

Hypercalcémie aiguë

F. Covili, L. Jacob

Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Louis,
1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
e-mail : laurent.jacob@als.ap-hop-paris.fr

SFAR 2001

POINTS ESSENTIELS

- Le calcium ionisé intervient dans de nombreux processus biologiques intra- et extracellulaires tels que l'automatisme myocardique, la contraction des muscles lisses et striés, la coagulation, la conduction nerveuse, la division mitotique, l'intégrité et la stabilité des membranes cellulaires et les sécrétions hormonales endocrines et exocrines.
- L'hypercalcémie aiguë est une urgence médicale car le pronostic vital est menacé par la survenue inopinée d'un coma ou d'un arrêt cardiaque.
- C'est l'augmentation du calcium sous sa forme ionisée qui est responsable des signes d'hypercalcémie.
- Le maintien dans des zones étroites de la calcémie se fait sous le contrôle de trois hormones : la parathormone, la 1.25 (OH) vitamine D et la calcitonine.
- Sur le plan physiopathologique le mécanisme impliqué dans la survenue d'une hypercalcémie aiguë peut être une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, de la destruction osseuse ou de la réabsorption tubulaire du calcium. Ces mécanismes peuvent être intriqués.
- Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie aiguë sont l'association de signes digestifs (nausées, vomissements, anorexie), de signes rénaux (polyurie, polydipsie, déshydratation globale), de signes neurologiques (léthargie, céphalées, confusion, coma) et de signes cardiovasculaires (HTA, troubles du rythme, arrêt cardiaque).
- L'hyperparathyroïdie et les néoplasies représentent 90 % des étiologies.
- La mesure de la parathormone est le premier examen à réaliser pour rechercher la cause de l'hypercalcémie.
- Le traitement d'une hypercalcémie aiguë grave nécessite l'hospitalisation en réanimation, la réhydratation systématique, une diurèse entraînée compensée, l'association de calcitonine et de biphosphonate et l'éradication de la cause.

Le calcium est le cinquième élément inorganique par ordre d'abondance de l'organisme. Il représente environ 1,3 kg du poids corporel. Le calcium ionisé est essentiel pour de multiples processus biologiques intra- et extracellulaires. Du fait de ce rôle physiologique majeur et ubiquitaire, la calcémie doit être maintenue de manière très étroite entre des valeurs de 2,2 et 2,6 mmol·L⁻¹.

L'hypercalcémie sévère se définit par une calcémie supérieure à $3,5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ou supérieure à $3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ mais avec des signes cliniques de mauvaise tolérance. C'est une urgence médicale car il existe un risque vital par coma ou arrêt cardiaque. Ce risque est d'autant plus important que la période d'installation de l'hypercalcémie est brève [1].

L'hypercalcémie aiguë est due à un déséquilibre rapide entre les flux calciques d'entrée et de sortie de l'espace extracellulaire. Les principaux flux ont lieu au niveau de l'intestin, de l'os par résorption ou accrétion et du rein.

MÉTABOLISME DU CALCIUM

Rôle du calcium

Le calcium, sous forme ionisée, joue un rôle capital. Il intervient dans l'automatisme cardiaque, dans la contraction des muscles lisses et striés, dans la conduction nerveuse, dans la coagulation, et les sécrétions hormonales endocrines et exocrines. À l'échelle cellulaire, le calcium joue un rôle dans la division mitotique, dans le maintien de l'intégrité et la stabilité des membranes cellulaires et dans la transmission de l'information comme second messager. De plus, ce cation est indispensable à l'activité de multiples systèmes enzymatiques calcium-dépendants.

Le calcium associé au phosphore forme des cristaux d'hydroxyapatite qui en se déposant sur la matrice de collagène assurent la texture résistante et constamment renouvelée du tissu osseux [2].

Distribution du calcium

Le calcium est réparti de façon très hétérogène dans l'organisme (*tableau I*) [3].

La concentration du calcium extracellulaire soluble est de $2,45 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Il se répartit en deux fractions l'une non diffusible ($1,14 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) comprenant le calcium lié aux protéines (80 % à l'albumine et 20 % aux globulines) et l'autre diffusible se décomposant en $1,16 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ de calcium ionisé et en $0,15 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ de calcium formant des sels complexes avec les phosphates, les citrates et les carbonates. Ce sont les variations du calcium ionisé qui entraînent les manifestations de l'hypercalcémie.

Forme du calcium	Localisations	Masse (% du total)
Soluble intracellulaire	Cytosol, noyau cellulaire, mitochondrie, réticulum endoplasmique	0,2 mg
Insoluble intracellulaire (séquestré)	Cytosol, noyau cellulaire, mitochondrie, réticulum endoplasmique	9 g/(0,9)
Soluble extracellulaire	Volumes extracellulaires	1 g/(0,1)
Insoluble extracellulaire	Os, dents	~1,2 kg (99)

Le calcium extracellulaire insoluble est représenté par 1,1 kg de calcium fixé dans le tissu osseux profond et par 3 à 4 g de calcium osseux rapidement échangeable. Ce sont ces 2 groupes osseux sous contrôle hormonal qui vont en partie limiter les écarts de la calcémie.

La concentration du calcium intracellulaire totale est supérieure à $2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Le calcium soluble intracellulaire est représenté par la forme ionisée. Celle-ci est environ mille fois plus faible que dans le milieu extracellulaire de l'ordre de $5 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Le calcium insoluble intracellulaire représente la plus grande partie du calcium intracellulaire sous la forme de sels de phosphate tricalciques dans les mitochondries.

Il existe des interactions entre ces compartiments. Un flux d'ions calcium assuré par des transports actifs maintient les gradients de concentration entre les mitochondries, le cytosol et le milieu extracellulaire, tout en permettant des échanges rapides.

BILAN DU CALCIUM

Apport

L'apport de calcium provient de l'alimentation. On ingère dans nos pays en moyenne 1 g de calcium par jour. Celui-ci est essentiellement absorbé au niveau du duodénum. En régime stable, 50 à 60 % du calcium ingéré est absorbé. Le reste est excrété dans les fèces auquel s'ajoute le calcium sécrété dans les sucs digestifs ce qui ne représente qu'une absorption nette de calcium de 300 mg par jour. L'absorption peut être modulé selon les besoins de l'organisme par le calcitriol (métabolite actif de la vitamine D). L'absorption est aussi augmentée par la baisse du pH intraluminal et par les phosphates organiques digestibles.

Excrétion

L'excrétion du calcium se fait principalement par voie digestive (deux tiers) et accessoirement par voie rénale avec une calciurie de l'ordre de $150 \text{ mg}\cdot\text{j}^{-1}$. Cette voie fait l'objet d'une régulation hormonale importante puisque 98 % des $10 \text{ g}\cdot\text{j}^{-1}$ de calcium filtré sont réabsorbés [4]. Chez un sujet sain, 65 % du calcium est réabsorbé dans le tube contourné proximal, 25 % dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (BAAH) et 8 % dans le tube contourné distal [4]. La parathormone est le principal régulateur de la capacité de réabsorption tubulaire du calcium [5]. D'autres facteurs influencent la réabsorption du calcium. Dans le tube contourné proximal, la réabsorption du Ca est étroitement liée à celle du sodium et fonction de la volémie. Ainsi, en présence d'une contraction du volume extracellulaire, la réabsorption de calcium est augmentée avec celle du sodium. Au niveau de la BAAH, le lithium favorise la réabsorption du calcium alors que les diurétiques de l'anse et l'hypermagnésémie la diminuent. Dans le tube contourné distal, la réabsorption de calcium diminue en cas d'acidose et de déplétion phosphorée alors qu'elle augmente avec les diurétiques thiazidiques.

RÉGULATION DE LA CALCÉMIE

Le maintien de la calcémie dans des valeurs étroites se fait par l'intermédiaire de trois hormones, la parathormone (PTH) sécrétée par les glandes parathyroïdes, la forme dihydroxylée active de la vitamine (D1.25 (OH)₂ Vit D 3) appelée calcitriol et la calcitonine.

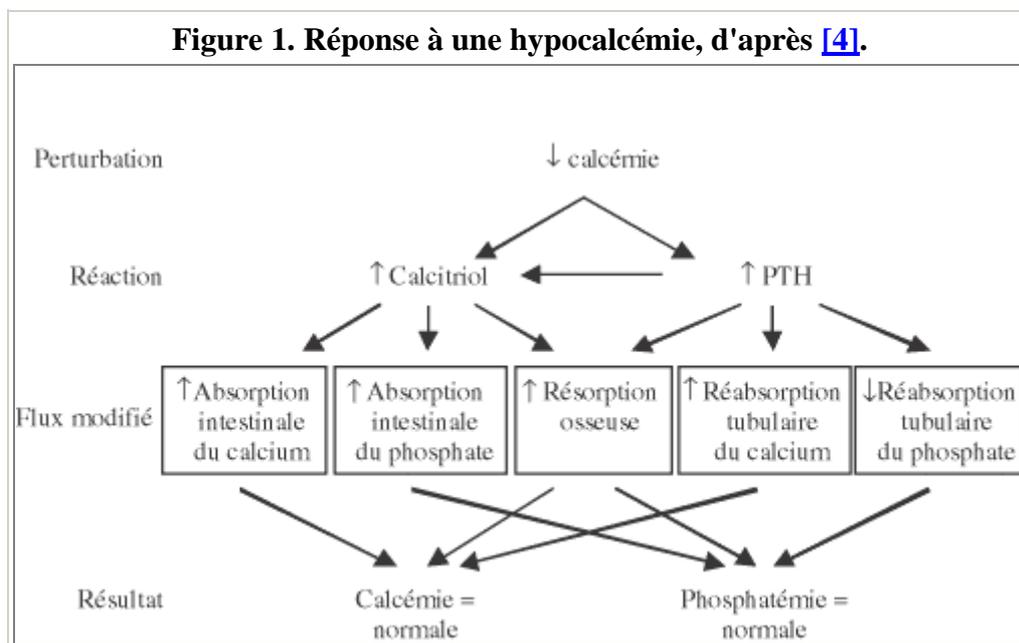
La parathormone

La PTH joue un rôle central dans le contrôle rapide de l'homéostasie du calcium. Le polypeptide monocaténaire de 84 acides aminés est la principale forme active sécrétée et présente dans la circulation. Sa demi-vie est de 5 minutes avant d'être clivé dans le foie et dans le rein en deux fragments, l'un amino-terminal restant actif et le deuxième carboxy-terminal sans effet [4]. La production de PTH est régulée par la concentration extracellulaire de calcium grâce au récepteur membranaire du calcium de la cellule parathyroïdienne [6]. Il s'agit d'une protéine apparentée aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G. On retrouve ce récepteur sur les cellules parathyroïdiennes, les cellules c de la thyroïde, les cellules épithéliales des portions corticale et médullaire du néphron et dans le système nerveux central. Ainsi en réponse à une hypocalcémie, la synthèse et l'exocytose de PTH sont augmentées et inversement en cas d'hypercalcémie (figure 1).

La production de PTH est également contrôlée par le magnésium, dont des concentrations plasmatiques élevées peuvent inhiber la sécrétion de PTH [7]. À l'inverse, une carence marquée en magnésium peut conduire paradoxalement à une hypoparathyroïdie fonctionnelle par résistance du tubule rénal à la PTH [4]. Mais comme l'affinité du récepteur calcium pour le magnésium est moindre que pour le calcium, les changements de concentration de magnésium n'ont finalement que peu d'influence sur la sécrétion de la PTH [3].

Effets de la parathormone sur le rein

La PTH possède des récepteurs membranaires sur tous les segments du néphron et son action intracellulaire est médiée par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dont l'excrétion urinaire sert de marqueur biochimique de l'activité de la PTH.



La résultante de l'action physiologique de la PTH est l'augmentation de la réabsorption du calcium. Cet effet relève d'un triple mécanisme :

- au niveau de la BAAH, l'augmentation du gradient électrique transépithélial induit une entrée de calcium dans la cellule ;

- au niveau du tube contourné distal, l'activation des canaux calcium préformés sur la surface de la cellule augmente la pénétration intracellulaire du calcium ;

- au niveau du tubule collecteur en décuplant l'activité de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

En dépit de ces effets directs sur l'augmentation de la réabsorption du calcium, l'hypersécrétion de PTH augmente la calciurie du fait de l'augmentation de la charge de Ca filtré résultant de l'hypercalcémie. Pour un niveau de calcémie donné, la clairance du calcium est diminuée en présence de PTH alors qu'elle est augmentée en l'absence de PTH.

La PTH augmente la phosphaturie en inhibant au niveau du tube proximal le cotransport sodium-phosphate [8].

La PTH intervient en majorant la clairance des bicarbonates par diminution de leur réabsorption au niveau du tube proximal avec pour conséquence la production d'urines alcalines. En cas d'hyperparathyroïdie prolongée, on voit apparaître des acidoses tubulaires proximales de type II avec glycosurie, pertes urinaires d'acides aminés et diabète insipide.

La PTH augmente la clairance de l'eau libre [2] [3]. Enfin la PTH favorise l'activité de l'enzyme 25 (OH)-1- hydroxylase qui est responsable de la synthèse de la forme biologiquement active de la vitamine D.

Effets de la parathormone sur l'os

Elle agit de manière directe en mobilisant le calcium osseux rapidement échangeable vers le milieu extracellulaire.

Elle agit de façon plus retardée en accroissant le nombre d'ostéoclastes. La PTH agit de manière indirecte sur les ostéoclastes car ceci ne semblent pas posséder de récepteurs à la PTH. Seuls les ostéoblastes ont ces récepteurs à la PTH et ce sont eux une fois stimulée par la PTH qui libèrent des cytokines activant les ostéoclastes [3].

Récemment, la PTH, administrée de manière discontinue chez des hommes atteints d'ostéoporose idiopathique, a montré des capacités anabolisantes majeures [9].

Effets de la parathormone sur l'intestin

La PTH n'agit pas directement sur l'absorption digestive du calcium. Ses effets sont indirects, par l'intermédiaire de la synthèse de la vitamine D activée par le rein [3].

Vitamine D

La vitamine D3 précurseur commun vient de 2 sources [4]. L'alimentation assure 20 % des besoins quotidiens et la peau sous l'effet de l'irradiation ultraviolette du rayonnement solaire représente 80 % des besoins quotidiens. Sa forme active se fait par 2 hydroxylations successives dans le foie, qui crée la 25 (OH) vit D3 ou calcifédiol, puis dans le rein qui aboutie à la forme finale active, la 1.25 (OH) vit D3 ou calcitriol. Cette dernière conversion est sous la dépendance directe de la PTH et des besoins de l'organisme en calcium et en phosphore. Par contre, il existe un rétrocontrôle négatif du calcitriol sur la sécrétion de la PTH.

Effet du calcitriol sur le grêle

Le calcitriol permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Le calcitriol agit de deux façons. D'une part, il exerce une action sur la bordure en brosse des cellules intestinales où elle favorise l'entrée du calcium à l'intérieur de la cellule. D'autre part, après s'être lié à son récepteur cytosolique, il agit au niveau du noyau des cellules intestinales pour augmenter la synthèse de la protéine calcipexique. Cette protéine va favoriser le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules duodénales et le plasma.

Effet du calcitriol sur l'os

La vitamine D3 active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.

Calcitonine

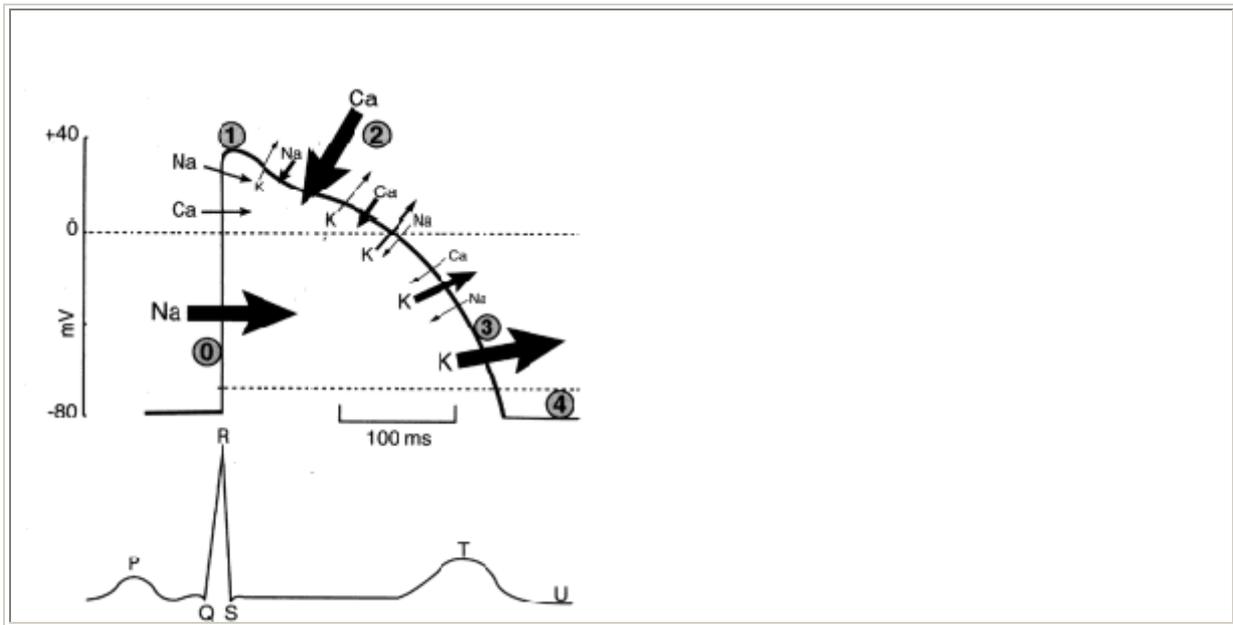
La calcitonine est un polypeptide de 32 acides aminés produit par les cellules parafolliculaires C de la thyroïde en réponse à une augmentation de la calcémie. Elle agit directement sur les ostéoclastes en diminuant la résorption osseuse. Cette inhibition permet à l'activité continue des ostéoblastes d'augmenter la fixation du calcium dans l'os. À doses pharmacologiques, elle favorise aussi l'excrétion urinaire de calcium, de sodium, de magnésium et de phosphate. Toutefois, son rôle physiologique n'est pas clairement établi puisqu'un excès ou un manque chronique de calcitonine n'est pas accompagné d'altérations du métabolisme phosphocalcique.

CONSÉQUENCES PHYSIOLOGIQUES DE L'HYPERCALCÉMIE AIGÜE

Action sur le cœur

Le calcium ionisé joue un rôle physiologique capital dans la dépolarisation de la cellule cardiaque. Sa variation de concentration peut avoir un retentissement majeur sur l'activité cardiaque mettant en jeu le pronostic vital. Pendant la phase 0 du potentiel d'action, la dépolarisation de la membrane de la cellule myocardique est due à l'entrée rapide du sodium dans le cytoplasme. Cette phase de dépolarisation est suivie d'une brève phase de repolarisation rapide (phase 1) en rapport avec une sortie de potassium dans le milieu extracellulaire. La phase 2 du potentiel d'action correspond à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants (canaux dont l'ouverture et la fermeture sont commandées par la dépolarisation membranaire due à l'entrée rapide du sodium dans la cellule) situé sur la membrane du myocyte qui deviennent perméables et permettent la pénétration cellulaire du calcium. La phase 2 résulte d'un équilibre entre une dépolarisation maintenue et une repolarisation débutante ([figure 2](#)). Cet afflux de calcium intracytoplasmique provoque la libération du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique qui en se fixant sur la troponine C permet l'interaction actine-myosine responsable de la contraction myocardique [[10](#)].

Figure 2. Représentation schématique du potentiel d'action d'une cellule myocardique ventriculaire contractile, avec ses différentes phases et les principaux mouvements ioniques transmembranaires correspondants.



En cas d'hypercalcémie, il existe une diminution de la durée de la phase II du potentiel d'action [11]. L'hypercalcémie, en augmentant le gradient de concentration entre le calcium intra- et extracellulaire, accélère l'entrée du calcium pendant l'ouverture des canaux calciques ce qui conduit à une dépolarisation plus rapide. Cela se traduit à l'ECG par un raccourcissement du segment ST [12]. La durée du segment ST est difficile à mesurer. En revanche, l'intervalle QT corrigé (QTc) est simple à utiliser et parfaitement représentatif des variations du segment ST pour évaluer les effets de l'hypercalcémie [13].

Le calcium antagonise les effets de l'hyperkaliémie sur le myocarde sans la diminuer. L'hyperkaliémie entraîne un ralentissement de la conduction intracardiaque et une élévation de l'excitabilité des cellules myocardiques. Elle diminue le gradient potassium intra cellulaire-potassium extracellulaire. Ceci conduit à un potentiel de repos membranaire moins négatif. La différence entre ce nouveau potentiel de repos et le seuil d'excitabilité étant moindre ceci induit une augmentation de l'excitabilité myocardique. Le traitement par les sels de calcium (10 à 30 mL de calcium à 10 % en IVL de 3 min) restaure de manière rapide les troubles de la conduction intracardiaque ainsi que l'excitabilité en corrigeant le potentiel de repos [14].

L'hypercalcémie chronique modérée ($\text{Ca} = 2,82 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) chez des patients ayant une hyperparathyroïdie primitive (HPT I) n'a pas d'effets sur la conduction cardiaque. En revanche, pour des calcémies plus sévères ($\text{Ca} > 3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) chez des patients atteints HPT I, des blocs auriculoventriculaires qui disparaissent après parathyroïdectomie ont été décrits [15]. Quelques cas d'AC/FA ont aussi été mis en évidence chez des HPT I modérées.

L'hypercalcémie aiguë (Ca entre 3,5 et 4 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) dans la crise hyperparathyroïdienne est à l'origine des troubles du rythme ventriculaires (ESV, TV, FV) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital [16] [17] [18].

L'hypercalcémie chez des HPT I s'accompagne d'une stimulation du système sympathique cardiaque qui peut être liée à l'hypercalcémie modérée ou l'excès de PTH. En tous les cas, la chirurgie parathyroïdienne corrige ce désordre [19]. Les valvulopathies, le dépôt de calcium dans le myocarde et l'hypertrophie ventriculaire gauche sont décrits uniquement au cours des hypercalcémies chroniques modérées.

Action sur les muscles lisses

La contraction de toutes les cellules musculaires lisses est sous la dépendance des changements de la concentration intracellulaire de calcium [20]. L'hypercalcémie entraîne une contraction des cellules musculaires lisses artérielles par augmentation du calcium intracytosolique [21]. Une augmentation du calcium intracellulaire permet de majorer la liaison Ca-calmoduline, activant la protéine kinase qui phosphoryle la myosine. Cette protéine phosphorylée possède une grande affinité pour l'actine. Ce complexe est responsable de la contraction des muscles lisses [10]. Dans des études expérimentales, l'augmentation du calcium intracellulaire majore la contraction des cellules myocardiques et musculaires lisses [22] [23].

La perfusion intraveineuse de calcium chez l'homme est à l'origine d'une hypertension artérielle (HTA) par augmentation des résistances vasculaires systémiques sans augmentation du débit cardiaque [24] [25] [26]. L'association d'un inhibiteur calcique ou de sulfate de magnésium prévient l'HTA induite par le Ca intraveineux [21] [27].

En clinique, les effets de l'hypercalcémie sur le tonus des fibres musculaires lisses sont illustrés par la mise en évidence d'épisodes d'ischémie myocardique par vasospasme chez des HPT I [28] et par la fréquence élevée de l'HTA dans cette pathologie [29].

Action sur le rein

L'hypercalcémie altère la fonction rénale par plusieurs mécanismes directs ou indirects en rapport avec l'hypertension.

Au niveau du tube proximal, l'hypercalcémie inhibe l'hydroxylation en 1α de la vitamine D. Dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (BAAH), l'augmentation du calcium ou de magnésium péri-tubulaire diminue la réabsorption de ces 2 cations. Ce phénomène s'explique par le fait que le niveau de concentration de ces 2 ions dans le liquide interstitiel leur permet d'autoréguler leur propre réabsorption [30]. L'hypercalcémie exerce une action diurétique qui explique la déshydratation globale fréquemment associée dans ce tableau. La perte de sel résulte d'une diminution de la réabsorption du Na dans BAAH par inhibition du cotransporteur Na/K/Cl₂ secondaire à l'activation du récepteur calcium présent en grand nombre sur la surface basolatérale de la cellule épithéliale de la BAAH [31]. Du fait de l'inhibition de ce cotransporteur, on assiste à une baisse du potentiel positif dans la lumière intratubulaire ce qui conduit à une baisse de la réabsorption de Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺. De plus, l'hypercalcémie réduit la capacité rénale à concentrer les urines en inhibant la création du gradient osmotique corticomédullaire indispensable pour l'action de l'ADH sur le tube collecteur [32].

Action sur la plaque neuromusculaire

L'augmentation du calcium ionisé in vitro produit une diminution de la sensibilité de la jonction neuromusculaire à la d-tubocurarine et au pancuronium [33]. Dans des études animales expérimentales, in vivo, l'augmentation du calcium ionisé plasmatique a montré une action antagoniste à celle des curares [34].

L'hypercalcémie, chez l'HPT 1, augmente les besoins en vécuronium pendant l'installation du bloc neuromusculaire, mais ne modifie pas la courbe dose-effet, ni la dose pour maintenir un

bloc constant [35]. La durée d'action du vécuronium chez les HPT 1 [36] et chez les patients anéphriques avec une hyperparathyroïdie secondaire (HPT 2) a été retrouvée raccourcie indépendamment de toute élévation de la concentration de calcium ionisé plasmatique [37].

EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE LA CALCÉMIE

Le bilan étiologique d'une hypercalcémie peut s'appuyer sur les examens suivants.

- La calcémie normale est comprise entre 2,25 et 2,5 mmol·L⁻¹ (2,5 mmol·L⁻¹ = 5 mEq·L⁻¹ = 100 mg·L⁻¹). Cette calcémie dépend du taux d'albumine plasmatique. Une variation de 10 g d'albuminémie autour de 40 g·L⁻¹ fait varier la concentration totale de calcium de 0,2 mmol·L⁻¹ [38].
- Le calcium ionisé est maintenu entre 1 et 1,25 mmol·L⁻¹. L'acidose augmente le calcium ionisé par inhibition de la liaison calcium-albumine (c'est l'inverse pour l'alcalose), sans changer le niveau de la calcémie.
- L'hypercalciurie définit par une excrétion supérieure à 0,1 mmol·kg⁻¹·j⁻¹ [39].
- La phosphorémie dont les valeurs sont comprises entre 0,85 et 1,45 mmol·L⁻¹ [8].
- Le dosage de la 1- 84 PTH par radio-immunométrie est une technique qui utilise 2 anticorps dirigés contre 2 sites différents de la molécule [4]. Son interprétation doit être faite en tenant compte d'une calcémie prélevée simultanément [40].
- Le dosage de l'AMPc urinaire (marqueur de l'activité biochimique de la PTH).
- Le dosage du calcitriol varie dans des valeurs normales entre 50 et 180 pmol·L⁻¹.

Les marqueurs du remodelage osseux peuvent aussi être contributifs

· *Les principaux marqueurs de formation osseuse* sont les phosphatases alcalines totales (PAT), les phosphatases alcalines osseuses (PAO) et l'ostéocalcine. Ces trois paramètres sont mesurés dans le plasma. La PAT est une enzyme membranaire produite non seulement par les ostéoblastes mais aussi par les cellules hépatiques, intestinales et osseuses. Mais la sensibilité et le coût peu élevé de la mesure de la PAT en fait un marqueur intéressant. Les PAO sont spécifiques du tissu osseux et leur dosage doit être demandé en deuxième intention quand il existe une insuffisance rénale ou au cours d'une maladie digestive qui modifie les PAT. L'ostéocalcine est synthétisée exclusivement par les ostéoblastes pour être incorporé dans la matrice osseuse mais sa sensibilité reste inférieure au PAO.

· *Les principaux marqueurs de résorption osseuse* sont les phosphatases acides tartrate-résistantes (PATR) dans le sérum, l'hydroxyproline et les pyridinolines dans les urines. La PATR est une enzyme lysosomiale de l'ostéoclaste et de bien d'autres tissus, il est peu sensible donc peu utilisé comme marqueur de la résorption. L'hydroxyprolinurie dérive essentiellement mais non exclusivement de la dégradation du collagène osseux. La gélatine et ses dérivés alimentaires interfèrent avec l'hydroxyprolinurie impliquant un régime avant le dosage. Tous ces facteurs expliquent le manque de sensibilité et de spécificité de ce dosage qui ne doit plus être pratiqué. Les pyridinolines urinaires sont des molécules de pontage des fibrilles de collagène osseux et à moindre degré du cartilage. Elles ne sont pas absorbées par

l'intestin et pas métabolisés chez l'homme, les piridinolines urinaires sont le dosage le plus précis [41].

· Plusieurs marqueurs tumoraux à la recherche d'une étiologie néoplasique peuvent être dosés.

ÉTIOLOGIES DES HYPERCALCÉMIES AIGUËS ([tableau II](#))

Hypercalcémie et parathyroïde

Hyperparathyroïdie primaire

Dans ces étiologies de la PTH est hypersecrétée de façon inappropriée et non freinable par du tissu parathyroïdien pathologique. Il s'agit le plus souvent d'une hypercalcémie chronique bien tolérée puisque dans une série de 1 200 cas d'HPT I, l'incidence de la crise d'hypercalcémie aiguë a été évalué à 6 % [17]. La PTH en excès favorise la résorption osseuse, l'absorption intestinale et la réabsorption rénale de calcium empêchant le rein d'excréter la surcharge calcique filtrée.

L'HPT I se rencontre essentiellement entre 40 et 65 ans, elle affecte 2 fois plus les femmes que les hommes tout âge confondu et plus particulièrement les femmes dans les 10 ans après la ménopause. Le facteur le plus souvent associé à l'HPT I est l'irradiation [40]. En Angleterre, l'incidence de l'HPT I est d'environ 25 pour 100 000 habitants. Il existe des formes asymptomatiques et d'autres entraînant des manifestations rénales (lithiase rénale et néphrocalcinose), articulaires (chondrocalcinose, calcifications péri-articulaire ou péri-capsulaire), neuropsychique (faiblesse, dépression, mémoire défaillante), digestive (anorexie, constipation, vomissements, nausées, ulcère, pancréatite) et cardiovasculaire (hypertension) [3].

La crise aiguë parathyrotoxique a une expression polymorphe marquée par : a) des signes rénaux (polyurie, déshydratation globale, polydypsie) ; b) des signes digestifs (nausées, vomissements, constipation, inappétence, simulant parfois une urgence chirurgicale d'autant que la crise peut se compliquer de pancréatite aiguë et d'ulcères gastro-duodénaux.) ; c) des signes neuropsychiques (agitation puis somnolence, confusion mentale, hypotonie musculaire avec aréflexie, et au maximum coma sans signe de localisation) ; d) des signes cardiaques parfois vitaux : hypertension artérielle et à l'ECG un raccourcissement de l'espace QT et du PR, des troubles du rythme cardiaque tels que des extrasystoles ventriculaires, tachycardie ou fibrillation ventriculaire ou des troubles de la conduction bradycardie à type de bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

Dans 80 à 85 % des cas d'HPT I, il s'agit d'un adénome bénin d'une seule glande. Dans 1 % des cas on découvre un carcinome parathyroïdien d'une seule glande. Dans 15 % des cas on découvre une hyperplasie des 4 parathyroïdes et dans les cas restants plus d'une glande est impliquée sans qu'elles ne le soient toutes. On appelle ces cas adénome double ou multiple [1] [3] [40].

L'HPT I se retrouve sporadiquement dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples (NEM) [1]. Le type I de Wermer (NEM I) est la combinaison variée de tumeurs hypophysaires, pancréatiques, parathyroïdiennes et d'autres glandes. À partir de 40 ans, chez les patients atteints de NEM I on retrouve 85 % d'HPT I, 25 % d'adénomes à prolactine, 35 %

de syndrome de Zollinger-Ellison et moins fréquemment des insulinoïmes [40]. Le traitement chirurgical est efficace dans 90 % des HPT I, mais il existe à distance beaucoup de récurrences.

Le type IIa de Sippel est caractérisé principalement par l'association d'une HPT I, d'un phéochromocytome et d'un cancer médullaire de la thyroïde. À partir de 70 ans, la fréquence d'une HPT I dans ce syndrome est de 70 % et l'hypercalcémie est habituellement minime [40].

Tableau II. Étiologie des hypercalcémies.

	Absorption intestinale de calcium	Résorption osseuse nette	Réabsorption tubulaire de calcium	Méiateur	[Ca]_s	[Ca]_u	PTH	Calcitriol sanguin
HPT I	↑↑	↑	↑	PTH Calcitriol	↑	↑	↑	↑
Intoxication à la vitamine D	↑↑	↑↑		25(OH)D	↑	↑	N, ↓	N, ↓
Hypercalcémie humorale des néoplasies	↓	↑↑	↑	PTHrP	↑	↑	↓	↓
Ostéolyse locale maligne	↓	↑↑	↓	IL-1 IL-6 TNF α	↑	↑	↓	↓
Production ectopique de calcitriol	↑↑	↑↑	↓	Calcitriol	N	↑	N, ↓	↑
Hyperthyroïdie		↑↑	↓	T3	N	↑	N, ↓	↓
Immobilisation prolongée		↑	↓	?	N	↑	N, ↓	N, ↓
Hypercalcémie hypocalciurique familiale		↑↑		Mutation du Ca récepteur	↑	↓	N	
Intoxication au lithium		↑		Lithium			↑	
Hypercalcémie idiopathique de l'enfant	↑↑	↑		Sensibilité accrue à la vitamine D	↑	↓		↑
Syndrome des buveurs de lait	↑		↑↑		↑		↓	N, ↓
HPT II sévère	↓	↑	↓		↑	↓	↑	↓

La biologie est caractéristique : calcémie totale supérieure à 2,6 mmol·L⁻¹ ou une élévation du calcium ionisé ; hypophosphorémie et hyperphosphaturie ; acidose hyperchlorémique ; hypercalciurie supérieure à 10 mmol·L⁻¹ ; augmentation de la concentration de PTH active

non adaptée à l'hypercalcémie ; augmentation des PAT sériques et de l'excrétion urinaire de l'AMPc et de l'hydroxyprolinurie témoignant d'une participation osseuse.

L'augmentation généralisée de la transparence du squelette est le signe essentiel avec notamment un amincissement des corticales et des lacunes bien visibles le long des métaphyses et au niveau des deuxièmes et troisièmes phalanges. Des images géodiques plus ou moins volumineuses et des aspects de tumeur viennent compléter ce tableau, donnant l'aspect typique d'ostéite fibrokystique.

L'exploration radiologique par échographie cervicale, scintigraphie parathyroïdienne ou imagerie par résonance magnétique ne permet pas de répondre formellement aux deux questions qui restent après le diagnostic biologique. Où se situe le tissu parathyroïdien anormal ? S'agit-il d'une hyperplasie des parathyroïdes ou d'un adénome ? En effet il existe 15 à 20 % de faux positifs (imagerie positive non confirmée par la chirurgie) et seulement 60 % de vrais positifs avec ces techniques [42]. Un chirurgien entraîné reconnaît le tissu pathologique dans 97 % des cas. De plus, cette imagerie n'a pas démontré d'amélioration sur la qualité du geste opératoire et accentue le coût de la prise en charge, il n'est donc pas recommandé lors d'une première cervicotomie de les réaliser [43]. En revanche, elle devient nécessaire quand une première cervicotomie est négative alors que le diagnostic d'HPT I est certain.

Hypercalcémie-hypocalciurie familiale

L'hypercalcémie-hypocalciurie familiale (HHF) est une maladie congénitale autosomique dominante à haut degré de pénétrance. Les anomalies chromosomiques sont situées sur le chromosome 3 codant pour le récepteur sensible au calcium. Ces mutations entraînent un degré variable de perte de fonction de ce récepteur pouvant aller d'une modeste réduction de l'affinité du récepteur pour le calcium à une complète inactivation. La réduction ou la perte de la fonction de ce récepteur produit une résistance légère ou totale au calcium ionisé des tissus exprimant ce récepteur. L'HHF correspond à la mutation hétérozygote (un seul allèle), la forme homozygote où les deux allèles sont mutés définit l'hyperparathyroïdie primitive néonatale [40].

L'hypercalcémie dure toute la vie et reste paradoxalement chez la plupart des patients peu symptomatiques ou asymptomatiques.

La maladie est caractérisée biologiquement par [31] :

- une hypercalcémie modérée associée quelquefois à une hypermagnésémie dans un contexte familial ;
- une PTH « anormalement » normale ;
- une calciurie des 24 heures normale mais l'excrétion rénale de calcium comparativement à la calcémie est basse, une valeur inférieure ou égale à 0,01 du ratio clairance du calcium/clairance de la créatinine est très en faveur d'une HHF en l'absence d'autres facteurs réduisant l'excrétion urinaire de calcium (déficit en vitamine D, carence alimentaire en calcium, prise de diurétique thiazidiques ou de lithium) ;

- aucune amélioration de la calcémie après chirurgie lorsque le diagnostic d'HPT I a été posé à tort [3] [31] [40] ;

- analyse moléculaire de l'ADN quand il existe un doute persistant avec une HPT I modérée qui peut avoir une PTH normale et une calciurie normale.

Traitement par le lithium

L'hypercalcémie est présente chez 5 à 10 % des patients traités par lithium. Chez ces patients, on retrouve des taux élevés de PTH [40] [44]. Le lithium in vitro stimule la prolifération des cellules parathyroïdiennes [45]. In vivo, le lithium augmente la synthèse d'ADN de la PTH par les cellules adénomateuses ou hyperplasiques mais pas par des cellules parathyroïdiennes saines [46]. Le lithium ne fait qu'amplifier le tissu pathologique existant c'est pourquoi l'hypercalcémie ne disparaît pas après 8 semaines d'arrêt du traitement psychotrope [47]. De plus, l'hypercalcémie peut s'expliquer par la capacité du lithium à augmenter la réabsorption du calcium au niveau de la BAAH [48].

Hypercalcémie et néoplasie

L'hypercalcémie due au cancer est fréquente, souvent sévère, mettant en jeu le pronostic vital et difficile à traiter. Une maladie tumorale est la cause la plus fréquente des hypercalcémies observées en milieu hospitalier. La prévalence de l'hypercalcémie tumorale varie entre 6 et 14 % des tumeurs. L'hypercalcémie néoplasique a deux mécanismes. Elle peut être induite par la destruction de l'os par les cellules tumorales provoquée par des facteurs protéolytiques locaux (prostaglandines de la série E, *Tumor necrosis factor* ou TNF, *Transforming growth factor* ou TGF, *Colony stimulator factor* ou CSF, Interleukine 1) ou dans les autres cas, par des facteurs humoraux sécrétés par les cellules cancéreuses (*tableau III*). Les facteurs identifiés à ce jour, sont la PTH, le calcitriol et le *PTH related peptide* (PTHrP). Seulement 5 cas de production ectopique de PTH authentique ont été clairement documentés [49]. Si la vitamine D bioactive a été incriminée dans le cadre des lymphomes, il semble que le PTHrP soit plus souvent responsable [48]. La PTHrP est un peptide de 141 acides aminés qui présente une homologie courte avec la PTH. Cette analogie structurelle lui permet de se fixer sur les récepteurs de la PTH et d'en mimer les effets. Néanmoins, une large divergence du reste de la molécule explique qu'elle n'est pas reconnue par les anticorps spécifiques anti-parathormone [50]. Par ailleurs, la présence de cette molécule n'est détectable de manière physiologique qu'au cours de la lactation et pendant la vie fœtale [51].

Tableau III. Étiologies et mécanismes de l'hypercalcémie maligne.

Hémopathies malignes

- hypercalcémie par destruction osseuse locale (les facteurs d'activation des ostéoclastes : interleukine 1, TNF, CSF, TGF)
- myélome multiple
- lymphome
- hypercalcémie par médiation humorale (1,25(OH)₂ vit D, PTHrP)
- lymphome

Tumeurs solides

- hypercalcémie par destruction osseuse locale (prostaglandines de la série E)
- cancer du sein

- hypercalcémie par médiation humorale (PTHrP, autres médiateurs ?)
- cancer spinocellulaire du poumon
- cancer du rein
- cancer du tractus urogénital
- autres tumeurs spinocellulaires

Les signes cliniques vont regrouper ceux de l'hypercalcémie et ceux de la maladie tumorale causale. Les signes d'hypercalcémie sont ceux décrits précédemment mais du fait de leurs installations brutales, on retrouve un tableau franc, mal toléré qui en fait une véritable urgence thérapeutique. Les signes tumoraux sont une asthénie, une perte de poids, une anorexie, des rashes cutanés inexpliqués et des signes spécifiques de la tumeur.

Au niveau biologique, on trouve des signes communs à l'HPT I tels qu'une hypercalcémie, une excrétion urinaire d'AMPc néphrogénique élevée, une hypophosphorémie et une hyperphosphaturie. Mais à la différence de l'HPT I, il n'y a pas d'élévation de la PTH active, la clairance rénale du calcium est plus élevée (rapportée à la calcémie), les taux de calcitriol sont normaux ou bas pour les tumeurs solides ou augmentés dans le cadre des lymphomes et les taux sanguin de PTHrP sont augmentés.

Hypercalcémie et vitamine D

L'hypercalcémie est due à un excès en vitamine D, qui provient soit d'un apport exogène, c'est l'intoxication par la vitamine D, soit d'une production endogène dans le cadre des maladies granulomateuses. Lors d'une intoxication à la vitamine D, on ne retrouve pas d'augmentation significative du taux circulant de calcitriol [49]. Ce phénomène peut s'expliquer soit par l'action du calcifédiol (précurseur du calcitriol ou 25 OH vit D) sur le récepteur nucléaire spécifique du calcitriol, soit par le déplacement du calcitriol de sa protéine porteuse par le calcifédiol. Ce mécanisme entraîne une augmentation de la fraction libre du calcitriol sans augmenter la concentration plasmatique totale. Cette fraction libre est la forme bioactive, mais elle n'est habituellement pas sélectivement dosée [52].

Dans les maladies granulomateuses, la production du calcitriol par le macrophage des tissus granulomateux est d'autant plus importante que les apports de vitamine D ou l'exposition au soleil sont grands. Ainsi chez ces patients, la régulation de la production des métabolites actifs est déviée et des apports excessifs en calcium ne réduisent pas les taux sériques de calcitriol.

Dans le cadre de l'intoxication par la vitamine D, les signes cliniques sont ceux de l'hypercalcémie. En général il n'existe pas de forme aiguë car le mécanisme est lent et régulier mais par contre la calcémie peut être franchement élevée. Chez un sujet normal, l'ingestion chronique de doses élevées de vitamine D doit être au moins 50 à 100 fois supérieure aux besoins pour produire une hypercalcémie (doses journalières dépassant 50 000 à 100 000 unités).

Dans le cadre des maladies granulomateuses, le tableau associé à l'hypercalcémie est celui de la maladie de fond.

Les étiologies sont multiples : intoxication à la vitamine D ; maladie granulomateuse (sarcoïdose, tuberculose, silicose) ; lymphome hodgkinien et non hodgkinien ; hypercalcémie idiopathique néonatale (maladie congénitale dans laquelle on trouve une sensibilité accrue à la vitamine D).

Les signes biologiques associent : hypercalcémie ; hypercalciurie ; l'augmentation du calcifédiol (25 OH vit D3) ; taux normaux compris entre 20 et 90 nmol·L⁻¹ ; taux normaux de calcitriol (1.25 OH vit D3) entre 50 et 180 pmol·L⁻¹ dans l'intoxication à la vitamine D ou augmenté dans les maladies granulomateuses ([tableau IV](#)) ; diminution de la 1 84 PTH.

Hypercalcémie associée à une élévation du *turn over* osseux

Le tissu osseux est en permanence le siège d'un remodelage ou la destruction des travées osseuses est associée à une ostéogenèse simultanée. Le déséquilibre entre la résorption osseuse et la reconstruction peut entraîner une libération de calcium et une hypercalcémie lorsque l'élimination rénale ne suffit pas à maintenir la valeur du calcium dans les limites normales.

Hyperthyroïdie

Les hormones thyroïdiennes sont de puissants stimulateurs de la résorption osseuse. Des récepteurs de ces hormones ont été mis en évidence sur des cultures de cellules osseuses [53]. Néanmoins seulement 20 % des hyperthyroïdies présentent une hypercalcémie associée [1]. L'hypercalcémie survient lorsque le rein n'arrive pas à excréter la surcharge calcique produite. L'hypercalcémie reste modérée et le signe le plus fréquent est la présence d'une hypercalciurie. L'hypercalcémie se corrige avec le traitement de l'hyperthyroïdie [54].

Immobilisation

Chez le volontaire sain, l'immobilisation entraîne une hypercalciurie et une mobilisation du calcium squelettique mais habituellement sans hypercalcémie car le rein élimine la production de calcium [55]. Par contre l'immobilisation chez l'enfant et chez l'adolescent peut entraîner des hypercalcémies particulièrement en cas de para- ou tétraplégie [56]. La calcémie se normalise progressivement lorsque le malade reprend une rééducation.

Intoxication à la vitamine A

Il s'agit d'une cause rare d'hypercalcémie le plus souvent secondaire à une supplémentation nutritionnelle. L'hypercalcémie peut être sévère (3 à 3,5 mmol·L⁻¹ après injection de 50 000 à 100 000 UI de vitamine A par jour) [57] et serait provoquée par une augmentation de la résorption osseuse dont le mécanisme n'est pas complètement élucidé [58]. Le diagnostic se fait par l'interrogatoire et dosage de la vitamine A.

Tableau IV. Concentrations de calcifédiol et de calcitriol en cas d'hypercalcémie.

	Calcifédiol	Calcitriol
Hyperparathyroïdie	normal	haut/normal
Hypercalcémie maligne		
- tumeur solide	normal	bas/normal
- lymphome	normal	haut/normal
Intoxication à la vitamine D	haut	normal
Granulomatose	normal	haut

Hypercalcémie associée à une insuffisance rénale

Hyperparathyroïdie secondaire sévère

La réduction de la production de vitamine D active dans l'insuffisance rénale chronique (IRC) induit une hypocalcémie par défaut d'absorption associée à une hyperphosphorémie par défaut d'élimination. Dans la majorité des cas, l'hyperproduction d'hormone parathyroïdienne qui en résulte n'induit pas d'élévation significative de la calcémie du fait de la réduction franche de l'absorption intestinale du calcium. Il existe cependant des formes sévères où la sécrétion de PTH aboutit à une hypercalcémie par résorption osseuse brutale. Mais, même dans ces formes sévères, l'hypercalcémie n'est qu'exceptionnellement aiguë et très élevée. Le mécanisme invoqué est que l'hyperphosphorémie provoquée par l'insuffisance rénale majeure la réduction de synthèse de la 1.25 (OH)₂ vit D, elle-même diminuée par la réduction néphronique. Cependant récemment, il a été démontré qu'au stade précoce d'insuffisance rénale (clairance < 70 mL·min⁻¹), il existait déjà des signes biologiques (augmentation de la PTH - diminution de la calcémie) et paracliniques (hyperostéoclastie, apparition d'os fibreux) d'HPT II sans qu'il y ait jamais eu d'hyperphosphorémie [59]. Ceci pourrait être expliqué par l'accumulation intracellulaire de phosphore provoquant une baisse de la production de 1,25 OH vitamine D3 qui est déjà compromise par la réduction néphronique et l'acidose. Cette augmentation de phosphate dans les cellules tubulaires rénales serait secondaire à la charge filtrée de phosphates réparti sur un nombre de néphrons plus petits restant encore fonctionnels [60]. D'autres études démontrent qu'il existe d'autres facteurs contribuant à la baisse de synthèse du calcitriol au cours de l'IRC : diminution du calcifédiol par une carence lactée par la prise d'anticonvulsivants ou par la perte dans les urines en cas de syndrome néphritique [61].

La baisse du calcitriol aggrave l'HPT II par l'effet inhibiteur direct du calcitriol sur la synthèse de PTH et la prolifération cellulaire parathyroïdienne et par la réduction de l'absorption intestinale de calcium.

Au stade plus avancé d'IRC, l'hyperphosphorémie apparaît et celle-ci pourrait contribuer à l'augmentation de la PTH, d'autant qu'il existe une hypocalcémie associée à une baisse supplémentaire de calcitriol [62]. La sécrétion excessive de PTH est également imputable à la diminution de l'expression du récepteur calcium sur les cellules parathyroïdiennes. Il existe une diminution plus marquée des récepteurs calcium sur les zones nodulaires que sur les zones d'hyperplasie. Au cours de l'HPT II, les glandes parathyroïdiennes évoluent d'une hyperplasie diffuse vers une hyperplasie nodulaire. Il est donc probable que ce type de transformation aboutit à un échappement progressif du contrôle de la synthèse et de la sécrétion de la PTH.

Les signes cliniques associent des calcifications, un prurit et des douleurs osseuses relevant de deux mécanismes différents :

- ostéomalacie ou ostéofibrose par baisse de calcitriol. La biopsie montre une bande de tissu osseux non minéralisé (grande épaisseur ostéoïde) ;
- ostéopathie adynamique par un bas niveau de remodelage osseux (baisse des ostéoblastes et ostéoclastes). Histologiquement l'épaisseur ostéoïde est normale ou petite. Initialement, l'ostéopathie adynamique se rencontrait dans les intoxications aluminiques chez les patients dialysés chroniques. À l'heure actuelle elle s'inscrit dans le cadre d'une hypoparathyroïdie secondaire iatrogénique (surcharge en calcium ou vitamine D soit par voie orale ou pendant la dialyse notamment en cas de dialyse péritonéale continue ambulatoire) [59].

Les calcifications ectopiques sont péri-articulaires, vasculaires (médias, intima), cutanées ou sous-cutanées et oculaires. Leur développement seulement chez certains malades malgré un profil biologique similaire s'expliquerait par l'augmentation prolongée du produit phosphore-calcium [59]. Certains suggèrent que de hautes concentrations de phosphore et de calcium soient une indication à la parathyroïdectomie [63].

Le prurit, attribué à une augmentation de calcium dans la peau peut être très invalidant et incessant [3].

Les signes biologiques à un stade avancé associent la calcémie plutôt normale ou basse très rarement augmentée, une hyperphosphorémie, calcitriol diminué, PTH et phosphatases alcalines augmentés et insuffisance rénale.

Le traitement est principalement médical, il a pour but de maintenir des concentrations de phosphate et de calcium entre des valeurs normales pour supprimer la sécrétion de PTH et améliorer la maladie osseuse préexistante. Ce traitement regroupe un régime alimentaire pauvre en phosphate (recours au carbonate de calcium qui est chélateur du phosphore), riche en calcium, et supplémenté en vitamine D active. Pour 5 à 10 % des patients dialysés au long cours, le traitement médical est un échec. Dans ces cas, la parathyroïdectomie subtotale ou la parathyroïdectomie totale avec auto-greffe d'un moignon parathyroïdien devient nécessaire car 80 % de ces patients vont améliorer leur symptomatologie osseuse et prurigineuse [3].

Hyperparathyroïdie tertiaire

La correction de l'insuffisance rénale n'entraîne pas forcément une normalisation du bilan phosphocalcique chez les patients ayant une hyperparathyroïdie secondaire. Cinq pour cent des patients transplantés rénaux conservent une hypercalcémie modérée qui est le résultat d'une hypersécrétion autonome de PTH [64]. C'est dans ce cadre que l'on parle d'HPT III. Beaucoup de ces troubles se normalisent dans les 12 mois après la transplantation [3] sinon une parathyroïdectomie subtotale ou une parathyroïdectomie totale plus autotransplantation offrent d'excellents résultats sur cette hypercalcémie chronique [65].

Syndrome des buveurs de lait et d'alcalins ou syndrome de Burnett

Ce syndrome peut être aigu, subaigu ou chronique, il comprend l'association d'une hypercalcémie, d'une alcalose et d'une insuffisance rénale. Ce phénomène est secondaire à l'ingestion excessive de calcium et d'antiacides absorbables tel que le lait, le bicarbonate de calcium ou d'anciens traitements anti-acides. La physiopathologie demeure incertaine. Il semble que ce syndrome dépende beaucoup de facteurs individuels favorisant l'absorption d'une fraction plus ou moins importante de calcium lors d'un apport alimentaire excessif. Il en résulte une hypercalcémie post-prandiale, qui génère une alcalose de contraction par la polyurie. Cette hypercalcémie inhibe la sécrétion de PTH ce qui favorise la réabsorption rénale de bicarbonates, eux-mêmes apportés en excès. Si les apports continuent, l'alcalose se majore et entraîne une augmentation de la réabsorption du calcium au niveau du tube distal et donc une élévation de la calcémie et l'installation d'un cercle vicieux. L'altération de la fonction rénale associe une perte du pouvoir de concentration des urines et une tubulopathie par hypovolémie [66].

Le cercle vicieux peut être interrompu par l'arrêt des apports calciques et alcalins. Néanmoins la forme très évoluée (syndrome de Burnett) peut aboutir à une insuffisance rénale terminale irréversible.

IMPLICATIONS EN ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

La prise en charge d'une hypercalcémie aiguë est une urgence de réanimation. En fonction de l'étiologie retrouvée, un traitement chirurgical peut s'imposer après stabilisation ou correction médicale de l'hypercalcémie notamment dans la pathologie des parathyroïdes. C'est essentiellement pour ces causes que l'anesthésiste va être concernée.

Le cas de l'HPT I pose peu de problèmes, il s'agit le plus souvent de femmes d'âge moyen qui présentent peu d'antécédents et dont la calcémie totale est modérément élevée [67]. Cependant, les anomalies cardiovasculaires ont été retrouvées avec une incidence plus élevée chez les patients ayant une HPT I que chez les sujets contrôles [68]. Pour la plupart de ces troubles, il semble que la parathyroïdectomie améliore ou tout du moins en limite l'évolution [68] [69] [70]. Il apparaît à l'heure actuelle que seule l'HTA est souvent rencontrée dans l'HPT I, les autres atteintes sont seulement visibles dans les formes évoluées devenues rares. En fait, le bilan cardiovasculaire de l'HPT I doit être adapté en fonction de la clinique.

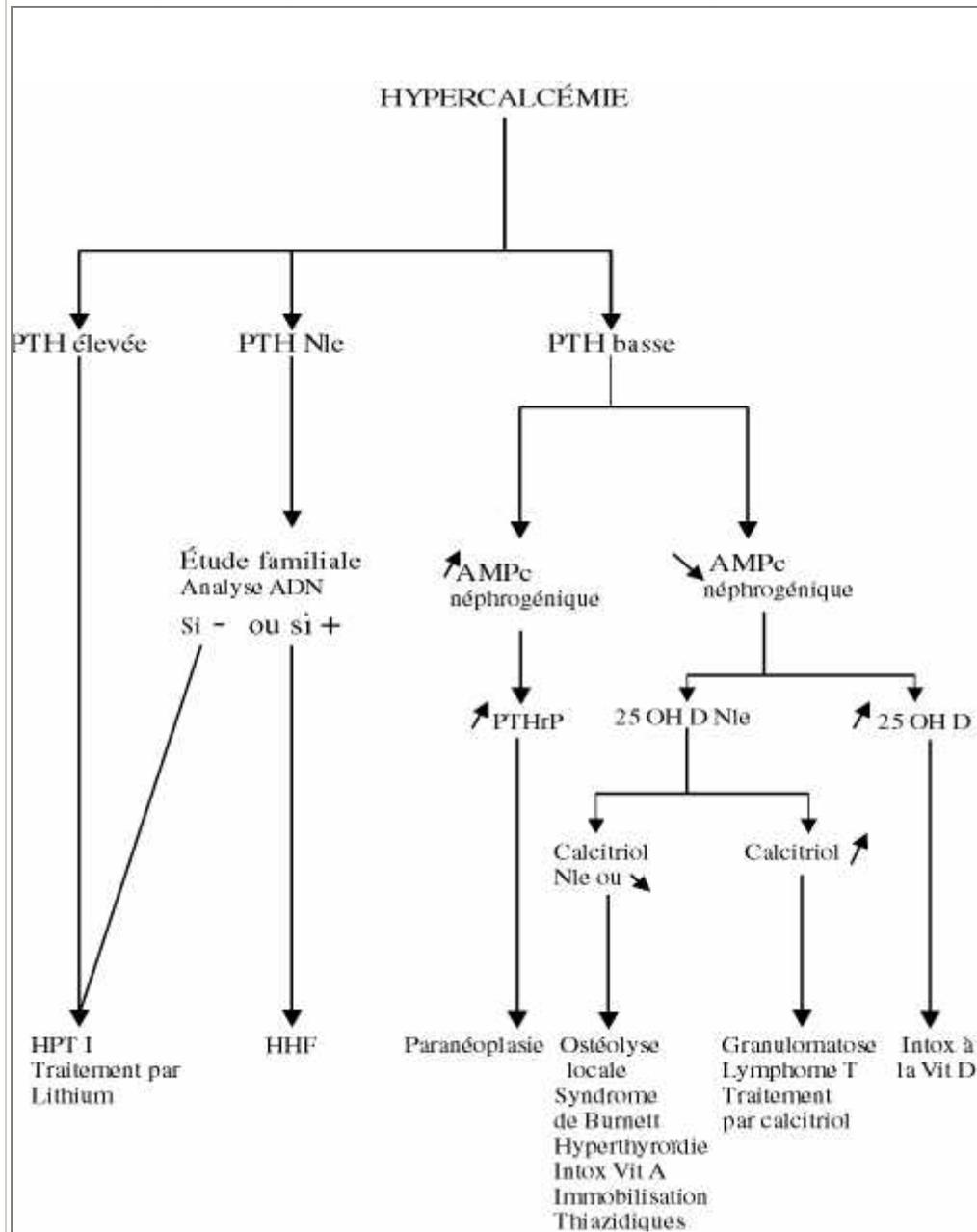
Le choix d'une anesthésie générale n'a rien de spécifique dans la plupart des cas. Le taux de guérison après exérèse de l'adénome ou après parathyroïdectomie subtotalaire pour hyperplasie diffuse est supérieur à 95 %, la morbidité postopératoire est très faible et la mortalité nulle [71]. La recherche d'une paralysie récurrentielle, d'une hypocalcémie et d'un hématome cervical compressif font parti de la surveillance post opératoire. Il faut savoir que l'hypocalcémie postopératoire est transitoire et ne doit être traitée que si elle devient symptomatique (crampes musculaires, crises de tétanie).

Dans le cadre des HPT II, les complications cardiovasculaires sont très fréquentes, liées à l'IRC. Les anomalies cardiaques sont représentées par l'HTA, l'insuffisance ventriculaire gauche, les valvulopathies calcifiantes et l'insuffisance coronarienne. Celles-ci méritent d'être recherchées et évaluées avant la chirurgie (bilan cardiologique, échographie cardiaque ± épreuve d'effort ± coronarographie), afin de choisir une anesthésie adaptée. Il faut garder à l'esprit que la parathyroïdectomie subtotalaire peut améliorer au moins partiellement ces pathologies. L'autre particularité de ces l'HPT II est l'IRC. Il faut réaliser une dialyse la veille de l'intervention pour être dans les meilleures conditions hémodynamiques (proche du poids sec), électrolytiques et pour ne pas avoir à dialyser les patients en période postopératoire immédiate. La dialyse, le jour précédent l'intervention prévient l'association d'une hyperkaliémie et d'une hypocalcémie postopératoire, qui favorisent les troubles du rythme par allongement de QT et la torsade de pointe ou la fibrillation ventriculaire [72].

Les suites postopératoires sont marquées par le risque d'hypocalcémie postopératoire très précoce, fréquente et profonde ce qui justifie un dosage régulier de la calcémie afin de supplémer au plus vite ce désordre. Deux mécanismes peuvent expliquer ce phénomène. Le *Hungry bone syndrome* se traduit par une hypocalcémie, une hypophosphorémie et une élévation des PAL [73]. Il s'explique par l'avidité de l'os pour les sels de calcium et le phosphore après la parathyroïdectomie. L'hypoparathyroïdie postopératoire persistante se traduit par une hypocalcémie et une hyperphosphorémie. Elle survient surtout quand le moignon restant des glandes parathyroïdiennes devient ischémique [74].

ALGORITHME DÉCISIONNEL EN CAS D'HYPERCALCÉMIE (figure 3)

Figure 3. Algorithme décisionnel en cas d'hypercalcémie.



TRAITEMENT DES HYPERCALCÉMIES AIGUËS

Les indications du traitement dépendent essentiellement du chiffre de la calcémie adaptée à l'albuminémie et des symptômes associés. Pour une calcémie supérieure à $3,5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, le traitement doit être agressif même s'il n'existe pas de signes cliniques car c'est une urgence vitale. Quand la calcémie est comprise entre 3 et $3,5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, le retentissement clinique doit servir de guide pour la thérapeutique à employer. Si la calcémie est inférieure à $3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, le

traitement initial peut être réduit à la correction de la déshydratation au traitement de la maladie causale [38] [75] [76].

Le traitement de l'hypercalcémie repose sur quatre objectifs : la correction de la déshydratation, l'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium, l'inhibition de la résorption osseuse et le traitement de l'étiologie

Correction de la déshydratation

C'est une mesure générale à prendre devant toutes les hypercalcémies (aiguës ou chroniques). L'administration de sérum isotonique est la première étape du traitement. La quantité nécessaire est basée sur la sévérité de l'hypercalcémie, l'état de déshydratation et la tolérance cardiaque de l'expansion volémique ce qui aboutit en moyenne vers des apports de 2,5 à 4 L·j⁻¹. La restauration de l'état volémique entraîne une baisse de la calcémie par : dilution, augmentation de la masse de calcium filtré par augmentation de la filtration glomérulaire, diminution de la réabsorption de Na et Ca au niveau du tube contourné proximal et augmentation de la diurèse et de la calciurèse.

Augmentation de l'excrétion urinaire de calcium

Après la réhydratation, les diurétiques de l'anse peuvent être utilisés pour deux raisons. D'une part, ils augmentent la calciurie en inhibant la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, mais ceci doit être précédé d'une expansion volémique. D'autre part, ils protègent contre une surcharge hydrosodée chez les patients insuffisants cardiaques. Les posologies de furosémide utilisées peuvent entraîner une majoration des pertes urinaires nécessitant une compensation hydroélectrolytique, d'où l'importance du ionogramme urinaire au cours de la surveillance du traitement.

Inhibition de la résorption osseuse

Le troisième axe du traitement est la correction de la résorption osseuse. Il est recommandé d'introduire des inhibiteurs des ostéoclastes, chez des patients dont la calcémie dépasse 3.5 mmol·L⁻¹ ou chez des patients symptomatiques dont la calcémie reste supérieure à 3 mmol·L⁻¹ après normalisation de leur volémie [38].

Ces médicaments sont essentiellement regroupés en trois familles : les biphosphonates, la calcitonine et la plicamycine.

Biphosphonates

Les biphosphonates possèdent une analogie structurelle avec le pyrophosphate lequel est un produit naturel du métabolisme. Ces produits ont une haute affinité pour l'hydroxyapatite osseuse. Cette liaison inhibe la dissolution des cristaux minéraux par les enzymes ostéoclastiques. Les propriétés communes des biphosphonates sont leur effet inhibiteur sur la fonction des ostéoclastes et aussi leur capacité à diminuer la viabilité des ostéoclastes [38]. Il existe 3 molécules disponibles : l'étidronate, le pamidronate et le clodronate. Leur absorption digestive étant inférieure à 10 %, leur administration est intraveineuse. Leur durée d'action est très variable d'un patient à l'autre, certains normalisent leur calcémie pour plusieurs mois après une injection unique tandis que d'autres ont besoin de plusieurs doses répétées pour la stabiliser. Parmi les effets secondaires recensés, on retrouve une fièvre modérée en relation

avec une sécrétion de cytokines à partir des ostéoclastes, des monocytes et des macrophages. Sont notés par ailleurs une hypocalcémie (10 %), une hypophosphatémie (10 à 30 %), une hypomagnésémie (10 %) et une baisse transitoire des lymphocytes [77].

L'etidronate est un biphosphonate de première génération, la dose recommandée est de 7,5 mg·kg⁻¹ intraveineux sur 4 heures pendant 3 à 7 jours. La calcémie commence à diminuer dans les 2 premiers jours et se normalise dans 60 à 100 % des cas dans les sept premiers jours. Le traitement peut être interrompu si la baisse de la calcémie est supérieure à 0,5 à 0,75 mmol·L⁻¹ après les 2 ou 3 premières doses ou si le niveau de la calcémie est presque normal. La poursuite du traitement jusqu'à la normalisation complète de la calcémie expose à une hypocalcémie. L'action anti-résorption osseuse est mise en évidence par la chute de l'excrétion urinaire de calcium et de l'hydroxyprolinurie. Les effets secondaires du traitement de courte durée sont très faibles, on rapporte juste une élévation transitoire de la créatininémie et de la phosphorémie.

Le clodronate a été un des premiers biphosphonates à être utilisé dans l'hypercalcémie néoplasique. Il peut être administré à la dose de 4 à 6 mg·kg⁻¹ en IVL de 2 à 5 heures, pendant 3 à 5 jours ou en injection unique sur 2 à 9 heures. La réponse au traitement survient durant les 2 premiers jours pour une normalisation de la calcémie en 7 jours. Le clodronate, comme le pamidronate, a la capacité de réduire la progression des métastases et de prévenir l'hypercalcémie des patients cancéreux [78] [79].

Le pamidronate a une action antirésorption osseuse plus puissante que l'etidronate. Trois protocoles d'administration ont été utilisés : a) perfusion lente de 15 à 45 mg·j⁻¹ pendant 6 jours ; b) perfusion lente et unique de 90 mg ; c) prise orale de 1 200 mg·j⁻¹ pendant cinq jours. La dose unique semble la plus performante car elle normalise 70 à 100 % des hypercalcémies [80]. Les effets secondaires sont limités à une fièvre jamais supérieure à 39°C, à une leucopénie transitoire et à une hypophosphorémie modérée.

Dans une étude comparant l'efficacité de ces 3 molécules, le pamidronate était le plus rapide à agir, celui qui donnait la plus forte et la plus longue baisse de l'hypercalcémie [81]. Dans un autre essai thérapeutique pamidronate *versus* etidronate, le pamidronate normalisait la calcémie chez 70 % des patients alors que l'etidronate ne la corrigeait que chez 40 % [82].

Calcitonine

La calcitonine est une hormone naturelle qui inhibe la résorption osseuse et augmente l'excrétion rénale de calcium. La calcitonine utilisée provient du saumon, la dose recommandée est de 2 à 8 UI·kg⁻¹ toutes les 6 à 12 heures en intraveineux, en sous-cutanée ou en intramusculaire. C'est la drogue qui agit le plus vite contre l'hypercalcémie, la baisse de la calcémie s'observe dès les premières heures de traitement grâce à la majoration de l'excrétion urinaire. Les deux problèmes majeurs de cette agent sont l'existence d'un phénomène d'échappement après les 12 premières heures, malgré la poursuite du traitement et sa faible efficacité (baisse de la calcémie d'environ 0,5 mmol·L⁻¹). La tolérance est bonne, néanmoins des nausées, des crampes abdominales, des bouffées vasomotrices ainsi que des réactions anaphylactiques ont été décrites pour la calcitonine saumonée. La calcitonine humaine est moins puissante que celle du saumon. La calcitonine a sa place dans les hypercalcémies menaçant le pronostic vital car son action est très rapide. En revanche dans ce cadre, il est intéressant de faire une association avec les biphosphonates plus longs à agir mais dont la durée d'action et la puissance lui sont supérieures [83].

Plicamycine

La plicamycine est à l'origine un antibiotique qui possède une propriété hypocalcémiante. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse d'ARN dans l'ostéoclaste et interfère avec la différenciation des précurseurs des ostéoclastes en ostéoclastes matures. La dose recommandée est comprise entre 15 à 25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ en perfusion intraveineuse lente de 4 à 6 heures. La dose peut être répétée plusieurs fois en respectant un intervalle de 24 à 48 heures. La chute de la calcémie s'observe dès la 12^e heures après l'initiation du traitement. Le problème majeur de cette drogue est l'existence de nombreux effets secondaires graves. On note des hépatites aiguës médicamenteuses chez 20 % des patients, une néphrotoxicité, une thrombocytémie et un risque de cellulite en cas d'extravasation. Devant cette toxicité il n'est plus recommandé d'utiliser cette molécule.

Autres traitements

Les glucocorticoïdes sont en général inactifs contre l'hypercalcémie. Cependant, leur propriété d'inhiber la croissance du tissu lymphoïde néoplasique dans les lymphomes ou dans les myélomes justifient leur utilisation [84]. De plus, leur capacité à agir contre l'effet hypercalcémiant de la vitamine D en fait un traitement adapté dans les intoxications à la vitamine D et dans les granulomatoses [85]. La dose recommandée est de 200 à 300 mg d'hydrocortisone intraveineux pendant 3 à 5 jours.

Le phosphore peut diminuer rapidement la calcémie lorsque celui-ci est prescrit en intraveineux mais ce traitement est à récuser car il entraîne la précipitation de complexes phosphocalciques qui se déposent dans les vaisseaux sanguins, dans le rein ou les poumons pouvant engendrer des défaillances organiques majeures mettant en jeu le pronostic vital.

La dialyse péritonéale ou l'hémodialyse sont utilisables notamment chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Ces techniques sont très efficaces si on utilise des bains de dialyse pauvre en calcium. L'hémodialyse est la plus efficace des deux méthodes puisqu'on peut épurer jusqu'à 6 $\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ contre 0,5 à 2 $\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ pour la dialyse péritonéale.

Traitement de l'étiologie

C'est la partie la plus importante du traitement, car cette correction va permettre d'éviter de façon définitive la récurrence de l'hypercalcémie. Ce traitement repose sur la parathyroïdectomie qui prévient d'une crise aiguë ou sur une éventuelle chimiothérapie en cas de néoplasie. Le contrôle médicamenteux sert à fournir du temps pour planifier le traitement de la maladie sous-jacente.

CONCLUSION

Le maintien de l'homéostasie de la calcémie, indispensable à la vie, est sous la dépendance de trois hormones calciotropes : la PTH et le calcitriol hypercalcémiant et la calcitonine hypocalcémiant. Elles agissent sur les sites d'absorption (grêle) et d'élimination (rein) mais également au niveau du tissu osseux. L'hypercalcémie résulte d'un déséquilibre entre les flux entrants et sortants au niveau de ces organes. L'hypercalcémie a de multiples étiologies, mais dans la majorité des cas un interrogatoire et un dosage de la PTH doivent permettre d'orienter le diagnostic. En dehors de la crise hypercalcémique, l'anesthésie a peu d'interférences avec le calcium par contre l'anesthésie doit prendre en compte le terrain particulier de certains

patients (HPT II). Le traitement de l'hypercalcémie aiguë repose sur l'association de 4 objectifs. La réhydratation, la diurèse entraînée compensée, les inhibiteurs de la résorption osseuse et le traitement de la cause. L'hypercalcémie aiguë interfère avec la fonction cardiaque et rénale et peut mettre en jeu le pronostic vital. Son traitement doit donc être instauré le plus rapidement possible et en réanimation.

RÉFÉRENCES

1 Potts JTJ. Diseases of the parathyroid gland and other hyper and hypocalcemic disorders. In: Harrison TR, Ed. Principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2227-47.

2 Vallotton M. Métabolisme phosphocalcique : parathormone, calcitonine et vitamines D. In : Meyer Ph, Ed. Flammarion-Médecine-Sciences. Paris : Physiologie Humaine ; 1977. p. 370-85.

3 Mihai R, Farndon J. Parathyroid disease and calcium metabolism. Br J Anaesth 2000 ; 85 : 29-43.

4 Rizzoli R, Bonjour J. Calcitropic hormones and integrated regulation of calcemia and calcium balance. Rev Prat 1998 ; 48 : 1178-84.

5 Peacock M, Robertson WG, Nordin B. Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. Lancet 1969 ; 1 : 384-6.

6 Brown E, Hebert S. A cloned Ca^{2+} -sensing receptor: a mediator of direct effects of extracellular Ca^{2+} on renal function? J Am Soc Nephrol 1995 ; 6 : 1530-40.

7 Anast C, Winnacker J, Forte L, Burns T. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1976 ; 42 : 707-17.

8 Essig M, Friedlander G. Regulation of phosphatemia and hypophosphatemia. Rev Prat 1998 ; 48 : 1218-25.

9 Kurland E, Cosman F, Mc Mahon D, Rosen C, Lindsay R, Bilezikian J. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 3069-76.

10 Aguilera M, Vaughan R. Calcium and the anesthetist. Anaesthesia 2000 ; 55 : 779-90.

11 Temte JV, Davis LD. Effect of calcium concentration of the transmembrane potentials of Purkin fibers. Circ Res 1967 ; 20 : 32-44.

12 Surawicz B. Relationship between electrocardiogram and electrolytes. Am Heart J 1967 ; 73 : 814-34.

13 Ahmed R, Hashiba K. Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. Clin Cardiol 1988 ; 11 : 395-400.

- 14 Garcia M, Belhoula M, FGrimaud D. Les dyskaliémies. In : Sfar, Ed. Conférences d'actualisation. 41^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. 1999. p. 407-33.
- 15 Rosenqvist M, Nordenstrom J, Andersson M, Edhag O. Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol 1992 ; 37 : 29-33.
- 16 Thevenin D, Dalmas S. Urgences endocriniennes. In : Sami K, Ed. Anesthésie-Réanimation chirurgicale. Paris : Médecine-Sciences-Flammarion ; 1995. p. 1305-10.
- 17 Sarfati E, Dubost C. Hyperparathyroidism with severe hypercalcemia. Treatment and results. Ann Med Interne 1990 ; 141 : 329-31.
- 18 Ziegler R. Hypercalcemia crisis. J Am So Nephrol 2001 ; 12 Suppl 17 : 3-9.
- 19 Barletta G, De Feo M, Del Bene R, Lazzeri C, Vecchiarino S, La Villa G, et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 1815-21.
- 20 Bray J, Creagg P, al. MAe. Lecture Notes on Human Physiology, 2nd Ed. 1992. p. 360-4.
- 21 Suzuki T, Aoki K. Hypertensive effects of calcium infusion in subjects with normotension and hypertension. J Hypertens 1988 ; 6 : 1003-8.
- 22 Johns A, Leijten P, Yamamoto Hea. Calcium regulation in vascular smooth muscle contractility. Am J Cardiol 1987 ; 59 : 18A-23A.
- 23 Henrich W, Hunt J, Nixon J. Increased ionised calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. N Engl J Med 1984 ; 310 : 19-23.
- 24 Marone C, Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Acute hypercalcemic hypertension in man: role of hemodynamics, catecholamines, and renin. Kidney Int 1981 ; 20 : 92-6.
- 25 Bianchetti M, Bereta-Piccoli C, Weidmann P, Link L, Boehringer K, Ferrier C, et al. Calcium and blood pressure regulation in normal and hypertensive subject. Hypertension 1983 ; 5 (part 2) : 1157-65.
- 26 Ellison D, Shneidman R, Morris C, Mc Carron D. Effects of calcium infusion on blood pressure in hypertensive and normotensive humans. Hypertension 1986 ; 8 : 497-505.
- 27 Zawada EJ, TerWee J, McClung D. Magnesium prevents acute hypercalcemic hypertension. Nephron 1987 ; 47 : 109-14.
- 28 Slavitch G, Antonucci E, Sponza E. Primary hyperparathyroidism and angina pectoris. Int J Cardiol 1988 ; 19 : 266-7.
- 29 Lind L, Ljunghall S. Parathyroid hormone and blood pressure-is there a relationship? Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10 : 450-51.

- 30 Quamme GA. Effect of hypercalcemia on renal tubular handling of calcium and magnesium. *Can J Physiol Pharmacol* 1982 ; 60 : 1275-80.
- 31 Brown E. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium calcium-sensing rece. *Am J Med* 1999 ; 106 : 238-53.
- 32 Suki W, Ekonoyan G, Rector FJ, Seldin D. The renal diluting and concentration mechanism in hypercalcemia. *Nephron* 1969 ; 6 : 50-61.
- 33 Waud B, Waud D. Interaction of calcium and potassium with neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 1980 ; 52 : 863-6.
- 34 Gramstad L, Hysing E. Effect of ionized calcium on the neuromuscular blocking actions of atracurium and vecuronium in the cat. *Br J Anaesth* 1990 ; 64 : 199-206.
- 35 Roland E, Wierda J, Eurin B, Roupie E. Pharmacodynamic behaviour of vecuronium in primary hyperparathyroidism. *Can J Anaesth* 1994 ; 41 : 694-8.
- 36 Al-Mohava S, Naguib M, Abdelatif M, Farag H. Abnormal responses to muscle relaxants in a patient with primary hyperparathyroidism. *Anesthesiology* 1986 ; 65 : 554-6.
- 37 Takita K, Goda Y, Osamu k, Hideyuki, Mashio MD, Atsushi OM, et al. Secondary hyperparathyroidism shortens the action of vecuronium in patients with chronic renal failure. *Can J Anaesth* 1995 ; 42 : 395-8.
- 38 Bilezikian J. Management of cute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1196-203.
- 39 Houillier P, Boulanger H. Hypercalciuria. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 1213-7.
- 40 Stephen J, Marx M. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1863-75.
- 41 Laugier P, Berger G, De Vernejoul M. Bone remodeling: evaluation methods. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 1185-90.
- 42 Paillard M. Hyperparathyroïdie primitive. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 1191-6.
- 43 Consensus DCP. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development. Conference statement. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 593-7.
- 44 Brochier T, Adnet-Kessous J, Barillot M, Pscalis J. Hyperparathyroïdism with lithium. *Encephale* 1994 ; 20 : 339-49.
- 45 Brown E. Lithium induces abnormal calcium regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 : 1046-8.
- 46 Saxe A, Gibson G. Lithium increases tritiated thymidine uptake by abnormal human parathyroid tissue. *Surgery* 1991 ; 110 : 1067-77.

- 47 Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy-a cross sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996 ; 240 : 357-65.
- 48 Rizzoli R, Bonjour J. Hypercalcémies extraparathyroïdiennes. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 1197-200.
- 49 Rizzoli R, Stoermann C, Ammann P, Bonjour J. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy. *Bone* 1994 ; 15 : 193-8.
- 50 Rizzoli R, Buchs B, Pizurki L, Caverzasio J, Sappino A, Vadas L, et al. The role of a parathyroid hormone analogue in the pathogenesis of malign hypercalcemia. *Pathol Biol (Paris)*, 1990 ; 38 : 656-64.
- 51 Rizzoli R. Parathyroid hormone-related protein. An analog of parathyroid hormone involved in regulation of growth, development, and gestation. *Rev Rhum Engl* 1996 ; 63 : 79-82.
- 52 Pettifor J, Bikle D, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar M, Ross F. Serumlevels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med* 1995 ; 22 : 511-3.
- 53 Rizzoli R, Poser J, Burgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism* 1986 ; 5 : 71-4.
- 54 Alikhan Z, Singh A. Hyperthyroidism manifested as hypercalcemia. *South Med J* 1996 ; 89 : 997-8.
- 55 Gopal H, Sklar A, Sherrard D. Symptomatic hypercalcemia of immobilization in a patient with endstage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 969-72.
- 56 Sato Y, Fujimatsu Y, Kikuyama M, Kaji M, Oizumic K. Influence of immobilization on bone mass and bone metabolism in hemiplegic elderly patients with a long-standing stroke. *J Neurol Sci* 1998 ; 156 : 205-10.
- 57 Doireau V, Macher M, Brun P, Bernard O, Loirat C. Vitamin A poisoning revealed by hypercalcemia in a child with kidney failure. *Arch Pediatr* 1996 ; 3 : 888-90.
- 58 Binkley N, Krueger D. Hypervitaminosis A and bone. *Nutr Rev* 2000 ; 58 : 138-44.
- 59 Drueke T. Anomalies of phosphate and calcium metabolism in chronic renal insufficiency. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 1207-12.
- 60 Caverzasio J, Bonjour J. Parathyroid hormone, nutritional factors and progression to chronic renal insufficiency. *Nephrologie* 1994 ; 15 : 187-90.
- 61 Cunningham J, Makin H. How important is vitamin D deficiency in uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 16-8.

- 62 Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, Garcia-Navarro S, Torres A, et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 970-6.
- 63 Clark O, Siperstein A. Hypercalcaemic syndrome hyperparathyroidism. *Surg Endocrinol-clin Synd* 1990 : 311-2.
- 64 Straffen A, Carmichael D, Fairney A, Hulme B, Snell M. Calcium metabolism following renal transplantation. *Ann Clin Biochem* 1994 ; 31 (Part 2) : 125-8.
- 65 Neonakis E, Wheeler M, Krishnan H, Coles G, Davies F, Woodhead J. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1995 ; 130 : 643-8.
- 66 Orwoll E. The milk-alkali syndrome: current concepts. *Ann Intern Med* 1982 ; 97 : 242-8.
- 67 Edwards R. Thyroid and parathyroid. *Intern Anesthesiol Clin* 1997 ; 35 : 63-83.
- 68 Stefenelli T, Mayr H, Bergler-Klein J, Globits S, Wolosszczuk W, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1993 ; 95 : 197-202.
- 69 Valvo E, Bedogna V, Gammara L, Casagrande P, Ortalda V, Maschio G. Systemic hemodynamic pattern in primary hyperparathyroidism and its changes after parathyroidectomy. *Miner Electrolyte Metab* 1991 ; 17 : 147-52.
- 70 Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S, Hayashi Y, Ishihara Y, Aizawa T, et al. Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1995 ; 21 : 63-6.
- 71 Dubost C, Boucaut P. Primary hyperparathyroidism. A retrospective study of 500 cases. *N Presse Méd* 1982 ; 11 : 443-6.
- 72 Gmehlin U, Marx T, Dirks B. Ventricular fibrillation due to hypocalcemia after parathyroidectomy with autotransplantation of parathyroid tissue in a dialysis patient. *Nephron* 1995 ; 70 : 110-1.
- 73 Savazzi G, Allegri L. The hungry bone syndrome: clinical problems and therapeutic approaches following parathyroidectomy. *Eur J Med* 1993 ; 2 : 363-8.
- 74 Balan S, Sriram K, Jayanthi V. Metabolic management of hyper and hypocalcemia. *Nutrition* 1995 ; 11 : 159-161.
- 75 Nussbaum S. Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993 ; 22 : 343-62.
- 76 Warrel RJ. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 818-9.
- 77 Chisholm M, Mulloy A, Taylor A. Acute management of cancer-related hypercalcemia. *Ann Pharmacother* 1996 ; 30 : 507-13.

78 Siris E, Sherman W, Baquiran D, Schlatterer J, Osserman E, Canfield R. Effects of dichloromethylene disphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma. N Engl J Med 1980 ; 302 : 310-5.

79 Elomaa I, Blomqvist C, Porkka Lea. Disphosphonates for osteolytic metastases. Lancet 1985 ; 1 : 1155-6.

80 Thiebaud D, Jaeger P, Burckhardt P. Response to retreatment of malignant hypercalcemia with the bisphosphonate AHPPrBP (APD): respective role of kidney and bone. J Bone Miner Res 1990 ; 5 : 221-6.

81 Ralston S, Gallacher S, Patel U, Dryburgh FJ, Fraser WD, Cowan RA, et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. Lancet 1989 ; 2 : 1180-2.

82 Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate didodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 134-42.

83 Wisneski L. Salmon calcitonin in the acute management of hypercalcemia. Calcif Tissue Int 1990 ; 46 : 26-30.

84 Goodwin J, Atluru D, Sierakowski S, Lianos E. Mechanism of action of glucocorticosteroids. J Clin Invest 1986 ; 77 : 1244-50.

85 Sandler L, Winearls C, Fraher L, Clemens T, Smith R, O'Riordan J. Studies of the hypercalcaemia of sarcoidosis: effect of the steroids and exogenous vitamin D3 on the circulating concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D3. Q J Med 1984 ; 53 : 165-80.