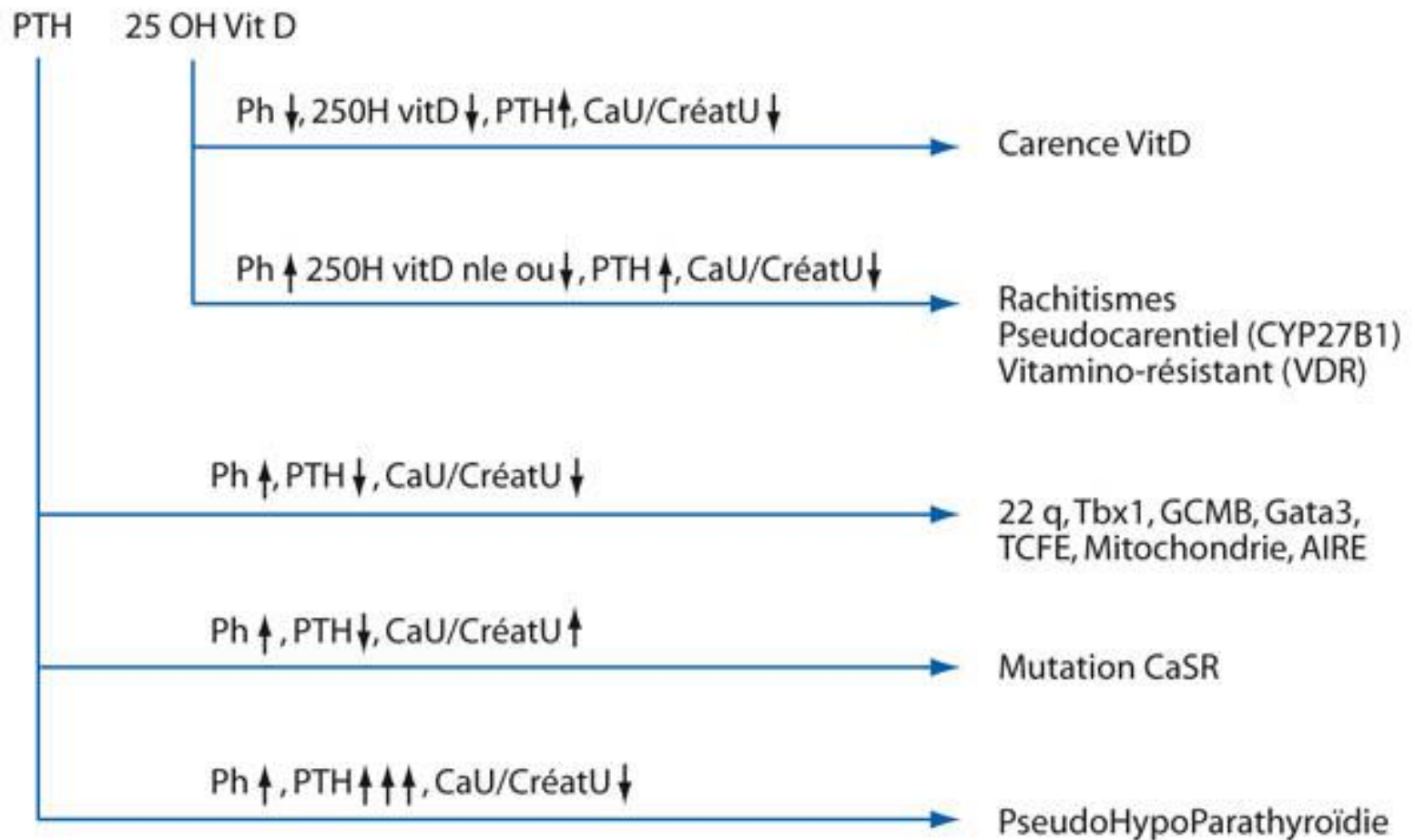


Figure 2. Algorithme d'aide au diagnostic étiologique d'une hypocalcémie avec magnésémie normale

Hypocalcémie en Endocrinologie

- Hypovitaminose D
- Hypoparathyroïdie
- Pseudo hypoparathyroïdie
- Hypomagnésémie
- Carcinome médullaire de la thyroïde
- Insuffisance rénale du diabétique

Thérapeutiques à disposition

- Calcium IV ou PO
- Vitamine D
- Diuretiques thiazidiques
- Chélateur du phosphore
- PTH recombinante

Signes cliniques Hypocalcémie

Tableau I. Signes cliniques résultant de l'hyperexcitabilité cellulaire.

Système nerveux central	Irritabilité, lassitude États dépressifs ou délirants Convulsions
Système nerveux périphérique	Paresthésies Signes de Chvostek et de Trousseau Crise de tétanie
Muscles squelettiques	Crampes
Myocarde	Arythmies, allongement de QT Hypotension, insuffisance cardiaque

Calcium

- Gluconate de calcium : Ampoule 10% soit 2,23 mmol/ ampoule ou 89,4 mg/ ampoule
- Carbonate de calcium : calcidia, eucalcic, caltrate, cacit, cacidose
- Citrate de calcium
- Modalités: A distance des repas

*Calcium and
phosphate
physiology Marion
Vallet* *Revue du
rhumatisme
monographies 79
(2012)*

Calcium et Fruits et Légumes



Les légumes et les fruits, peu riches en calcium, mais indispensables pour les vitamines, les minéraux et les fibres, doivent être consommés régulièrement.

Épinards (150g)	168
Brocolis (150g)	114
Haricots blancs cuits (150g)	90
Cresson (50g)	79
Farine de soja (50g)	77
Amandes sèches (30g)	75
Figues sèches (3 = 40g)	64
Haricots verts (150g)	60
Orange (1 = 130g)	52

Teneur moyenne en calcium en mg

Calcium et Produits laitiers



La consommation quotidienne de produits laitiers, en quantité suffisante, permet d'assurer la couverture des besoins calciques.

Emmental (30g)	356
Beaufort (30g)	312
Cantal (30g)	291
1 yaourt lait entier nature	189
1 yaourt 0% de MG nature	188
1 yaourt lait entier aux fruits	162
Fromage blanc à 0% (100g)	126
Fromage blanc à 30% (100g)	115
Lait demi écrémé (100ml)	114

Teneur moyenne en calcium en mg

Calcium et Aliments riches en protéines



L'apport de protéines est indispensable pour préserver la force musculaire et pour les os.

Sardines à l'huile* (100g)	4
Anchois à l'huile* (100g)	2
Coquilles St Jacques (100g)	1
Crevettes cuites (100g)	1
Truite (150g)	1
Moules cuites (100g)	1
Sole (100g)	1
Omelette nature* (150g)	1
Pain de mie (100g)	1

Teneur moyenne en calcium en mg

*Aliment riche en vitamine D

**Le calcium est naturellement présent dans de nombreux aliments
Une alimentation variée permet de couvrir vos besoins en calcium de 1200 mg par jour**

Vitamine D

Tableau 2. Principales formes galéniques de la vitamine D.

Nom de spécialité	Principe actif	Présentation
Rocaltrol®	Calcitriol [1,25(OH)2D3]	Capsule = 0,25 µg
Un Alpha®	1 hydroxyvitamine D3 [1α (OH)D3]	1 gtte = 0,1 µg Capsule = 0,25 µg, 0,5 µg, et 1 µg
Dédrogyl®	Calcifédiol [25(OH)D3]	1 gtte = 5 µg
Stérogyl®	Ergocalciférol [D2]	1 gtte = 400 UI
Uvestérol-D®	Cholécalciférol [D3]	1 dose 1 = 1 ml = 1.000 UI 1 dose 2 = 1,5 ml = 1.500 UI
ZymaD®	Cholécalciférol [D3]	1 gtte = 300UI
Zyma duo®	Cholécalciférol [D3] + Fluor	150 : 1 gtte = 150 UI 300 : 1 gtte = 300 UI
Uvédose®	Cholécalciférol [D3]	1 ampoule = 2,5 mg (100.000 UI)
Vitamine D3 Zyma®	Cholécalciférol [D3]	1 ampoule = 5 mg (200.000 UI)
Zyma-D2®	Ergocalciférol [D2]	1 ampoule = 2 mg (80.000 UI) 1 ampoule = 7,5 mg (300.000 UI)

Vitamine D : PRIX

- Rocaltrol : 9 euros/ mois
- Un-alpha : 6 euros/mois
- Dedrogyl : 4 euros/ mois
- Sterogyl : 2 euros/ ampoule
- ZymaD gouttes : 7 euros/ mois
- Uvedose : 2 euros/ 1 ampoule

PTH Recombinante

- FORSTEO injection SC
- Médicament exception
- AMM : ostéoporose avec risque élevé de fracture ou ostéoporose cortisonique
- Intérêt : restaure des fluctuations physiologique calcémie et limites les effets secondaire du traitement supplémentation;
- Pas AMM hypoparathyroïdie mais efficacité démontrée.
- Prix : 341 euros/ 10 jours de traitement

PTH recombinante

- Hypoparathyroidie réfractaire : Pas AMM mais efficacité démontrée 1mg/Kg/J en 2 injections SC continue en continu avec pompe

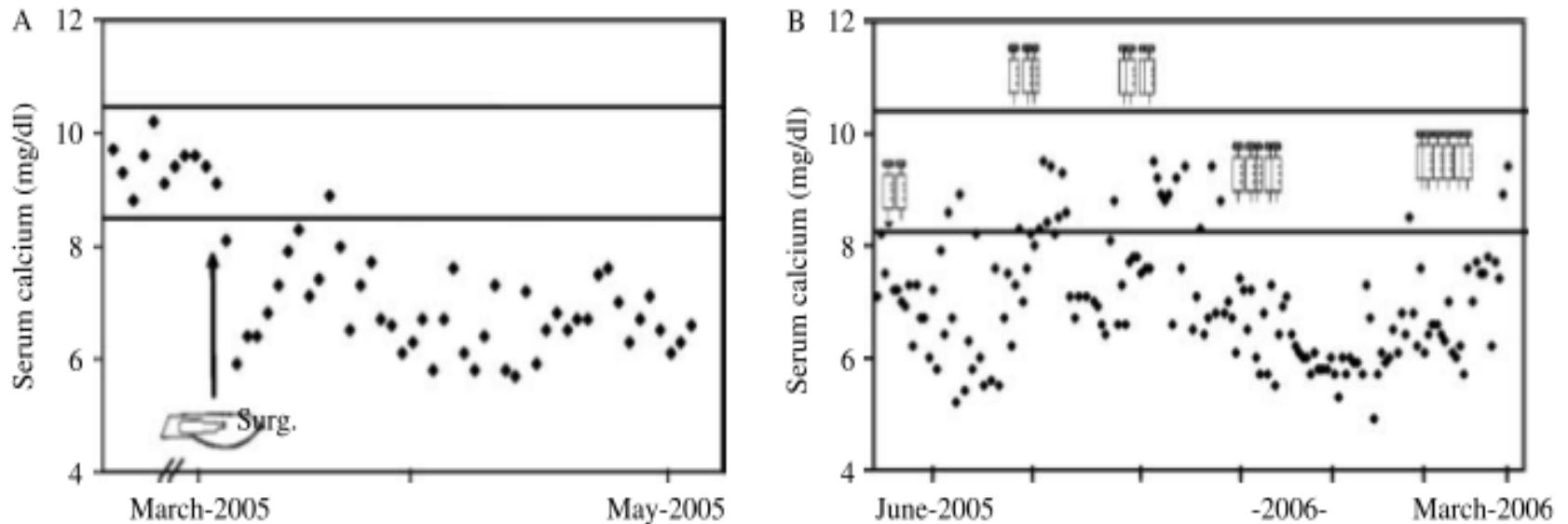


Figure 1 (A) Response to oral calcium up to 10 g po/day and 1,25-OH-vitamin-D up to 5 μ g/day after development of hypoparathyroidism following the neck surgery. (B) After 2 months of unresponsiveness rhPTH was added at increasing doses with some initial response but very modest efficacy during 9 months.

Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide Manel Puig-Domingo

PTH recombinante

Mutation du calcium sensing receptor

Effect of parathyroid hormone administration in a patient with severe hypoparathyroidism caused by gain-of-function mutation of calcium-sensing receptor. Shiohara M, Endocr J. 2006 Dec

QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.

Traitement hypocalcémie Aigue

- Si $ca < 1.9$ mm/L ou si signes clinique
- Risque vital. Monitoring cardiaque
- **Préférer Gluconate de calcium IV** sur VVC
- 1 ou 2 ampoules à 10% dans G5 perfusé sur 5 à 10 minutes
- Ne pas perfuser du phosphate ou des bicarbonates en même temps (précipitation)
- Relais Ca/Mg PO si nécessaire
- ATTENTION si digoxine
- Traitement étiologique

Tableau 1. Protocole de traitement d'une hypocalcémie profonde aiguë.

Nouveau-né

- En urgence : Gluconate de calcium à 10 % : 0,5 ml/kg en 15 minutes en IV, dose maximale 20 mg/kg, volume maximal : 10 % du poids du corps.
- Correction d'une hypomagnésémie associée ($Mg < 0,4$ mmol/L): magnésium élément 5 à 10 mg/kg en IVL.
- Relais : perfusion de gluconate de calcium : 50 à 80 mg/kg/j jusqu'à normalisation de la calcémie, à diluer dans du glucosé ou du sérum physiologique sans dépasser 10 % du volume total.

Enfant plus grand

- Perfusion de gluconate de calcium : 1000 mg/m²/j jusqu'à normalisation de la calcémie.

Adulte

- Perfusion IV lente d'une ampoule de 10 ml de Gluconate de Calcium à 10 %, dilué dans 50 à 100 ml de soluté glucosé à 5 %, éventuellement renouvelable
- Relais : perfusion de gluconate de calcium : 1 à 2 mg par kg et par heure de calcium élément perfusé.

Pour mémoire

- Gluconate de calcium à 10 % : 1ml = 9,4 mg de calcium élément, à diluer dans 4 ml de sérum physiologique et à administrer en intraveineux lent.
- Chlorure de Calcium à 10 % : 1ml = 18 mg.
- Magnésium Sulfate à 15 % : 1 ml = 15 mg de magnésium élément.
- Apport calcique per os : à débiter 24 heures avant l'arrêt de la supplémentation IV

Vitamine D

- Enfant : Un-alfa[®] 4 à 6 µg/jour pendant 2 jours puis décroissance progressive.
- Adulte : Un-alfa[®] 1 à 2 µg/j.

Traitement Hypocalcémie Chronique

- **Vitamine D +/- supplémentation calcique**
- **Vitamine D :**
 - *dérivés 1-hydroxylés*: si défaut de production rénale de 1,25 (OH)vitD (hypopara et pseudohypopara, rachitisme pseudocarentiel) ou d'hypocalcémie aiguë (néonatale, post-parathyroïdectomie, cure de bisphosphonates).
 - Doses initiales chez l'adulte : 0,5 à 1 g/j Un-alfa®
0,25 à 0,5 g/j de Rocaltrol®
 - Doses initiales chez enfant : 2 à 8 g/j
 - *25-hydroxylé, 1-hydroxylé ou non hydroxylé*: si carence
 - Ergocalciferol 50 000 UI 1/2 fois par semaine ou 300 000 UI IM en 2 injections espacées de 3 mois puis tous les 6 mois.
 - Cholécalférol plus puissant que ergocalciférol 100 000 UI tous les 3 mois
- **Ca PO théoriquement inutile** si apports calciques alimentaires suffisants.
 - Cependant souvent proposée : chez l'adulte 1 à 2g/J de calcium élément, chez l'enfant, 0.5 à 1g/J
- **Supplémentation Mg si nécessaire**

Effets secondaires du traitement

- **Hypercalciurie** avec lithiases urinaires, néphrocalcinose et l'insuffisance rénale
- Calcification des tissus mous.
- A surveiller et prévenir ++

Surveillance

- **Poso Vitamine D** en fonction de calcémie/calciurie :
 - Calcium/Créatinine urinaire **< 1 mmol/ mmol** (0,34 mg/mg) avant 5 ans
 - et < 0,5 mmol/mmol (0,17 mg/mg) après 5 ans.
 - Echographie rénale annuelle si traitement de longue durée
- **Poso Calcium** idem pour trouver la dose efficace faible.
- A poursuivre tant que la calciurie reste basse et/ou l'activité des PAL élevées.
- **Si Hypoparathyroïdie** : OBJ : **calcémie < 2-2,2 mmol/l**
CAR absence de PTH (= perte urinaire de calcium qui aggrave le risque d'hypercalciurie)
- Surveillance calcémie **tous les 3 à 6 mois**
- calciurie des 24 heures **tous les ans**
- Surveillance créatinémémie et cs ophalmo (cataracte)

Prévention

- Risque hypocalcémie aiguë post op
- Modalités: calcium (3a/i) et de la vitamine D(Alfacalcidol :

Tableau 1

L'incidence d'hypocalcémie postopératoire et d'hypocalcémie définitive après thyroïdectomie totale ou subtotale rapportée dans la littérature

Série	Année	Patients à risque (n)	Hypocalcémie postopératoire (%)	Hypocalcémie définitive (%)
Jacobs et al. [1]	1983	213	27,7	2,8
Pederson et al. [2]	1984	105	21,9	8,6
Schwartz et Friedman [3]	1987	183	17,5	3,3
Peix et Zabot [4]	1988	171	3,5	0,0
Demard et al. [5]	1988	223	33,6	5,4
Kraimps et al. [6]	1988	102	16,7	2,0
Tovi et al. [7]	1989	100	9,0	4,0
Prades et al. [8]	1990	118	22,0	9,3
Proye et al. [9]	1990	477	5,9	0,2
Megherbi et al. [10]	1992	354	9,9	2,3
Olson et al. [11] ^a	1996	194	53,6	0,5
Al-suliman et al.[12]	1997	935	1,6	0,9
Pattou et al. [13]	1998	1 071	5,4	0,5
Lo et al. [14]	1998	271	14,8	1,8
Bergamaschi et al. [15]	1998	790	18,9	2,8
Menegaux et al. [16] ^b	1999	202	3,9	1,0
Werga-Kjellman et al. [17] ^c	2001	380	3,1	1,0
Prim et al. [18]	2001	321	15,9	2,2
Total		6 210	12	1,8

^a Réimplantation parathyroïdienne systématique

^b Réintervention

^c Hyperthyroïdie

Early prediction of outcome of permanent hypocalcemia after bilateral thyroid resection: a prospective cohort study M. Jafari

Conclusion

- Fréquente
- Diagnostic aisé
- Gravité variable
- Etiologie parfois difficile
- Traitement = compromis entre résolution de la symptomatologie et absence de iatrogénie.
- PTH exogène est un outil thérapeutique intéressant

Bibliographie

- Calcium and phosphate physiology Marion Vallet Revue du rhumatisme monographies 79 (2012)
- Endocrinopathies avec troubles du métabolisme phosphocalcique (hors hyperparathyroïdies primitives) 2012
- Canadian Family Physician-hypocalcémie fev 2012
- Hypocalcémie : Mise au point pratique SMR mars 2012
- Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. Lavoisier 2011
- HAS octobre 2013 utilité clinique du dosage de la vitamine D
- Vidal 2013
- Role de la parathormone dans l'ostéoporose. La presse médicale reference mars 2006
- Effect of parathyroid hormone administration in a patient with severe hypoparathyroidism caused by gain-of-function mutation of calcium-sensing receptor. Shiohara M, Endocr J. 2006 Dec
- Hypoparathyroïdies-Rev Rhum [I~d Fr] 2000 ; 67 Suppl 2 : 91-