



# Les Hypercalcémies Sévères

## Diagnostic et Traitement

**Dr. Khaoula MAHJOUB**

Réanimation Médicale  
CHU LA RABTA

# Introduction

- L'hypercalcémie sévère reste un motif peu fréquent d'hospitalisation en Réanimation.
- L'hypercalcémie est une urgence thérapeutique.
- Elle met en jeu le pronostic vital en quelques heures voire quelques minutes vu son issue fatale qui est l'arrêt cardiaque.

# CAS CLINIQUE

Mme M.Aicha âgée de 45 ans est hospitalisée en Réanimation le 25/11/2013 pour hypercalcémie sévère et insuffisance rénale aigue.

Antécédents personnels: RAS

Antécédents familiaux:

Père hypertendu et coronarien au stade d'insuffisance cardiaque

Mère diabétique et hypothyroïdienne

Frères et sœur en BSA

Habitus et Mode de vie:

Célibataire, aînée d'une fratrie de 3 (2 frères et 1 sœur)

Originaire de M'saken et y demeurant

Vit avec ses parents et son grand frère

Travaille dans le milieu agricole sur le pourtour de la région (récolte des olives)

Conditions socio-économiques modestes

## HDM:

- \* Depuis 3 semaines: Toux sèche sans fièvre et gêne respiratoire modérée à l'effort soutenu.
- \* Depuis 2 semaines: Asthénie avec fatigabilité, myalgies et vertiges l'amenant à arrêter de travailler en pleine saison de récolte. Syndrome polyuro-polydipsique avec nausées.

Craignant un diabète comme sa mère, elle consulte un médecin de libre pratique qui lui prescrit un bilan biologique : glycémie, urée, NFS et FT4-TSH et la met sous Doliprane® et UpsaC®.

Bio: glycémie= 0,90 g/l; urée=0,70 g/l; FT4 0,85 ng/dl; TSH 2,1 uUI/ml; Hb 12,5 g/dl;VGM 85fl; GB 7800/mm<sup>3</sup>; PNN 6500/mm<sup>3</sup>; Lymphocytes 900/mm<sup>3</sup>

- \* Depuis 1 semaine: Douleurs abdominales diffuses et nausées sans vomissements avec toujours asthénie importante la rendant irritable.
- \* Depuis 3 jours:Très asthénique et somnolente au point de se confiner au lit.

Son frère, habitant à Tunis, décide de l'emmener sur la capitale pour consulter. Elle est admise initialement aux urgences de La Rabta.

## Examen initial au SAU:

Patiente somnolente mais réveillable, confuse par moments, pas de déficit sensitivo-moteur.

Réclame à boire et se dit très asthénique.

T° 37,6°C

Langue sèche, yeux cernés, pli cutané paresseux

Conjonctives normo-colorées

PA=160/100mmHg, FC 80/min

Diurèse 300ml, urines concentrées

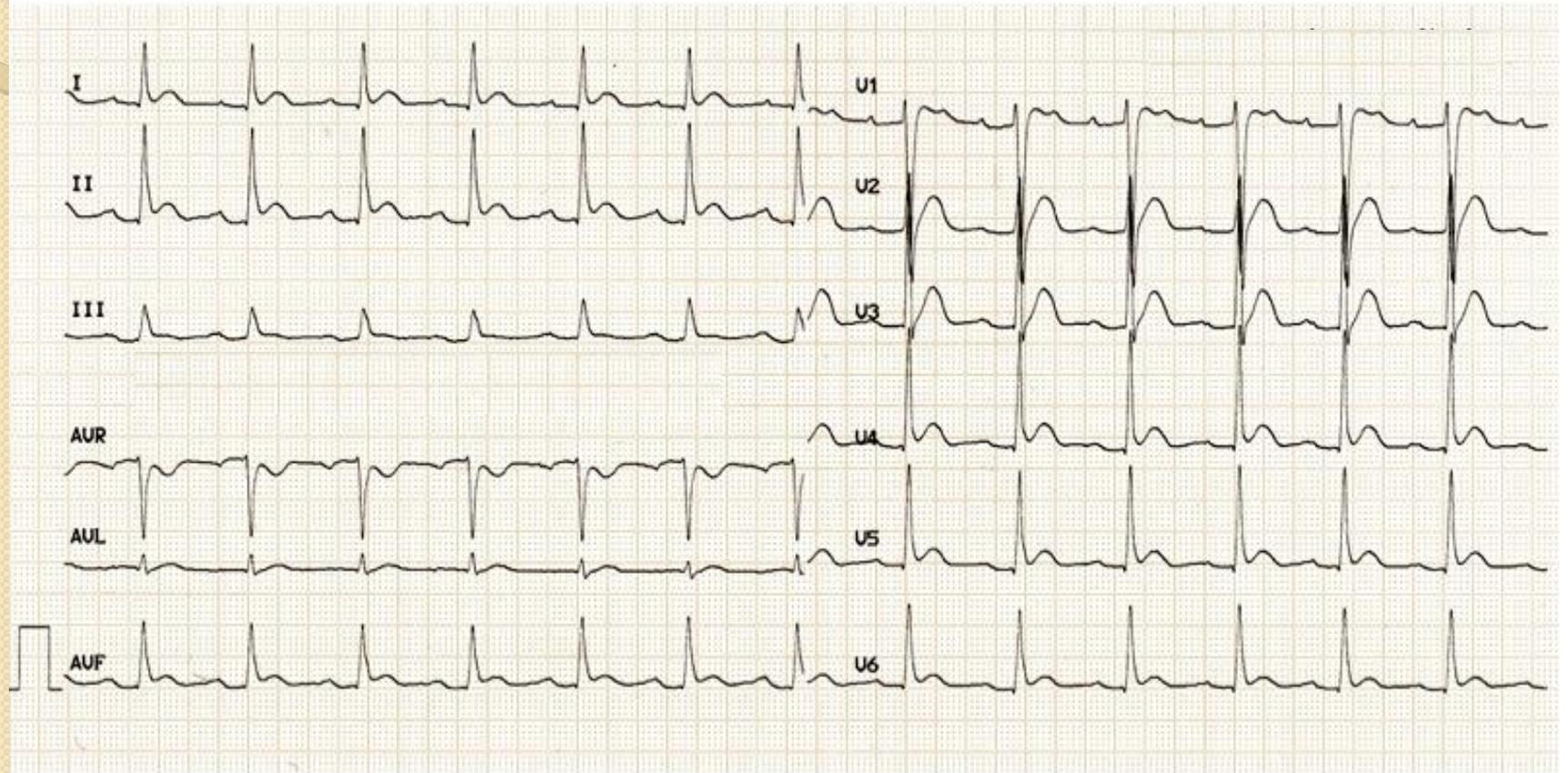
Polypnée à 24 cycles/min, SpO<sub>2</sub> 98% en AA

Auscultation pulmonaire: quelques ronchi bilatéraux

Auscultation cardiaque normale.

Abdomen météorisé, souple dépressible avec une légère sensibilité diffuse.

# ECG



# Rx Thorax



GDS artériel (AA) : pH = 7,45 ; PCO<sub>2</sub>=45 ; PO<sub>2</sub> =70 mmHg ; SaO<sub>2</sub> 95% et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> =29 mmol/l

Biologie:

Urée= 11 mmol/l/l ; Créatinine = 220 µmol/l

Na<sup>+</sup>=143mmol/l; K<sup>+</sup> =3,8mmol/l; Cl<sup>-</sup> =96mmol/l

glycémie=1,12g/l Ca<sup>++</sup>=3,9mmol/l

ASAT =25UI/l; ALAT= 20UI/l; Bili T/C= 14/5 mg/l;

lipase =25 UI/l PAL =135 UI/l; GGT =45 UI/l;

protides =75g/l (alb=35g/l)

CRP = 4 mg/l

Hb =14g/dl; VGM 85 fL; Ht 47%; GB 8700/mm<sup>3</sup>;

PNN = 7500/mm<sup>3</sup>; Lymphocytes= 950/mm<sup>3</sup>; Plt

=320000/mm<sup>3</sup>; TP =72%

# Diagnostic positif = biologique

La calcémie totale normale varie entre 90 et 105 mg/l (soit 2,25 à 2,6 mmol/l)

La calcémie ionisée normale est comprise entre 45 et 55 mg/l (soit 1,15 et 1,35 mmol/l).

L'hypercalcémie se définit par l'augmentation anormale du:

- Ca total > 105 mg/l (>2,6 mmol/l)

ou du

- Ca ionisé > 56 mg/l (>1,40 mmol/l)

L'hypercalcémie peut être classée en 3 classes selon le taux de la calcémie corrigée.

- Hypercalcémie légère < 120 mg/l (<3 mmol/l)
- Hypercalcémie modérée entre 120 et 140 mg/l (3-3,5 mmol /l)
- Hypercalcémie sévère > 140 mg/l (>3,5 mmol/l)



1<sup>ère</sup> question: S'agit-il d'une hypercalcémie  
vraie ?

# Calcium

Milieu extracellulaire	Milieu Intracellulaire
$10^{-3}$ mol/l	$10^{-7}$ mol/l
Contraction musculaire (inotropisme, vaso-constriction, péristaltisme)	Transduction du signal (second messenger)
Concentration constante	Variation rapide de concentration

# Répartition du calcium plasmatique

- 50% calcium ionisé  forme active et régulée
- 40% calcium lié aux protéines  dépend du pH
- 10% calcium complexé aux petits anions : bicarbonate, phosphate, sulfate, citrate.

 100 % = calcium total

## Variation de la répartition du calcium plasmatique

	Calcium lié aux protéines	Calcium ionisé	Calcium total
Hypoalbuminémie	↓	N	↓
Hyperalbuminémie	↑	N	↑
Acidose aiguë	↓	↑	N
Alcalose aiguë	↑	↓	N

# Les pièges du dosage

+10 g d'*Albumine* augmente de 0,2 mmol (8mg/l) la Calcémie totale

$$\text{Ca corrigée} = \text{Ca}_{\text{mesurée}} + 0,025 \times (40 - \text{Albumine})$$

$$\text{Ca corrigée} = \text{Ca}_{\text{mesurée}} / (0,55 + \text{P}/160)$$

-0,1 de pH augmente de 0,05 mmol/l (2mg/l) la Calcémie ionisée

# Le dosage de la calcémie

Important preanalytical factors in the measurement and interpretation of calcium.

---

## In vivo

### Total Calcium

Tourniquet use and venous occlusion

Posture

Alterations in protein binding

Abnormal proteins, heparin, pH, free fatty acids, bilirubin, drugs, temperature

Factors altering complex formation

Citrate, bicarbonate, lactate, phosphate, pyruvate,  $\beta$ -hydroxybutyrate, sulfate, anion gap

### Ionized Calcium

Exercise including forearm exercise and fist clenching

Hyperventilation

## In vitro

### Total Calcium

Inappropriate anticoagulant

Spectrophotometric interference

### Ionized Calcium

Inappropriate anticoagulants

Interfering levels of heparin or dilution with liquid heparin

Alterations in pH due to production of lactic acid or loss of  $\text{CO}_2$

---

# S'agit-il d'une vraie hypercalcémie?

Avant de retenir le diagnostic d'une hypercalcémie, il faut:

- confirmer par un 2<sup>ème</sup> dosage de la calcémie totale.
- vérifier que le prélèvement s'est fait sur un tube sec, sang total et acheminé et centrifugé aussitôt prélevé.
- éliminer les erreurs du laboratoire, les erreurs du dosage et les erreurs du prélèvement (garrot serré gardé pendant longtemps).
- corriger par rapport au taux d'albuminémie ou de protidémie.
- doser la calcémie ionisée.

Albuminémie = 35 g/l

Calcémie corrigée = 4,02 mmol/l

Calcium ionisé = 2,5 mmol/l

→ Il s'agit d'une **Hypercalcémie** :  
**vraie + sévère**



**2<sup>ème</sup> question : Est-elle grave?**

## Examen initial au SAU:

Patiente somnolente mais réveillable, confuse par moments, pas de déficit sensitivo-moteur.

Réclame à boire et se dit très asthénique.

T° 37,6°C

Langue sèche, yeux cernés, pli cutané paresseux

Conjonctives normo-colorées

PA=160/100mmHg, FC 80/min

Diurèse 300ml, urines concentrées

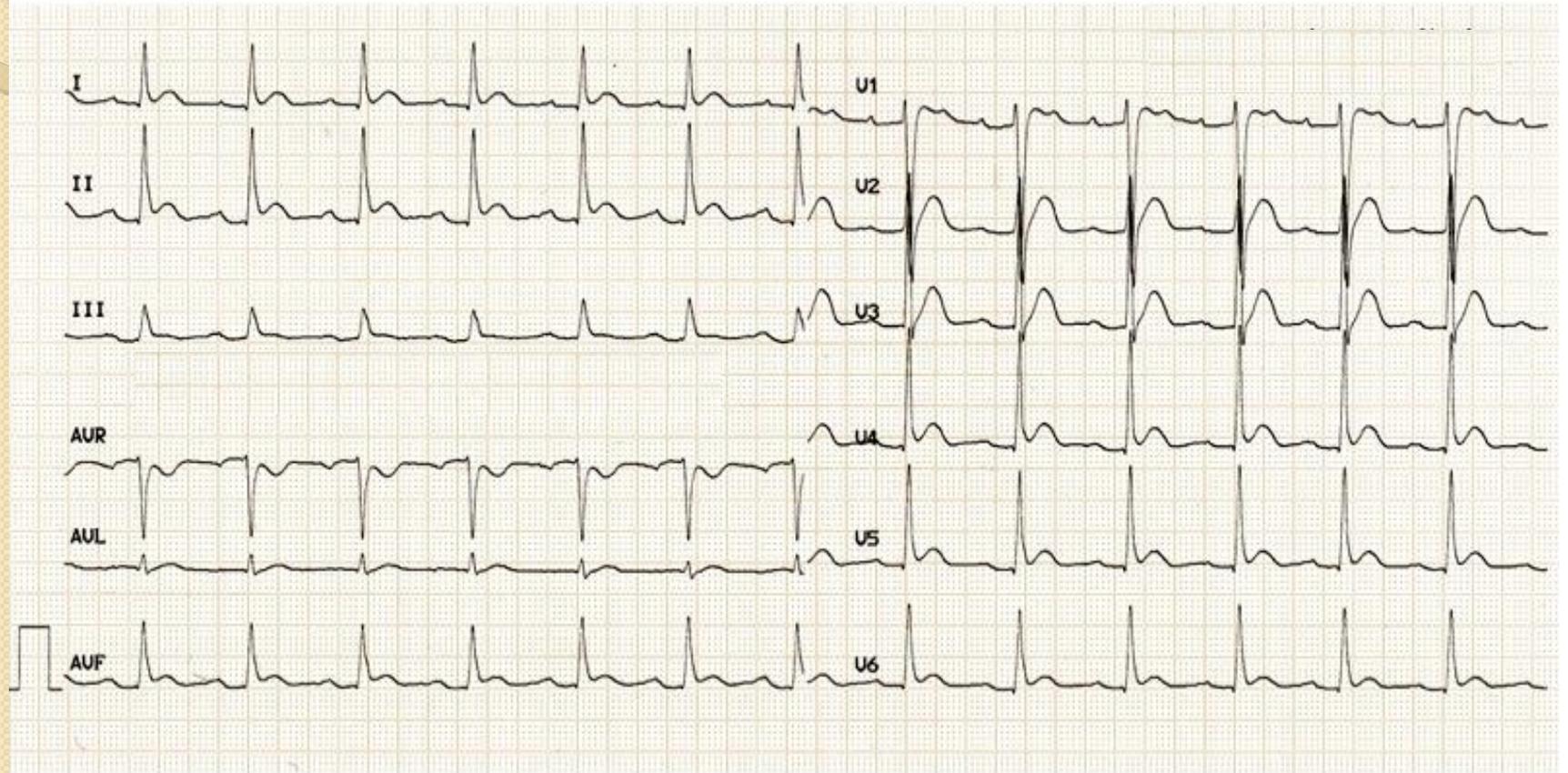
Polypnée à 24 cycles/min, SpO<sub>2</sub> 98% en AA

Auscultation pulmonaire: quelques ronchi bilatéraux

Auscultation cardiaque normale.

Abdomen météorisé, souple dépressible avec une légère sensibilité diffuse.

# ECG



# Diagnostic de gravité

**Ca<sup>2+</sup> total > 3,5 mmol/l**

**ou**

**Ca<sup>2+</sup> total > 3 mmol/l**

**+**

**signes cliniques**

**Ca<sup>2+</sup> ionisé > 1,6 mmol/l**

## Signes généraux

asthénie  
diminution de la force musculaire  
déshydratation - polydipsie

## Signes rénaux

polyurie  
lithiases rénales  
insuffisance rénale

## Signes digestifs

anorexie  
nausées  
vomissements  
constipation  
douleurs abdominales

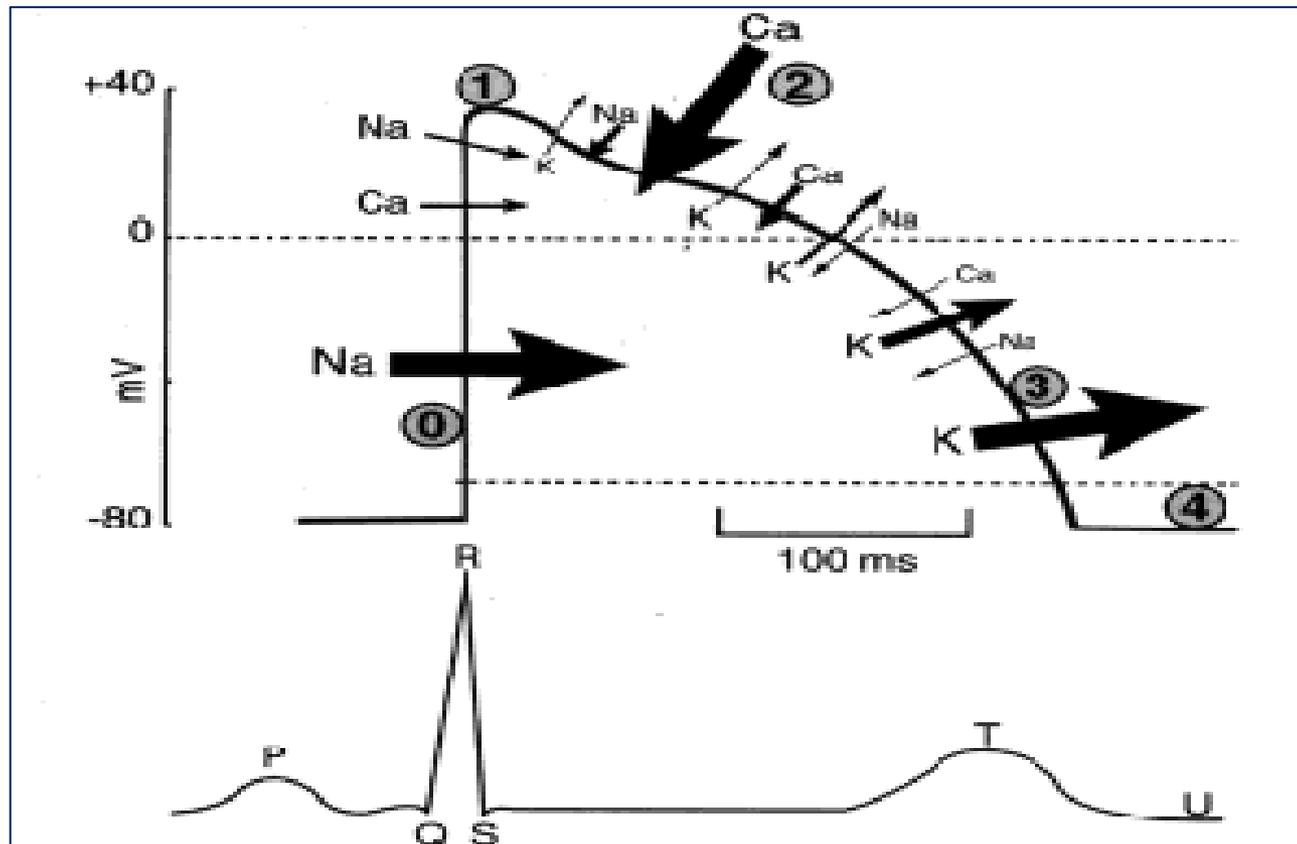
## Signes neurologiques

syndrome dépressif  
signes cognitifs  
confusion mentale  
sommolence  
coma sans signe de localisation

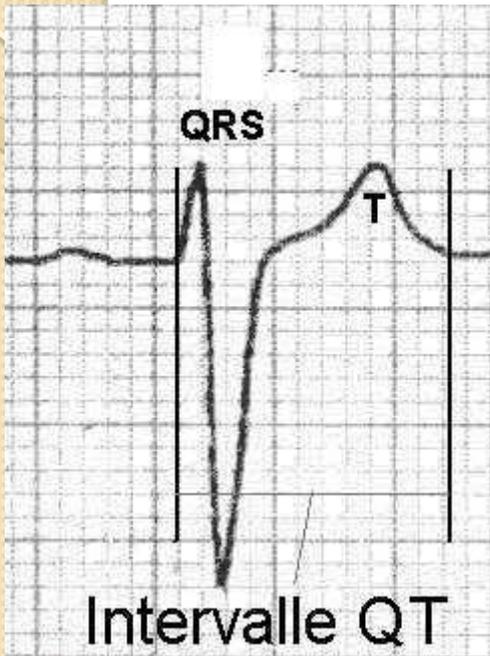
## Signes cardiovasculaires

hypertension artérielle  
raccourcissement de l'intervalle QT sur l'ECG  
sensibilité aux digitaliques  
troubles du rythme  
troubles de la conduction

Représentation schématique du potentiel d'action d'une cellule myocardique ventriculaire contractile, avec ses différentes phases et les principaux mouvements ioniques transmembranaires correspondants.



# 1<sup>er</sup> examen à réaliser=ECG



L'INTERVALLE QT : Le temps de dépolarisation-repolarisation ventriculaire ou systole ventriculaire

Le " QTm " se mesure du **début** du complexe QRS à la **fin** de l'onde T.

$$QTc = QTm / \sqrt{(60 / Fc)} \text{ ou } QTc = QTm / \sqrt{RR}$$

QTc court si < 400ms

Mais aussi,

Troubles de la conduction à type de BAV 1-2

Ondes T aplaties voire négatives, en cupule

Extrasystoles ventriculaires

Troubles de rythme à type de tachycardie ou arythmie



**3<sup>ème</sup> question: D'où vient cet excès de Calcium?**

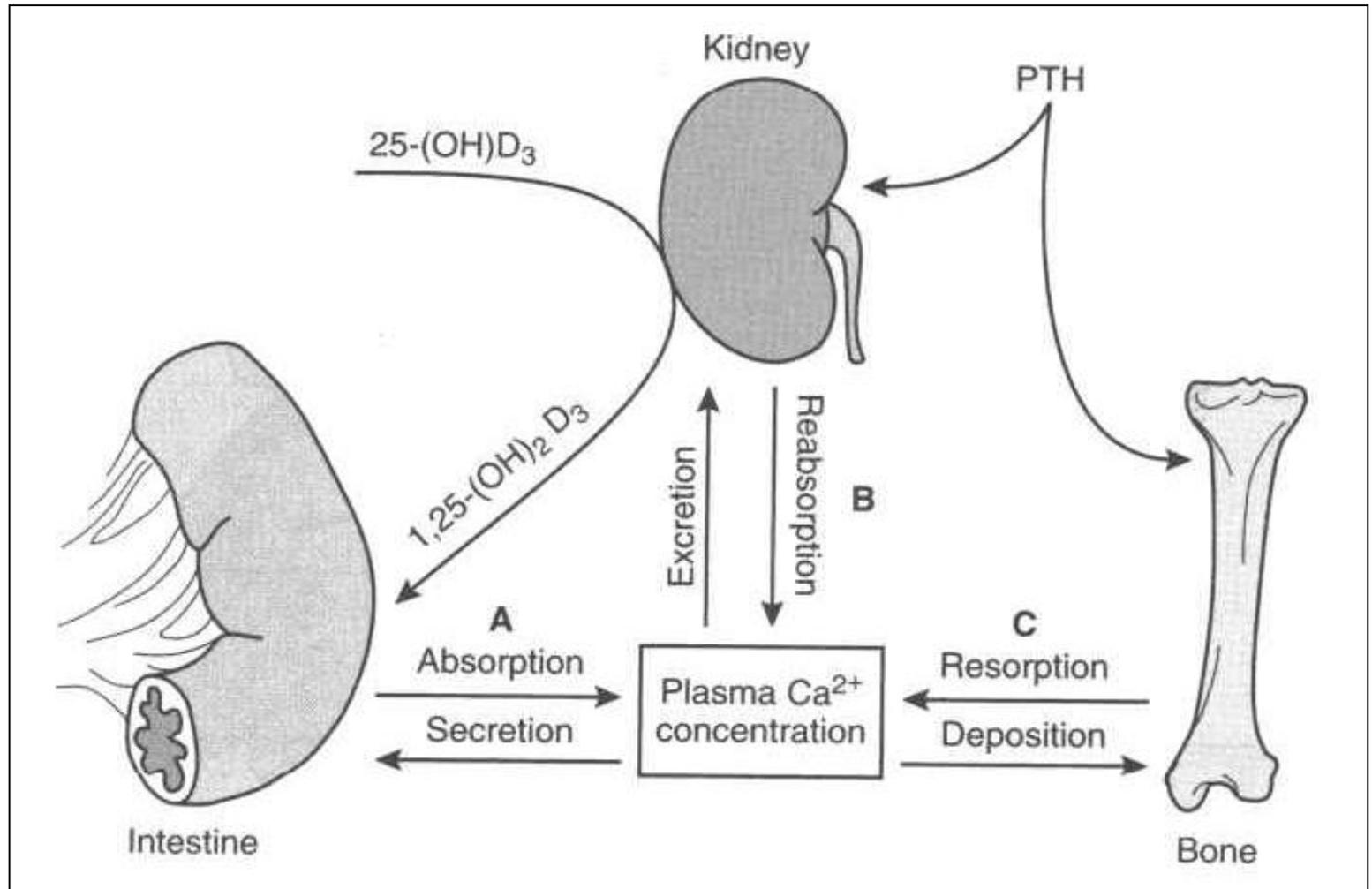
## Vous demandez un bilan phosphocalcique

Phosphatémie = 0,95 mmol/l (N 0,80–1,45 mmol/l)

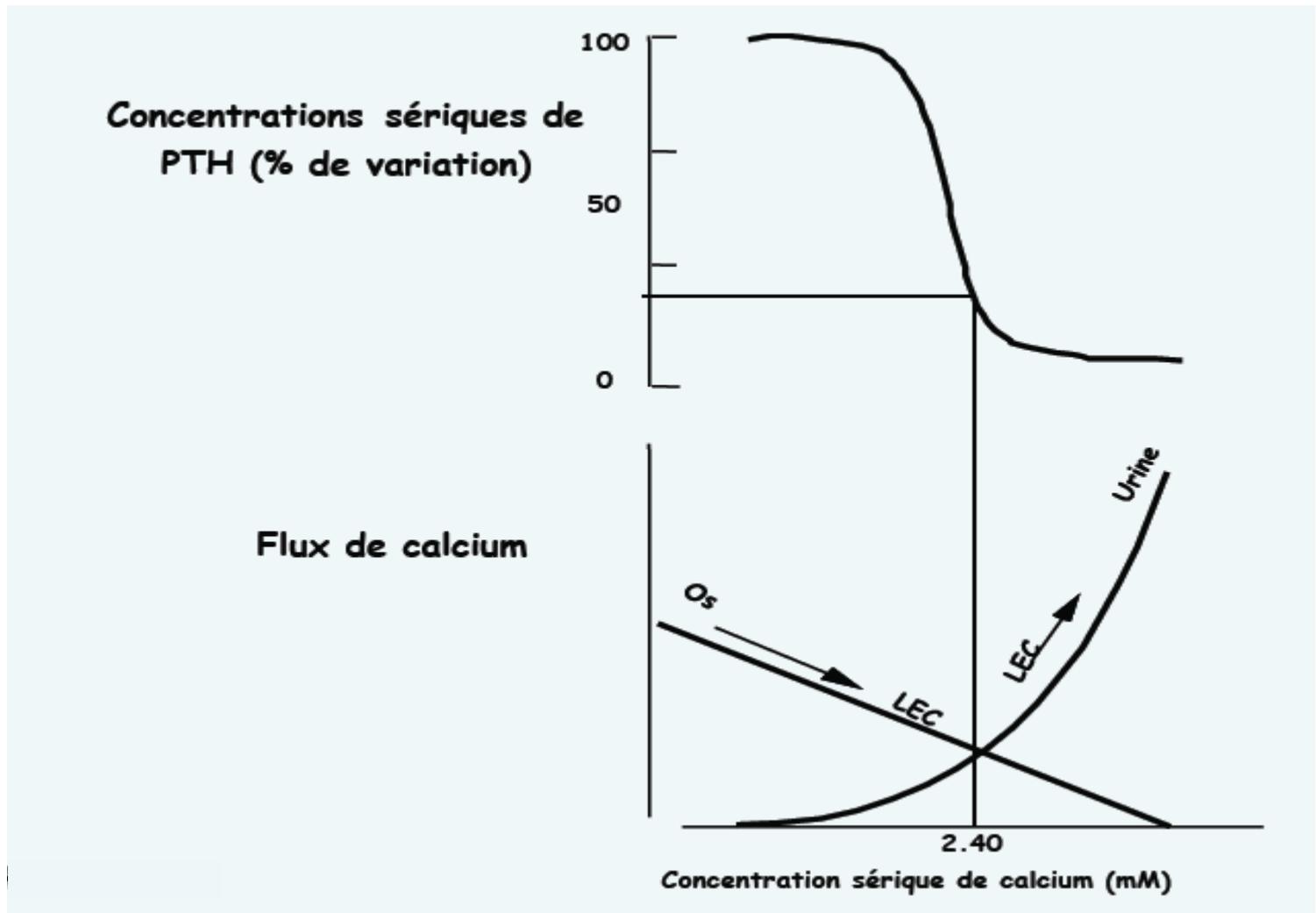
Calciurie = 28,6 mmol/24 h (N 2,5 - 7,5)

Phosphaturie = 10 mmol/24 h (normale 13-32)

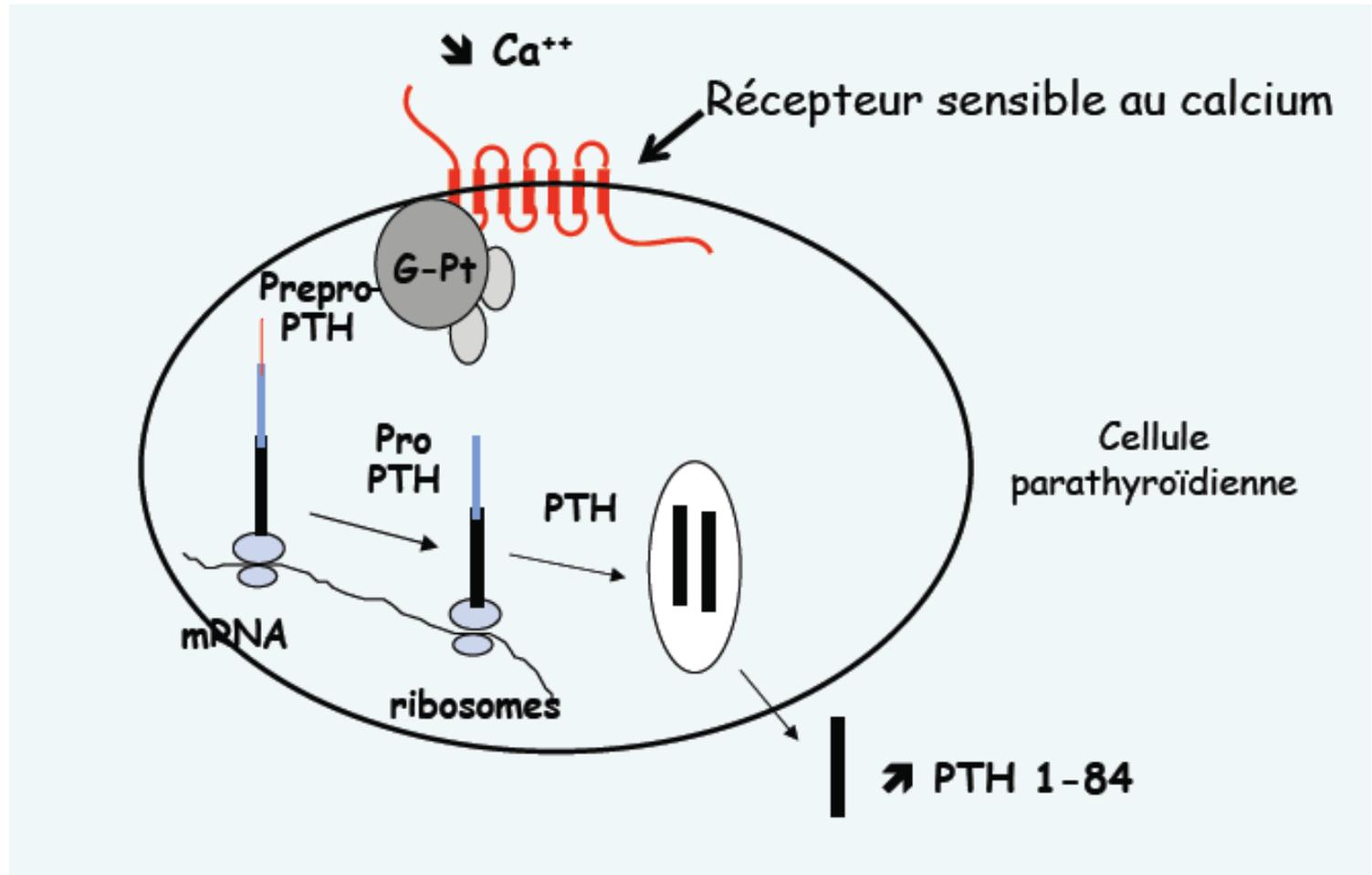
# Régulation de la calcémie

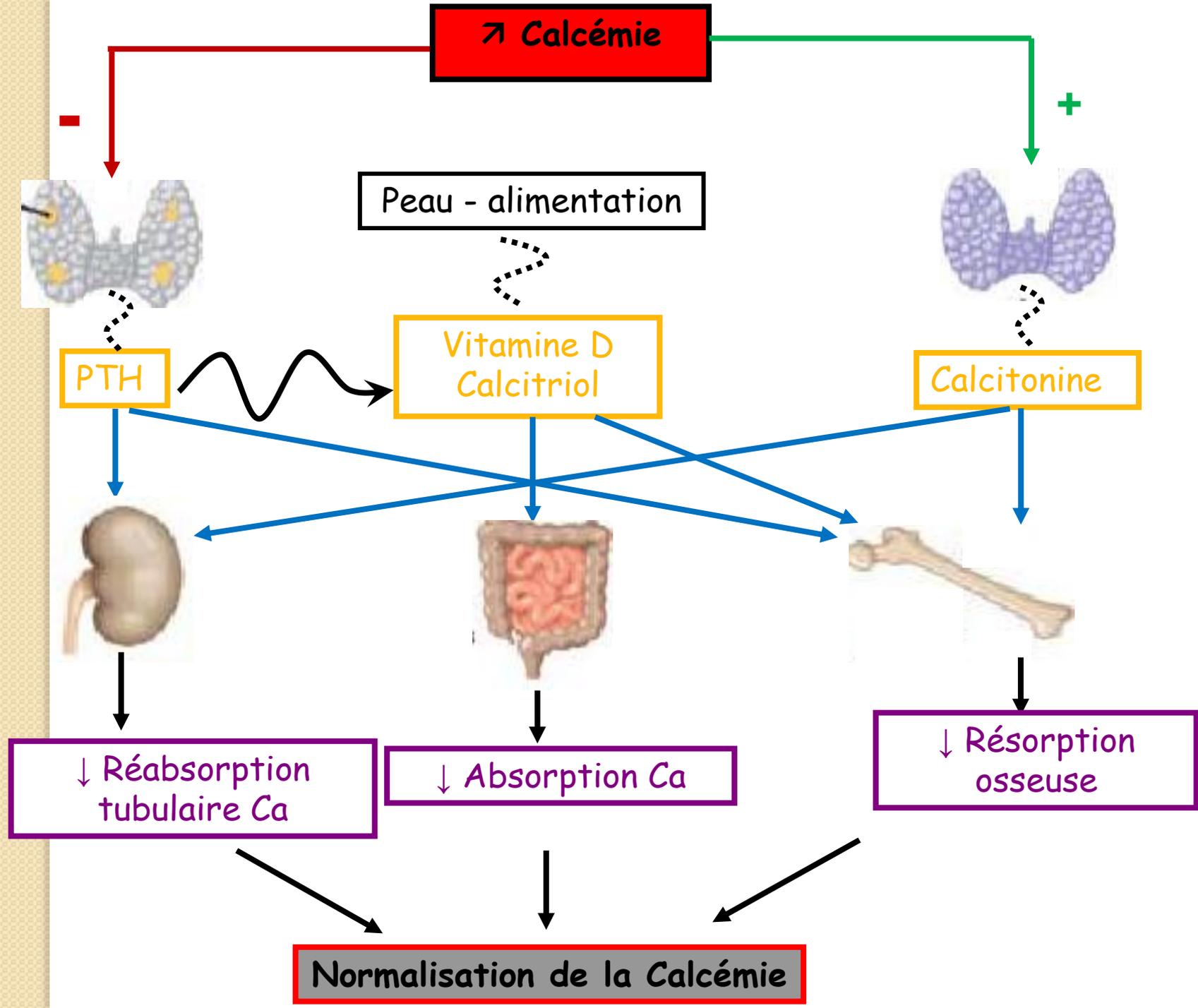


# La régulation de la calcémie ionisée dépend de la PTH



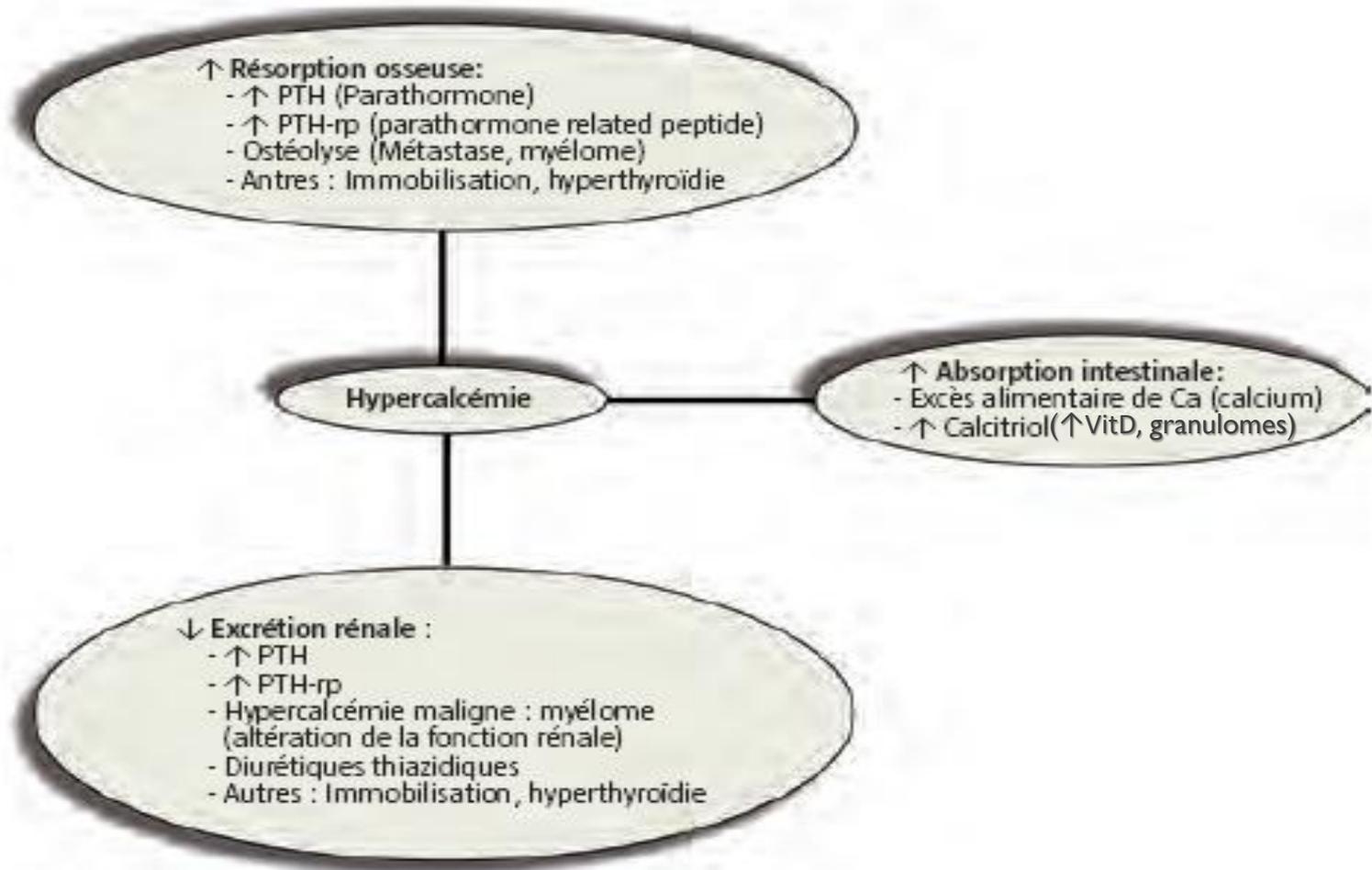
# La sécrétion de PTH dépend de la calcémie





# Diagnostic étiologique

## → Mécanismes d'Hypercalcémie



## **Vous décidez de compléter par un Bilan Hormonal**

Parathormone (PTH intacte) < 4 pg/ml (N 10 - 50)

Vit D = 50 ng/ml (N 30-80)

Calcitriol en cours

Phosphatémie = 0,95 mmol/l (N 0,80–1,45 mmol/l)

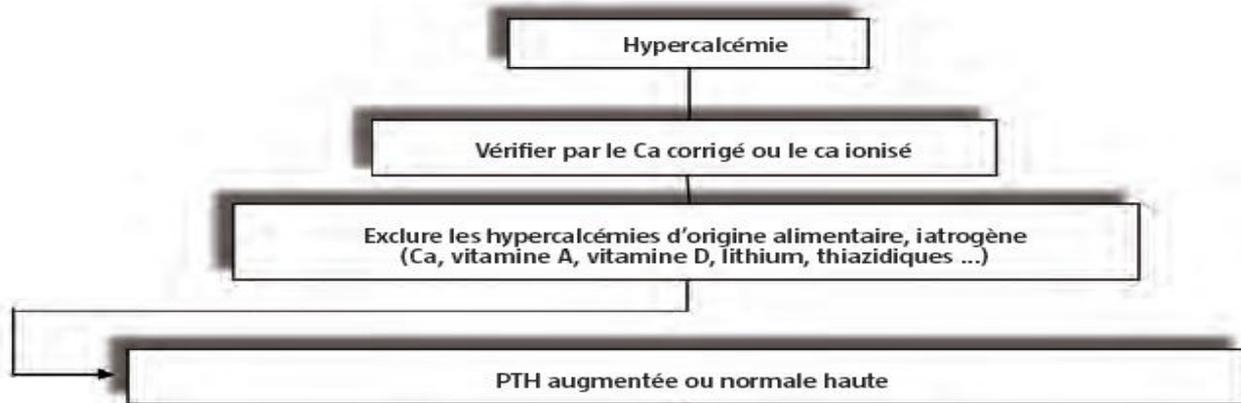
Calciurie = 28,6 mmol/24 h (N 2,5 - 7,5)

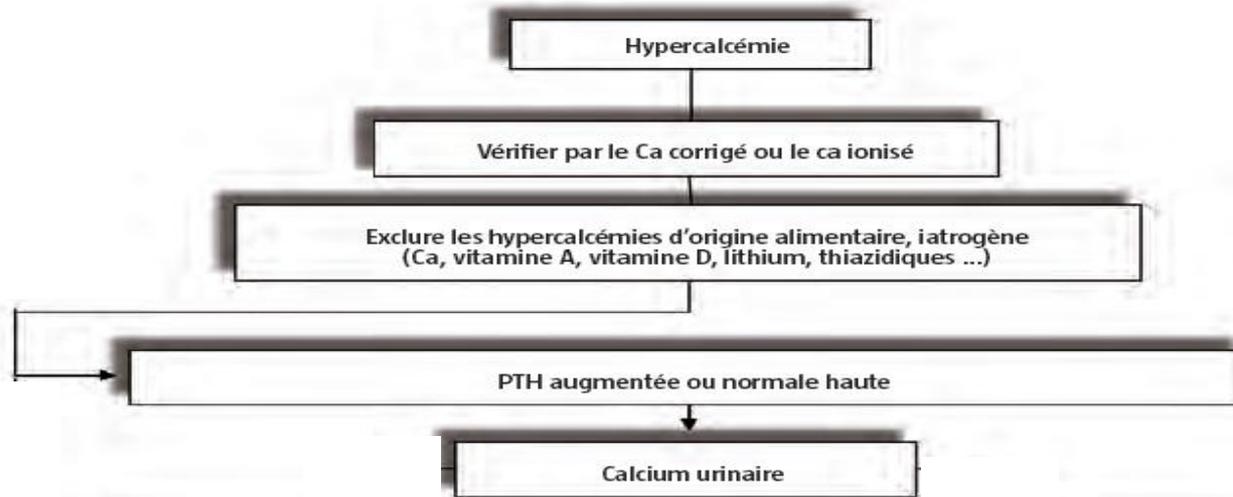
Phosphaturie = 10 mmol/24 h (normale 13-32)

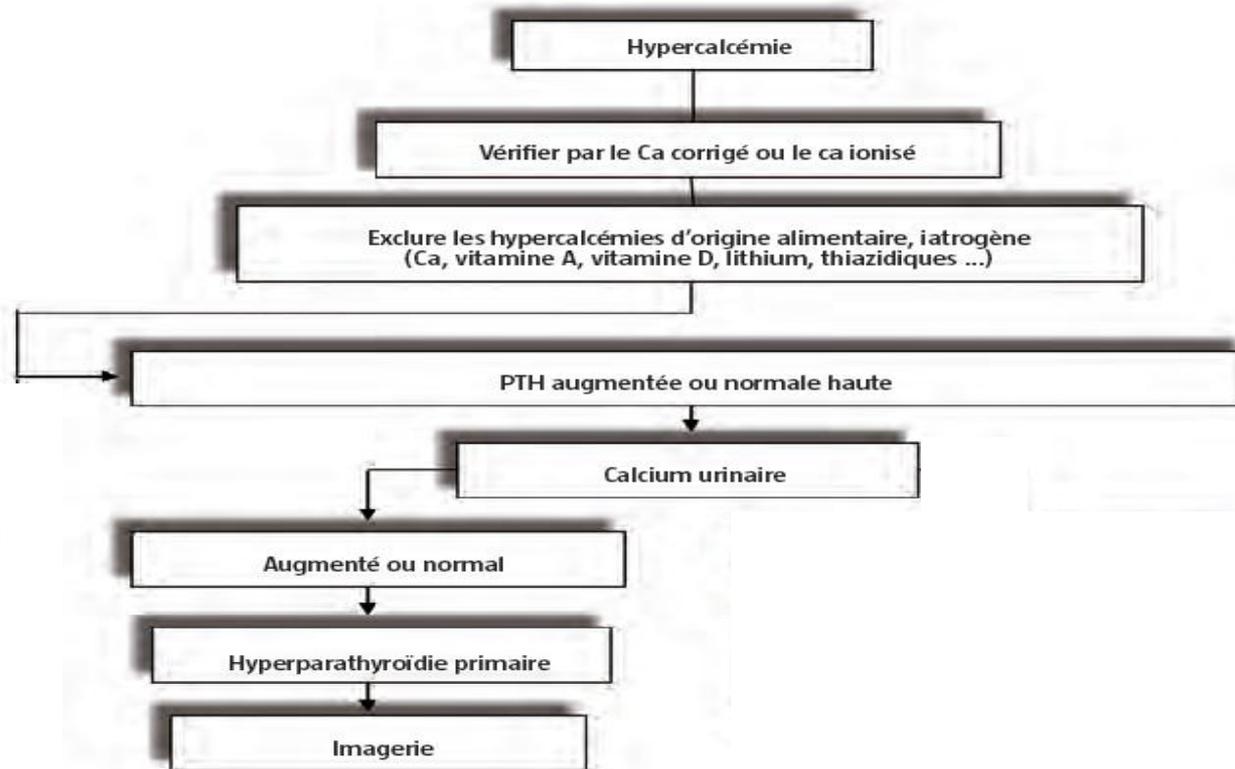
Hypercalcémie

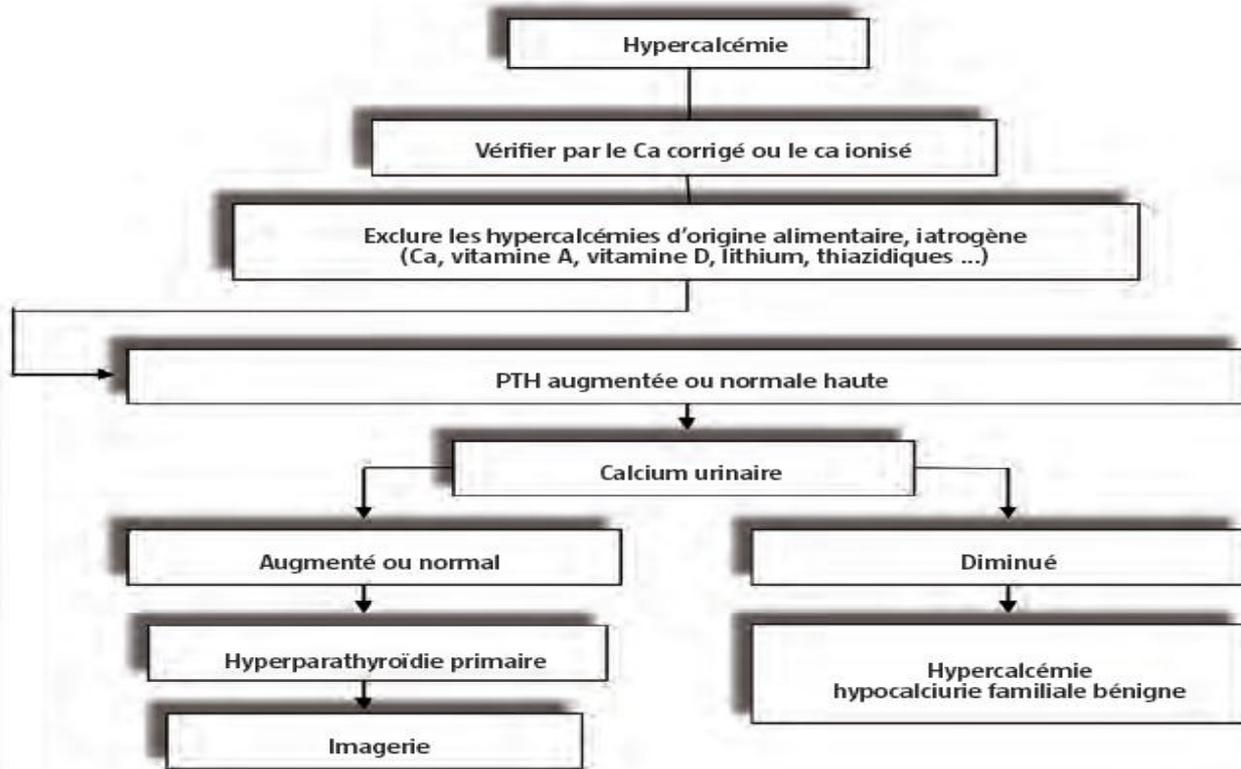
Vérifier par le Ca corrigé ou le ca ionisé

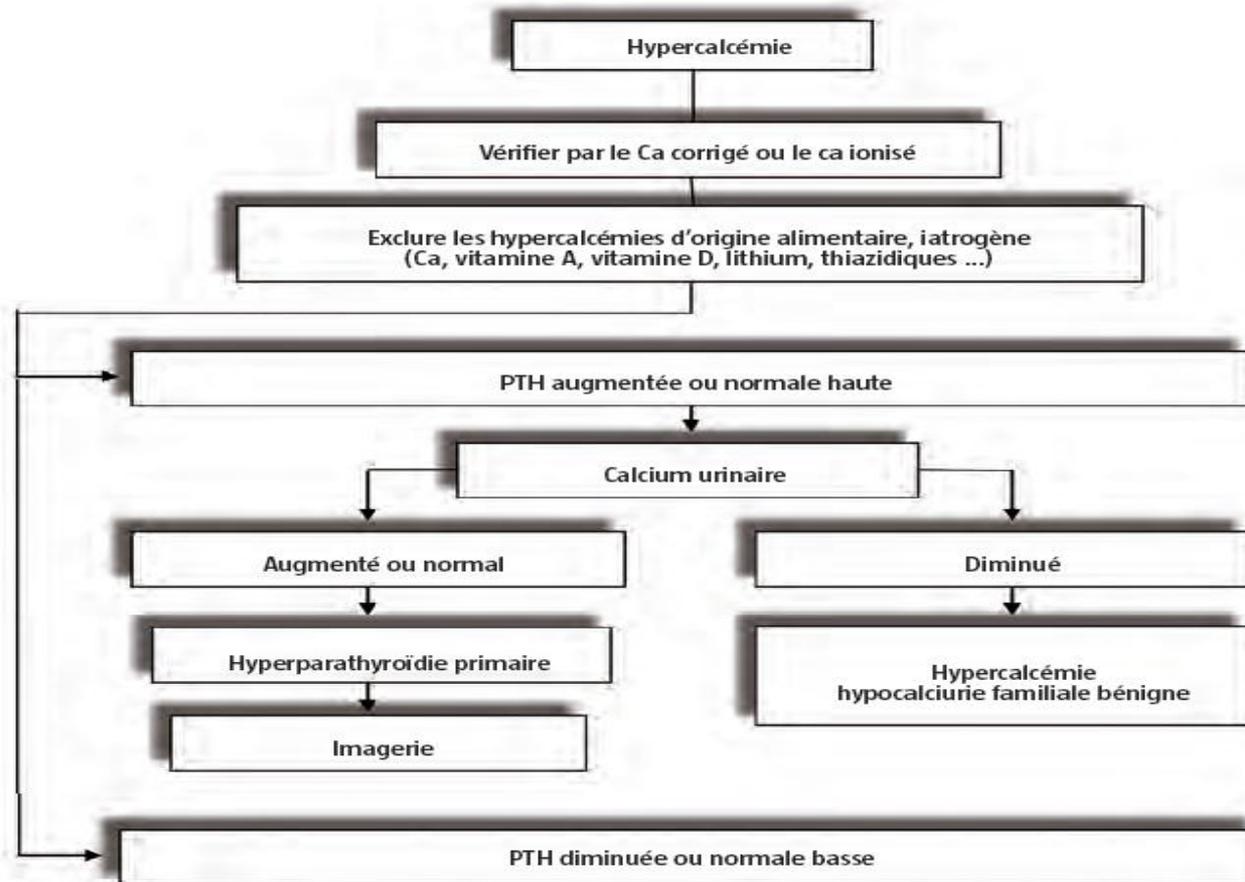
Exclure les hypercalcémies d'origine alimentaire, iatrogène  
(Ca, vitamine A, vitamine D, lithium, thiazidiques ...)

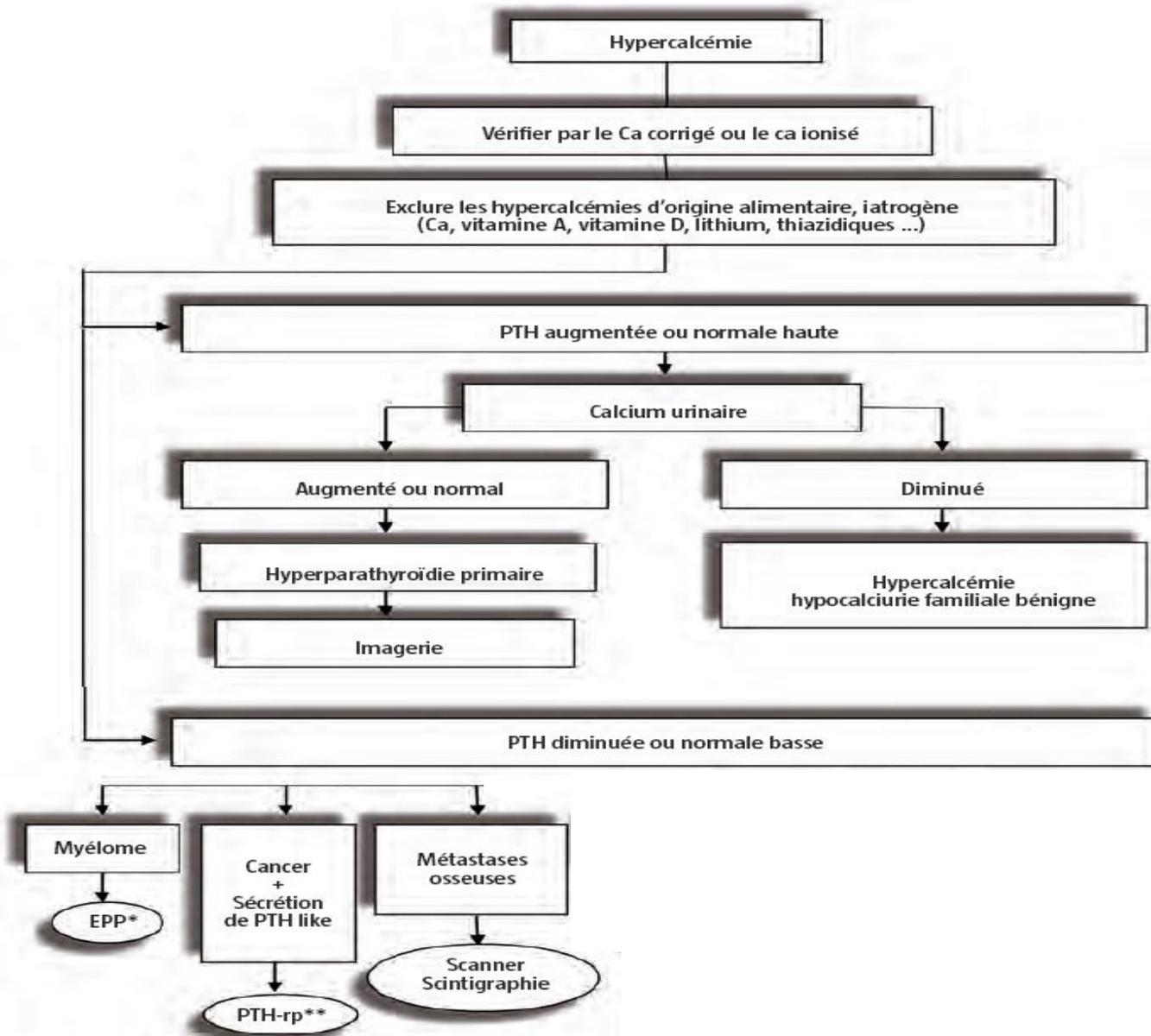












Hypercalcémie

Vérifier par le Ca corrigé ou le ca ionisé

Exclure les hypercalcémies d'origine alimentaire, iatrogène  
(Ca, vitamine A, vitamine D, lithium, thiazidiques ...)

PTH augmentée ou normale haute

Calcium urinaire

Augmenté ou normal

Hyperparathyroïdie primaire

Imagerie

Diminué

Hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne

PTH diminuée ou normale basse

Myélome

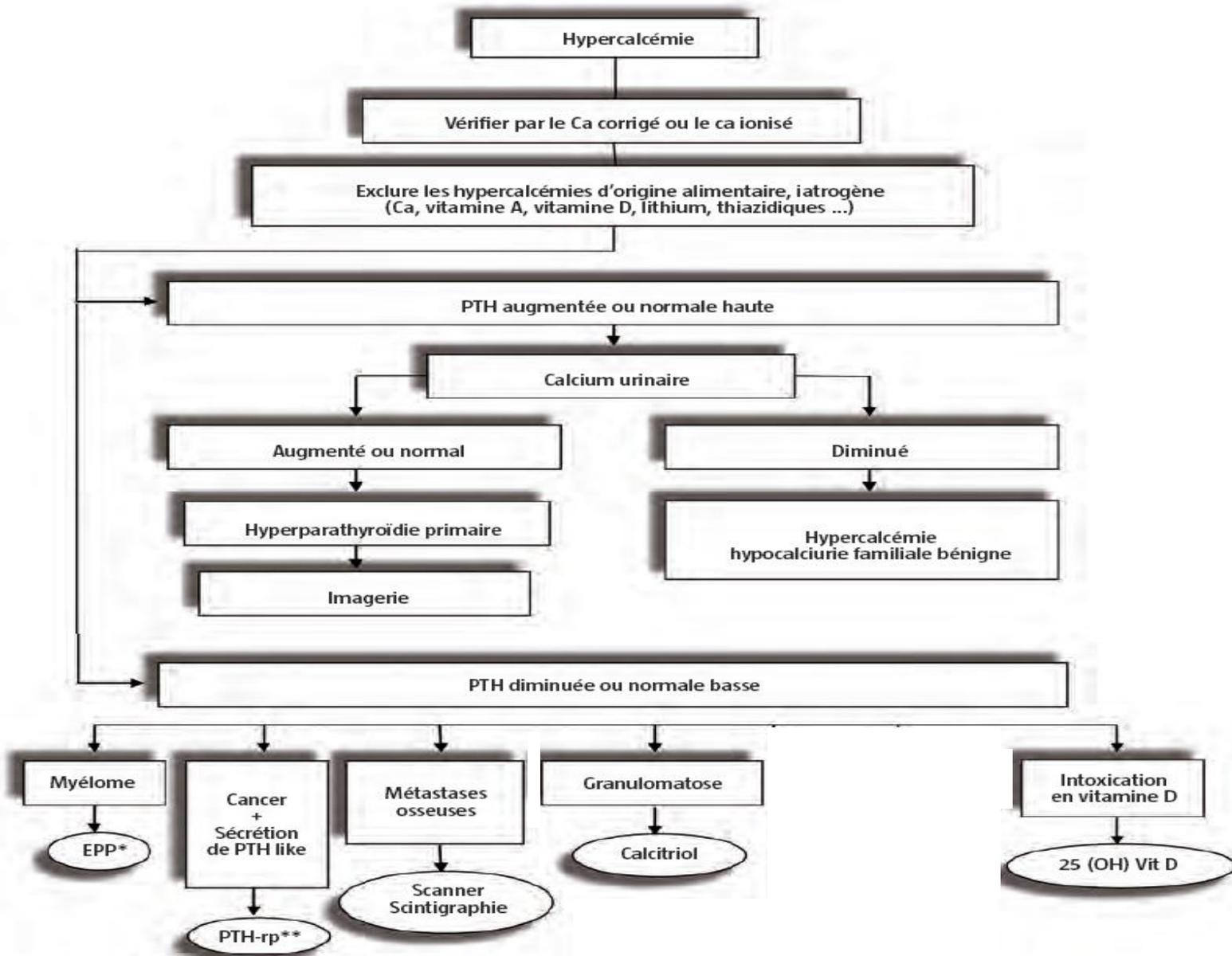
Cancer +  
Sécrétion  
de PTH like

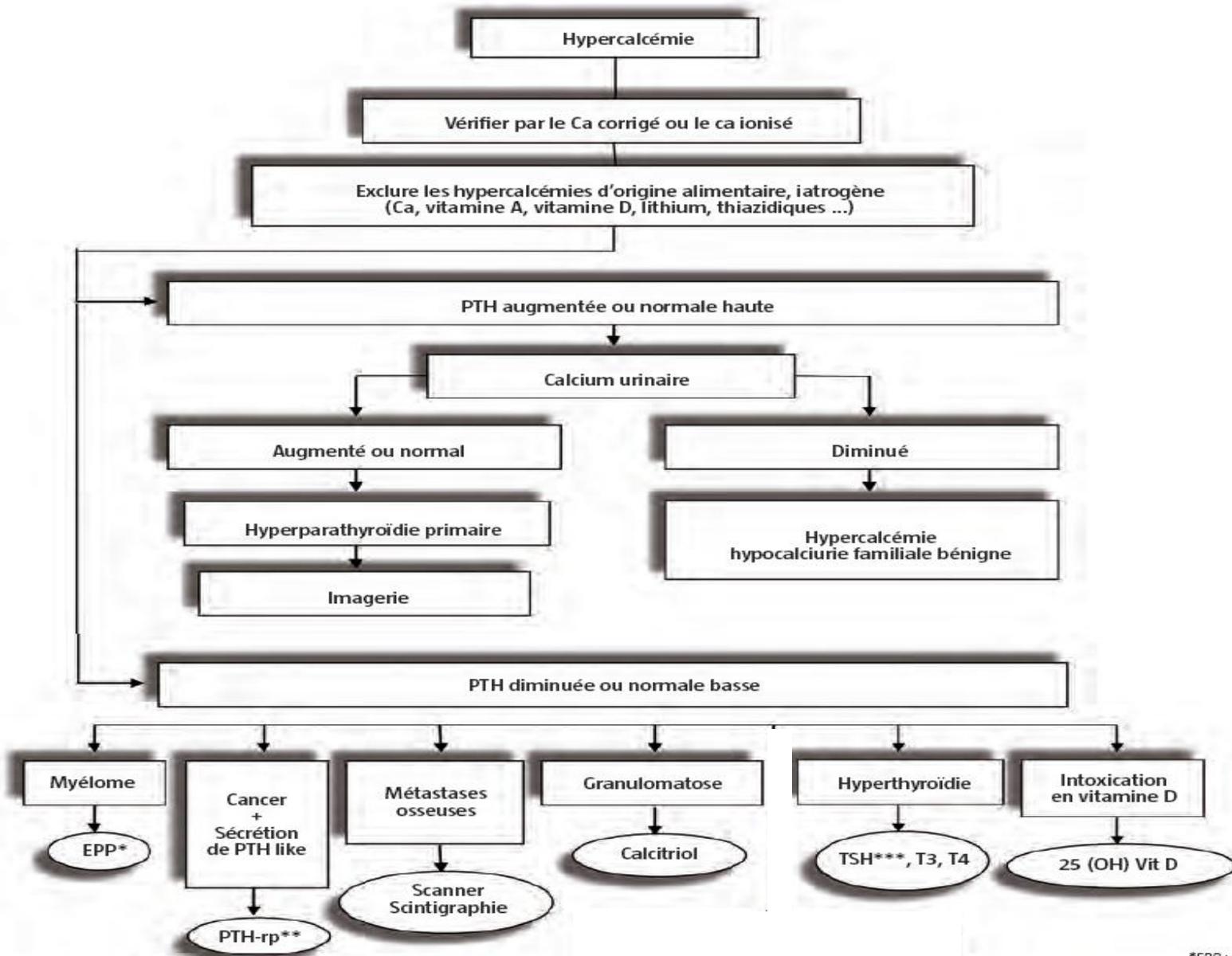
Métastases  
osseuses

EPP\*

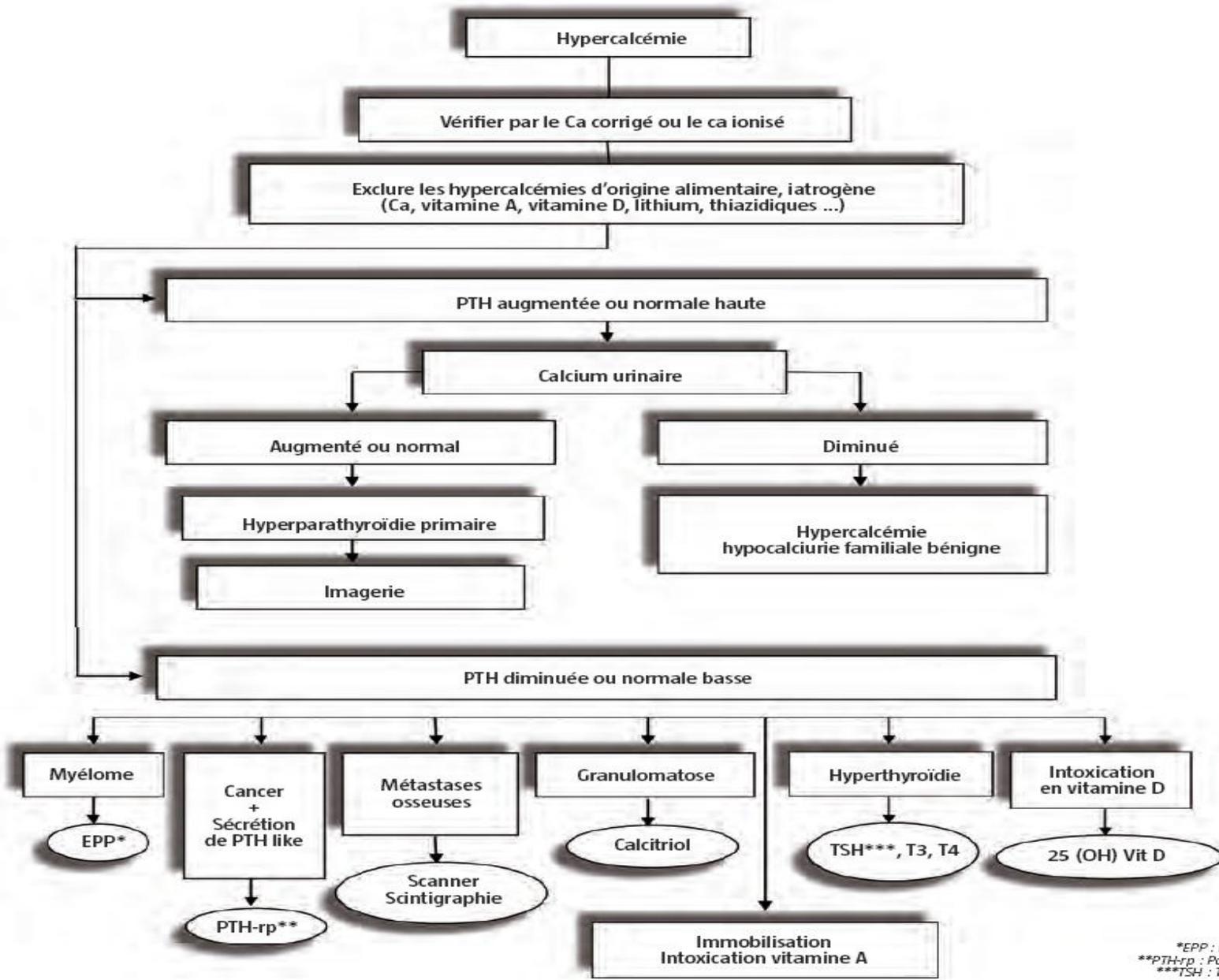
PTH-rp\*\*

Scanner  
Scintigraphie

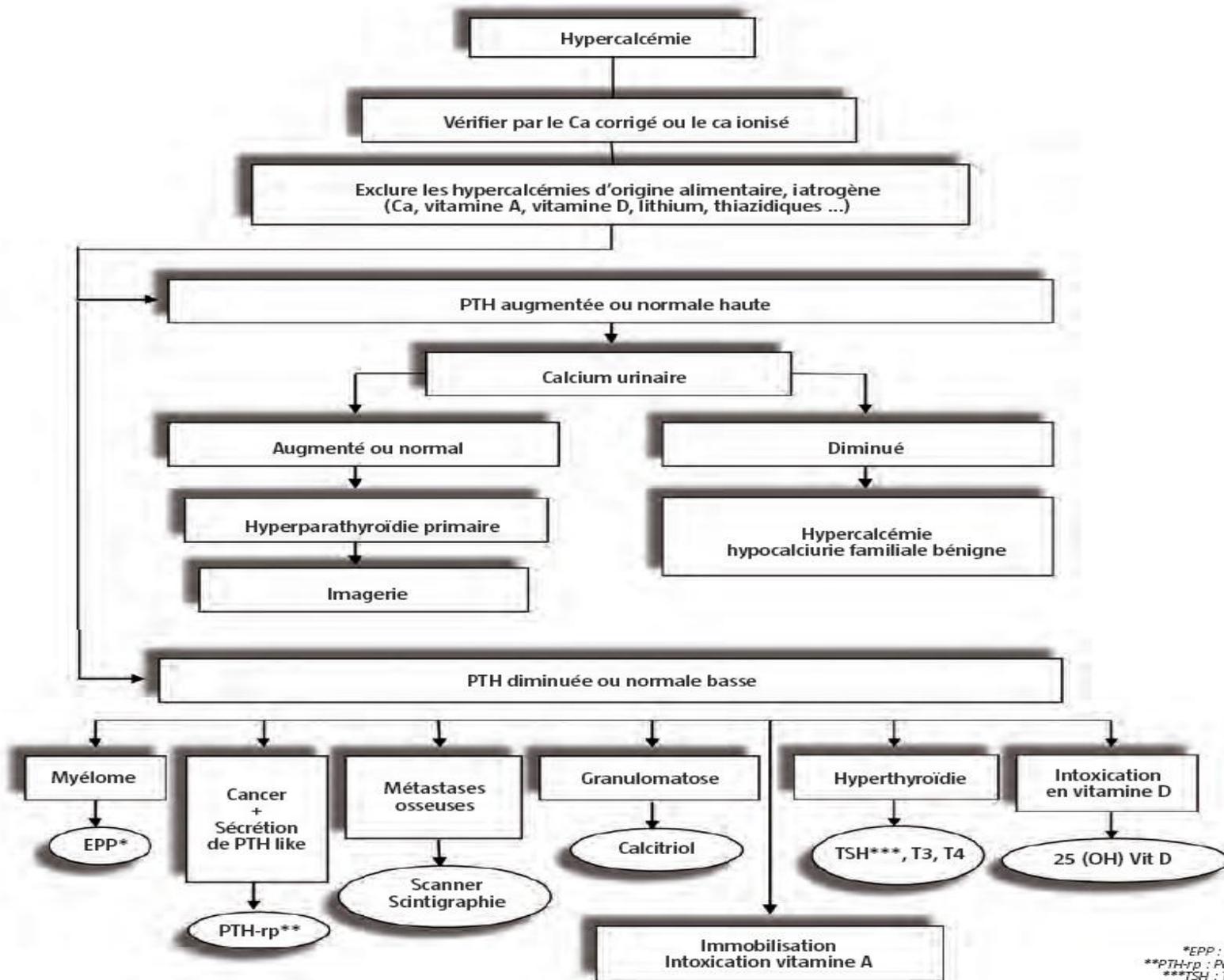




\*EPP : Electrophorèse des protéines  
 \*\*PTH-rp : Parathormone related peptide  
 \*\*\*TSH : Thyroid stimulating hormone



\*EPP : Electrophorèse des protéines  
 \*\*PTH-rp : Parathormone related peptide  
 \*\*\*TSH : Thyroid stimulating hormone



## Vous commencez votre enquête étiologique...

EPP : protides totaux = 70g/l

\* albuminémie 35 g/l

\* gammaglobulinémie 20 g/l (N 8-14)

\* alpha globulinémie 8 g/l (N 7-12)

\* béta globulinémie 7g/l (N 5-10)

(absence de pic monoclonal)

FT4 = 0,95 ng/dl (N 0,71-1,85)

TSH = 2,1  $\mu$ UI/ml (N 0,12-3,4)

Marqueurs tumoraux (CA 125, ACE, AFP) en cours

Bilan immunologique (FAN, ANCA) négatif

# Rx Thorax



# TDM thoracique



- Echographie abdominale et rénale:  
Foie et voies biliaires RAS. Reins de taille normale avec une bonne différenciation cortico-médullaire. Lithiases calicelles inférieure gauche et supérieure droite non obstructives.
- Echographie cervicale : thyroïde normale.
- TDM TAP :  
Infiltrat micronodulaire diffus et bilatéral prédominant à droite avec épaissement des septa interlobulaires et des espaces péri-bronchovasculaires. Foyer en verre dépoli postérobasal du LI Droit. Absence d'épanchement pleural. Absence d'adénopathies profondes. Le reste RAS.
- Echographie mammaire: normale.
- Scintigraphie osseuse: absence d'anomalies de fixation sur l'ensemble du squelette.



**4<sup>ème</sup> question: Que Faire pour traiter  
l'hypercalcémie sévère?**

# Traitement de l'Hypercalcémie

## Buts :

Corriger la calcémie par un traitement symptomatique afin d'éviter ses complications.

En traiter l'étiologie si possible.

## Principes:

- Augmenter l'excrétion urinaire du Calcium
- Diminuer l'absorption intestinale du Calcium
- Inhiber la résorption osseuse.
- Traiter la cause d'Hypercalcémie

# Hydratation

Pourquoi?

La déshydratation est constante dans l'hypercalcémie, d'autant plus si elle est aiguë et sévère.

- Par la polyurie, les vomissements
- Par fuite rénale hydrosodée secondaire à l'effet direct de l'hypercalcémie sur le tubule.

Elle entretient l'hypercalcémie, voire la majore.

La restauration de l'état volémique entraîne une baisse de la calcémie par :

- dilution,
- augmentation de la filtration glomérulaire du Ca,
- augmentation de la diurèse et donc de la calciurèse.
- diminution de la réabsorption Ca au niveau du tube contourné proximal .

# Combien?

Study, Year (Reference)	Study Design	Patients, n	Monitoring	IV Fluid	Furosemide Dose	Results
Suki et al., 1970 (1)	Case series	8	Hourly urine output and urinary electrolyte losses	1–2 L normal saline, then hourly	80–100 mg every 1–2 h for 6–47 h	3 normal, 3 near-normal, 2 reduced
Fillastre et al., 1973 (2)	Case series	11	Arterial pressures and central venous pressure, urinary output, urinary electrolyte losses	Corrected dehydration first	7 patients, 125 mg every 3 h; 4 patients, 100 mg/h	6 normalized in 37 h–7 d, 1 unrelated death
Helzberg et al., 1983 (3)	Case report	1	Swan–Ganz catheter	Up to 39.5 L/d	160 mg/d IV, without response; 40 mg IV × 2 after massive fluids	Normalization on day 13; could not wean from fluids, died
Latos and Valentine, 1973 (4)	Case report	1	Urinary output and urinary electrolyte losses	Replaced hourly fluid and electrolyte output	80 mg every 2 h for 24 h, then 80 mg/h for 14 h, then 80 mg every 6 h	Normalized in 50 h; also given methylprednisolone, 80 mg, every 4 h
Caron, 1975 (5)	Case report	1	Not stated	Not stated	160 mg over 4 h	Improved calcium, severe electrolyte imbalance, death
	Case series	3	Not stated	Normal saline, 3.5–8 L/d	40–60 mg/d orally	Gradual decrease over 12 d (none normalized), 1 tetanic crisis from low magnesium
Baguet et al., 1972 (6)	Case series	5	ICU, hourly central venous pressure measurement, weight checked every 6 h	1–2 L normal saline, then replacement of hourly losses	4–160 mg every 4 h, 2–100 mg/h, 6–144 h	Only the patient with lowest initial level normalized
Le Gall et al., 1971 (7)	Case report	1 (3 episodes)	Urinary output and urinary electrolyte losses	1 L normal saline, then hourly replacement and 15 mg/h magnesium	60–100 mg IV hourly	Episode 1, patient normalized after 12 h; episodes 2–3, levels improved but did not normalize
Humbert et al., 1972 (8)	Case series	6	Central venous pressure, urinary output every 3 h, urinary electrolyte losses every 6 h	Normal saline, then replacement of losses	125 mg every 3 h	3 of 6 patients normalized; furosemide doses in responders, 625–5000 mg
Najjar et al., 1972 (9)	Case series	3 infants (age <2 y) with vitamin D intoxication	Hourly urinary output, urine electrolyte losses every 2–4 h	20 mL/kg, then replacement of hourly losses	20–140 mg; 24 h treatment in 2, 48 h in 1	2 patients improved with rebound after 72 h—re-treated 4 times over 38 d (normalized) and twice in 7 d (not normal); 1 normalized with no rebound

LeGrand, Narrative Review: Furosemide for Hypercalcemia: An Unproven yet Common Practice, *Ann Intern Med.* 2008;149:259-263.

# Combien?

Source (Reference)	Year	Fluid	Furosemide	Bisphosphonate
<i>Emergency Medicine Manual</i> (26)	2004	Normal saline, 5–10 L	Yes, 40 mg	Not mentioned
<i>Tintanalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide</i> (27)	2004	Normal saline volume repletion	Yes, 40–100 mg every 2–4 h	Not mentioned
<i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i> (28)	2008	Normal saline, 4–6 L over 24 h	Yes; no dose given	Should be considered for patients with cancer
<i>Current Medical Diagnosis and Treatment</i> 2008 (29)	2008	250–500 mL/h normal saline or 1/2-normal saline	Yes, 20–40 mg every 2 h	Mainstay of treatment
<i>Clinical Anesthesiology</i> (30)	2006	Normal saline	Yes; no dose given	Usually required if severe
<i>Principles of Critical Care</i> (31)	2005	Normal saline	Yes; no dose given	Fifth on table of options
<i>Clinician's Pocket Reference</i> (32)	2007	Normal saline, 250–500 mL/h	Yes, 20–80 mg or more	Second-line therapy
<i>ACP Medicine</i> (33)	2008	Normal saline	Yes; no dose given	Drug of choice if fluids and loop diuretic are ineffective
<i>ACP Medicine</i> (34)	2008	Normal saline	Yes; strong hydration statement	Improved and simplified therapy
<i>Cecil Medicine</i> (35)	2007	Normal saline, 200–300 mL/h	Yes; no dose given	Standard for cancer-associated hypercalcemia
<i>Brenner &amp; Rector's The Kidney</i> (36)	2008	Normal saline	Yes, no dose given, strong fluid statement	May be reasonable
<i>Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology</i> (37)	2007	Normal saline, 500–1000 mL in the first hour, then 25–500 mL/h	Yes, to avoid fluid overload	First choice for most patients after initial therapy
<i>Clinical Oncology</i> (38)	2004	Normal saline	Reserved for fluid overload	Mainstay of therapy
<i>Washington Manual of Medical Therapeutics</i> (39)	2007	Normal saline, 3–4 L in first 24 h	No, except for fluid overload	Administer early
<i>Hospital Medicine</i> (40)	2007	Normal saline	"Contraindicated" unless fluid overload	Primary therapy with fluids
UptoDate (41)	2009	Normal saline	Loop diuretic "out of favor"; use for overload	Concurrent with saline

LeGrand, Narrative Review: Furosemide for Hypercalcemia: An Unproven yet Common Practice, *Ann Intern Med.* 2008;149:259-263.

## Combien et comment?

- NaCl 0,9% 1 L en 1 heure puis 2 à 5 L /24h → total=3 à 6L /24h.
- Objectif diurèse 100-150ml/h

Les volumes administrés seront fonction de l'importance de la déshydratation, de la sévérité de l'hypercalcémie, mais aussi de l'âge et de l'existence de comorbidités cardiaque et/ou rénale.

## Cela doit s'accompagner

- d'une surveillance de la tolérance à l'expansion volémique
- d'un contrôle de la diurèse horaire
- d'une surveillance des troubles hydro-électrolytiques.

C. Guitton et al. Dyscalcémie aux urgences. Réanimation 2002 ; 11 : 493-501.

C. Guidon. Hypercalcémies sévères. EMC-Anesthésie Réanimation 2 (2005) 114-131.

Andrew F. Stewart. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373-9.

# CAT

- Expansion volémique par 3 litres de sérum NaCl 0,9% sur les 6 premières heures.
- Réhydratation par 3 litres de NaCl 0,9% et 1L de sérum G5% par 24H.

Bilan de contrôle à H6

Calcémie = 3,8 mmol/l

Ca ionisé = 2,5 mmol/l

Urée 8mmol/l Créat 180 umol/l

GCS 14

PA 150-160/90-100 mmHg, FC 80-100/min

Diurèse 600ml/6H

ECG inchangé

# Diurèse forcée → Diurétiques de l'anse (Furosémide®)

Pourquoi?

- Ils facilitent l'excrétion du Calcium en inhibant sa réabsorption au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.
- Ils potentialisent l'effet calciurétique de l'expansion volémique.
- Ils protègent contre une surcharge hydrosodée chez les patients insuffisants cardiaques.

Attention!!

- Toujours après restauration du volume extracellulaire
- Parallèlement à une hydratation
- Surveillance stricte de la Kaliémie
- Diurétiques thiazidiques sont proscrits

# Combien?

Study, Year (Reference)	Study Design	Patients, <i>n</i>	Monitoring	IV Fluid	Furosemide Dose	Results
Suki et al., 1970 (1)	Case series	8	Hourly urine output and urinary electrolyte losses	1–2 L normal saline, then hourly	80–100 mg every 1–2 h for 6–47 h	3 normal, 3 near-normal, 2 reduced
Fillastre et al., 1973 (2)	Case series	11	Arterial pressures and central venous pressure, urinary output, urinary electrolyte losses	Corrected dehydration first	7 patients, 125 mg every 3 h; 4 patients, 100 mg/h	6 normalized in 37 h–7 d, 1 unrelated death
Helzberg et al., 1983 (3)	Case report	1	Swan–Ganz catheter	Up to 39.5 L/d	160 mg/d IV, without response; 40 mg IV × 2 after massive fluids	Normalization on day 13; could not wean from fluids, died
Latos and Valentine, 1973 (4)	Case report	1	Urinary output and urinary electrolyte losses	Replaced hourly fluid and electrolyte output	80 mg every 2 h for 24 h, then 80 mg/h for 14 h, then 80 mg every 6 h	Normalized in 50 h; also given methylprednisolone, 80 mg, every 4 h
Caron, 1975 (5)	Case report	1	Not stated	Not stated	160 mg over 4 h	Improved calcium, severe electrolyte imbalance, death
	Case series	3	Not stated	Normal saline, 3.5–8 L/d	40–60 mg/d orally	Gradual decrease over 12 d (none normalized), 1 tetanic crisis from low magnesium
Baguet et al., 1972 (6)	Case series	5	ICU, hourly central venous pressure measurement, weight checked every 6 h	1–2 L normal saline, then replacement of hourly losses	4–160 mg every 4 h, 2–100 mg/h, 6–144 h	Only the patient with lowest initial level normalized
Le Gall et al., 1971 (7)	Case report	1 (3 episodes)	Urinary output and urinary electrolyte losses	1 L normal saline, then hourly replacement and 15 mg/h magnesium	60–100 mg IV hourly	Episode 1, patient normalized after 12 h; episodes 2–3, levels improved but did not normalize
Humbert et al., 1972 (8)	Case series	6	Central venous pressure, urinary output every 3 h, urinary electrolyte losses every 6 h	Normal saline, then replacement of losses	125 mg every 3 h	3 of 6 patients normalized; furosemide doses in responders, 625–5000 mg
Najjar et al., 1972 (9)	Case series	3 infants (age <2 y) with vitamin D intoxication	Hourly urinary output, urine electrolyte losses every 2–4 h	20 mL/kg, then replacement of hourly losses	20–140 mg; 24 h treatment in 2, 48 h in 1	2 patients improved with rebound after 72 h—re-treated 4 times over 38 d (normalized) and twice in 7 d (not normal); 1 normalized with no rebound

*LeGrand, Narrative Review: Furosemide for Hypercalcemia: An Unproven yet Common Practice, Ann Intern Med. 2008;149:259-263.*

# Combien?

Source (Reference)	Fluid	Furosemide	Bisphosphonate
<i>Emergency Medicine Manual</i> (26) 2004	Normal saline, 5–10 L	Yes, 40 mg	Not mentioned
<i>Tintanalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide</i> (27) 2004	Normal saline volume repletion	Yes, 40–100 mg every 2–4 h	Not mentioned
<i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i> (28) 2008	Normal saline, 4–6 L over 24 h	Yes; no dose given	Should be considered for patients with cancer
<i>Current Medical Diagnosis and Treatment 2008</i> (29) 2008	250–500 mL/h normal saline or 1/2-normal saline	Yes, 20–40 mg every 2 h	Mainstay of treatment
<i>Clinical Anesthesiology</i> (30) 2006	Normal saline	Yes; no dose given	Usually required if severe
<i>Principles of Critical Care</i> (31) 2005	Normal saline	Yes; no dose given	Fifth on table of options
<i>Clinician's Pocket Reference</i> (32) 2007	Normal saline, 250–500 mL/h	Yes, 20–80 mg or more	Second-line therapy
<i>ACP Medicine</i> (33) 2008	Normal saline	Yes; no dose given	Drug of choice if fluids and loop diuretic are ineffective
<i>ACP Medicine</i> (34) 2008	Normal saline	Yes; strong hydration statement	Improved and simplified therapy
<i>Cecil Medicine</i> (35) 2007	Normal saline, 200–300 mL/h	Yes; no dose given	Standard for cancer-associated hypercalcemia
<i>Brenner &amp; Rector's The Kidney</i> (36) 2008	Normal saline	Yes, no dose given, strong fluid statement	May be reasonable
<i>Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology</i> (37) 2007	Normal saline, 500–1000 mL in the first hour, then 25–500 mL/h	Yes, to avoid fluid overload	First choice for most patients after initial therapy
<i>Clinical Oncology</i> (38) 2004	Normal saline	Reserved for fluid overload	Mainstay of therapy
<i>Washington Manual of Medical Therapeutics</i> (39) 2007	Normal saline, 3–4 L in first 24 h	No, except for fluid overload	Administer early
<i>Hospital Medicine</i> (40) 2007	Normal saline	"Contraindicated" unless fluid overload	Primary therapy with fluids
UptoDate (41) 2009	Normal saline	Loop diuretic "out of favor"; use for overload	Concurrent with saline

LeGrand, Narrative Review: Furosemide for Hypercalcemia: An Unproven yet Common Practice, *Ann Intern Med.* 2008;149:259-263.

Combien?

100 mg/h

Suki WN, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med* 283: 836–840, 1970.

80-100 mg / 2h

John P Bilezikian. Management of acute hypercalcemia *N Engl J Med* 326(8): 1196–1203, 1992.

100 mg/h

Reinhard Z. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol* 12: S3–S9, 2001

40mg/1-2H

Andrew F. Stewart. Hypercalcaemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.

### **Dans tous les cas de fortes doses !!**

40 à 100 mg/2h soit 500 à 1500mg/24h

sous couvert d'une réhydratation continue et surveillée

objectif de diurèse 100-150ml/h

supplémentation potassique + surveillance électrolytes

C. Guillon et al. Dyscalcémie aux urgences. *Réanimation* 2002 ; 11 : 493-501.

C. Guillon. Hypercalcémies sévères. *EMC-Anesthésie Réanimation* 2 (2005) 114–131.

# CAT

- Réhydratation par 3 litres de NaCl 0,9% et 1L de sérum G5% par 24H.
- Lasilix 40 mg x 6 /j en IVD → Lasilix 500mg/24h en IVSE

Bilan de contrôle à H12

Calcémie = 3,5 mmol/l

Urée 6 mmol/l Créat 160 umol/l

# Evolution

Bilan de contrôle à H24

Calcémie = 3,3 mmol/l

Ca ionisé = 2,2 mmol/l

Urée 6 mmol/l Créat 160  $\mu$ mol/l

Diurèse 2600/24H

ECG inchangé

# Les Biphosphonates

## Pourquoi?

- Ils inhibent la résorption osseuse par leur activité anti-ostéoclastique intense.
- Baisse de la calcémie entre 0,8 et 1 mmol/l

## Inconvénients?

- Effet retardé avec un délai d'action variant entre 48H et 4 jours.
- Effets indésirables notamment fièvre, leucopénie et troubles digestifs

## Comment?

- Par voie IV car faible absorption digestive
- La dose dépend de la molécule utilisée

C. Guillon et al. Dyscalcémie aux urgences. Réanimation 2002 ; 11 : 493-501.

C. Guillon. Hypercalcémies sévères. EMC-Anesthésie Réanimation 2 (2005) 114-131.

Plusieurs molécules avec des mécanismes d'action différents.

- Etidronate (Didronel®) : de 1<sup>ère</sup> génération, 25-30% de réponse

7,5 mg/kg/j en injections IV répétées

- Clodronate (Clastoban®) : de 2<sup>ème</sup> génération, 80-90% de réponse

6mg/kg en PIV de 4h pendant 3-5j

- Pamidromate (Aredia®) : de 2<sup>ème</sup> génération, 90% de réponse  
30 à 90 mg en PIV de 4h en fonction du taux de la calcémie

- Zoledronate (Zometa®) : de 3<sup>ème</sup> génération, 90% de réponse  
4-8 mg en PIV de 15 min

C. Guitton et al. Dyscalcémie aux urgences. Réanimation 2002 ; 11 : 493-501.

C. Guidon. Hypercalcémies sévères. EMC-Anesthésie Réanimation 2 (2005) 114-131.

# La Calcitonine

## Pourquoi?

- Elle inhibe la résorption osseuse
- Elle augmente l'excrétion urinaire de Calcium
- Délai d'action court: 2 à 6h

## Combien?

- 4 à 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de calcitonine de saumon
- toutes les 6 à 8 h en sous cutané

## Attention!!

- Allergisante
- Inconvénient = phénomène de tachyphylaxie en 24 à 48 h
- Efficacité modérée et transitoire de 0,5 mmol/l en moyenne.
- Intérêt dans son association possible à d'autres substances.

# CAT

- Réhydratation par 3 litres de NaCl 0,9% et 1L de sérum G5% par 24H.
- Expansion volémique par 2L de NaCl 0,9%
- Lasilix 500mg/24h en IVSE
- Zometa® 8mg en IVL (2Ap)
- Tonocalcin® 500UI (5Ap) / 8h

# Evolution

J2

GCS 15, asthénique, malaises avec sueurs

Stable sur le plan hémodynamique et respiratoire

Scope: salves de TV brèves résolutes

ECG : QT court avec extrasystoles ventriculaires nombreuses

GDS (2l/min): pH 7,35 ;  $PCO_2 = 32$  ;  $PO_2 = 100$  ;  $HCO_3^- = 20$  ;  $SaO_2$  97%.

Urée 6 mmol/l Créat 120  $\mu$ mol/l

$Na^+$  153 mmol/l,  $K^+$  3,8 mmol/l,  $Cl^-$  121 mmol/l

Calcémie 3,7 mmol/l

Ca ionisé 2,5 mmol/l

Protides 60g/l, Albuminémie 30g/l

# Épuration Extra Rénale

## Pourquoi?

- L'EER permet d'épurer jusqu'à 6 g/j de Ca.
- baisse rapide la calcémie dès HI
- permet d'attendre l'effet des médicaments à délai d'action lent comme les biphosphonates.

## Comment?

*Kaiser W et al. Calcium free hemodialysis: an effective therapy in hypercalcemic crisis, report of 4 cases. Intensive Care Med. 1989;15(7):471-4.*

*Camus C et al. Calcium free hemodialysis: experience in the treatment of 33 patients with severe hypercalcemia. Intensive Care Med, 1996 Feb;22(2):116-21.*

*Koo WS et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. Nephron. 1996;72(3):424-8.*

*Huai Heng Loh I and Nurain MohdNoor. Case Report: The Use of Hemodialysis in Refractory Hypercalcemia Secondary to Parathyroid Carcinoma. Case Reports in Critical Care. Volume 2014 (2014).*

*Schou H, Continuous arteriovenous hemofiltration--a new treatment in hypercalcemic crisis, Blood Purif, 1988*

*Sramek V, Continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) with citrate anticoagulation in the treatment of a patient with acute renal failure, hypercalcemia, and thrombocytopenia, Intensive Care Med, 1998*

# Épuration Extra Rénale

## Pourquoi?

- L'EER permet d'épurer jusqu'à 6 g/j de Ca.
- baisse rapide la calcémie dès HI
- permet d'attendre l'effet des médicaments à délai d'action lent comme les biphosphonates.

## Comment?

- Plutôt Hémodialyse Conventionnelle.
- Durée variable de 1h à 5h.
- Bain de dialysat pauvre en Ca 1,25 -1,5 mmol/l

## Attention!!

- Baisse de Ca de 1-2mmol/l → Surveillance clinique + Contrôle horaire de la Calcémie.
- Risque d'instabilité PA et troubles de rythme avec les bains sans Ca
- Effet rebond possible à H24

# CAT

- Arrêt Lasilix
- Réhydratation par 3 litres de G5% par 24H.
- Zometa® 8mg en IVL (2Ap)
- Tonocalcin® 500UI (5Ap) / 8h
- EER x3h sans UF, bain de Ca<sup>++</sup> à 1,5mmol/l

# Evolution

J5

- Elle a totalisé 3 séances d'EER
- Entre les séances, et à J5 :  
Calcémie à 2,8 mmol/l  
Calcémie ionisée à 1,6 mmol/l
- ECG normalisé

HSHC 300mg/j en IV (traitement d'épreuve)

# Autres traitements

## Les glucocorticoïdes

- hémopathies malignes, lymphomes et myélome  
→ ils inhibent la croissance du tissu lymphoïde
- Intoxication à la vitamine D et granulomatose  
→ ils diminuent l'absorption intestinale et la production par le granulome du Calcitriol.
- Prednisone 20 à 40 mg/j ou HSHC 200 à 300 mg/j
- Baisse de la calcémie en 2 à 5 jours avec une durée d'action de plusieurs jours, voire semaines.

C. Guitton et al. Dyscalcémie aux urgences. Réanimation 2002 ; 11 : 493-501.

C. Guidon. Hypercalcémies sévères. EMC-Anesthésie Réanimation 2 (2005) 114-131.

Samia Mansouri, Fatima Zahra Abourazzak, Taoufik Harzy. Diagnostic d'une hypercalcémie. Rev Mar Rhum 2012;19:28-33

# Autres traitements

## Phosphore

Agit en chélatant le Ca pour former des complexes PCa insolubles

Effet modeste et tardif

→ PO: effets indésirables notamment digestifs

→ IV: Dépôt de complexes PCa dans les vaisseaux, poumon, foie et rein

## Plicamycine

## Nitrate de gallium

Agissent en inhibant la résorption osseuse

Ne sont plus utilisés

## Cinacalcet

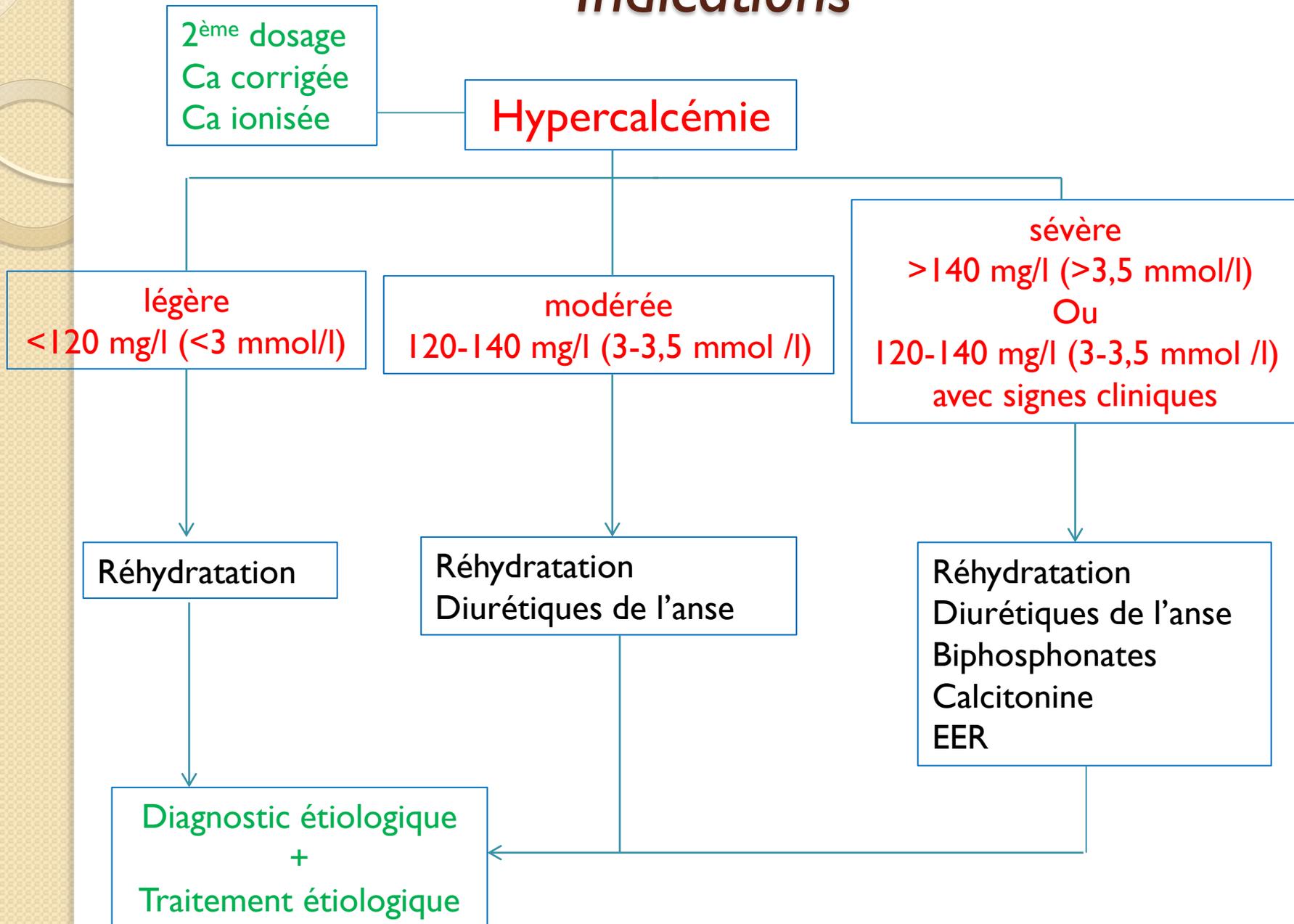
Agit en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au Ca

Indication dans l'hyperparathyroïdie primitive ou tertiaire

C. Guillon et al. Dyscalcémie aux urgences. Réanimation 2002 ; 11 : 493-501.

C. Guidon. Hypercalcémies sévères. EMC-Anesthésie Réanimation 2 (2005) 114-131.

# Indications



# Evolution

J8

Normalisation de la fonction rénale

Calcémie 2,1 mmol/l

Ca ionisé 1,1 mmol/l

ECG normalisé

Sevrage de l'O<sub>2</sub>

Asymptomatique

Calcitriol = 90 pg/ml (N 20- 60)

Biopsie des glandes salivaires : granulome giganto-cellulaire  
avec nécrose éosinophile non caséuse

TDM thoracique → Sarcoidose pulmonaire stade 3

# Sarcoïdose et Hypercalcémie

- La sarcoïdose est la granulomatose la plus pourvoyeuse d'hypercalcémie.
- L'hypercalcémie est présente chez environ 10 à 20 % des sarcoïdoses évolutives.
- Elle est souvent modérée, rarement sévère (<5%).
- Elle est systématiquement précédée d'une hypercalciurie annonciatrice.

*P. Garrigues et al. Profil des hypercalcémies rencontrées dans un service de médecine interne : étude rétrospective menée de 2006 à 2010 La Revue de médecine interne 32S (2011) S313–S434.*

*Ch. MATHIS, et al. Hypercalcémie majeure révélatrice d'une sarcoïdose. Rev Med Interne 1993 ; 14 : 249-252.*

# Sarcoïdose et Hypercalcémie

- Son mécanisme est une augmentation de la production du Calcitriol par le macrophage des tissus granulomateux.
- Le diagnostic est suspecté sur l'association hyperCa hypercalciurie PTH diminuée Calcitriol augmenté.
- L'hyperCa est d'autant plus importante que les apports de vitamine D ou l'exposition au soleil sont grands.

*P. Garrigues et al. Profil des hypercalcémies rencontrées dans un service de médecine interne : étude rétrospective menée de 2006 à 2010 La Revue de médecine interne 32S (2011) S313–S434.*

*Ch. MATHIS, et al. Hypercalcémie majeure révélatrice d'une sarcoïdose. Rev Med Interne 1993 ; 14 : 249-252.*



***MERCI...***