

# Prise en charge de l'hypercalcémie sévère

Ibtissem Oueslati, Amal Rached, Melika Chihaoui, Mériem Yazidi, Fatma Chaker, Ons Rejeb, Hédia Slimane

Service d'endocrinologie, hôpital La Rabta de Tunis, faculté de médecine de Tunis, université de Tunis El Manar, Tunisie  
<ouesibtissem@gmail.com>

L'hypercalcémie sévère représente une urgence métabolique pouvant engager le pronostic vital du patient. Sa prise en charge doit être rapide et comporter deux volets : le traitement d'urgence et le traitement de l'étiologie. Les mesures de réanimation doivent être engagées rapidement, en même temps que le bilan étiologique. Le traitement médical de l'hypercalcémie sévère se base essentiellement sur la réhydratation et les biphosphonates, qui restent le traitement de référence en raison de leur facilité d'administration, de leur puissance et de la durée de leurs effets.

**Mots clés :** hypercalcémie sévère, urgence, réhydratation, biphosphonates, calcitonine, diurétiques de l'anse

L'hypercalcémie représente une anomalie métabolique relativement fréquente dont le diagnostic est biologique, reposant sur le dosage répété de la calcémie totale ou du calcium ionisé. La limite supérieure de la calcémie, au-delà de laquelle on définit l'hypercalcémie, doit se référer aux normes de chaque laboratoire ; elle est habituellement de 2,6 mmol/L (105 mg/L) pour la calcémie totale et de 1,4 mmol/L (56 mg/L) pour le calcium ionisé.

La prévalence de l'hypercalcémie, probablement sous-évaluée, varie, selon les séries, entre 1,1 et 3,9 % dans la population ambulatoire et entre 0,2 et 2,9 % à l'hôpital [1, 2].

Schématiquement, trois mécanismes peuvent expliquer une hypercalcémie : une augmentation de la libération de calcium par les os, une diminution de son excrétion urinaire et une augmentation de son absorption par le tube digestif. Ces mécanismes sont le plus souvent intriqués.

La majorité des hypercalcémies légères et modérées sont pauci- ou asymptomatiques. Ainsi, dans plus de 50 % des cas, le diagnostic d'hypercalcémie se fait de façon for-

tuite, à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie. En revanche, l'hypercalcémie sévère, définie par une calcémie totale supérieure à 3,5 mmol/L (ou > 3 mmol/L avec des signes de mauvaise tolérance), représente une urgence métabolique rare pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, par survenue d'un coma ou d'un arrêt cardiaque.

La prise en charge de l'hypercalcémie sévère est une urgence imposant l'hospitalisation du patient en réanimation. Elle comporte deux volets : le traitement symptomatique et le traitement de l'étiologie [3, 4], avec comme objectif d'abaisser la calcémie [5, 6].

Le traitement d'urgence doit être envisagé en même temps que la mise en route du bilan étiologique, et ce d'autant plus que la forme est sévère et symptomatique [6].

## Les moyens thérapeutiques

Cinq volets thérapeutiques doivent être considérés dans la réanimation d'une hypercalcémie sévère : la restauration d'une normovolémie

et le rétablissement d'une fonction rénale normale, l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium, l'inhibition de la résorption osseuse, la réduction de l'absorption digestive de calcium et la dialyse [7].

### La réhydratation

La déshydratation représente une manifestation constante de l'hypercalcémie sévère expliquée par la polyurie et les troubles digestifs. Il convient ainsi de commencer la réanimation par une réhydratation à l'aide de sérum physiologique isotonique [8]. L'objectif de cette mesure est d'abord de rétablir la volémie, avec correction d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle [7]. Cette restauration de la volémie permet d'abaisser la calcémie par plusieurs mécanismes :

- hémodilution,
- amplification de la filtration du calcium par élévation de la filtration glomérulaire,
- augmentation de la diurèse et de la calciurèse,
- diminution de la réabsorption tubulaire de calcium par l'effet calciurétique du chlorure de sodium [5].

La quantité de soluté à perfuser dépendra de la sévérité de l'hypercalcémie et de la déshydratation, de l'âge du patient et des comorbidités associées, en particulier cardiaques et rénales [6, 8]. Les apports de sérum physiologique varient de 3 à 6 L/24 h [9, 10] avec un débit initial de 200 à 300 mL/h, qui sera par la suite ajusté afin de maintenir un débit urinaire de 100 à 150 mL/h. Selon les dernières recommandations de la Society for Endocrinology [11], l'apport de sérum physiologique doit être de 4 à 6 L/24 h.

Les données de la littérature confirment que la calcémie ne peut être ramenée à la normale par la réhydratation seule [12], qui dans la majorité des cas ne peut l'abaisser que d'environ 0,4 à 0,6 mmol/L [3, 6].

Au cours de la réhydratation, une surveillance stricte est indiquée avec un arrêt impératif de la perfusion salée en cas d'apparition de signes de surcharge (œdèmes, dyspnée, râles crépitants à l'auscultation pulmonaire) [3]. Une supplémentation en potassium est également recommandée, étant donné le risque d'hypokaliémie.

### Les diurétiques de l'anse

Après une réhydratation adéquate, les diurétiques de l'anse seront utilisés pour deux raisons : ils augmentent la calciurie, en inhibant la réabsorption du calcium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, et ils permettent d'éviter la surcharge sodée [3, 13].

Les posologies peuvent varier entre 240 et 2 400 mg/j (avec une dose recommandée de 100 mg/h) [11]. Les posologies du furosémide sont moindres, de 10 à 20 mg toutes les 6 à 12 h, pour les sujets âgés et ceux ayant une insuffisance cardiaque [3, 12].

Une surveillance des pertes hydriques et électrolytiques est impérative afin d'assurer des compensations régulières, en particulier en potassium et en magnésium.

Les diurétiques de l'anse ne sont le plus souvent utilisés que lorsque les objectifs de la réhydratation ont été débordés ou en cas d'insuffisance cardiaque [4]. Leur efficacité a fait l'objet de controverses. Ainsi, LeGrand *et al.* [12] ont conclu à l'inefficacité du furosémide qui ne devrait, selon lui, être recommandé en première intention dans la prise en charge de l'hypercalcémie qu'en présence d'une surcharge hydrique. Ces recommandations ont été formulées sur la base des résultats d'une méta-analyse ayant inclus cinq séries de cas d'hypercalcémie sévère, représentant un nombre total de trente-sept patients. Ces patients ont reçu du furosémide en première intention à une dose moyenne de 1 120 mg/j pendant une durée totale de 6 h à douze jours. La normalisation de la calcémie n'a été obtenue que dans quatorze cas. L'effet n'était rapide que dans deux cas (respectivement au bout de 6 et de 12 h). L'utilisation de faibles doses (40 à 60 mg/j) n'a pas permis la normalisation de la calcémie. Les effets indésirables observés au cours du traitement étaient : un coma avec une hypernatrémie sévère, une hypophosphorémie et une acidose métabolique dans un cas et une hypomagnésémie sévère dans deux cas. Cependant, cette méta-analyse est grevée de plusieurs limites – effectif réduit et biais de sélection (seuls les articles en français et en anglais ont été inclus, des travaux non publiés, etc.) –, et ses conclusions doivent être lues avec précaution [13]. Ainsi, dans une lettre à la rédaction, donnée en réponse à l'article de LeGrand *et al.* [12], Robey [13] a souligné l'importance de la compensation hydrique au cours du traitement par furosémide. En effet, l'efficacité des diurétiques est conditionnée par la volémie avant et durant le traitement. Ainsi, une compensation hydrique insuffisante est susceptible d'induire une hypovolémie à l'origine d'une aggravation de l'hypercalcémie.

Selon Carroll *et al.* [14], les diurétiques de l'anse doivent être prescrits en cas d'apports hydriques importants, de l'ordre de 3 L/24 h ou plus. La dose recommandée est de 20 à 40 mg toutes les 2 à 4 h permettant d'induire une diurèse forcée de 2,5 à 3 L/24 h.

En 2016, la Society for Endocrinology [11], en accord avec LeGrand [12], recommandait l'utilisation des diurétiques de l'anse seulement en cas d'une surcharge hydrique.

### Les inhibiteurs de la résorption osseuse

Ce volet thérapeutique agit sur le principal mécanisme physiopathologique de l'hypercalcémie, à savoir la mobilisation excessive du calcium à partir de l'os. Il est recommandé d'utiliser les inhibiteurs des ostéoclastes chez des patients dont la calcémie dépasse 3,5 mmol/L ou chez des patients symptomatiques dont la calcémie reste

supérieure à 3 mmol/L après normalisation de leur volémie [3].

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

#### Les biphosphonates

Ce sont des analogues des pyrophosphates, inhibiteurs naturels de la calcification que l'on retrouve dans le plasma et les urines. Au niveau de l'os, les biphosphonates se fixent sur l'hydroxyapatite et agissent sur les ostéoclastes en inhibant leur fonction et en diminuant leur viabilité [3, 15].

Leur absorption digestive étant inférieure à 10 %, ils sont utilisés par voie intraveineuse [3, 8] pour le traitement des hypercalcémies sévères, et ceci après la restauration d'une bonne hydratation [8, 16].

Leur durée d'action est très variable d'un patient à l'autre. Ainsi, 60 à 90 % des patients traités par les biphosphonates normalisent leurs calcémies au bout de quatre à sept jours, et la réponse persiste pendant une à trois semaines [9].

Leur supériorité sur d'autres moyens thérapeutiques tels que l'hydratation, les diurétiques, la calcitonine et les corticoïdes a été démontrée dans plusieurs études. Les biphosphonates permettent une baisse de la calcémie généralement située entre 0,8 et 1 mmol/L [6], et ils représentent actuellement le traitement de référence de l'hypercalcémie sévère. En cas d'hypercalcémie très sévère, cependant, l'association à un agent ayant une activité plus rapide, comme la calcitonine, est recommandée [5, 8].

Quatre molécules sont disponibles : l'etidronate, le clodronate, le pamidronate et le zolédronate. Selon la Food and Drug Administration, seuls le pamidronate et le zolédronate sont recommandés dans le traitement de l'hypercalcémie associée aux néoplasies [8, 10].

– **L'etidronate** est un biphosphonate de première génération, ayant une faible activité d'inhibition de la résorption osseuse. La dose recommandée est de 7,5 mg/kg/j à passer en intraveineux sur 4 h pendant trois à sept jours. Ce produit est actuellement peu utilisé dans cette indication en raison de la mise au point de produits plus puissants et plus efficaces. En effet, la baisse de la calcémie observée avec cette molécule était modérée, de 15 à 40 % [15].

– **Clodronate**. La seconde génération des biphosphonates est représentée par le clodronate. Ce dernier a été largement utilisé avec une efficacité prouvée sur la baisse de l'hypercalcémie associée à une néoplasie [17]. Le schéma d'administration le plus fréquent est une perfusion en 3 à 5 h de 4 à 6 mg/kg pendant trois à cinq jours, ou encore une dose totale unique de 1 500 mg perfusée en 2 à 9 h [18]. La réponse au traitement survient durant les deux premiers jours pour une normalisation de la calcémie en sept jours [19].

– **Le pamidronate** a une action antirésorption osseuse plus puissante que l'etidronate. C'est le produit de choix pour le traitement de l'hypercalcémie néoplasique. La dose recommandée est de 30 mg/j pour les hypercalcémies modérées et de 60 à 90 mg pour les hypercalcémies sévères, en une dose unique intraveineuse lente sur 1 à 4 h. La baisse de la calcémie s'observe à partir du deuxième jour d'administration avec un nadir vers le sixième jour [8]. La durée moyenne d'action du pamidronate est de quatre semaines [20]. Le pamidronate semble plus efficace dans les tumeurs avec un volume tumoral ou métastatique important [21].

– **Zolédronate**. La troisième génération des biphosphonates correspond au zolédronate, dont l'effet sur la résorption osseuse serait 850 fois plus puissant *in vitro* que le pamidronate. La dose recommandée est de 4 mg dilués dans 100 mL de sérum physiologique en injection intraveineuse unique sur 5 à 15 min. Il semble que le zolédronate tend actuellement à remplacer les biphosphonates les plus anciens dans le traitement des hypercalcémies sévères, en particulier d'origine néoplasique [6]. En effet, Major et al. [22], dans une analyse randomisée ayant inclus 287 patients présentant une hypercalcémie maligne, avaient comparé l'acide zolédronique en injection intraveineuse unique de 5 min et le pamidronate en injection de 2 h : quatre-vingt-six patients traités par l'acide zolédronique 4 mg, quatre-vingt-dix par 8 mg et quatre-vingt-dix-neuf avec 90 mg de pamidronate. L'étude avait conclu à la supériorité de l'acide zolédronique 4 ou 8 mg sur le pamidronate en qui concerne le taux de réponse complète.

De ce fait, l'acide zolédronique 4 mg est indiqué de première intention en cas d'hypercalcémie maligne modérée à sévère. La perfusion d'acide zolédronique 8 mg n'a pas montré de supériorité sur celle de 4 mg, mais elle reste indiquée en cas d'hypercalcémie réfractaire [22].

Le zolédronate est cependant contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 mL/min [22]. Dans ce cas, le pamidronate sera indiqué en perfusion prolongée sur 4-6 h et à dose réduite [8].

Parmi les effets secondaires des biphosphonates, on note une fièvre modérée en rapport avec une sécrétion de cytokines à partir des ostéoclastes, des monocytes et des macrophages. Ont été également rapportées une hypocalcémie, plus fréquemment observée en cas d'insuffisance en vitamine D associée [23], une hypophosphatémie, une hypomagnésémie et une baisse transitoire des lymphocytes [24]. Ces carences s'observent essentiellement en cas de traitement prolongé. D'autres effets indésirables plus graves peuvent s'observer, tels qu'une insuffisance rénale ou une ostéonécrose aseptique de la mâchoire.

Un bilan préthérapeutique doit comporter un bilan rénal (créatinémie et clairance de la créatinémie) et une radiographie panoramique dentaire, complétée par les soins dentaires en cas de nécessité. Les facteurs de risque prédisposant à l'ostéonécrose mandibulaire sont les

antécédents de soins ou de manipulations dentaires, la corticothérapie, la chimiothérapie et une durée prolongée du traitement.

### La calcitonine

La calcitonine est une hormone naturelle qui inhibe la résorption osseuse et augmente la calciurèse. Elle peut être indiquée dans l'hypercalcémie sévère, considérant sa rapidité d'action via une majoration de l'excrétion urinaire [5, 23]. La dose recommandée est de 4 UI/kg toutes les 6 à 12 h en sous-cutané ou en intramusculaire avec une action qui s'observe dès les premières heures du traitement, soit entre la deuxième et la quatrième heure [3, 5]. En cas de non-réponse, la dose peut être augmentée à court terme jusqu'à atteindre 8 UI/kg toutes les 6 h.

La calcitonine reste une thérapeutique de première intention afin de minimiser les risques imminents de l'hypercalcémie sévère, notamment associée à une néoplasie [23]. Elle peut être également utilisée dans le traitement d'une hypercalcémie due à une immobilisation, à une intoxication à la vitamine D ou dans le cadre de la préparation préopératoire d'une hyperparathyroïdie primaire (HPTP). Cependant, elle présente l'inconvénient d'entraîner une tachyphylaxie au bout de 48 h : les patients développent une tolérance à l'effet de réduction du calcium en raison de la régulation à la baisse des récepteurs de la calcitonine dans les ostéoclastes. La baisse de la calcémie reste modérée, environ 0,25 mmol/L, ne permettant une normalisation de la calcémie que dans 60 à 70 % des cas [3, 14, 23, 25], d'où l'intérêt de l'associer à d'autres substances, notamment les biphosphonates, dont l'action est plus puissante et plus persistante mais moins rapide [3, 26]. Les effets indésirables de la calcitonine sont minimes, mais sa durée d'action courte tend à restreindre de plus en plus son utilisation [16].

### La plicamycine

La plicamycine est un antibiotique qui possède une propriété hypocalcémiante. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse d'ARN dans l'ostéoclaste, interférant ainsi avec la différenciation des précurseurs d'ostéoclastes en ostéoclastes matures. Préconisée à des doses de 25 mg/kg par voie intraveineuse en 4 à 6 h, elle permet une diminution de la calcémie à partir de la douzième heure et son effet persiste pendant plusieurs jours [5]. Néanmoins, la toxicité rénale, hépatique et osseuse de cette molécule font qu'elle est rarement utilisée [23].

### Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont en général inactifs contre l'hypercalcémie ayant comme étiologie l'HPTP ou une néoplasie [23]. C'est leur activité inhibitrice de la croissance du tissu lymphoïde néoplasique dans les lymphomes ou dans les myélomes multiples qui justi-

fie leur utilisation [22]. De plus, leur capacité à agir contre l'effet hypercalcémiant de la vitamine D (inhibition de la conversion, déclenchée par la 1- $\alpha$ -hydroxylase, de la 25-OH-vitamine D en forme active la 1,25-hydroxyvitamine D) en fait un traitement adapté dans les intoxications à la vitamine D et dans les granulomatoses [14]. De même, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés en cas d'hypercalcémie associée à une néoplasie impliquant une sécrétion de cytokines [14].

La dose recommandée est de 1-2 mg/kg de prednisone ou 200-300 mg/j d'hydrocortisone pendant trois à cinq jours [3]. Leur effet s'observe au bout de 24 à 72 h après le début du traitement [27]. Les effets indésirables restent rares et ceci est expliqué par l'utilisation de fortes doses de corticoïdes pour une courte durée.

### Épuration extrarénale

La dialyse est très efficace si on utilise des bains sans ou pauvre en calcium. L'hémodialyse représente la technique de choix pour le contrôle des hypercalcémies menaçantes [28]. Elle est plus efficace que la dialyse péritonéale [29]. Dans l'observation de Cardella *et al.* [30], l'hémodialyse a permis l'épuration de 682 mg/h de calcium contre 82 mg/h avec la diurèse forcée (diurétiques + solution saline). Dans une revue de la littérature, l'indication de la dialyse dans le traitement de l'hypercalcémie sévère a été rapportée dans quatorze publications (à propos d'un cas ou des séries de cas) avec un total de soixante-quatorze patients [31]. Chez ces patients, une baisse rapide de la calcémie a été obtenue. Dans une autre étude qui a inclus trente-trois patients avec une hypercalcémie sévère traitée par hémodialyse avec un bain sans calcium, Camus *et al.* [32] ont rapporté une baisse de  $1,71 \pm 0,54$  mmol/L de la calcémie après 3 à 4 h d'épuration. Cependant, un phénomène de rebond, d'une amplitude de  $1 \pm 0,45$  mmol/L, a été observé en moyenne  $13,7 \pm 5,8$  h après l'hémodialyse, qui a nécessité plus d'une séance chez quatorze patients. Dix-sept patients ont présenté une mauvaise tolérance hémodynamique. En l'absence de recommandations, la majorité des auteurs s'accordent sur l'indication de la dialyse chez les patients ayant une insuffisance rénale ou des comorbidités contre-indiquant l'apport de grandes quantités de solution saline ou en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques [31].

### Les autres thérapeutiques

#### Le nitrate de gallium

Le nitrate de gallium, médicament utilisé en cancérologie, présente la particularité de se fixer sur certaines protéines plasmatiques, en particulier la transferrine, puis de s'accumuler dans l'os dont il inhibe la résorption de façon efficace. Dans une étude randomisée en double aveugle, Cvitkovic *et al.* [33] ont comparé l'efficacité et la sécurité du nitrate de gallium avec celle du

pamidronate chez soixante-quatre patients hospitalisés pour hypercalcémie maligne ( $\geq 120$  mg/L). La normalisation de la calcémie a été obtenue chez 69 % des patients traités par nitrate de gallium à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup>/j pendant cinq jours contre 56 % chez ceux traités par pamidronate à la dose de 60 mg en perfusion intraveineuse. Pour les patients ayant une calcémie  $\geq 135$  mg/L, la réponse était meilleure avec le nitrate de gallium qu'avec le pamidronate à la dose de 90 mg. Les deux molécules étaient bien tolérées.

En plus de son action sur la résorption osseuse, le nitrate de gallium aurait un effet inhibiteur sur la sécrétion de parathormone (PTH), d'où son efficacité dans les hypercalcémies liées aux carcinomes parathyroïdiens [5]. Cependant, son utilisation est limitée par sa néphrotoxicité, rapportée par plusieurs auteurs [34].

#### Le dénosumab

Le dénosumab pourrait constituer un nouveau traitement de l'hypercalcémie maligne [35, 36]. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre le RANKL (pour *receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B ligand*). Il inhibe de manière ciblée la maturation, l'activation et la fonction des ostéoclastes.

Des études ont comparé l'efficacité du dénosumab à celle du zolédronate ; le taux de la calcémie de contrôle était nettement plus élevé sous zolédronate [37].

Dans une étude rétrospective, trente-trois patients atteints d'hypercalcémie maligne réfractaire aux biphosphonates ont été traités par dénosumab [36]. Ces patients ont reçu 120 mg de dénosumab (Xgeva®) par voie sous-cutanée une fois par semaine durant quatre semaines, puis des injections mensuelles. Cette étude a montré une diminution du calcium sérique en moyenne neuf jours après le début du traitement avec une durée moyenne de réponse de 104 jours.

Le traitement par dénosumab est associé à un risque d'ostéonécrose de la mâchoire similaire à celui des biphosphonates. Dans la mesure où le dénosumab n'est pas métabolisé par les reins, il peut être prescrit sans ajustement des doses chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### Traitements d'avenir

Plusieurs traitements de l'hypercalcémie sévère sont en cours d'évaluation. L'ostéoprotégérine est une molécule produite par les ostéoblastes et qui a une action inhibitrice sur la résorption osseuse [37]. Cette action serait plus rapide et plus puissante que celle des biphosphonates.

De nouvelles études ont également rapporté un effet bénéfique de l'infliximab sur l'hypercalcémie sévère chez des patients traités pour une maladie de Crohn et pour une sarcoïdose [38, 39].

De même, le développement d'un anticorps spécifiquement dirigé contre le PTHrp (pour *PTH related protein*) demeure une approche thérapeutique très intéressante,

80 % de toutes les hypercalcémies malignes étant expliquées par une production de PTHrp. Dans un modèle murin d'hypercalcémie maligne, une correction rapide et durable de l'hypercalcémie a pu être obtenue au moyen d'un anticorps anti-PTHrp [5].

## Le traitement d'urgence

Comme toute mesure de réanimation, la prise en charge de l'hypercalcémie sévère doit débiter par le conditionnement du patient, avec mise en place de voies d'abord de bonne qualité et mesures de monitoring intensif (scope électrocardiographique, pression artérielle, état neurologique, diurèse horaire, température, saturation en oxygène, etc.) [7].

Il est également impératif de réaliser une surveillance de la calcémie toutes les 6 h pendant les premières 48 h, puis une fois par jour jusqu'à normalisation de la calcémie.

Bien que la réhydratation représente le traitement de première ligne en cas d'hypercalcémie sévère, son association à d'autres modalités thérapeutiques reste impérative, notamment les biphosphonates et la calcitonine [3].

Selon les dernières recommandations de la Society for Endocrinology [11] le traitement médical de l'hypercalcémie sévère repose sur les modalités suivantes.

#### La réhydratation : sérum physiologique 0,9 %, 4 à 6 L/24 h

Tout en surveillant les signes de surcharge sodée surtout si personne âgée ou insuffisance rénale.

Les diurétiques de l'anse sont utilisés uniquement en cas de surcharge.

L'hémodialyse se discute en cas d'insuffisance rénale

#### Biphosphonates par voie intraveineuse

– Acide zolédronique à la dose de 4 mg en perfusion unique de 15 min,

– ou pamidronate 30 à 90 mg selon la sévérité de l'hypercalcémie,

– ou ibandronate 2 à 4 mg.

Tout en surveillant la calcémie.

Ils peuvent entraîner une hypocalcémie s'il existe un déficit en vitamine D associé ou en cas d'hypercalcémie non parathyroïdienne.

#### Traitements de seconde ligne

– Glucocorticoïdes : en cas de lymphome, de granulomatose ou d'intoxication par la vitamine D : prednisone 40 mg/j.

– Calcimimétiques, dénosumab, calcitonine : utilisés en cas d'échec des autres moyens thérapeutiques.

– La parathyroïdectomie : en cas de crise aiguë parathyroïdienne.

### Conclusion

L'hypercalcémie sévère représente une urgence métabolique pouvant engager le pronostic vital du patient. Sa prise en charge rapide doit comporter deux volets : le traitement d'urgence et le traitement de l'étiologie. Les mesures de réanimation doivent être engagées rapidement en même temps que le bilan étiologique.

Le traitement d'urgence d'une hypercalcémie sévère se base essentiellement sur la réhydratation et les biphosphonates, qui restent le traitement de référence au vu de la facilité de leur administration, de leur puissance et de la durée de leur effet.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand* 1976;200:131-7.
2. Frolich A, McNair P, Transbol I. Awareness of hypercalcaemia in a hospital population? *Scand J Clin Lab Invest* 1991;51:37-41.
3. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326:1196-203.
4. Turner JJO. Hypercalcaemia – presentation and management. *Clin Med (Lond)* 2017;17:270-3.
5. Guidon C. Hypercalcémies sévères. *EMC Anesthésie Réanimation* 2005;2:114-31.
6. Guitton C, Renard B, Gabillet L, Villers D. Dyscalcémie aux urgences. *Réanimation* 2002;11:493-501.
7. Basso SM, Lumachi F, Nascimben F, Luisetto G, Camozzi V. Treatment of acute hypercalcemia. *Med Chem* 2012;8:564-8.
8. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* 2015;128:239-45.
9. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
10. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis* 2014;63:141-7.
11. Walsh J, Gittoes N, Selby P, the Society for endocrinology clinical committee. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect* 2016;5:G9-11.
12. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med* 2008;149:259-63.
13. Robey RB, Lash JP, Arruda JA. Does furosemide have a role in the management of hypercalcemia? *Ann Intern Med* 2009;150:146-7.
14. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Therap Adv Endocrinol Metab* 2010;1:225-34.
15. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999;25:97-106.
16. Pettifer A, Grant S. The management of hypercalcaemia in advanced cancer. *Int J Palliat Nurs* 2013;19:327-31.
17. Shane E, Berenson JR. *Treatment of hypercalcemia*. Walham: UpToDate, 2017.
18. Roemer-Bécuwe C, Vigano A, Romano F, et al. Safety of subcutaneous clodronate and efficacy in hypercalcemia of malignancy: a novel route of administration. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:843-8.
19. Siris E, Sherman W, Baquiran D, Schlatterer J, Osserman E, Canfield R. Effects of dichloromethylenedisphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1980;302:310-5.
20. Twycross R, Wilcock A, Stark Toller C. *Symptom management in advanced cancer*, 4<sup>th</sup> edn. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd, 2009.
21. Body JJ, Dumon JC. Treatment of tumour-induced hypercalcaemia with the bisphosphonate pamidronate: dose-response relationship and influence of tumour type. *Ann Oncol* 1994;5:359-63.
22. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.
23. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the intensive care unit: a review of pathophysiology, diagnosis, and modern therapy. *J Intensive Care Med* 2015;30:235-52.
24. Chisholm MA, Mulloy AL, Taylor AT. Acute management of cancer-related hypercalcemia. *Ann Pharmacother* 1996;30:507-13.
25. Ameerudden S, He X. Management and surgical treatment of parathyroid crisis secondary to parathyroid tumors: report of four cases. *Int Med Case Rep J* 2011;4:59-66.
26. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 1989;2:1180-2.
27. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015;350:h2723.
28. Gradwohl-Matis I, Franzen M, Seelmaier C, et al. Renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation as an effective method to treat hypercalcemic crisis. *ASAIO J* 2015;61:219-23.
29. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67:1959-66.
30. Cardella CJ, Birkin BL, Rapoport A. Role of dialysis in the treatment of severe hypercalcemia: report of two cases successfully treated with hemodialysis and review of the literature. *Clin Nephrol* 1979;12:285-90.
31. Boulding R, McCann P. Hypercalcemic crisis treated with calcium-free hemodialysis with subsequent parathyroidectomy and postsurgical hypocalcemia. *J Acute Med* 2014;4:135-7.

- 
32. Camus C, Charasse C, Jouannic-Montier I, et al. Calcium free hemodialysis: experience in the treatment of 33 patients with severe hypercalcemia. *Intensive Care Med* 1996;22:116-21.
33. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, Rossi JF, Warrell Jr. RP. Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *Cancer J* 2006;12:47-53.
34. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. *Drug Saf* 1999;21:389-406.
35. Castellano D, Sepulveda JM, García-Escobar I, Rodriguez-Antolín A, Sundlöv A, Cortes-Funes H. The role of RANK-ligand inhibition in cancer: the story of denosumab. *Oncologist* 2011;16:136-45.
36. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3144-52.
37. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48:3082-92.
38. Huffstutter JG, Huffstutter JE. Hypercalcemia from sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012;29:51-2.
39. Ioachimescu AG, Bauer TW, Licata A. Active Crohn disease and hypercalcemia treated with infliximab: case report and literature review. *Endocr Pract* 2008;14:87-92.