

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année 2014

N° 120

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Par

**Camille GUIMARD**

Né le 24/08/1985 à NANTES

---

Présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 2014

---

**L'HYPERCALCÉMIE SÉVÈRE EST-ELLE VRAIMENT À  
L'ORIGINE DE COMA ET/OU DE COMPLICATIONS  
CARDIAQUES ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL DU  
PATIENT ?**

---

**Président du jury** : Professeur Gilles POTEL  
**Directeur de thèse** : Docteur David TREWICK  
**Membres du jury** : Professeur Maryvonne HOURMANT  
Professeur Eric BATARD  
Docteur Frédéric LAVAINNE

## REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont aux membres de mon jury,

à **Monsieur le Professeur POTEL**, pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir à travers ce travail l'expression de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

à **Monsieur le Professeur BATARD**, pour l'implication dont vous avez fait preuve tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'assurance de ma plus profonde considération.

à **Madame le Professeur HOURMANT**, pour avoir accepté d'être un des membres du jury. Veuillez croire en l'expression de ma profonde gratitude.

à **Monsieur le Docteur LAVAINNE**, pour avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de ma grande estime.

J'en viens ensuite à remercier mon directeur de thèse,

**David**, merci de m'avoir fait l'honneur d'être un de tes thésards et de m'avoir fait confiance sur ce projet. Pour ta fiabilité tout au long de cette aventure, pour tes conseils avisés sur le fond et la forme de cet ouvrage. Je voulais aussi souligner l'énergie que tu mets dans l'enseignement des étudiants en médecine. J'espère que tu trouveras dans cette thèse le témoignage de mon admiration et de mon plus profond respect.

Merci au **Docteur Amelineau** pour sa gentillesse, sa générosité et pour son enseignement.

**A tous mes amis proches**, pour avoir contribué à ce que je suis, pour être à mes côtés depuis toutes ces années. Je ne les cite pas tous par crainte d'oublier l'un d'entre eux.

**A toute la famille Klinger**, pour votre gentillesse et pour le soutien que vous m'avez apporté.

**A toute ma famille**, de Nantes à Paris en passant par Dijon, Marseille, Torfou et Asserac, merci pour tous ces moments passés ensemble qui m'ont encouragé. Merci aussi à mon grand-père et mon oncle Jacques.

**A mes parents**, pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de ces années, pour avoir toujours cru en moi. Merci de m'avoir donné les moyens de mes ambitions.

**Enfin à Alexandra** sans qui rien de tout ça n'aurait été possible. Pour ton soutien sans faille. Pour ton courage, ton humour et ta joie de vivre qui font de moi chaque jour un homme meilleur et par conséquent un meilleur médecin.

## RÉSUMÉ

### **L'HYPERCALCÉMIE SÉVÈRE EST-ELLE VRAIMENT À L'ORIGINE DE COMA ET/OU DE COMPLICATIONS CARDIAQUES ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL DU PATIENT ?**

**Introduction** : L'hypercalcémie constituerait une urgence thérapeutique car serait potentiellement à l'origine d'arrêt cardiaque et de coma. Cependant aucune étude originale ne vient corroborer ces données. L'objectif de cette étude est de déterminer si l'hypercalcémie sévère est vraiment à l'origine de coma et/ou de complications cardiaques graves engageant le pronostic vital du patient.

**Matériel et méthodes** : Etude rétrospective monocentrique observationnelle menée aux urgences du CHU de Nantes sur une période de 5 ans (2008-2012). Sont inclus dans l'étude les patients âgés d'au moins 15 ans et 3 mois et présentant une calcémie supérieure à 4 mmol/l. Nous avons choisi ce taux de calcémie pour isoler les patients les plus à risque de développer des complications cardiaques et neurologiques. L'objectif principal est le nombre d'événements cardiaques (FV, TV, BAV haut grade) et/ou neurologiques (Score de Glasgow  $\leq 8$ ) graves survenant aux urgences. Les objectifs secondaires sont la description des caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques (ECG et biologie), les traitements administrés aux urgences et l'étiologie de l'hypercalcémie.

**Résultats** : Au total, 126 204 calcémies dosées sur 5 ans. Il y a 1977 hypercalcémies dont 31  $>$  à 4 mmol/l. La calcémie moyenne est de 4,5  $\pm$  0,4. Aucun trouble du rythme grave (0% ; [0-13]) n'est retrouvé. Nous avons observé un seul coma (3% ; [0-17]). On dénombre 80% [63-91] d'insuffisance rénale aiguë et 61% [44-76] d'HTA. Vingt-cinq patients (80% ; [63-91]) ont été traités en associant une réhydratation intraveineuse et un biphosphonate. Aucun décès n'est survenu aux urgences. L'étiologie cancéreuse est majoritaire (67.5% ; [50-81]). Le délai moyen de normalisation de la calcémie était de 5,4 jours  $\pm$  1,8.

**Conclusion** : Dans notre population d'hypercalcémie sévère ( $>$  4 mmol/l), aucun patient n'a présenté de complications cardiaques graves engageant son pronostic vital. Un seul cas de coma a été retrouvé chez une patiente en défaillance multiviscérale, et présentant une hypernatrémie sévère, deux facteurs pouvant à eux seuls expliquer les troubles de conscience. Chez un patient hypercalcémique, nous pensons que la survenue d'un trouble du rythme grave ou d'un coma ne peut être imputée à l'hypercalcémie qu'après avoir éliminé les autres étiologies habituellement associées (dysnatrémie, dyskaliémie, médicaments, etc.).

## ABSTRACT

### THE SEVERE HYPERCALCEMIA IS REALLY BEHIND IN COMA AND / OR COMMITTED THE VITAL HEART COMPLICATIONS PROGNOSIS PATIENT?

**Introduction :** Hypercalcaemia is often considered as an emergency because of a potential risk of cardiac arrest or coma. However we lack evidence based medicine to back this up. Our objective was to determine whether severe hypercalcaemia can cause sudden death or a coma.

**Materials and methods :** Monocentric, retrospective, observational study in the Emergency Department (ED) of the CHU of Nantes, over a 5 year period (2008-2012). All patients aged over 15 years and 3 months who presented calcemia levels greater than 4 mmol/L were included. We chose this cut off to isolate the patients most at risk of developing neurological and cardiac complications. Our principal objective was the number of life threatening cardiac (VF, VT, High level cardiac blocks) and/or neurological (Glasgow Coma Score  $\leq 8$ ) events. Our secondary objectives were the description of demographic and clinical characteristics, the description of ECGs and biological data, administered therapy on the ED and causes of hypercalcaemia.

**Results :** A total of 126 204 blood calcium levels were measured over 5 years. We found 1977 patients with hypercalcaemia amongst which 31 had calcium levels over 4 mmol/L. Mean calcium levels were 4,5 +/- 0,4. No case of severe rhythm disturbance was isolated (0%; [0-13]). Only one patient presented with a coma (3% ; [0-17]). Eighty percent [63-91] had acute renal failure, 61% [44-76] had high blood pressure levels despite the clear presence of hypovolemia. Eighty percent [63-91] were managed with an association of isotonic saline and Bisphosphonates. No patient died during his stay on the ED. The principal cause of hypercalcemia was cancer (67.5%; [50-81]). The mean time for normalisation of calcium levels was 5,4 days +/- 1,8.

**Conclusion :** Severe hypercalcaemia was not associated with life threatening cardiac disturbances. Only one patient presented with a coma. This patient also had severe hypernatremia and was in multivisceral failure, both of which could readily explain her neurological status. We feel that the occurrence of severe cardiac rhythm disturbances or a coma in a patient with hypercalcaemia should prompt one to seek out the usual disorders that are associated with these conditions before incriminating hypercalcaemia.

## TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION .....	9
1. Contexte .....	9
2. Définition de l’hypercalcémie.....	11
3. Signes cliniques d’hypercalcémie .....	11
4. Etiologies .....	13
5. Traitement.....	14
5.1.1. Traitement étiologique.....	14
5.1.2. Augmentation de l’élimination urinaire .....	15
5.1.3. Inhibition de la résorption osseuse .....	15
5.1.4. Diminution de l’absorption intestinale de calcium .....	15
OBJECTIFS .....	17
1. Objectif principal .....	17
2. Critères de jugements principaux.....	17
3. Objectifs secondaires .....	17
MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	19
1. Méthodes .....	19
1.1. Type d’étude.....	19
1.2. Critères d’inclusion et d’exclusion.....	19
1.3. Recueil des données.....	19
RESULTATS.....	23
1. Généralités .....	23
2. Critères de jugement principaux.....	23
3. Objectifs secondaires .....	27
3.1. Caractéristiques de la population étudiée .....	27
3.1.1. Caractéristiques générales .....	27

3.1.2. Caractéristiques démographiques .....	28
3.1.3. Antécédents .....	29
3.1.4. Médicaments.....	30
3.1.5. Constantes cliniques aux urgences .....	30
3.1.6. Symptomatologie clinique.....	31
3.1.7. Résultats biologiques.....	32
3.1.8. ECG initial .....	34
3.1.9. ECG après normalisation de la calcémie .....	34
3.1.10. ECG antérieurs ou postérieurs à l'hospitalisation .....	36
3.1.11. Traitement administré aux urgences .....	38
3.1.12. Délai de normalisation de la calcémie.....	39
3.1.13. Orientation .....	39
3.1.14. Diagnostics étiologiques.....	39
3.1.15. Devenir des patients.....	40
3.2. Existe-t-il une relation linéaire entre calcémie corrigée et QTc ? Existe-t-il une relation linéaire entre kaliémie et QTc ? .....	41
3.3. Existe-t-il une corrélation entre calcémie et anomalie du GCS ? Existe-t-il une corrélation entre natrémie et anomalie du GCS ?.....	45
DISCUSSION .....	46
CONCLUSION .....	56
RÉSUMÉ .....	57
BIBLIOGRAPHIE.....	58
ANNEXES.....	61
Annexe 1.....	61
Annexe 2.....	62

## **ABREVIATIONS**

**ACFA – arythmie complète par fibrillation auriculaire**

**BAV – bloc auriculo ventriculaire**

**BB – bloc de branche droit ou gauche**

**BPM – Battement par minute**

**Ca – Calcémie**

**Cac – Calcémie corrigée**

**CHU – centre hospitalier universitaire**

**ECG – Electrocardiogramme**

**ESV – Extrasystole ventriculaire**

**GCS – Glasgow Coma Scale (score de Glasgow)**

**HBAG – Hémibloc antérieur gauche**

**HTA – Hypertension artérielle**

**IC – Intervalle de confiance**

**IDE – Infirmière diplômée d'Etat**

**K – Kaliémie**

**LATA – Limitation et arrêt des thérapeutiques actives**

**MED – Médecin**

**Na – Natrémie**

**OMU – Observation médicale des urgences**

**PTH – Parathormone**

**PTH rp – Parathyroid hormone related protein**

**QTc – intervalle Qt corrigé**

**SAU – Service d'accueil des urgences**

**TAd – Tension artérielle diastolique**

**TAs – Tension artérielle systolique**

**TSH – Thyroid stimulating hormone (hormone thyroïdienne)**

## INTRODUCTION

### 1. Contexte

Le calcium est un cation bivalent essentiel pour de nombreuses fonctions physiologiques, notamment dans l'activation neuromusculaire, la sécrétion endocrine et exocrine, la coagulation, l'immunité et dans le métabolisme osseux. L'incidence annuelle des hypercalcémies est d'environ 500 nouveaux cas par millions d'individus avec une prévalence qui varie entre 1/100 et 1/1000 (1). Les deux étiologies principales représentant presque 90% des diagnostics sont l'hyperparathyroïdie et les causes néoplasiques.

L'hypercalcémie sévère serait une urgence vitale car elle présenterait un risque de coma ou d'arrêt cardiaque par tachycardie et/ou fibrillation ventriculaire (2). Le système nerveux étant dépendant du calcium dans ses échanges plasmatiques, une élévation de ce dernier provoquerait des manifestations neurologiques graves pouvant aller jusqu'au coma. En plus des complications cardiologiques et neurologiques, le déséquilibre calcique dans l'organisme provoque des perturbations digestives, rénales et hémodynamiques. Ces complications sont citées par de nombreuses revues de la littérature médicale (3)(4)(5) et sont apprises par de nombreux étudiants en médecine en France (1) et dans le Monde (6).

Cependant, très peu d'études ont réellement examiné les conséquences cliniques de l'hypercalcémie et notamment de l'hypercalcémie sévère. Il n'existe aucune étude décrivant les signes cliniques d'une cohorte de patients hypercalcémiques.

Concernant les troubles neurologiques, seules des études de cas et des publications très anciennes relatent ces complications où les facteurs confondants (dysnatrémie, tumeur cérébrale, médicaments) n'étaient pas rapportés (7)(8)(9). Il s'agissait le plus souvent de patients dialysés chroniques pour lesquels les troubles hydro-électrolytiques sont fréquents. Or chez ces patients, d'autres éléments peuvent être à l'origine de perturbations neurologiques, en particulier la natrémie (hypo ou hyper) (6), mais aussi l'acidose ou l'alcalose métabolique. En 1989, le professeur Kleeman évoquait, en se basant sur des travaux de 1931, le caractère protecteur de la barrière hémato-encéphalique contre les variations de la calcémie (10). Le taux de calcium dans le liquide cérébro-spinal ne changerait pas significativement lors d'une hypercalcémie. Il parlait alors du rôle des autres métabolites dans la régulation de la calcémie encéphalique en particulier celui du sodium (7). De même, d'autres facteurs peuvent avoir une influence sur la conscience, notamment la préexistence de troubles neurologiques ainsi que l'administration concomitante de sédatifs. Dans la plupart

des articles, est rapportée la corrélation entre cinétique d'élévation de la calcémie et intensité des troubles neurologiques, mais aucune explication ni étude ne vient étayer cette hypothèse (12). L'hypercalcémie étant un phénomène le plus souvent aigu, il semble difficile de contrôler la cinétique d'élévation en dehors des cas d'hypercalcémie chronique. Au final, il n'existe pas d'étude originale sur les troubles neurologiques et pourtant, on continue d'enseigner le coma comme une complication de l'hypercalcémie.

S'agissant des troubles cardiovasculaires, les résultats d'études originales sont contradictoires et les modifications électrocardiographiques sont diverses (13)(14)(15). L'anomalie la plus étudiée est la modification de la durée de l'espace QT en fonction de la calcémie. Avant l'existence du dosage de la calcémie en routine, des études expérimentales rétrospectives sur l'homme ont été réalisées sur des patients en hypercalcémie. Elles avaient pour but de déterminer si le raccourcissement de l'intervalle QT pouvait être un indicateur clinique d'hypercalcémie (15)(16). Certaines études démontraient un raccourcissement du QT (17)(18), d'autres au contraire ne le retrouvaient pas (19). Tel que le décrivait Wortsman en 1981, l'intervalle QT peut être subdivisé en 3 : QTo (*origin*), QTa (*apex*), QTe (*end*) (cf. annexe 2) (16). Les modifications de ces intervalles par rapport à la calcémie ont été étudiées à travers plusieurs articles (15)(16)(17). Quelques études de cas évoquaient la présence d'un sus-décalage du segment ST imitant un syndrome coronarien aigu (20)(21). D'autres ont même retrouvé un syndrome de Brugada à l'origine d'une FV au cours d'une hypercalcémie (22). Ces études ne tenaient pas compte des autres paramètres biologiques pouvant être à l'origine de troubles du rythme, en particulier l'hypokaliémie à l'origine de troubles électriques similaires de l'hypercalcémie (onde T plate, bloc auriculo-ventriculaire, troubles du rythme ventriculaire, arrêt cardiaque) (6)(23)(24). Elles n'intégraient pas non plus les traitements susceptibles de modifier l'électrocardiogramme (exemple : bétabloquants, digitaliques). D'autres études, prospectives cette fois, se sont intéressées à l'effet du calcium sur la tension artérielle chez l'homme en injectant du gluconate de calcium à des sujets sains. Leur conclusion était que la tension artérielle est augmentée sous l'influence de la calcémie. Enfin, chez l'animal, des études expérimentales prospectives ont été menées dans les années 80. Selon un article datant de 1976, l'hypercalcémie semblait augmenter l'activité ventriculaire avec apparition, chez la vache, après injection de calcium, d'extrasystoles ventriculaires et d'un arrêt sinusal (25). En définitive, la littérature médicale sur l'hypercalcémie n'offre pas de consensus clair sur les anomalies électriques pouvant être observées au cours d'une hypercalcémie. Celles-ci sont multiples et ne semblent pas spécifiques.

Les urgences du CHU de Nantes drainent un bassin de population d'environ 600 000 habitants. Nous avons été amenés à prendre en charge des patients avec une hypercalcémie aiguë et notre impression de clinicien, personnelle et très subjective, était que ces patients n'avaient rarement, voire jamais, de troubles neurologiques ou cardiaques graves. Ceci est différent des messages véhiculés par la littérature internationale ou par les manuels de médecine destinés aux étudiants. Nous avons donc entrepris une étude rétrospective incluant seulement les hypercalcémies les plus sévères, supérieures à 4 mmol/l, afin de rechercher la présence ou non de troubles cardiaques ou neurologiques graves. De plus nous proposons, au travers de cette thèse, d'étudier les caractéristiques d'une population de patients présentant une hypercalcémie sévère.

## **2. Définition de l'hypercalcémie**

L'hypercalcémie est définie par une concentration en calcium supérieure à 2,60 mmol/l (ou 10,5 mg/dl) (6). Il n'existe pas de définition formelle mais certains articles parlent d'hypercalcémie légère entre 2,6 et 2,9 mmol/l, modérée entre 3 et 3,4 mmol/l et sévère lorsqu'elle est supérieure à 3,5 mmol/l (26). D'autres parlent d'hypercalcémie grave lorsque la calcémie corrigée est supérieure à 3,5 mmol/l ou lorsqu'elle est symptomatique quelle que soit sa valeur. Tous s'accordent à dire qu'au-delà de 3,5 mmol/l il existe un risque vital pour le patient, en particulier un risque neurologique et cardiovasculaire avec apparition de troubles du rythme majeurs et de troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma. Ziegler, en 2001, dans le journal de la société américaine de néphrologie, avançait le postulat qu'au-delà de 4 mmol/l, l'hypercalcémie est à risque pour deux organes : le rein avec un risque d'anurie et le cerveau avec des manifestations neurologiques pouvant aller jusqu'au coma (4). De manière plus générale, les manifestations cliniques de l'hypercalcémie aiguë sont à la fois digestives, rénales, neurologiques et cardiovasculaires.

## **3. Signes cliniques d'hypercalcémie (cf tableau 3.1)**

Les caractéristiques cliniques de l'hypercalcémie ne sont pas spécifiques et apparaissent souvent tardivement. Ces signes augmentent avec la sévérité de l'hypercalcémie mais aussi avec la vitesse d'ascension de celle-ci (12)(26). La sensibilité clinique de chaque patient varie considérablement. Ces symptômes sont d'autant plus fréquents que l'augmentation de la calcémie est rapide et ils peuvent persister pendant plusieurs jours malgré le retour à des concentrations sériques normales de calcium.

On a l'habitude de répertorier les signes cliniques d'hypercalcémie en 4 catégories distinctes répertoriées dans le tableau 3.1.

Il existe des manifestations digestives allant de la simple anorexie à la douleur abdominale plus ou moins intense associée à des vomissements. Exceptionnellement, on rapporte des cas de pancréatite aiguë mais essentiellement dans un contexte d'hyperparathyroïdie primaire très évoluée. Des signes neurologiques peuvent être rencontrés, se présentant le plus souvent sous la forme d'un ralentissement psychomoteur et pouvant aller jusqu'au coma. Sur le plan cardiovasculaire, les complications vont de la simple élévation tensionnelle aux troubles du rythme graves engageant le pronostic vital du patient. Enfin on rapporte des complications rénales et métaboliques caractérisées par une diminution du débit de filtration glomérulaire associée à une déshydratation globale.

Tableau 3.1 : Signes cliniques d'hypercalcémie

Signes Neurologiques	Troubles du comportement (labilité émotionnelle, agitation) ; Troubles de la conscience (léthargie, somnolence, confusion, coma) ; Signes de localisation (paralysie des nerfs crâniens, hypotonie, abolition des reflexes ostéotendineux)
Signes Cardiologiques	Troubles hémodynamiques (tachycardie, élévation tensionnelle) ; Manifestations électriques : allongement de l'espace PR, trouble de conduction (BAV, BB), aplatissement de l'onde T, raccourcissement du QT, troubles du rythme ventriculaire (ESV, TV, FV)
Signes digestifs	Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation, ulcère gastroduodéal, pancréatite aiguë
Dysfonction tubulaires rénales	Insuffisance rénale aiguë, déshydratation globale, Polyurie polydipsie, hypercalciurie, lithiases rénales

#### 4. **Etiologies (cf tableau 4.1)**

Les étiologies d'hypercalcémies sont pour 90 % d'entre elles partagées entre l'hyperparathyroïdie primaire et les causes néoplasiques. Selon les auteurs, la répartition entre ces deux étiologies varie d'une équivalence stricte à un déséquilibre en faveur de l'hyperparathyroïdie (55%) (1)(3). Les causes restantes sont multiples mais rares.

Il existe des hypercalcémies que l'on dit PTH-dépendante pour lesquelles la parathormone est sécrétée soit par un adénome parathyroïdien dans le cas de l'hyperparathyroïdie primaire soit dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique d'une tumeur solide qui sécrète alors une PTH-rp.

A l'inverse, l'hypercalcémie est PTH-indépendante lorsqu'elle est liée soit à une métastase ostéolytique, soit à l'augmentation de l'absorption intestinale de calcium due à une hypervitaminose D que l'on retrouve dans les granulomatoses ou en cas d'apport exogène de vitamine D.

Certaines de ces étiologies sont fréquentes. C'est le cas de l'hyperparathyroïdie primaire, de la néoplasie ou encore de l'excès d'apport exogène de vitamine D. D'autres sont en revanche beaucoup plus rares et tendent même à disparaître. C'est le cas du syndrome des buveurs de lait alcalin lié à une prise chronique de lait ou de carbonate de calcium pour traiter les épigastralgies (27).

Quatre types d'hypercalcémies sont liés au cancer. L'hypercalcémie humorale maligne ou syndrome paranéoplasique par sécrétion de PTH-rp est de loin la plus fréquente (80% des causes néoplasiques). Il s'agit le plus souvent de tumeurs épidermoïdes (œsophage, col de l'utérus, poumon), mais aussi du cancer du sein, de l'endomètre ou encore celui du rein. Ensuite, on retrouve les métastases ostéolytiques (cancer du sein, myélome) responsables de 20% des hypercalcémies néoplasiques. Plus rarement, certains lymphomes sont à l'origine d'hypercalcémie en sécrétant de la vitamine D (28). Enfin l'hyperparathyroïdie ectopique représentant moins de 1% des étiologies cancéreuse (26).

Tableau 4.1 : Etiologies des hypercalcémies

Hyperparathyroïdie	- Primaire (adénome le plus souvent) - Tertiaire
Néoplasiques	- Hypercalcémie humorale maligne - Métastases ostéolytiques - Hémopathies (lymphomes, myélome) - Parathyroïde ectopique
Granulomatoses	- Sarcoïdose - Tuberculose - Autres granulomatoses
Endocrinopathies	- Insuffisance surrénalienne aiguë - Thyrotoxicose - Phéochromocytome
Médicamenteuses	- Diurétiques thiazidiques, vitamine D, vitamine A, lithium, aluminium, silicium, nutrition parentérale (Ca, Alu), syndrome des buveurs de lait alcalin ou syndrome de Burnett
Autres	- Immobilisation - Maladie de Paget - Artéfactuelle (hyperprotidémie)

## 5. Traitement

Il n'existe pas de consensus au niveau national pour guider la prise en charge d'une hypercalcémie aiguë en médecine d'urgence. Néanmoins, au sein de la littérature médicale et notamment des sociétés savantes de néphrologie françaises et internationales, le traitement semble suivre une trame commune respectant quatre grands axes (1)(6).

### 5.1.1. Traitement étiologique

Le traitement étiologique est le premier axe et la pierre angulaire du traitement de l'hypercalcémie. Il faut alors arrêter toutes les thérapeutiques hypercalcémiantes, opérer un éventuel adénome parathyroïdien ou encore équilibrer le traitement thyroïdien du patient. Même si le traitement étiologique est primordial, le diagnostic étiologique ne doit pas retarder le traitement de l'hypercalcémie qui doit être précoce.

### 5.1.2. Augmentation de l'élimination urinaire

#### *a. Réhydratation*

L'hypercalcémie s'accompagne d'une déshydratation par dysfonction tubulaire rénale et par l'adjonction de troubles digestifs. C'est pourquoi, une des composantes du traitement consiste dans l'injection intraveineuse d'une solution isotonique (type NaCl 0.9%) entre 3 et 6 litres par 24h (3). La restauration de l'état volémique entraîne une diminution de la calcémie par un phénomène de dilution, une augmentation de la filtration glomérulaire, ainsi qu'une augmentation de la diurèse et de la calciurèse. Les apports seront à adapter en fonction de la sévérité de la calcémie, du niveau de déshydratation mais aussi de la tolérance cardiovasculaire du patient à une telle expansion volémique (2).

#### *b. Diurétiques*

Les diurétiques de l'anse, en augmentant la calciurie, peuvent être utilisés avec prudence et doivent être précédés d'une réhydratation comme mentionné ci-avant. Leur utilisation n'est pas préconisée en routine, ils sont réservés en cas de surcharge hydrosodée. Dans le cas contraire ils risqueraient d'aggraver une insuffisance rénale fonctionnelle. Bien entendu, les diurétiques thiazidiques augmentant la réabsorption tubulaire rénale de calcium sont contre-indiqués.

### 5.1.3. Inhibition de la résorption osseuse

#### *a. Biphosphonates*

De par leur action antiostéoclastique, les biphosphonates constituent le traitement de l'hypercalcémie aiguë. En raison de leur faible absorption au niveau digestif, ils sont utilisés par voie intraveineuse. Une seule perfusion par jour suffit avec un effet en 48h qui dure entre deux et quatre semaines. On pourra citer le pamidronate (AREDIA®) qui est un des plus efficaces (3).

#### *b. Calcitonine*

Autre inhibiteur de la résorption osseuse, la calcitonine augmente aussi l'excrétion urinaire de sodium et diminue la réabsorption tubulaire de calcium. Moins bien tolérée que les biphosphonates, son effet est transitoire et s'épuise au fur et à mesure des injections par le phénomène de tachyphylaxie. La calcitonine est réservée aux formes graves d'hypercalcémie en attente de l'efficacité des traitements précédemment cités.

### 5.1.4. Diminution de l'absorption intestinale de calcium

#### *a. Glucocorticoïdes*

Les glucocorticoïdes ont la capacité d'agir contre l'effet hypercalcémiant de la vitamine D en inhibant son action intestinale. Ils constituent de fait un traitement adapté dans

l'hypervitaminose D (granulomatoses, surcharge exogène en vitamine D). Leur effet maximal est tardif (28)(29).

## OBJECTIFS

### 1. Objectif principal

- 1.1. Existe-t-il au cours d'une hypercalcémie sévère (>4mmol/l) des complications cardiaques engageant le pronostic vital ?

L'hypercalcémie sévère provoque-t-elle une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire, un bloc sino atrial de haut grade (II ou III) ou une asystolie ?

- 1.2. Existe-t-il au cours d'une hypercalcémie sévère (>4 mmol/) des comas ?

L'hypercalcémie sévère modifie-t-elle la conscience du patient de manière significative définie par un état de coma avec un score de Glasgow inférieur ou égal à 8 (30)(31) ?

### 2. Critères de jugements principaux

- 2.1. Pourcentage de patients présentant un trouble cardiaque grave comme défini ci-avant engageant le pronostic vital du patient : TV/FV (IC à 95%)

Notre premier critère de jugement est de rapporter le nombre de cas de troubles cardiaques graves sur le total des patients atteints d'hypercalcémie sévère.

- 2.2. Pourcentage de patients présentant un score de Glasgow (GCS) inférieur ou égal à 8 (IC à 95%)

Notre second critère de jugement est de rapporter le nombre de patients présentant un score de Glasgow inférieur ou égal à 8 sur le total de la population étudiée.

### 3. Objectifs secondaires

- 3.1. Etudier les caractéristiques de la population

Nous décrirons les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de notre population. Nous exposerons aussi les différentes anomalies électriques observées sur les ECG. Nous présenterons les étiologies retrouvées au sein de la population ainsi que les traitements symptomatiques administrés par les urgentistes.

3.2. Existe-t-il une relation linéaire entre Calcémie et QTc, QToc, QTac, QTec ? Existe-t-il une relation linéaire entre kaliémie et QTc ?

Certains articles de la littérature avancent le fait qu'il existerait un lien entre élévation de la calcémie et raccourcissement du QT corrigé. Nous proposons de démontrer l'existence ou non de ce lien de corrélation au sein de cette population. Considérant que la kaliémie est susceptible d'interagir sur l'intervalle QTc, nous analyserons le lien qui peut exister entre la kaliémie et le QTc.

3.3. Existe-t-il une corrélation entre calcémie et anomalie du GCS ? Existe-t-il une corrélation entre natrémie et anomalie du GCS ?

En partant du principe que l'hypercalcémie est responsable de complications neurologiques pouvant aller jusqu'au coma, il doit donc exister un lien de corrélation entre l'état de conscience mesuré par le score de Glasgow et la calcémie. A travers une analyse univariée puis multivariée, nous observerons l'évolution du GCS en fonction de la calcémie mais aussi en fonction de la natrémie qui est un facteur pouvant occasionner des troubles de conscience.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1. Méthodes

#### 1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein des urgences du CHU de Nantes. Ce dernier est l'un des centres d'urgences les plus fréquentés de France avec 74 834 passages adultes dénombrés en 2012. Tout patient admis aux urgences médicales, pour qui un ionogramme sanguin est prélevé, bénéficie d'une mesure de la calcémie.

#### 1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Sont inclus dans l'étude tous les patients admis au SAU entre 2008 et 2012 et qui présentaient une calcémie strictement supérieure à 4 mmol/l. Les patients âgés de moins de 15 ans et 3 mois sont exclus.

#### 1.3. Recueil des données

Le laboratoire de biologie du CHU de Nantes nous a fourni une liste exhaustive de tous les patients ayant une calcémie supérieure à 4 mmol/l sur une période de cinq ans (2008-2012) aux urgences médicales. Les dossiers des patients ont été consultés aux archives et complétés par les données du logiciel CLINICOM. Ce logiciel répertorie tous les dossiers médicaux du CHU de Nantes depuis 1999.

Le recueil de données a été effectué selon un modèle défini au préalable dans une feuille de calcul EXCEL. Les informations relevées sont alors rapportées pour chaque patient en valeurs numériques pour les données quantitatives et de manière binomiale pour les valeurs qualitatives, en notant 0 pour l'absence du facteur recherché et 1 pour sa présence. Lorsque l'information n'est pas retrouvée dans le dossier, la mention NR (non retrouvée) est inscrite. Lorsqu'un calcul, notamment du QTc, n'est pas réalisable on utilisera la mention NC (non calculée). Chaque moyenne est présentée avec son écart type, chaque pourcentage est présenté avec un intervalle de confiance à 95% calculé à l'aide du logiciel GRAPHPAD®.

Sur le plan général, pour chaque patient sont rapportés :

- Données épidémiologiques :
  - Nombre de calcémies dosées
  - Nombre de calcémie > 2,6 mmol/l

- Nombre de calcémie > 4mmol/l
- Nombre de calcémie < 2,20 mmol/l
- Données démographiques :
  - Sexe
  - Age
- Antécédents médicaux significatifs pour le sujet :
  - Cardiologiques : HTA, ACFA, cardiopathie ischémique
  - Néoplasiques : cancer guéri ou évolutif
  - Troubles cognitifs antérieurs
  - Exogénose chronique
  - Insuffisance rénale chronique
  - Sarcoïdose
  - Autres antécédents
- Traitements habituels du patient :
  - Traitement modifiant l'ECG (exemple : bêta bloquant, digitalique, antiarythmique, inhibiteur calcique)
  - Traitement modifiant la conscience (exemple : morphine)
  - Traitement modifiant la calcémie (exemple : supplémentation vitamino calcique, diurétique thiazidique)
  - Autres traitements

Ensuite, en reprenant les renseignements de la feuille de constantes de l'IDE et l'OMU sont notées :

- Fréquence cardiaque
  - FC en bpm, en réalisant la moyenne des mesures de l'IDE
  - Normale entre 60 et 100/min (32)
- Tension artérielle systolique et diastolique
  - TAs, TAd en mmHg, en réalisant la moyenne des mesures de l'IDE
  - Normale <140/90 mmHg (32)
- Température
  - La plus élevée prise par l'IDE
  - Normale < 38°C
- Dextro à l'arrivée en mmol/l

- Score de Glasgow noté par l'IDE
  - Le moins élevé au cours du séjour aux urgences
  - Normale = 15
- Score de Glasgow noté par le médecin
  - Le moins élevé au cours du séjour aux urgences et corrigé en fonction des données de l'examen clinique
  - Normale = 15

Sur le plan clinique,

- Les manifestations neurologiques sont rapportées lorsqu'elles sont décrites dans l'OMU,
- Présence ou non de signes de localisation,
- Si ces signes ont justifié la réalisation d'un scanner cérébral, celui-ci est noté ainsi que sa conclusion,
- Présence ou non de nausées et/ou vomissements,
- Présence ou non de douleurs abdominales spontanées et/ou provoquées par la palpation.

Sur le plan biologique, les valeurs suivantes sont reportées dans le tableau de recueil :

- Calcémie (mmol/l),
- Calcémie corrigée de la protidémie en mmol/l (33),
- Kaliémie (mmol/l),
- Natrémie (mmol/l),
- Protidémie (g/l),
- Créatinémie ( $\mu\text{mol/l}$ ) avec calcul de la clairance en ml/min (selon formule MDRD (34)),
- Bicarbonates (mmol/l),
- Phosphorémie (mmol/l),
- Bilan hormonal : PTH, PTHrp, TSH, 1-25 OH vitamine D, 25 OH vitamine D3,
- Alcoolémie (g/l),
- Glycémie (mmol/l).

Tous les ECG du patient effectués au cours de l'hospitalisation sont interprétés selon le même plan (cf. annexe 1 et 2) :

- Mesure de l'intervalle RR (en ms),
- PR (en ms, normale 120 à 200 ms),
- QRS (ms, normale 60 à 100 ms),
- Sokolow (mm, limite supérieure 35 mm),
- L'intervalle QT (ms), QTo (QT *origin*), QTa (QT *apex*), QTe (QT *end*) tels qu'ils sont définis par Wortsman en 1981 (16),
- L'onde T est décrite lorsqu'elle est anormale, de même pour le segment ST,
- Présence ou non de troubles du rythme grave (TV, FV, BAV II, BAV III, asystolie).

Chaque intervalle est mesuré sur trois complexes différents. L'intervalle PR est mesuré en DII. L'intervalle QT est mesuré en V5 et V6. Une moyenne des six valeurs permet d'obtenir le QT mesuré. Lorsque l'onde T est difficilement mesurable en V5V6 du fait d'anomalie de la repolarisation ou pour d'autres raisons, l'onde T la plus proéminente de l'ECG est choisie pour déterminer le QT (15).

Le QTc est calculé selon la formule de Bazett (35)(36) :  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ . Les normes utilisées pour l'interprétation du QTc sont, pour l'homme, 390 ms +/- 10 % fixant une limite inférieure à 351 ms et supérieure à 429 ms. Pour la femme, la normale étant de 440ms, la fourchette à +/-10% est donc entre 396 et 484 ms.

Les ECG sont relus ensuite en simple aveugle par un autre membre du jury. Chaque fois qu'il existe une discordance dans les résultats ou dans l'interprétation, les ECG sont réexaminés. Si le patient avait d'autres ECG dans son dossier médical (antérieur ou postérieur à l'hospitalisation), ceux-ci étaient également interprétés. La biologie au moment de l'enregistrement était notée dans le recueil de données.

Le traitement entrepris par l'équipe médicale pour traiter l'hypercalcémie est reporté dans le tableur ainsi que le service dans lequel le patient est hospitalisé à la suite de son passage aux urgences. La durée de normalisation de la calcémie est calculée chaque fois que cela est possible à partir de l'admission jusqu'à la première valeur de calcémie inférieure au seuil d'hypercalcémie. Les patients décédés au sein du service des urgences et au cours de l'hospitalisation sont dénombrés et la cause du décès rapportée. Pour terminer, on rapporte l'étiologie de l'hypercalcémie telle qu'elle est proposée par l'équipe médicale du service d'hospitalisation.

## RESULTATS

### 1. Généralités

Sur 126 204 calcémies dosées au SAU entre 2008 et 2012, 31 patients ont été inclus dans l'étude. Un patient a été exclu de l'étude pour critère d'âge.

### 2. Critères de jugement principaux

#### 2.1. Pourcentage de patients présentant un trouble cardiaque grave comme défini ci-avant engageant le pronostic vital du patient : TV/FV [IC à 95%]

Aucun trouble cardiaque grave engageant le pronostic vital n'a été retrouvé soit 0% de patients [0-13].

Tableau 1 : Anomalies ECG observées au sein de la population étudiée au cours d'une hypercalcémie sévère

Anomalies ECG observées	Nombre de patients/31	Pourcentage de patients	[IC 95%]
Tachycardie	7	22%	11-40
Onde T aplatie	13	42%	26-59
QT raccourci	7	22%	11-40
Trouble de conduction (BB, BAV)	15	48%	32-65
Trouble du rythme ventriculaire bénin (ESV)	2	6.5%	1-22
Trouble du rythme grave (TV, FV, BAVIII)	0	0%	0-13

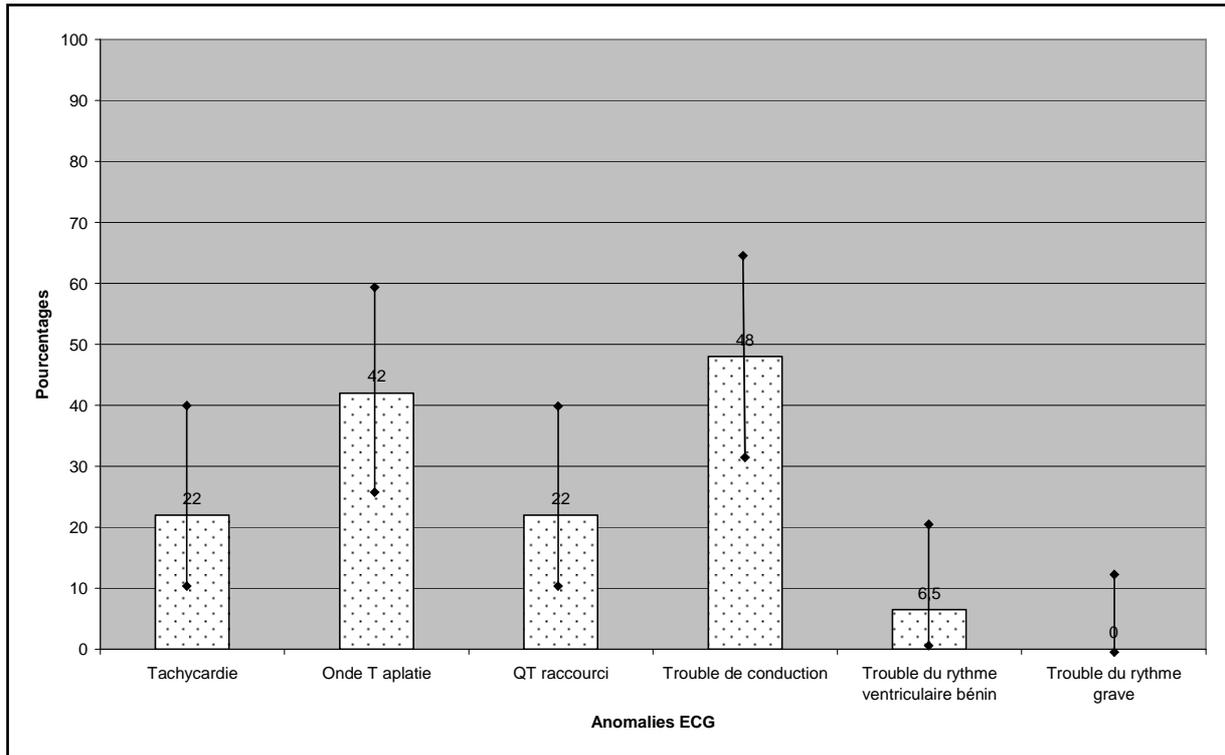


Figure 1 : Proportion des différentes anomalies ECG observées au cours d'une hypercalcémie sévère

## 2.2. Pourcentage de patients présentant un GSC inférieur ou égal à 8 [IC à 95%]

Un état de coma est présent chez un patient pour lequel le pronostic vital est engagé à court terme. Il existe, en plus de la défaillance neurologique, une défaillance respiratoire (SaO<sub>2</sub> 87% sous 8L d'O<sub>2</sub>, polypnée avec balancement thoraco-abdominal) et une défaillance rénale (créatinémie : 204 μmol/l). Pour ce patient de 85 ans, aucune thérapeutique hypocalcémiante n'a été débutée. Une décision collégiale de limitations de soins a été prise et le décès du patient est survenu en hospitalisation 24h après son admission. Il s'agit donc d'un patient sur 31 soit 3% [0-17]. Les résultats sont regroupés dans les tableaux et graphiques suivants. Plus de la moitié des patients avait selon le médecin et l'infirmière un GCS normal.

Selon le médecin, 55% des patients présentaient un GCS égal à 15 et 94% avaient un GCS  $\geq$  14.

Tableau 2 : Scores de Glasgow renseignés par le médecin

		Nombre de patients	pourcentage	[IC 95%]
Score de Glasgow MED	GCS=15	17	55%	38-71
	GCS=14	12	39%	24-56
	8<GCS<14	1	3%	0-17
	$\leq 8$	1	3%	0-17
	NR	0	0%	0-13
Total		31	100%	

Selon l'infirmière, 58 % des patients présentaient un GCS normal.

Tableau 3 : Scores de Glasgow renseignés par l'infirmière

		Nombre de patients	pourcentage	[IC 95%]
Score de Glasgow IDE	GCS=15	18	58.5%	41-74
	GCS=14	9	29%	16-47
	8<GCS<14	1	3%	0-17
	$\leq 8$	1	3%	0-17
	NR	2	6.5%	1-22
Total		31	100%	

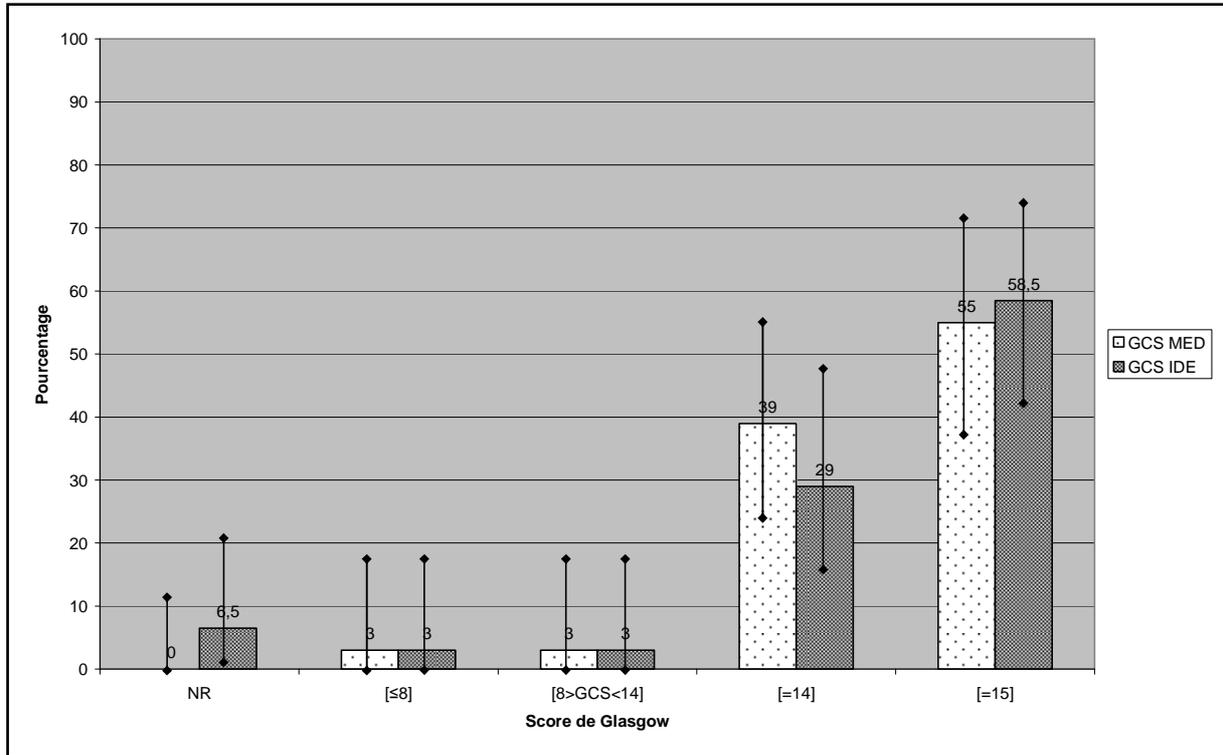


Figure 2 : Représentation graphique de la proportion de patients en fonction du score de Glasgow renseigné par l'IDE et le MED

### 3. Objectifs secondaires

#### 3.1. Caractéristiques de la population étudiée

##### 3.1.1. Caractéristiques générales

Sur 126 204 calcémies dosées aux urgences entre 2008 et 2012 inclus, 1977 étaient supérieures à 2,60 mmol/l soit 1,5%. Sur ces 1977 hypercalcémies, 32 patients présentaient une calcémie supérieure à 4 mmol/l soit 0,025 % du total des calcémies dosées et 1.6% des hypercalcémies.

Tableau 4 : Nombre de calcémies normales, d'hypocalcémies, d'hypercalcémies et d'hypercalcémies sévères dosées sur la période 2008-2012

n calcémie Années	normales	< 2.20 mmol/l	> 2.60 mmol/l	> 4 mmol/l	Total annuel
2008	17323	4734	331	9	24451
2009	17576	5093	330	5	23872
2010	19347	5673	396	5	25416
2011	20432	5966	456	6	25981
2012	21286	6797	464	7	26484
TOTAL	95964	28263	1977	32	126204
Pourcentage	76.1%	22.4%	1.5%	0.025%	100%

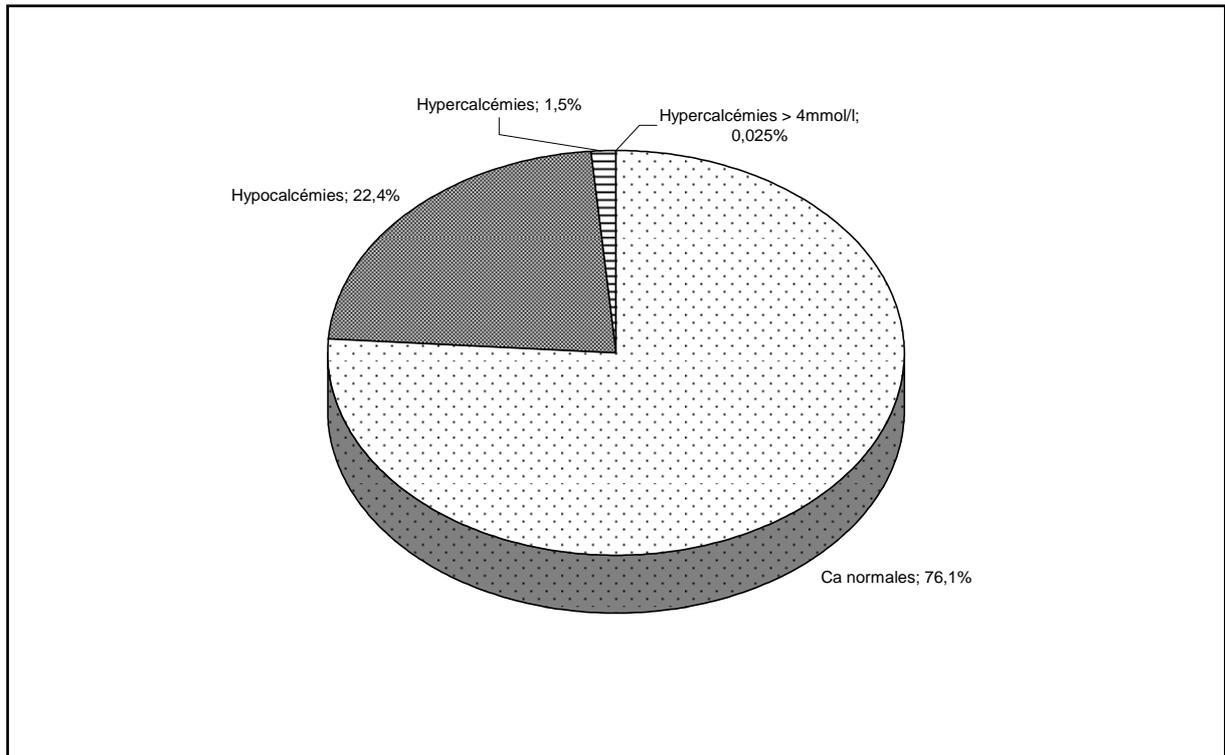


Figure 3 : Répartition des dyscalcémies sur le total des calcémies dosées

### 3.1.2. Caractéristiques démographiques

Sur 31 patients, 14 étaient de sexe masculin soit 45,2 % [29-62] et 17 étaient des femmes soit 54,8% [38-71]. La moyenne d'âge est de 62,5 ans pour un écart type de 16,5. La médiane est de 62 ans avec des valeurs extrêmes allant de 16 à 94 ans.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des patients de la population étudiée

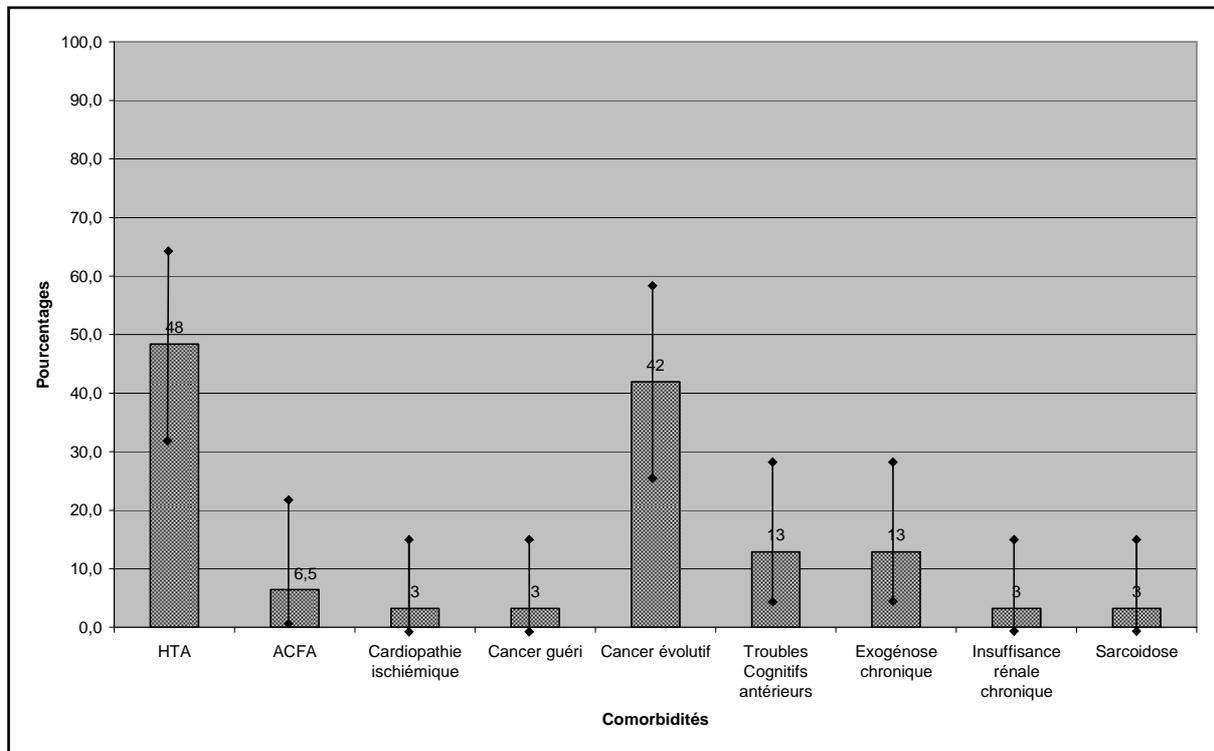
Caractéristiques patients	Données [IC95%] ; (Min ; Max)	Médiane	Ecart type
Age	62.5 (16 ; 94)	62	16.5
Sexe (F)	54.8% [38-71]		

### 3.1.3. Antécédents

Les comorbidités des patients de la population étudiée sont représentées dans le tableau 6. On retrouve 48% [32-65] d'hypertendus et 45% [29-62] de cancers.

**Tableau 6 : Comorbidités observées dans la population étudiée**

Comorbidités	Nombre de patients/31	Pourcentage	[IC 95%]
HTA	15	48%	32-65
ACFA	2	6.5%	1-22
Cardiopathie ischiémique	1	3%	0-17
Cancer guéri	1	3%	0-17
Cancer évolutif	13	42%	26-59
Troubles cognitifs antérieurs	4	13%	4.5-29
Exogénose chronique	4	13%	4.5-29
Insuffisance rénale chronique	1	3%	0.17
Sarcoïdose	1	3%	0-17



**Figure 4 : Proportion des comorbidités au sein de la population étudiée**

### 3.1.4. Médicaments

Sur les 31 patients, six avaient des médicaments pouvant modifier l'ECG, principalement des bêta bloquant et des antiarythmiques. Un patient était sous digoxine, un autre sous inhibiteur calcique à effet cardiaque direct. Neuf patients prenaient des médicaments susceptibles de modifier la calcémie. Il s'agit pour la plupart de thérapeutiques entrant dans le cadre d'une supplémentation vitamino-calcique et d'antihypertenseur de la classe des diurétiques thiazidiques. A noter, deux patients étaient sous biphosphonates. Concernant les substances susceptibles de modifier la conscience des patients, sept étaient présentes dans le traitement des patients.

Tableau 7 : Médicaments retrouvés dans la population

Type de médicaments	Nombre de patients/31	Pourcentage	[IC 95%]
Modifiant l'ECG	6	19%	9-37
Modifiant la calcémie	9	29%	16-47
Modifiant la conscience	7	23%	11-40

### 3.1.5. Constantes cliniques aux urgences

Elles sont regroupées dans le tableau suivant.

Tableau 8 : Constantes cliniques observées aux urgences

Caractéristiques patients	Moyenne (Max ; Min)	Médiane	Ecart type
TA (mmHg)	146/75 (198/111 ; 91/52)	148/75	Tas 19 ; TAd 14
FC (bpm)	91 (131 ; 64)	86.5	15.6
GCS MED	14 (15 ; 8)	15	1.6
GCS IDE	14 (15 ; 3)	15	2.4
T°	37.1 (38.2 ; 36.1)	37.1	0.6

### 3.1.6. Symptomatologie clinique

La plupart des signes neurologiques retrouvés sont une désorientation temporo-spatiale ou un ralentissement psychomoteur. Aucun signe de localisation n'est rapporté au cours de l'examen clinique du patient et aucune tomodensitométrie cérébrale n'a été réalisée.

Les différentes complications observées dans la population sont répertoriées dans le tableau 9 et présentées sous forme d'un histogramme dans la figure 5.

On observe au sein de la population 64% [47-79] d'HTA.

Tableau 9 : Manifestations cliniques d'hypercalcémie dans la population étudiée

	Signes cliniques	Nombre de patients/31	Pourcentage de patients	[IC 95%]
Complications neurologiques	Trouble du comportement	5	16%	6-33
	Confusion	10	32%	18-50
	Coma	1	3%	0-17
	Signes de localisation	0	0%	0-13
Complications digestives	Nausées/vomissements	11	35.5%	21-53
	Douleurs abdominales provoquées	11	35.5%	21-53
	Douleurs abdominales spontanées	10	32%	18-50
Complications cardiovasculaires	HTA	20	64%	47-79

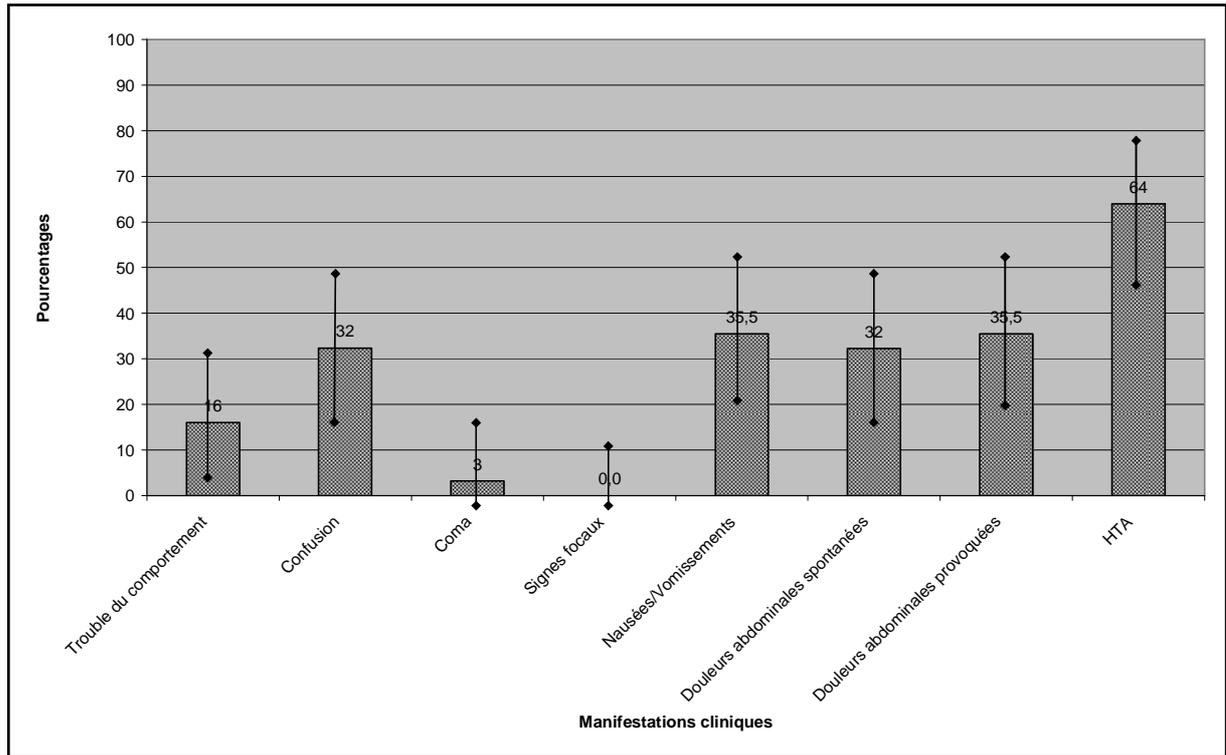


Figure 5 : Proportion des différentes manifestations cliniques observées

### 3.1.7. Résultats biologiques (cf tableau 10 et 11)

La calcémie moyenne est de 4,5 mmol/l avec une médiane à 4,3. Les valeurs extrêmes vont de 4,05 à 5,76 mmol/l. Pour 25 patients il existe une insuffisance rénale aiguë soit 80% [63-91].

Tableau 10 : Caractéristiques biologiques observées dans la population étudiée

Caractéristiques Biologiques	Données (Min,Max)	Normale	Médiane	Ecart type
Calcémie moyenne	4.5 (4.05-5.76) mmol/l	2.20-2.60	4.3	0.4
Calcémie corrigée moyenne	4.4 (3.72-5.69) mmol/l	2.20-2.60	4.3	0.5
Kaliémie moyenne	3.5 (2.4-5.8) mmol/l	3.5-5	3.5	0.7
Natrémie moyenne	137 (127-160) mmol/l	135-145	136	6.9
Clairance moyenne	43 (11-131) ml/min	>100	29	31.8
Bicarbonates moyenne (dosés sur 10 patients)	29.5 (15.2-40.6) mmol/l	22-26	31	6.7
Phosphorémie moyenne	1.4 (0.57-2.35) mmol/l	0.95-1.45	1.34	0.5

Tableau 11 : Résultats biologiques rapportés chez les 31 patients

Biologie Patients	Ca	Ca c	Na	K	Proteines	Créatininémie	Clairance (ml/min)	Bicarbonates	Phosphore	PTH	TSH	25-OH VIT D	1,25 OH VIT D	OH	Glycémie	PTH rp
1	4,41	4,67	139	3,5	63	140	33	NR	1,82	10,1	NR	10,9	10,1	NR	5,9	NR
2	4,19	4,01	127	5,8	76	245	18	15,2	2,01	12,7	NR	14	NR	NR	3,7	NR
3	4,17	4,07	132	4	76	216	20	NR	1,81	NR	NR	26,3	NR	NR	6,6	NR
4	4,26	4,60	138	2,9	60	151	44	40,6	1,34	5,8	NR	12,4	NR	NR	5,9	NR
5	4,44	4,80	129	2,8	60	422	14	26,1	2,35	1495	0,17	17,6	NR	NR	6,4	NR
6	4,10	4,18	135	3,6	69	310	14	NR	1,37	5,1	5,21	17,9	33	NR	6	NR
7	4,94	4,44	128	3,1	90	246	26	31,9	1,53	1261	NR	12,9	NR	NR	5,3	NR
8	4,94	4,65	132	3,3	82	246	20	NR	1,58	33,9	NR	9,6	8,5	NR	4,8	NR
9	4,1	3,81	140	3	84	217	21	NR	1,24	<5	NR	NR	NR	NR	5,8	NR
10	5,76	5,69	139	3,5	74	168	28	NR	1,39	1890	0,74	<4	NR	NR	6,2	<0,3
11	4,81	3,91	136	3,9	109	195	24	NR	2,29	NR	NR	NR	NR	NR	7,3	NR
12	4,31	4,13	134	3,1	79	381	11	NR	1,38	11,6	NR	16,2	NR	NR	6	NR
13	5,32	4,95	136	3,8	84	312	18	31	1,07	<5	16,96	16	24,1	NR	5,9	NR
14	4,23	3,85	132	2,9	88	82	86	30	0,57	<5	NR	17,2	34,4	NR	7	9,1
15	4,05	3,72	142	3,1	86	82	85	NR	0,91	6,8	NR	6,7	NR	NR	6,5	NR
16	4,31	4,36	141	3,1	70	177	36	NR	1,21	11,5	0,61	12,9	18	NR	6	NR
17	4,22	4,02	134	3,9	80	362	17	NR	1,32	<5	NR	NR	NR	NR	5,5	NR
18	4,68	4,59	160	4,8	75	204	21	NR	2,3	NR	NR	NR	NR	NR	10,5	NR
19	4,57	4,43	138	2,8	77	103	49	31,3	1,54	7,9	1,22	19	NR	NR	8,6	NR
20	4,1	3,77	138	3,4	86	59	131	NR	0,73	9,8	NR	12	NR	NR	4,3	NR
21	4,94	4,82	132	3,7	76	173	38	23,7	1,1	19,4	2,33	NR	NR	0,0	6,4	24,5
22	4,24	4,11	142	3,8	77	95	97	NR	0,58	867,9	1,03	6,9	45,9	NR	5,8	NR
23	4,26	4,26	139	2,4	72	102	48	31	0,68	16,3	0,56	<4	NR	NR	6,2	23,2
24	4,4	4,02	156	2,6	87	144	42	33,8	0,86	NR	NR	NR	NR	NR	8,8	NR
25	4,6	4,43	137	4,1	78	70	88	NR	0,72	NR	NR	NR	NR	NR	7,7	NR
26	5,62	5,62	132	3,9	72	147	47	NR	1,96	5,9	0,45	25,3	19,5	NR	6,6	0,3
27	4,7	4,70	141	3,6	?	170	29	NR	1,35	6,8	NR	23,7	181,9	NR	NR	NR
28	4,19	3,94	135	3,6	82	381	11	NR	1,91	NR	NR	NR	NR	NR	6,5	NR
29	4,25	4,17	133	3,2	75	67	105	NR	0,75	13,6	NR	NR	NR	NR	5,2	NR
30	4,05	3,83	132	4,6	81	228	27	NR	1,13	12,9	NR	25	NR	NR	5,9	2
31	4,38	5,04	138	3,3	51	70	73	NR	1,32	21,2	NR	<4	NR	NR	6,5	NR

### 3.1.8. ECG initial

Sur 31 dossiers, tous avaient un ECG réalisé à l'arrivée aux urgences alors que leur calcémie était supérieure à 4 mmol/l. Un seul ECG n'a pas pu être analysé car manquant au dossier. Il est cependant décrit dans le courrier du réanimateur. Les troubles électriques observés sont multiples, allant de la simple onde T aplati jusqu'à la présence d'extrasystoles ventriculaires. Il n'est en revanche pas observé de trouble du rythme grave. Sur deux enregistrements on peut observer un sus décalage du segment ST. Les différentes anomalies électriques observées sur les ECG sont répertoriées dans le tableau 12.

Près de la moitié (48% [32-65]) des patients présente un trouble de la conduction.

**Tableau 12 : Anomalies ECG observées au cours de l'hypercalcémie**

	Signes cliniques	Nombre de patients/31	Pourcentage de patients	[IC 95%]
Anomalies ECG	Tachycardie	7	22%	11-40
	Onde T aplatie	13	42%	26-59
	QT raccourci	7	22%	11-40
	Trouble de conduction (BB, BAV)	15	48%	32-65
	Trouble du rythme ventriculaire bénin (ESV)	2	6%	1-21
	Trouble du rythme grave (TV, FV, BAVIII)	0	0%	0-13

### 3.1.9. ECG après normalisation de la calcémie

Douze ECG sur 31 ont été réalisés alors que la calcémie était normalisée (39% ; [24-56]). Sept ont été réalisés avant ou après l'hospitalisation. Les résultats sont présentés dans les tableaux 13 et 14.

Tableau 13 : Intervalles QT et anomalies ECG en fonction du niveau de calcémie

N°	Age/Sexe	Date	Calcémie (mmol/l)	Kaliémie (mmol/l)	QT (ms)	QTc (ms)	Anomalies observées
1	79/F	20/7/08	4.41	3.5	320	NC	ACFA
		10/9/08	2.36	3.7	360	NC	ACFA
2	77/F	12/09/08	4.19	5.8	360	400	T aplatie AVL
		18/9/08	2.44	3.9	320	413	T aplatie DII DIII AVF
4	57/M	5/1/12	4.26	2.9	240	317	T aplatie en DII DIII AVF
		9/1/12	2.57	4.1	240	360	T aplatie en DIII AVF AVL
5	45/M	18/8/11	4.44	2.8	280	374	BBD incomplet T aplatie DI AVL V6
		30/8/11	2.36	4.7	320	377	BBD incomplet T négative en V5 V6 AVL
10	64/F	28/8/12	5.76	3.5	NR	366	
		31/8/12	2.27	-	360	375	T négative en D III
11	63/F	28/11/11	4.81	3.9	360	405	Sous décalage ST en V4V5V6 DI DII DIII AVF
		19/1/09	2.4	3.9	400	460	T négative en DIII
13	76/H	19/5/08	5.32	3.8	340	412	T négative en DIII plate en AVF
		22/5/08	2.4	3.1	360	436	T négative en DIII AVF BAV I
16	61/M	5/9/11	4.31	3.1	320	400	T aplatie en DI DII DIII AVF V2V5V6
		24/5/12	2.41	4.2	320	413	T aplatie en D III
19	72/F	14/2/09	4.57	2.8	360	451	T aplaties diffuses
		5/3/09	2.35	4.0	360	450	T aplatie en DII AVF négative en DIII
25	34/F	27/11/08	4.60	4.1	360	360	T négative en DIII
		3/3/09	2.6	2.9	320	401	
27	51/F	13/2/12	4.7	3.6	320	400	
		20/11/12	2.37	3.9	360	430	
29	79/M	30/6/08	4.25	3.2	360	NC	ACFA ESV à type de retard droit
		10/7/08	2.6	2.9	360	NC	ACFA ESV à type de retard droit

Tableau 14 : Anomalies ECG observées après normalisation de la calcémie

Anomalies ECG	Nombre de patients/12	Pourcentage de patients	[IC 95%]
Tachycardie	3	25%	8-54
Onde T aplatie	5	42%	19-68
QTc raccourci	1	8%	0-37
Trouble de conduction (BB, BAV)	2	17%	3.5-46
Trouble du rythme ventriculaire bénin (ESV)	1	8%	0-37
Trouble du rythme grave (TV, FV, BAVIII)	0	0%	0-13

### 3.1.10. ECG antérieurs ou postérieurs à l'hospitalisation

Au total 10 ECG ont été réalisés à distance de l'épisode aigu. Nous avons comparé ces ECG avec ceux réalisés à l'arrivée aux urgences.

Tableau 15 : Comparaison ECG aux urgences avec ECG antérieur ou postérieur

Anomalies ECG Patients	ECG réalisé à l'arrivée aux urgences	ECG antérieur ou à distance de l'épisode aigu
Patient n°1	20/7/08 Ca 4.41 K 3.5 ACFA	10/9/08 Ca 2.36 K 3.7 ACFA
Patient n°3	31/5/11 Ca 4.17 K 4.0 Onde T plate en D3 QTc raccourci	11/5/11 Ca NR K NR Onde T plate en D3 QTc raccourci
Patient n° 11	28/11/11 Ca 4.81 K 3.9 BBD incomplet + BAV I Sous décalage ST V4V6D1D2AVF QTc normal	19/01/09 Ca 2.4 K 3.9 Onde T négative en D3 QTc normal
Patient n° 14	31/8/09 Ca 4.23 K 2.9 ECG normal QTc allongé	27/9/09 Ca 2.78 K 3.8 Sous décalage V2V3V4V5 onde T négative en V1V2V3V4V5 QT impossible pas d'onde T exploitable

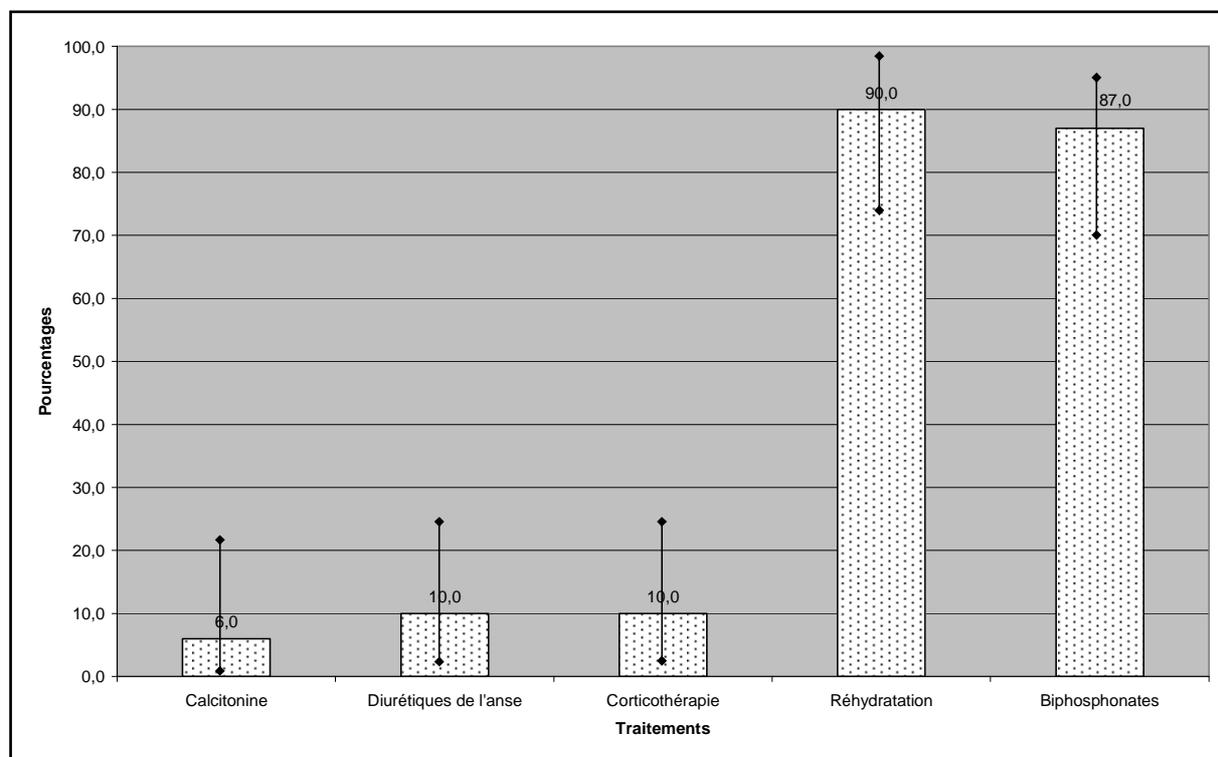
Anomalies ECG Patients	ECG réalisé à l'arrivée aux urgences	ECG antérieur ou à distance de l'épisode aigu
Patient n°15	7/8/12 Ca 4.05 K 3.1 Sous décalage D1AVLV5V6 QTc raccourci	2/1/09 Ca 2.15 K 3.5 Sous décalage DIAVLV3V6 Onde T négative en D2D3AVF QTc impossible car pas d'onde T positive
Patient n°16	5/9/11 Ca 4.31 K 3.1 Onde T aplatie en D1D2D3AVFAVL QTc normal	24/5/12 Ca 2.41 K 4.2 Onde T aplatie en D3 QTc normal
Patient n°18	31/5/10 Ca 4.68 K 4.8 BBD complet QTc raccourci	31/7/08 Ca NR K NR BBD complet QTc normal
Patient n°25	27/11/08 Ca 4.60 K 4.1 Onde T négative en D3 QTc raccourci	3/03/09 Ca 2.60 K 2.9 Normal QTc normal
Patient n°27	13/2/12 Ca 4.70 K 3.6 Onde Q en V1V2V3V4 QTc normal	20/11/12 Ca 2.37 K 3.9 Onde Q en V1V2V3V4 QTc normal
Patient n°28	17/11/8 Ca 4.19 K 3.6 HBAG onde T plate en AVL QTc normal	6/5/10 Ca NR K NR HBAG onde T plate en D3 QTc normal

### 3.1.11. Traitement administré aux urgences

25 des 31 patients (80% ; [63-91]) ont été traités par l'association biphosphonate et réhydratation intraveineuse par un soluté isotonique. Trois patients n'ont pas bénéficié d'hydratation intraveineuse : pour un le traitement n'est pas renseigné, un patient en LATA et un pour lequel des diurétiques seuls ont été utilisés.

**Tableau 16 : Traitements symptomatiques administrés aux urgences**

Traitement	Nombre de patients/31	Pourcentage	[IC 95%]
Réhydratation	28	90%	74-97
Biphosphonates	27	87%	70-95
Diurétiques de l'anse	3	10%	2.5-25
Corticothérapie	3	10%	2.5-25
Calcitonine	2	6%	1-22



**Figure 6 : Proportion des différents traitements symptomatiques administrés aux urgences**

### 3.1.12. Délai de normalisation de la calcémie

Le délai moyen de normalisation de la calcémie est de 5,4 jours avec un écart type de 1,8. Le calcul a été effectué sur 24 patients. Pour deux patients, les données n'étaient pas renseignées dans le dossier et pour les cinq derniers, la calcémie n'a pas pu être normalisée, les patients étant décédés avant.

### 3.1.13. Orientation

94% des patients ont été hospitalisés dans un service de médecine.

Tableau 17 : Orientation des patients après leur passage aux urgences

Service	Nombre de patients/31	Pourcentage	[IC 95%]
Médecine	29	94%	78-99
Réanimation	1	3%	0-17
USC	1	3%	0-17
Chirurgie	0	0%	0-13

### 3.1.14. Diagnostics étiologiques

On dénombre 21 étiologies cancéreuses toute pathologie confondue soit environ 67.5% [50-81]. Sur 21, 14 patients présentaient un ATCD de cancer guéri ou évolutif dont 8 (26% [13-43]) étaient des découvertes de néoplasie.

Tableau 18 : Diagnostics étiologiques retrouvés au sein de la population étudiée

Diagnostics	Nombre de patients/31	Pourcentage	[IC 95%]
Myélomes	3	10%	2-26
Lymphomes	2	6.5%	1-22
Hypercalcémie paranéoplasiques	6	19%	9-37
Métastases ostéolytiques	10	32%	18-50
Hyperparathyroïdie primaire	4	13%	4.5-29
Iatrogénie	4	13%	4.5-29
Autre	2	6.5%	1-22
Total	31	100%	

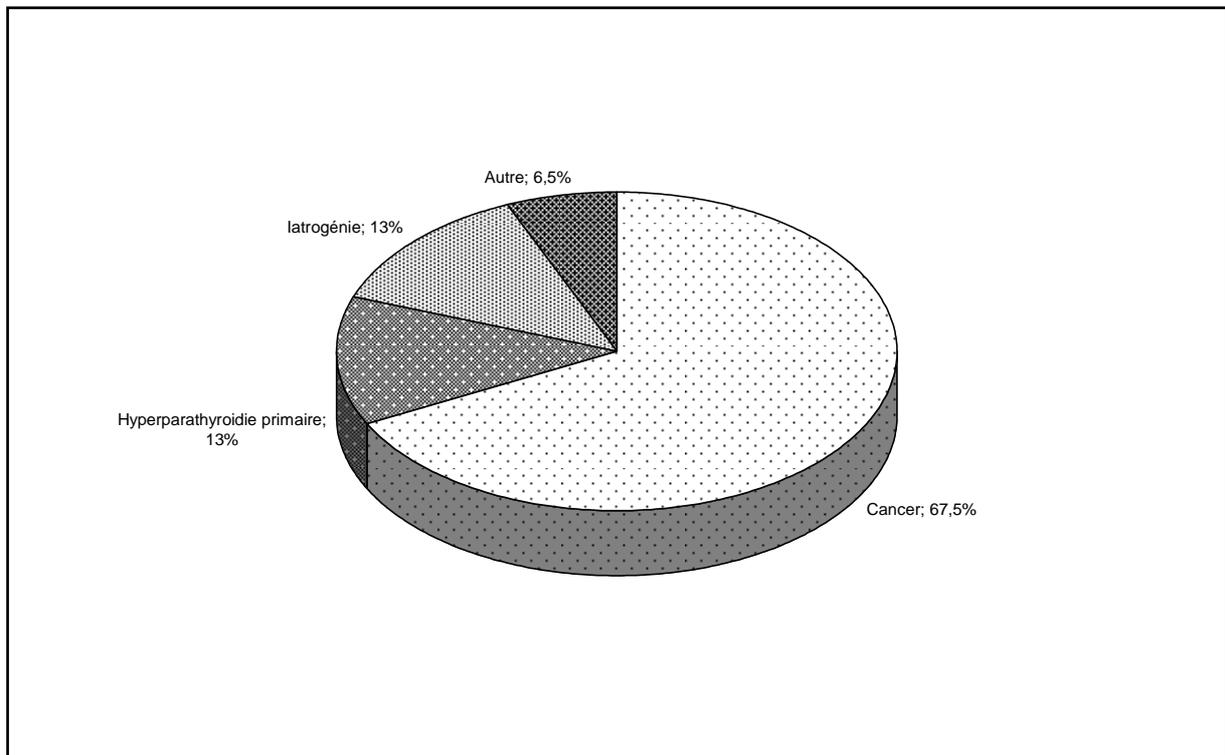


Figure 7 : Répartition des différents diagnostics étiologiques retrouvés au sein de la population

### 3.1.15. Devenir des patients.

Sur 31 patients, aucun n'est décédé au cours du séjour aux urgences. Neuf décès (29% [16-47]) sont à dénombrer dans la population dont trois (9% ; [2,5-25]), décédés dans les 24h, avaient 85, 87 et 94 ans. Une limitation de soins avait été décidée compte tenu de leur état de santé. Quatre autres patients sont morts dans le mois qui a suivi l'hospitalisation aux urgences. Deux patients sont décédés deux mois après leur hospitalisation aux urgences.

### 3.2. Existe-t-il une relation linéaire entre calcémie corrigée et QTc ? Existe-t-il une relation linéaire entre kaliémie et QTc ?

Nous avons utilisé une régression linéaire pour tenter de modéliser le QTc en fonction de la calcémie corrigée et de la kaliémie. En analyse univariée, nous n'avons pas démontré de relation significative entre la calcémie corrigée et le QTc ( $p = 0,90$ ). Nous avons constaté une tendance à une relation inverse entre la kaliémie et le QTc ( $p = 0,16$ ). Une analyse multivariée montre les mêmes tendances ( $p = 0,37$ ). Une représentation graphique de ces analyses est faite en figures 8 à 13 à partir des données des tableaux 11 et 19.

Tableau 19 : Intervalles QT et QT corrigés des 31 patients

QT Patients	QT	QTc	Qto	Qtoc	Qta	Qtac	Qte	Qtec
1	320	NC	140	NC	200	NC	320	NC
2	360	400	200	222	260	289	360	400
3	300	375	120	147	200	245	300	375
4	240	317	80	106	160	212	240	317
5	280	374	160	214	200	267	280	374
6	380	405	120	128	240	256	380	405
7	400	484	140	170	260	315	400	484
8	300	416	100	139	160	222	300	416
9	320	413	120	155	240	310	320	413
10	NR	366	NR	NR	NR	NR	NR	NR
11	360	405	140	158	240	270	360	405
12	280	396	100	141	160	226	280	396
13	340	412	140	170	200	243	340	412
14	440	436	180	178	320	317	440	436
15	280	321	160	184	200	229	280	321
16	320	400	88	110	200	250	320	400
17	400	453	160	181	280	317	400	453
18	240	300	160	200	200	250	240	300
19	360	451	200	250	320	401	360	451
20	320	427	120	160	260	347	340	427
21	340	412	120	145	240	291	320	412
22	300	375	100	125	180	225	300	375
23	280	317	100	113	200	226	300	317
24	400	501	160	200	280	350	360	501
25	360	360	140	140	220	220	360	360
26	360	450	100	125	200	250	320	450
27	320	400	80	100	200	250	320	400
28	340	439	100	129	240	310	340	439
29	360	NC	160	NC	320	NC	360	NC
30	340	427	160	200	240	300	320	427
31	320	453	120	170	200	283	320	453

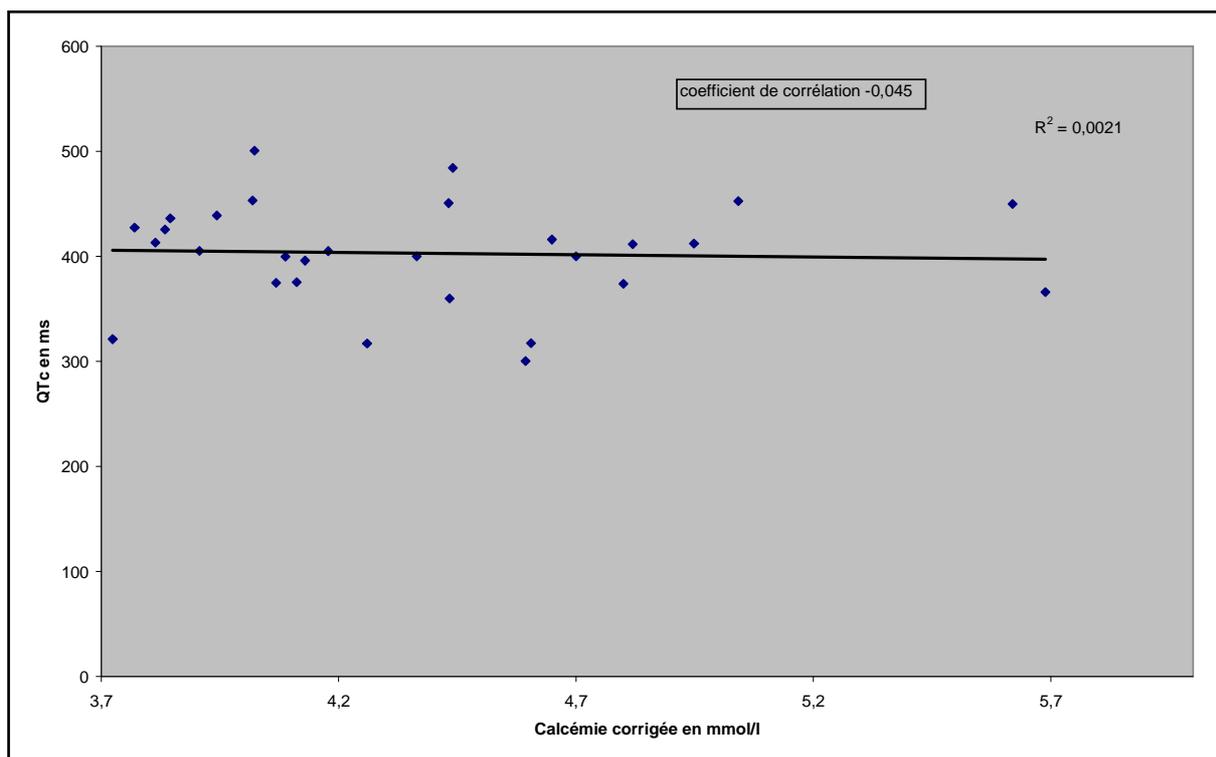


Figure 8 : Courbe de tendance selon une loi de régression linéaire entre l'intervalle QTc et la calcémie corrigée ( $R^2$  = coefficient de détermination de la courbe de tendance)

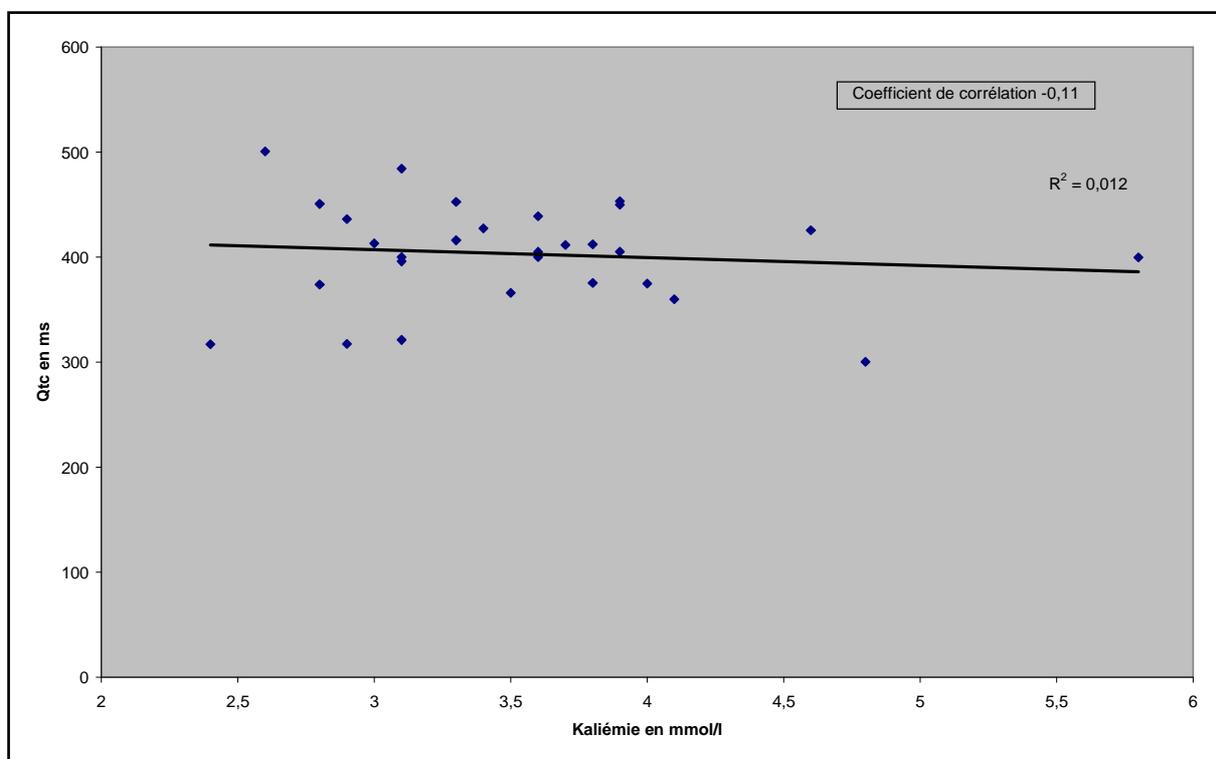


Figure 9 : Courbe de tendance selon une loi de régression linéaire entre l'intervalle QTc et la kaliémie ( $R^2$  = coefficient de détermination de la courbe de tendance)

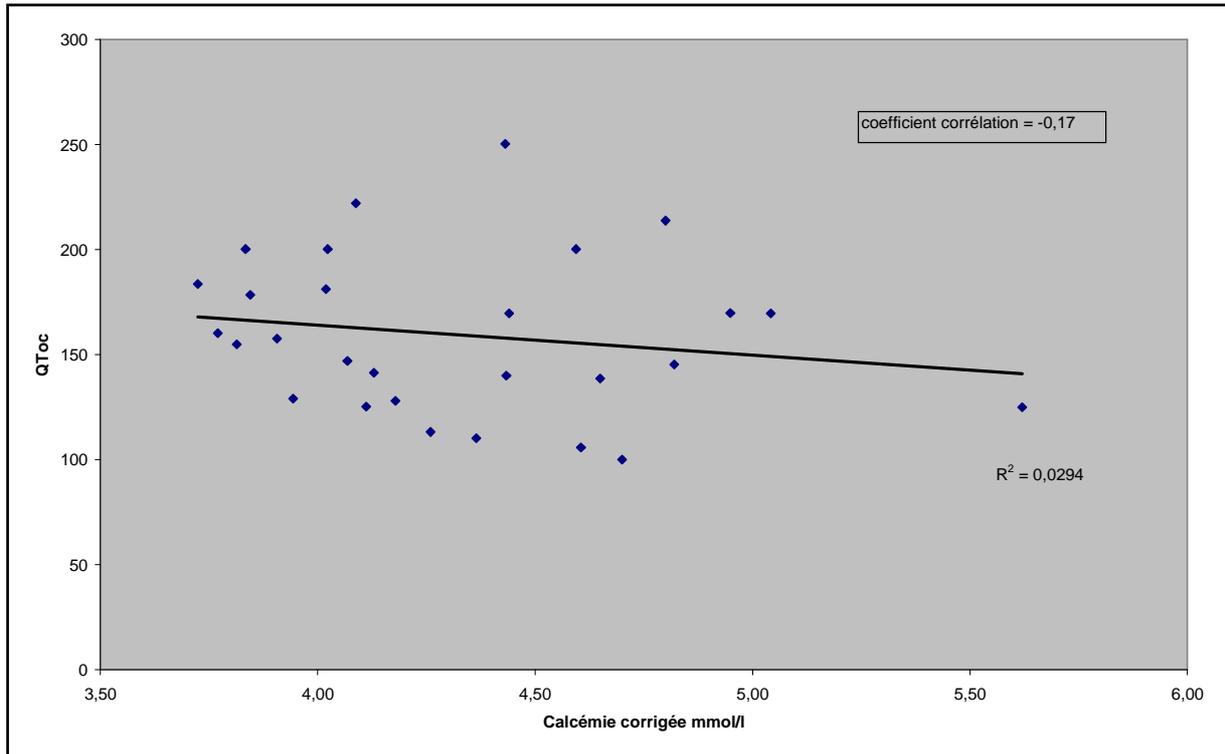


Figure 10 : Courbe de tendance selon une loi de régression linéaire entre l'intervalle QTc et la calcémie corrigée

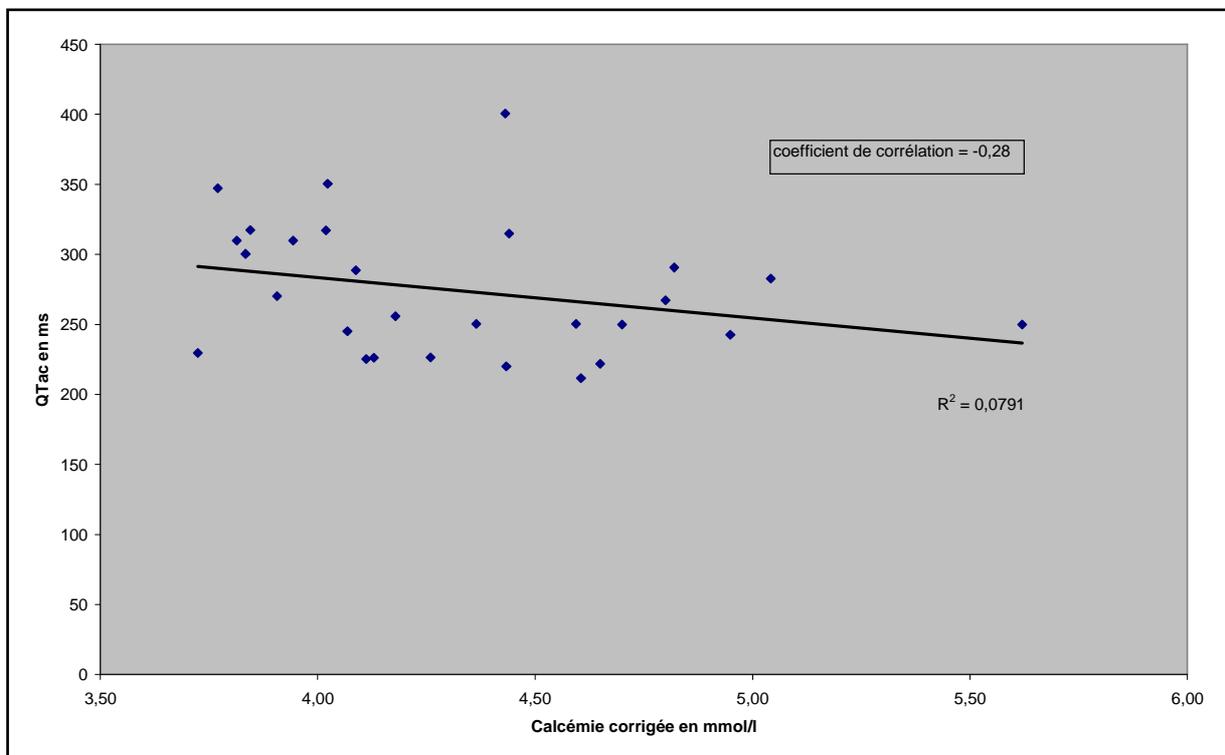


Figure 11 : Courbe de tendance selon une loi de régression linéaire entre l'intervalle QTa et la calcémie corrigée

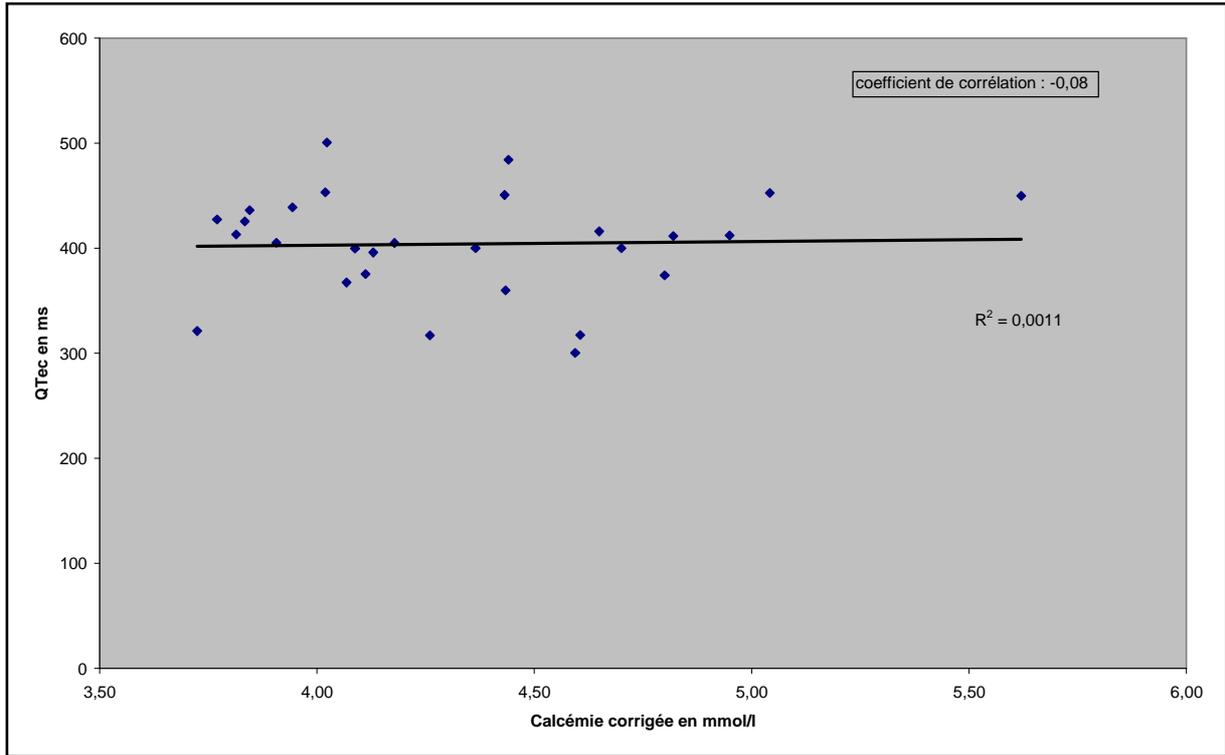


Figure 12 : Courbe de tendance selon une loi de régression linéaire entre l'intervalle QTec et la calcémie corrigée

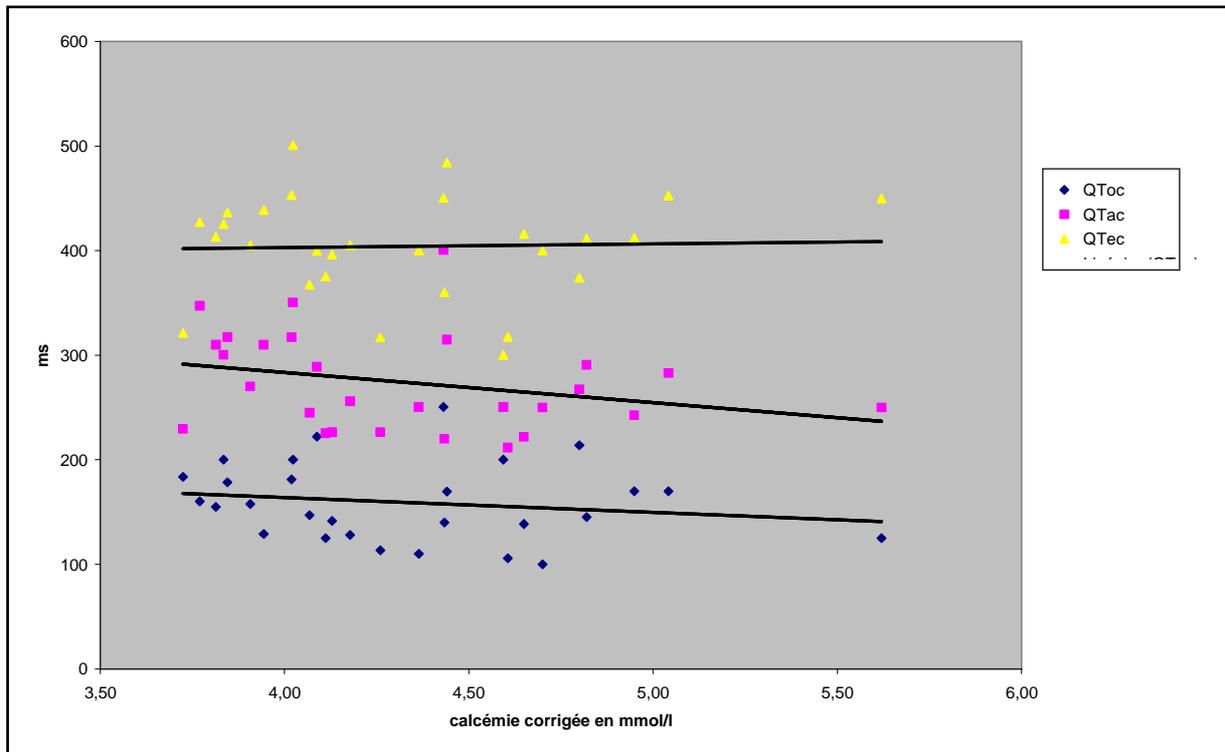


Figure 13 : Courbe de tendance selon une loi de regression linéaire entre les intervalles QToc, QTac, QTec et la calcémie corrigée

### 3.3. Existe-t-il une corrélation entre calcémie et anomalie du GCS ? Existe-t-il une corrélation entre natrémie et anomalie du GCS ?

Nous avons utilisé une régression logistique pour tenter de modéliser l'évolution du GCS en fonction de la Cac et de la natrémie. Nous avons distingué deux populations de patients : ceux présentant un GCS < 15 et ceux présentant un GCS = 15. Lorsque l'on effectue la moyenne des calcémies des deux groupes, on obtient pour le groupe « GCS = 15 » une calcémie moyenne à 4,60 mmol/l (écart type 0,51). Pour le groupe « GCS < 15 » la calcémie moyenne est de 4,41 mmol/l (écart type 0,35). Il n'existe pas d'association significative entre GCS < 15 et calcémie ( $p = 0,59$ ). Autrement dit, la calcémie n'est pas significativement différente entre le groupe GCS = 15 et le groupe GCS < 15.

Nous avons procédé de même avec la natrémie. La moyenne des natrémies du groupe « GCS = 15 » est de 135,7 mmol/l (écart type 4,41), celle du groupe « GCS < 15 » est de 138,6 (écart type 9). En analyse univariée, nous avons constaté une tendance à une natrémie plus haute en cas de GCS < 15 ( $p = 0,27$ ).

L'analyse multivariée ne modifie pas les résultats.

## DISCUSSION

Aucun patient présentant une hypercalcémie grave, hospitalisé aux urgences du CHU de Nantes entre 2008 et 2012, n'a montré de complications cardiaques graves mettant en jeu son pronostic vital. Seul 1 patient sur 31 présentait un état de coma d'étiologie plurifactorielle, ne pouvant être exclusivement rapporté à son hypercalcémie.

Sur 126 204 calcémies dosées entre 2008 et 2012 aux urgences du CHU de Nantes, 32 étaient supérieures à 4 mmol/l (1 patient exclu de notre étude car âgé de moins de 15 ans et 3 mois), ce qui équivaut à 2 hypercalcémies sévères pour 10 000 calcémies dosées et 1 hypercalcémie sévère pour 100 hypercalcémies. Dans notre étude, en prenant l'agglomération nantaise comme bassin de population drainé par le CHU, l'incidence annuelle (2012) était de 1 cas pour 100 000 habitants. En comparaison, la société française d'endocrinologie avançait le chiffre national de 50 cas pour 100 000 habitants par an pour la période 2010-2014.

Notre patient type est âgé de 62 ans et l'étiologie de son hypercalcémie est cancéreuse dans près de 70% des cas. Il ne présente pas de signes d'hypovolémie (TA moyenne 146/75) alors qu'il est franchement déshydraté, comme en atteste la forte proportion d'insuffisance rénale aiguë dans notre population (80% [69-91]). Il ne présente pas de signes neurologiques dans près de 2/3 des cas (55% [38-71] de GCS=15). Le plus souvent, il n'a aucun trouble digestif (2/3 des patients). Sur le plan biologique, sa calcémie est de 4,5 mmol/l et sa kaliémie a tendance à être basse ou à la limite de la borne inférieure.

Un seul cas de coma a été observé au sein de notre population. Cette patiente, âgée de 85 ans, présentait des troubles cognitifs antérieurs. Dans ses médicaments, on retrouvait 2 molécules susceptibles de modifier la conscience (un anxiolytique et un antidépresseur). Cliniquement, la patiente était polydéfaillante (défaillance respiratoire, rénale et neurologique) et surtout hypernatrémique (Na=160 mmol/l). Par la suite, une décision de LATA avait été prise aux urgences et la patiente avait été sédaturée par morphine IVSE. Dans ce contexte, il est difficile d'attribuer le coma à l'hypercalcémie seule.

Peu d'études concernant les troubles neurologiques au cours d'une hypercalcémie ont été publiées. Aucune d'entre elles n'était prospective. Pour Ziegler en 2001, deux organes sont à risque en cas d'hypercalcémie supérieure à 4 mmol/l : le rein et le cerveau. Néanmoins, il précisait que pour tous les patients dont la cause du coma est source d'interrogations, l'hypercalcémie doit être exclue (4). En se basant sur les travaux de 1931, certains auteurs comme Kleman défendaient même l'idée que les variations de la calcémie ne peuvent

induire des troubles neurologiques (7)(10). Selon cette étude, la barrière hémato-encéphalique serait protectrice contre de larges variations de la calcémie. Il s'agissait d'une étude expérimentale américaine multicentrique dont le but était d'observer simultanément chez l'homme, la distribution et les variations de calcium dans le sang et dans le LCR. Néanmoins quelques articles, principalement des études de cas, décrivaient des comas associés à une hypercalcémie (7)(8)(9).

Par exemple, en 1975 *l'American Journal of Medical Sciences* relatait un état de coma au cours d'une hypercalcémie à 4 mmol/l dans un contexte d'hyperparathyroïdie (9). Cette patiente diabétique de 68 ans, suivie pour une maladie de Paget, présentait de multiples adénomes parathyroïdiens. Sur le plan biologique, il était noté une hyponatrémie à 126 mmol/l, une hypokaliémie à 2,6 mmol/l et la clairance de la créatinine était calculée à 22 ml/min. Les manifestations neurologiques persistaient après correction partielle de l'hypercalcémie (Ca = 3 mmol/l). De façon étonnante, ces manifestations disparaissaient deux jours après l'ablation chirurgicale des adénomes parathyroïdiens et ce alors que la calcémie était toujours à 3 mmol/l. Aucune explication scientifique n'est proposée pour expliquer l'évolution de la symptomatologie avant et après la chirurgie, alors que la calcémie est restée stable à 3 mmol/l. Il est probable que d'autres facteurs soient au moins en partie responsables des troubles neurologiques observés : l'hyponatrémie à 126 mmol/l, l'importance de l'insuffisance rénale aiguë, les prises médicamenteuses probables qui ne sont pas renseignées. Les auteurs précisait par ailleurs que la coexistence de l'hyperparathyroïdie et de la maladie de Paget est très rare.

Un article publié dans *Kidney International* relatant des comas métaboliques débutait en présentant un cas de coma chez un homme de 37 ans, diabétique en hémodialyse chronique (7). Il présentait un coma aréactif sans signes de localisation au décours d'une séance de dialyse. Le scanner et la ponction lombaire étaient normaux. Sur le plan biologique, il existait une hypercalcémie à 3,75 mmol/l, une kaliémie à 3,5 mmol/l et une hypernatrémie à 170 mmol/l. Après 4 heures d'une nouvelle séance de dialyse et une diminution de la calcémie à 2,75 mmol/l et de la natrémie à 142 mmol/l, l'état du patient s'était amélioré. Compte tenu de la natrémie initiale, on peut se demander si les troubles neurologiques ne sont pas le fait d'une variation brutale de la natrémie plutôt que de la calcémie. Les troubles ioniques étant survenus au décours de la séance de dialyse, on peut supposer que le patient n'a pas été correctement dialysé. La cause iatrogène peut donc être évoquée.

Enfin, plus récemment en 2007, le cas d'une femme de 62 ans était décrit. Elle présentait un coma survenu au cours d'une hypercalcémie paranéoplasique à 4,4 mmol/l puis

1 mois plus tard alors que la calcémie était quasiment normale (2,75 mmol/l) (8). Le scanner cérébral réalisé n'identifiait pas de masses suspectes. Certains paramètres faisaient défaut pour apprécier les troubles neurologiques : le score de Glasgow et la natrémie n'étaient pas renseignés, la fonction rénale de la patiente n'était jamais mentionnée alors qu'elle était porteuse d'un cancer du rein. De plus, au moins trois médicaments sur les sept pris par la patiente étaient susceptibles d'altérer sa conscience, en particulier en cas de surdosage dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë.

Il est intéressant d'observer que 93,5% [78-99] de nos patients présentaient un GCS  $\geq$  14. Ils n'avaient aucun signe de localisation et aucune imagerie cérébrale n'a été demandée au cours du séjour aux urgences. Les troubles de la conscience rapportés chez la majorité des patients allaient du simple ralentissement psychomoteur à la désorientation temporo-spatiale.

Même si le calcium joue un rôle important dans la conduction intra-cardiaque et qu'il est généralement accepté qu'il soit potentiellement la cause d'arythmie, nous n'avons constaté aucun trouble du rythme grave dans notre population. Nous n'avons constaté aucun décès aux urgences. S'agissant des autres manifestations électriques, on se rend compte qu'elles sont multiples et probablement en grande partie non spécifiques. Beaucoup d'articles ont décrit les anomalies ECG observées lors d'une hypercalcémie. La majorité s'est focalisée sur l'intervalle QT. Au cours des années 70 et le début des années 80, avant le dosage de la calcémie en routine, on a même cherché à démontrer que le QT pouvait prédire une hypercalcémie (15)(16)(17). L'intervalle QT a même été divisé en 3 portions distinctes (QT<sub>o</sub> pour *origin*, QT<sub>a</sub> pour *apex*, QT<sub>e</sub> pour *end*) afin d'observer des modifications supposées plus fines. D'autres articles ont étudié toutes les perturbations électriques plus ou moins imputables à l'hypercalcémie, sans pour autant apporter des éléments de preuves scientifiquement valides. Certaines études de cas ont simplement pointé du doigt une anomalie non courante, voire même exceptionnelle, telle que la présence d'une onde J ou encore l'élévation du segment ST mimant un infarctus du myocarde (14)(21). La fréquence de ces anomalies était tellement faible que le supposé lien de causalité avec l'hypercalcémie est peu convaincant. On se rend compte en parcourant la littérature qu'il n'y a pas de définition établie, les articles sont multiples et leurs conclusions très souvent contraires, en particulier s'agissant du QT.

Seuls quelques cas de trouble du rythme engageant le pronostic vital du patient sont publiés sous la forme d'études de cas.

En 2007, dans une revue cardiologique, Wu et al. décrivaient un cas de FV au cours d'une hypercalcémie modérée à 3,1 mmol/l (22). Cet homme de 57 ans hypertendu, *a priori* sans traitement depuis des mois (Tension artérielle normale à l'arrivée), sans antécédent cardiologique familial ou personnel, a présenté un épisode de FV à son admission. Six heures après défibrillation par choc électrique externe, on enregistrait un tracé ECG compatible avec un syndrome de Brugada. Ce syndrome est une maladie génétique rare caractérisée par la survenue de mort subite par FV (32). L'auteur nous invite à rester prudents avant de conclure qu'une hypercalcémie puisse être responsable d'une mort subite. Il convient d'éliminer les causes habituelles notamment électrolytiques (dyskaliémie) ou cardiaques avant d'attribuer la FV à l'hypercalcémie. Le patient présentait d'ailleurs une hypokaliémie modérée à 3.1 mmol/l. De plus, les auteurs proposaient que la parathormone, connue pour avoir un effet inotrope positif et chronotrope positif, aurait pu favoriser la survenue de trouble du rythme ventriculaire (22). D'ailleurs tous les cas de mort subite décrits, le sont chez des patients ayant une hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie.

En 2004, Kiewet and Co décrivaient un cas intéressant de FV au cours d'une hypercalcémie due à une hyperparathyroïdie (37). L'ECG initial était décrit comme normal sans anomalie de l'onde T ou du segment ST. L'intervalle QTc était calculé à 425 ms soit normal. Quelques heures après son admission, le patient présentait une FV résolutive après trois cardioversions électriques. L'échographie cardiaque était normale. La calcémie était mesurée à 4,95 mmol/l, la PTH à 172 pmol/l (N < 6 pmol/l) et la kaliémie, une nouvelle fois, était basse à 3,3 mmol/l.

Un autre cas est décrit dans la littérature cardiologique (38). Il s'agit de nouveau d'une hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie. Le patient coronarien connu était porteur d'un défibrillateur implantable en prévention de mort subite par FV. Il a présenté une succession d'épisodes de FV au cours d'une hypercalcémie à 2,8 mmol/l secondaire à une hyperparathyroïdie avec un taux de PTH à 873 pg/ml (N : 12,0-72,0 pg/ml).

Les études animales décrivant des troubles du rythme graves au cours d'une épreuve d'hypercalcémie induite sont peu nombreuses. En 1976, Littledike et al. relataient des cas d'arrêt sinusal et d'extrasystole ventriculaire chez la vache au cours d'une hypercalcémie induite (25). Les taux de calcémie induite sont extrêmement élevés (jamais vu pour l'homme) oscillant entre 5,5 et 8,2 mmol/l (N chez la vache entre 2,2 et 2,5 mmol/l).

La modification de l'intervalle QT est l'anomalie la plus étudiée depuis Cooksey et al., 1977, qui affirmaient que le QT était raccourci au cours d'une hypercalcémie. Les études se sont alors succédées et les résultats multipliés. Certains auteurs abondaient dans le sens de

Cooksey en défendant la thèse d'une corrélation inverse entre QT et calcémie (15)(17). D'autres affirmaient le contraire. C'est notamment le cas de Wortsman et Frank, en 1981, qui concluaient que l'intervalle QT, par son raccourcissement, n'est pas prédictif d'une hypercalcémie (16). Il s'agissait d'une étude rétrospective sur seulement 13 patients avec une hypercalcémie supérieure à 3,5 mmol/l (moyenne 3,8 mmol/l, min 3,0 max 5,0 mmol/l). Certains patients avaient des ECG de référence (soit avant l'épisode aigu, soit après résolution de celui-ci). Les auteurs ont conclu à l'absence de lien entre l'hypercalcémie et le raccourcissement du QT. Malheureusement les facteurs confondants (kaliémie, traitement) ne sont pas reportés. On n'observe pas de modification constante et uniforme du QT.

Considérant le QTac comme ayant la plus grande corrélation avec la calcémie, une étude proposait de prédire le niveau de calcémie en fonction du QTac avec une marge d'erreur de 1% (15). Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 5 ans à partir d'une cohorte de 200 patients présentant un trouble du métabolisme calcique incluant aussi des hypocalcémies. La calcémie moyenne des 39 patients inclus était de 2.9 mmol/l avec un écart type de 0.4. Tous les patients présentant un antécédent cardiaque ainsi que tout médicament susceptible de modifier le QT étaient exclus de l'étude. Lorsque l'ECG présentait une anomalie ne concernant pas le QT, celui-ci était exclu de l'analyse. Les auteurs concluaient que le QTac est un indicateur d'hypercalcémie mais certains de leurs patients présentaient une hypocalcémie. La pertinence de cette étude est faible compte tenu du biais de recrutement qu'elle suppose. De plus, on peut s'interroger sur la validité externe de l'étude quand la population incluse est si particulière.

En 1988, une étude rétrospective sur 12 ans au sein d'un service d'hématologie se proposait de réévaluer la relation, la sensibilité et la spécificité des intervalles QT (*origin, apex, end*) comme indicateur clinique d'hypercalcémie sévère (17). Les auteurs ont comparé chez 14 patients l'ECG réalisé dans les 12h du ionogramme sanguin et l'ECG en normocalcémie. La calcémie moyenne était de 4 mmol/l +/- 0,8. Le QT était mesuré par un investigateur ne connaissant pas les chiffres de calcémie. Ils concluaient que le raccourcissement des intervalles QTo et QTa sont des indicateurs d'hypercalcémie. On est surpris de voir que sur 12 ans ils n'ont réussi à recruter que 12 patients.

Il est donc difficile d'être unicusiste en ce qui concerne les modifications du QT et le niveau de calcémie car les résultats des diverses études sont contradictoires et que bien souvent les autres facteurs confondants tels que la kaliémie et les médicaments ne sont pas répertoriés. En effet, quel serait le résultat sur un ECG d'un patient ayant une hypercalcémie (QT théoriquement raccourci) avec une hypokaliémie (QT théoriquement allongé) ? Cette

association hypercalcémie/hypokaliémie est retrouvée pour 15 de nos patients. Sur ces 15 patients, trois présentaient un raccourcissement du QTc. Sur les 16 autres patients sans hypokaliémie associée, 4 QTc sont raccourcis.

Selon un article de 1969 paru dans la revue *Geriatrics* se basant sur trois cas cliniques, en cas d'association avec une hypokaliémie mineure, les signes électriques liés à une hypercalcémie sévère prédomineraient (23). En revanche, à des niveaux modérés, les signes d'hypokaliémie et d'hypercalcémie s'associeraient.

On se rend bien compte que les résultats sont nombreux et tous très différents. Les études même les plus longues ne rassemblent que peu de patients. Les conclusions portent sur une dizaine de patients. Il est difficile d'évaluer le caractère aigu ou chronique de l'hypercalcémie chez ces patients et de manière générale lorsque l'on parle d'hypercalcémie. Il n'est pas fait mention dans ces articles du risque qu'implique la modification du QT chez les patients. Le but de ces études est de rechercher un élément simple permettant de prédire la calcémie avant que celle-ci soit réalisée en routine. Au sein de notre population, la majorité des troubles ECG sont des troubles de conduction qui diminuent de moitié à la normalisation de la calcémie. L'aplatissement de l'onde T est l'autre anomalie significative retrouvée mais sa proportion n'est pas changée avec la normalisation de la calcémie. Dans notre étude, on n'observe pas de corrélation statistiquement significative entre le QTc et la calcémie. La puissance du test est faible car le nombre de patients est petit. De plus, moins de la moitié des ECG a pu être comparée avec une calcémie normale.

Dans notre étude, nous avons analysé les ECG antérieurs et postérieurs à l'hospitalisation. Nous avons comparé l'ECG initial avec les dix ECG obtenus avant ou après l'hospitalisation. Pour trois d'entre eux la biologie n'est pas renseignée, l'analyse ECG n'est donc pas interprétable. Cinq sont normocalcémiques. La moitié des ECG est identique par rapport à l'épisode aigu, le trouble de conduction observé est retrouvé avant ou après l'hospitalisation.

Le calcium est essentiel dans la contraction des fibres musculaires lisses. Deux études sur l'homme et l'animal ont démontré l'effet de la calcémie sur la pression artérielle. En 1995, Munakata et al. ont prouvé, en injectant du calcium à 6 volontaires sains, que la pression artérielle systolique était significativement augmentée au cours d'une hypercalcémie (39). Chez le chien, on observe une augmentation de la pression de remplissage dans le ventricule gauche et plus particulièrement une élévation de la pression artérielle systolique (40). Le chiffre de pression artérielle moyenne rapporté dans notre étude était de 146/75. Or 80% des patients présentent une insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation. On

s'attendrait plutôt à voir des patients hypotendus, ce qui plaide en faveur d'un effet vasoconstricteur de l'hypercalcémie permettant le maintien d'une pression artérielle normale voire d'une hypertension (64% [47-79]).

Les troubles digestifs survenant au cours d'une hypercalcémie ont souvent été décrits mais jamais étudiés au cours d'une étude prospective. Pour certains, la cause de ces troubles serait l'action du calcium sur le relâchement des fibres musculaires lisses digestives (5). Pour d'autres comme Ziegler en 2001, il s'agirait d'une augmentation de sécrétion d'acide gastrique et pancréatique médiée par la calcémie (4). Pour nos 31 patients, la présence de nausée et/ou vomissement n'est pas retrouvée dans deux tiers des cas, de même pour les douleurs abdominales. Ces signes ne semblent pas spécifiques de l'hypercalcémie. L'atteinte rénale était par contre fréquente. En l'absence de maladie rénale intrinsèque, l'hypercalcémie a des effets directs importants sur la fonction rénale qui aggravent à leur tour l'hypercalcémie. Une vasoconstriction rénale est induite par le calcium. Celle-ci est responsable d'une baisse de la filtration glomérulaire. La capacité de conservation de l'eau est altérée par une résistance tubulaire à l'action de la vasopressine induisant un diabète insipide néphrogénique. Ainsi, une hypovolémie et une altération de la fonction rénale sont impliquées chez la majorité des patients ayant une hypercalcémie significative (6). L'anorexie et les troubles digestifs aggravent cette hypovolémie. Dans notre étude, 80% [63-91] des patients présentaient une insuffisance rénale aiguë. La clairance moyenne calculée était de 43 ml/min avec une médiane à 29 et un écart type de 31,8.

Nous avons mis en évidence la fréquence des patients ayant une hypokaliémie associée. En effet, 15 patients présentaient une hypokaliémie soit 48 % [38-62]. Deux patients seulement avaient des médicaments hypokaliémisants. Ces deux patients ne présentaient pas les hypokaliémies les plus graves. L'hypokaliémie est certainement d'origine plurifactorielle : baisse des apports secondaire à l'anorexie, fuite secondaire aux troubles digestifs, polyurie due au diabète insipide ou encore hyperaldostéronisme secondaire à la déshydratation. Il est d'ailleurs surprenant au vu du nombre d'insuffisance rénale aiguë que les chiffres de kaliémie ne soient pas plus élevés. Seuls deux patients présentaient une hyperkaliémie.

Les signes cliniques d'hypernatrémie reflètent en grande partie une dysfonction du système nerveux central et sont caractérisés généralement par un ralentissement psychomoteur et des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma (6). Nos patients avaient le plus souvent une natrémie normale (moyenne 137 mmol/l +/-6,9). Les deux patients ayant les troubles de conscience les plus graves (GCS 8 et 9) étaient les deux seuls patients hypernatrémiques. L'analyse univariée réalisée sur l'échantillon montrait une tendance à une

natrémie plus haute dans le groupe GCS<15. Cependant, l'échantillon de patient était trop faible pour pouvoir conclure à un lien de causalité.

L'hypophosphorémie est un marqueur classiquement associé aux hypercalcémies secondaires à une hyperparathyroïdie (6). Dans ce contexte, l'augmentation de sécrétion de PTH augmente la clairance du phosphate en diminuant sa réabsorption tubulaire. Le dosage du phosphore est simple et permet en théorie de distinguer les hypercalcémies PTH-dépendantes des hypercalcémies PTH-indépendantes. Au sein de notre échantillon, nous n'avions que quatre patients ayant une hyperparathyroïdie : un avait une phosphorémie basse, deux une phosphorémie normale et le dernier présentait une phosphorémie élevée probablement secondaire à l'insuffisance rénale. Cependant, l'étroitesse de notre échantillon ne nous permet pas d'étendre notre observation.

Seulement dix patients ont eu un dosage des bicarbonates. Six patients sur dix présentaient des vomissements. Les vomissements avec une perte d'ions H<sup>+</sup> sont responsables de l'alcalose initiale qui est entretenue par l'hyperaldostéronisme secondaire à la déshydratation.

Au sujet des hypercalcémies associées au cancer, Stewart nous dit : « *No guidelines are available from the major professional societies for the treatment of hypercalcemia associated with cancer* » (26). Il n'existe pas de consensus international pour le traitement des autres hypercalcémies. Les textes faisant référence suivent tous la même trame développée dans l'introduction. Une étude a néanmoins comparé l'efficacité de trois biphosphonates, établissant que le pamidronate semblait avoir plus de patients répondeurs avec une réponse significativement plus intense, plus précoce et plus prolongée (41). La place de la calcitonine et de la dialyse n'est pas précisée de manière formelle. Il n'existe pas d'étude prospective ou rétrospective sur le sujet. Dans notre population, aucun patient n'a été dialysé.

Dans notre étude, vingt-huit patients (90% [74-97]) ont bénéficié d'une réhydratation avec un soluté isotonique. Pour un patient, le traitement n'est pas renseigné dans le dossier. Un autre a fait l'objet d'une décision de LATA, la réhydratation n'a donc pas été débutée. Enfin un dernier patient présentant des signes de surcharge hydrosodée a bénéficié d'un traitement diurétique sans hydratation intraveineuse. Ceci illustre la bonne application des recommandations internationales au sein d'un service d'urgence universitaire.

Les diurétiques de l'anse sont responsables d'une déshydratation et d'une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium. Il convient de ne pas les administrer avant d'avoir procédé à une réhydratation efficace. En revanche les diurétiques thiazidiques sont eux contre-indiqués car ils stimulent la réabsorption du calcium.

Un seul de nos patients a été admis en réanimation. Il s'agissait d'un cas d'hyperparathyroïdie chez une femme de 64 ans qui présentait une calcémie à 5.76 mmol/l (chiffre le plus élevé de notre population). Elle n'avait pas d'antécédent, aucun traitement modifiant la calcémie, la conscience ou l'ECG. Elle ne présentait ni défaillance cardio-circulatoire, ni respiratoire ni neurologique (GCS 15). Son ECG était en rythme régulier sinusal sans trouble de la repolarisation avec un QTc mesuré à 366 ms (valeur qui est décrite comme normale dans le courrier du réanimateur). Après normalisation de la calcémie, le QTc était mesuré à 375 ms. Lorsque l'on observe les principaux score prédictifs (IGS II et APACHE II) qui font loi en réanimation médicale, on se rend compte que la calcémie ne fait jamais partie des items retenus au contraire de la natrémie et de la kaliémie (42)(43). Cette patiente n'avait pas d'indication clinique et biologique pour être admise en réanimation. Une surveillance en unité de soins continus aurait été plus adaptée.

La découverte d'une hypercalcémie chez un patient porteur d'un cancer est de très mauvais pronostic (26). On dénombre environ 50% de décès dans les 30 jours. Dans notre étude, aucun patient n'est décédé aux urgences. En revanche, neuf d'entre eux, soit un tiers (29% ; [16-48]) sont décédés dans les suites de cet épisode. Sur ces neuf patients, près de la moitié sont morts dans le mois qui a suivi leur hospitalisation.

Dans notre cas, le caractère rétrospectif de l'étude aurait pu entraîner une perte de certaines informations concernant le patient. Malgré cela, grâce à l'informatisation du dossier médical et des résultats biologiques, nous sommes sûrs d'avoir inclus tous les patients ayant une hypercalcémie supérieure à 4 mmol/l. Les différents paramètres concernant le patient étaient tous bien répertoriés dans les observations informatiques des urgences, que ce soit les antécédents ou les traitements habituels. Nous avons systématiquement complété ce recueil de données avec les courriers médicaux de sorties et les dossiers médicaux des patients.

Néanmoins, l'étude montre une certaine limite dans l'analyse des ECG. Chaque patient n'a pas bénéficié d'un ECG comparatif à la normalisation de la calcémie, ce qui ne permet pas de conclure quant aux anomalies observées sur l'ECG initial. Plus de la moitié des ECG à l'admission sont parasités par une hypokaliémie. De plus, les troubles ECG pouvant persister, selon certains auteurs, quelques jours après la normalisation biologique, la persistance de ces troubles ne prouve pas l'absence de corrélation entre calcémie et troubles ECG. Une étude prospective permettrait en théorie de s'assurer de la réalisation d'un ECG lorsque la calcémie et la kaliémie sont normales. La réalité est tout autre : le fait que certains patients décèdent avant la normalisation de la calcémie ne permet pas d'obtenir quoiqu'il arrive un ECG de référence.

Dans l'optique d'observer les complications les plus graves de l'hypercalcémie, nous avons limité l'étude aux calcémies supérieures à 4 mmol. Or, cet échantillon de 31 patients ne représente que 0,025% des calcémies dosées sur la période ce qui ne permet pas d'obtenir une puissance significative aux tests statistiques. Néanmoins, si l'hypercalcémie sévère est à l'origine de complications graves mettant en jeu le pronostic vital du patient, c'est dans cet échantillon que l'on aurait dû le mettre en évidence. Pourtant, notre population ne révèle aucune complication cardiaque grave et le seul cas de coma observé ne peut être attribué à l'hypercalcémie seule.

Ainsi, au vu de ce travail, plusieurs questions se posent.

Faut-il surveiller ces patients en réanimation ? Un seul patient a été hospitalisé en centre de réanimation, il ne présentait pourtant pas de troubles du rythme graves, pas de trouble de la conscience. Dans ce cas faut-il intégrer la calcémie dans les scores décisionnels d'admission en réanimation ?

Faut-il scoper ces patients jusqu'à la normalisation de calcémie ? Une hypokaliémie est souvent associée à une hypercalcémie et justifie une surveillance ECG. En l'absence de dyskaliémie, cette surveillance est-elle toujours nécessaire ?

Les anomalies ECG décrites ne semblent pas spécifiques de l'hypercalcémie. Faut-il continuer à les enseigner aux étudiants ? La calcémie étant dosée en routine, quel est l'intérêt de nos jours de rechercher un raccourcissement du QT ? Faut-il toujours enseigner l'existence des troubles du rythme graves qui relèvent plus de l'étude de cas que du cas général ?

S'agissant des troubles neurologiques, on voit bien grâce à cette étude que la vigilance du patient n'est que peu altérée par la calcémie. Devant des troubles de la conscience (en dehors d'une confusion ou d'un ralentissement psychomoteur) au cours d'une hypercalcémie, faut-il rechercher une autre cause ? Devant la prédominance de l'étiologie cancéreuse il est licite de rechercher une lésion secondaire cérébrale en cas de troubles de conscience graves ou en cas de signe de localisation. De même en cas de trouble de la vigilance, une dysnatrémie doit être systématiquement recherchée.

## CONCLUSION

L'objectif principal de ce travail était de montrer si l'hypercalcémie sévère est vraiment à l'origine de coma et/ou de complications cardiaques graves engageant le pronostic vital du patient. Dans notre population d'hypercalcémie sévère, aucun trouble du rythme grave n'a été identifié. Avant d'imputer une anomalie du rythme cardiaque grave à l'hypercalcémie, les étiologies habituelles doivent être recherchées, en particulier un désordre électrolytique, notamment une dyskaliémie ou une cause médicamenteuse favorisée par l'insuffisance rénale aiguë.

Un seul patient (sur 31) a présenté un coma, difficilement attribuable à la seule élévation de la calcémie. En effet cette patiente était en défaillance multiviscérale et avait également une hypernatrémie sévère, deux facteurs pouvant à eux seuls expliquer les troubles de conscience. Un trouble de la conscience, excepté une simple confusion ou un ralentissement psychomoteur, survenant au cours d'une hypercalcémie doit faire suspecter en priorité une autre cause et notamment faire rechercher une dysnatrémie. La iatrogénie doit également être suspectée pour la même raison qu'évoquée précédemment. Un patient ayant des signes neurologiques focaux doit bénéficier d'un scanner cérébral à la recherche de lésions intracérébrales car l'hypercalcémie ne semble pas donner de signes focaux.

Une étude portant sur l'ensemble des hypercalcémies permettrait d'augmenter la puissance des analyses statistiques et de confirmer l'absence de relation linéaire entre calcémie et score de Glasgow et entre calcémie et troubles électriques graves. Néanmoins notre échantillon est représentatif des hypercalcémies les plus graves et si l'hypercalcémie sévère était à l'origine de complications graves mettant en jeu le pronostic vital du patient, c'est dans cet échantillon que l'on aurait dû les observer.

## RÉSUMÉ

### **L'HYPERCALCÉMIE SÉVÈRE EST-ELLE VRAIMENT À L'ORIGINE DE COMA ET/OU DE COMPLICATIONS CARDIAQUES ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL DU PATIENT ?**

**Introduction :** L'hypercalcémie constituerait une urgence thérapeutique car serait potentiellement à l'origine d'arrêt cardiaque et de coma. Cependant aucune étude originale ne vient corroborer ces données. L'objectif de cette étude est de déterminer si l'hypercalcémie sévère est vraiment à l'origine de coma et/ou de complications cardiaques graves engageant le pronostic vital du patient.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective monocentrique observationnelle menée aux urgences du CHU de Nantes sur une période de 5 ans (2008-2012). Sont inclus dans l'étude les patients âgés d'au moins 15 ans et 3 mois et présentant une calcémie supérieure à 4 mmol/l. Nous avons choisi ce taux de calcémie pour isoler les patients les plus à risque de développer des complications cardiaques et neurologiques. L'objectif principal est le nombre d'événements cardiaques (FV, TV, BAV haut grade) et/ou neurologiques (Score de Glasgow  $\leq 8$ ) graves survenant aux urgences. Les objectifs secondaires sont la description des caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques (ECG et biologie), les traitements administrés aux urgences et l'étiologie de l'hypercalcémie.

**Résultats :** Au total, 126 204 calcémies dosées sur 5 ans. Il y a 1977 hypercalcémies dont 31  $>$  à 4 mmol/l. La calcémie moyenne est de 4,5  $\pm$  0,4. Aucun trouble du rythme grave (0% ; [0-13]) n'est retrouvé. Nous avons observé un seul coma (3% ; [0-17]). On dénombre 80% [63-91] d'insuffisance rénale aiguë et 61% [44-76] d'HTA. Vingt-cinq patients (80% ; [63-91]) ont été traités en associant une réhydratation intraveineuse et un biphosphonate. Aucun décès n'est survenu aux urgences. L'étiologie cancéreuse est majoritaire (67.5% ; [50-81]). Le délai moyen de normalisation de la calcémie était de 5,4 jours  $\pm$  1,8.

**Conclusion :** Dans notre population d'hypercalcémie sévère ( $>$  4 mmol/l), aucun patient n'a présenté de complications cardiaques graves engageant son pronostic vital. Un seul cas de coma a été retrouvé chez une patiente en défaillance multiviscérale, et présentant une hypernatrémie sévère, deux facteurs pouvant à eux seuls expliquer les troubles de conscience. Chez un patient hypercalcémique, nous pensons que la survenue d'un trouble du rythme grave ou d'un coma ne peut être imputée à l'hypercalcémie qu'après avoir éliminé les autres étiologies habituellement associées (dysnatrémie, dyskaliémie, médicaments, etc.).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Collège universitaire des enseignants de néphrologie, Moulin B, Peraldi M-N. Néphrologie. Ellipses; 2005. 360 p.
2. Covili F, Jacob L. Hypercalcémie aiguë. Conférences D'actualisation SFAR. 2001;571-96.
3. Guitton C, Renard B, Gabillet L, Villers D. Dyscalcémie aux urgences. Réanimation. 2002;11(7):493-501.
4. Ziegler R. Hypercalcemic crisis. J Am Soc Nephrol. 2001;12(suppl 1):S3-9.
5. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. Crit Care Med. 2004;32(4):S146-54.
6. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, et al. Oxford textbook of clinical nephrology. third edition. Oxford university press; 2005.
7. Kleeman CR. Metabolic coma. Kidney Int. 1989;36(6):1142-58.
8. Pepper K, Jaowattana U, Starsiak MD, Halkar R, Hornaman K, Dayamani P. Renal cell carcinoma presenting with paraneoplastic hypercalcemic coma: a case report and review of the literature. J Gen Intern Med. 2007;22(7):1042-6.
9. Ben-asuly S, Horne T, Goldschmidt Z, Eyal Z, Eliakim M, Chowers I. Coma due to hypercalcemia in a patient with Paget's disease and multiple parathyroid adenomata. Am J Med Sci. 1975;269(2):267-75.
10. Merritt HH, Bauer W. The equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma IV. The calcium content of serum, cerebrospinal fluid, and aqueous humor at different levels of parathyroid activity. J Biol Chem. 1931;90(1):233-46.
11. Riggs JE. Neurological manifestations of electrolyte disturbances. Neurol Gen Med Expert Consult-Online Print. 2007;347.
12. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies. Crit Care Med. 2012;40(7):2212-22.
13. Ahmed R, Yano K, Mitsuoka T, Ikeda S, Ichimaru M, Hashiba K. Changes in T wave morphology during hypercalcemia and its relation to the severity of hypercalcemia. J Electrocardiol. 1989;22(2):125-32.
14. Topsakal R, Saglam H, Arin\cc H, Eryol NK, \cCetin S. Electrocardiographic J wave as a result of hypercalcemia aggravated by thiazide diuretics in a case of primary hyperparathyroidism. Jpn Heart J. 2003;44(6):1033-7.
15. Nierenberg DW, Ransil BJ. Q-aTc interval as a clinical indicator of hypercalcemia. Am J Cardiol. 1979;44(2):243-8.
16. Wortsman J, Frank S. The QT interval in clinical hypercalcemia. Clin Cardiol. 1981;4(2):87-90.

17. Ahmed R, Hashiba K. Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. *Clin Cardiol.* 1988;11(6):395-400.
18. Scheidegger D, Drop LJ. The relationship between duration of QT interval and plasma ionized calcium concentration: experiments with acute, steady-state [Ca<sup>++</sup>] changes in the dog. *Anesthesiology.* 1979;51(2):143-8.
19. Ellman H, Dembin H, Seriff N. The rarity of shortening of the QT interval in patients with hypercalcemia. *Crit Care Med.* 1982;10(5):320-2.
20. Littmann L, Taylor III L, Brearley Jr WD. ST-segment elevation: a common finding in severe hypercalcemia. *J Electrocardiol.* 2007;40(1):60-2.
21. Nishi SP, Barbagelata NA, Atar S, Birnbaum Y, Tuero E. Hypercalcemia-induced ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2006;39(3):298-300.
22. Wu L-S, Wu C-T, Hsu L-A, Luqman N, Kuo C-T. Brugada-like electrocardiographic pattern and ventricular fibrillation in a patient with primary hyperparathyroidism. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* mars 2007;9(3):172-4.
23. Bradlow BA, Levin NW. Combined abnormal serum potassium and calcium levels: effect on the electrocardiogram. *Geriatrics.* janv 1969;24(1):119-28.
24. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J.* 2011;18(3):233-45.
25. Littledike ET, Glazier D, Cook HM. Electrocardiographic changes after induced hypercalcemia and hypocalcemia in cattle: reversal of the induced arrhythmia with atropine. *Am J Vet Res.* avr 1976;37(4):383-8.
26. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-9.
27. Burnett CH, Commons RR, Albright F, Howard JE. Hypercalcemia without hypercalcuria or hypophosphatemia, calcinosis and renal insufficiency: a syndrome following prolonged intake of milk and alkali. *N Engl J Med.* 1949;240(20):787-94.
28. Sandler LM, Winearls CG, Fraher LJ, Clemens TL, Smith R, O'Riordan JL. Studies of the hypercalcaemia of sarcoidosis: effect of steroids and exogenous vitamin D3 on the circulating concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D3. *Q J Med.* 1984;53(210):165-80.
29. Trewick D, Vignaud F, Potel G, Batard E. Dyscalcémie. *SFMU.* 2007;657-8.
30. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet.* 1974;304(7872):81-4.
31. Clavier N. Evaluation clinique et paraclinique d'un coma. *Conférences D'actualisation SFAR.* 1997;417-28.

32. Collège National des Enseignants de Cardiologie, Lacroix D. *Cardiologie*. Elsevier Masson; 2010. 416 p.
33. CALCÉMIE CORRIGÉE (PROTIDÉMIE) [Internet]. [cité 4 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.sfmucardio.org/calculateurs/CACP.htm>
34. Soc Néphrologie : calculateur CKD-EPI MDRD Cockcroft [Internet]. [cité 27 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>
35. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
36. Ouali S, Ben SH, Gribaa R, Kacem S, Hammas S, Fradi S, et al. The QT interval: standardization, limits and interpretation. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*. 2012. p. 42.
37. Kiewiet RM, Ponssen HH, Janssens EN, Fels PW. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med*. 2004;62(3):94-6.
38. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Vassanelli C. Primary hyperparathyroidism and arrhythmic storm in a patient with an implantable cardioverter defibrillator for primary prevention of sudden death. *Europace*. 2004;6(3):184-8.
39. Munakata M, Imai Y, Mizunashi K, Hashimoto J, Sekino H, Furukawa Y, et al. The effect of graded calcium infusions on rhythmic blood pressure oscillations in normal man. *Clin Auton Res*. 1995;5:5-11.
40. Drop LJ, Geffin GA, O'Keefe DD, Newell JB, Jacobs ML, Fowler BN, et al. Relation between ionized calcium concentration and ventricular pump performance in the dog under hemodynamically controlled conditions. *Am J Cardiol*. 1981;47(5):1041-51.
41. Ralston S, Patel U, Fraser W, Gallacher S, Dryburgh F, Cowan R, et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *The Lancet*. 1989;334(8673):1180-2.
42. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
43. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*. 1993;270(24):2957-63.

# ANNEXES

## Annexe 1

PATIENT N° .....

ECG N° ... Date : .....

Ca ..,... K ..,...

RR → ... ms

PR → ... ms

QRS → ... ms

Sokolow → ... mm

Description anomalie Segment ST : .....

Description anomalie de l'Onde T : .....

Qt → ... ms

Qto → ... ms

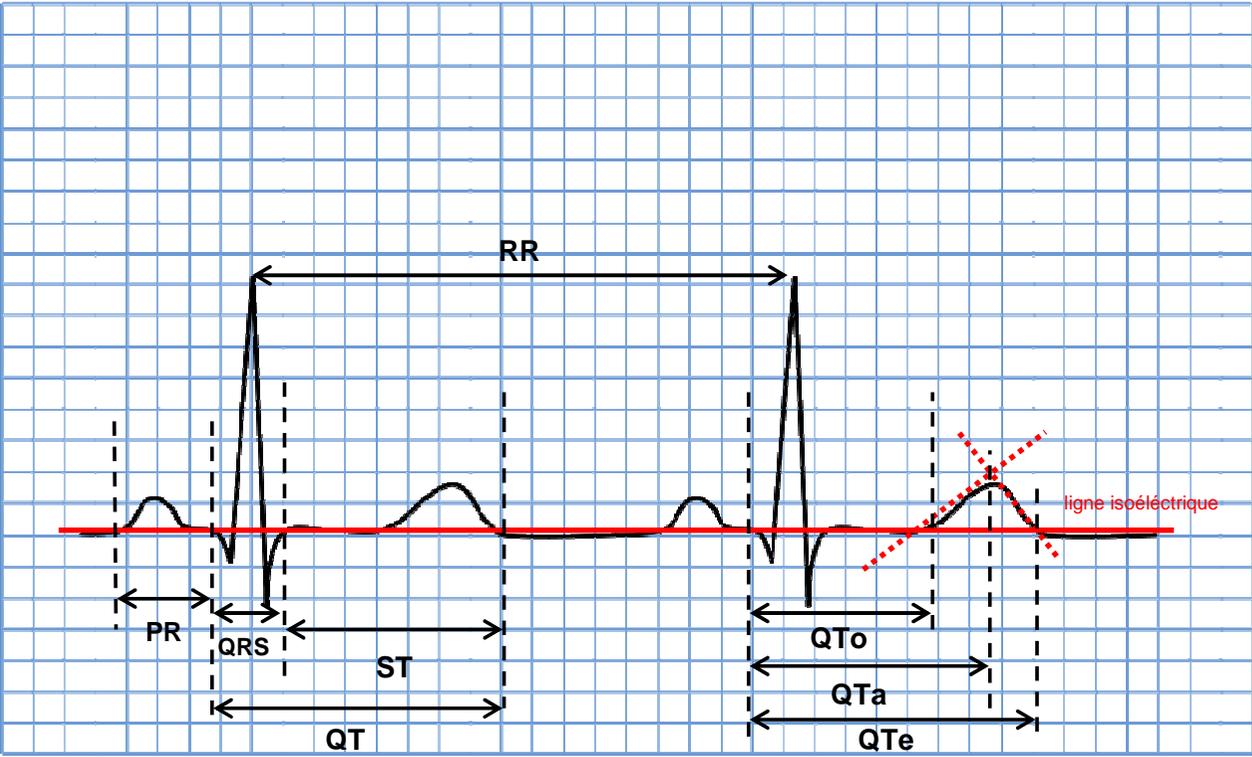
Qta → ... ms

Qte → ... ms

Qtc → ... ms

COMMENTAIRES => .....

.....



Représentation schématique d'un électrocardiogramme normal avec mesure des différents intervalles électriques

<b>ANNEE</b> : 2014
<b>NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR</b> : GUIMARD CAMILLE
<b>DIRECTEUR DE THESE</b> : Dr TREWICK DAVID
<b>TITRE DE LA THESE</b> : L'HYPERCALCÉMIE SÉVÈRE EST-ELLE VRAIMENT À L'ORIGINE DE COMA ET/OU DE COMPLICATIONS CARDIAQUES ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL DU PATIENT ?
<p><b>RESUME :</b></p> <p><b>Introduction :</b> L'hypercalcémie constituerait une urgence thérapeutique car serait potentiellement à l'origine d'arrêt cardiaque et de coma. Cependant aucune étude originale ne vient corroborer ces données. L'objectif de cette étude est de déterminer si l'hypercalcémie sévère est vraiment à l'origine de coma et/ou de complications cardiaques graves engageant le pronostic vital du patient.</p> <p><b>Matériel et méthodes :</b> Etude rétrospective monocentrique observationnelle menée aux urgences du CHU de Nantes sur une période de 5 ans (2008-2012). Sont inclus dans l'étude les patients âgés d'au moins 15 ans et 3 mois et présentant une calcémie supérieure à 4 mmol/l. Nous avons choisi ce taux de calcémie pour isoler les patients les plus à risque de développer des complications cardiaques et neurologiques. L'objectif principal est le nombre d'événements cardiaques (FV, TV, BAV haut grade) et/ou neurologiques (Score de Glasgow <math>\leq 8</math>) graves survenant aux urgences. Les objectifs secondaires sont la description des caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques (ECG et biologie), les traitements administrés aux urgences et l'étiologie de l'hypercalcémie.</p> <p><b>Résultats :</b> Au total, 126 204 calcémies dosées sur 5 ans. Il y a 1977 hypercalcémies dont 31 &gt; à 4 mmol/l. La calcémie moyenne est de 4,5 +/- 0,4. Aucun trouble du rythme grave (0% ; [0-13]) n'est retrouvé. Nous avons observé un seul coma (3% ; [0-17]). On dénombre 80% [63-91] d'insuffisance rénale aiguë et 61% [44-76] d'HTA. Vingt-cinq patients (80% ; [63-91]) ont été traités en associant une réhydratation intraveineuse et un biphosphonate. Aucun décès n'est survenu aux urgences. L'étiologie cancéreuse est majoritaire (67.5% ; [50-81]). Le délai moyen de normalisation de la calcémie était de 5,4 jours +/- 1,8.</p> <p><b>Conclusion :</b> Dans notre population d'hypercalcémie sévère (&gt; 4 mmol/l), aucun patient n'a présenté de complications cardiaques graves engageant son pronostic vital. Un seul cas de coma a été retrouvé chez une patiente en défaillance multiviscérale, et présentant une hypernatrémie sévère, deux facteurs pouvant à eux seuls expliquer les troubles de conscience. Chez un patient hypercalcémique, nous pensons que la survenue d'un trouble du rythme grave ou d'un coma ne peut être imputée à l'hypercalcémie qu'après avoir éliminé les autres étiologies habituellement associées (dysnatrémie, dyskaliémie, médicaments, etc.).</p> <p><b>MOTS CLES :</b> Hypercalcémie sévère – Urgences – Troubles du rythme graves – Coma – Cancer</p>
<b>ADRESSE DE L'UFR</b> : Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil 44000 Nantes