

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES DE MEDECINE D'URGENCE

par

Mathilde LE BORGNE

née le 05/09/1992 à Enghien Les Bains

Présentée et soutenue publiquement le 23/10/2020

**L'HYPERCALCEMIE EST ELLE A L'ORIGINE DE COMPLICATIONS CARDIAQUES
ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL DES PATIENTS ?**

Président : Monsieur le Professeur Eric BATARD

Directeur de thèse : Docteur Camille GUIMARD

Remerciements

A Monsieur le Professeur Eric Batard de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Canet, pour votre accueil, de m'avoir transmis vos connaissances pendant 6 mois et d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Monsieur de Professeur Damien Masson, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

A Madame le Docteur Lucile Figueres d'avoir accepté de juger ce projet, malgré la distance.

A Monsieur de Docteur David Trewick pour être à l'origine de ce travail, de l'avoir suivi et de ses conseils si précieux et souvent « l'urgence de ne rien faire ».

A mon directeur de thèse, le Docteur Camille Guimard, merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir accompagné et soutenu dans ce travail, merci de ta disponibilité, de ta patience, de ta bonne humeur et de tes conseils avisés.
J'espère que tu trouveras satisfaction dans ce travail mené ensemble.

A Julie, pour avoir partagé ce travail avec moi et de ta joie de vivre au quotidien.

A ma famille, qui m'encourage depuis des années, pour votre fierté qui me rend plus forte.

A mes parents, merci de me soutenir dans la vie et dans mes études et ce depuis 10 ans.

A mon frère et ma sœur, Antoine et Pauline.

A mes amis, qui ont partagé ma passion pendant des années.

A mes amis de la faculté de Bobigny, ces « Jean » heureux, la famille que j'ai choisie.

Enfin, à Sylvain, sans qui cela n'aurait pas de sens. Merci d'être la personne que tu es.

TABLES DES MATIERES

Abréviations	6
Introduction	7
1. Contexte	7
2. Définition de l'hypercalcémie	8
3. Signes cliniques de l'hypercalcémie	8
3.1 Signes généraux.....	8
3.2 Manifestations neuro-psychiques	8
3.3 Manifestations digestives.....	8
3.4 Manifestations cardiovasculaires.....	9
3.5 Manifestations urinaires et néphrologiques	9
4. Etiologies de l'hypercalcémie	10
4.1 Etiologies néoplasiques	10
4.2 Hyperparathyroïdie primaire	10
4.3 Autres causes	10
4.3.1. Etiologies endocriniennes	10
4.3.2. Etiologies iatrogènes.....	11
4.3.3. Etiologies granulomateuses	11
4.3.4. Immobilisation	11
5. Traitements	11
5.1 Traitement étiologique	11
5.2 Augmenter l'élimination urinaire du calcium	11
5.3 Inhiber la résorption osseuse du calcium	12
5.4 Diminuer l'absorption intestinale.....	12
Objectifs	13
1. Objectif principal	13
2. Critère de jugement principal	13
3. Objectifs secondaires	13
4. Critères d'évaluation secondaires	13
Matériels et méthodes	14
1. Population étudiée	14
2. Méthode et déroulement de l'étude	14
2.1 Méthodologie générale	14
2.2 Technique d'étude et d'analyse	14
3. Calendrier de l'étude	16
4. Règles d'arrêt de la participation d'une personne	16
5. Données et statistiques	17
5.1 Recueil des données	17
5.2 Statistiques	17
6. Aspect administratif et réglementaire	18
7. Ethique	18
7.1 Information du patient	18

7.2 Comité d'éthique	18
Résultats	19
1. Généralités	19
2. Critère de jugement principal	19
3. Objectifs secondaires	19
3.1 Relation entre la calcémie et le QT corrigé.....	19
3.2 Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, étiologiques et thérapeutiques	21
3.2.1. Caractéristiques générales	22
3.2.2. Caractéristiques démographiques	22
3.2.3. Motif d'hospitalisation	22
3.2.4. Antécédents des patients.....	23
3.2.5. Traitements des patients.....	23
3.2.6. Symptômes cliniques	23
3.2.7. Résultats biologiques	24
3.2.8. Traitement aux urgences	24
3.2.9. Orientation des patients	25
3.2.10. Diagnostic étiologique	25
3.2.11. Calcémie et ECG de contrôle.....	26
3.3. Mortalité à J7 et M12	28
Discussion	29
Conclusion	34
Annexes	35
Bibliographie.....	53
Résumé et mots clés.....	56

ABREVIATIONS

ACFA – Arythmie complète par Fibrillation auriculaire

ADH – Hormone Anti-Diurétique

AVC – Accident Vasculaire Cérébral

BAV – Bloc auriculo-ventriculaire

BSA – Bloc sino-auriculaire

BB – Bloc de branche

Ca – Calcémie

Ca c – Calcémie corrigée

CHU – Centre Hospitalo-Universitaire

CRF – Case Report Form

ESV – Extra Systole Ventriculaire

FV – Fibrillation Ventriculaire

HPT – Hyperparathyroïdie Primaire

HTA – Hypertension Artérielle

IRA – Insuffisance Rénale Aiguë

LATA – Limitation et Arrêt des Thérapeutique Active

NEM – Néoplasie Endocrinienne Multiple

QTc – Intervalle QT corrigé

PTH – Parathormone

PTHrp – Parathyroid Hormon Related Protein

TSH – Thyroid Stimulating Hormon

TV – Tachycardie Ventriculaire

INTRODUCTION

1) Contexte :

L'hypercalcémie est le résultat d'un déséquilibre entre les flux calciques d'entrée et de sortie de l'espace extracellulaire. Les principaux flux ont lieu au niveau de l'intestin, de l'os par résorption ou accrétion, et du rein. L'homéostasie calcique est un enjeu pour l'organisme de par ses implications dans de nombreuses fonctions physiologiques allant du système nerveux central, à la physiologie rénale en passant par le métabolisme osseux.

L'incidence annuelle des hypercalcémies est d'environ 500 nouveaux cas par million d'individus (1). Les deux étiologies principales sont l'hyperparathyroïdie et les cancers.

L'hypercalcémie est classiquement décrite comme étant à risque de coma ou d'arrêt cardiaque par tachycardie et/ou fibrillation ventriculaire.

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 et sont apprises par de nombreux étudiants en médecine. « L'hypercalcémie engage le pronostic vital par des manifestations neurologiques et cardiologiques graves » est un dogme de la médecine enseigné aux étudiants en France et dans le monde. Mais on se rend compte finalement que cette théorie n'est pas étayée scientifiquement.

Cette supposée gravité immédiate, soulève de nombreux problèmes de prise en charge en médecine d'urgence. Faut-il scoper ces patients ? Avec le risque d'augmenter leur durée de séjour aux urgences et d'engorger encore un peu plus des services déjà saturés. Faut-il systématiquement hospitaliser ces patients dans des services de médecine et soins critiques avec comme seul critère de gravité ce résultat biologique ?

Une première étude rétrospective concernant le devenir immédiat et à long terme de patients atteints d'une hypercalcémie sévère ($> 4\text{mmol/l}$), recrutés aux urgences du CHU de Nantes sur une durée de cinq ans a montré que l'hypercalcémie sévère n'entraînait pas d'atteinte immédiate menaçant le pronostic vital. Cependant, les patients étaient hypovolémiques et avaient fréquemment un trouble de la kaliémie associé, qu'il convenait de prendre en charge aux urgences (2).

Nous avons donc décidé de réaliser une étude afin de valider de façon prospective le fait que l'hypercalcémie ($\text{Ca} > 3\text{mmol/l}$) n'entraîne pas d'atteinte cardiaque sévère immédiate chez des patients admis aux urgences.

Les urgences du CHU de Nantes sont parmi les plus fréquentées en France avec pour l'année 2018 un peu plus de 125 000 passages. C'est dans ce service que nous avons choisi de situer notre étude.

A noter que les troubles neurologiques liés à l'hypercalcémie font l'objet d'une thèse à part entière.

Cette étude permettra également d'apprécier l'épidémiologie de l'hypercalcémie, préciser les étiologies, le traitement réalisé aux urgences, le pronostic à court et à long terme, et de confirmer ce que *Guimard et Al.* ont précédemment observé : L'absence d'impact de l'hypercalcémie sur l'intervalle QT.

2) Définition :

L'hypercalcémie se définit comme une calcémie totale corrigée supérieure 2,6 mmol/L ou une calcémie ionisée supérieure à 1,4 mmol/L. Il n'y a pas de définition stricte mais on parle généralement d'hypercalcémie modérée lorsque la calcémie corrigée se situe entre 3 et 3,5 mmol/L et d'hypercalcémie sévère lorsqu'elle est supérieure à 3,5mmol/L.

Les patients sont généralement asymptomatiques lorsque la calcémie se situe entre 2,6 et 3 mmol/L (3).

La calcémie mesurée représente la somme du calcium lié aux protéines et en particulier à l'albumine (53%) et du calcium ionisé (47%).

Le calcium ionisé est la seule forme qui a des effets physiologiques. La PTH, la 1,25 vit D et la calcitonine contrôlent l'homéostasie.

Le calcium ionisé est le composant physiologiquement pertinent (4). Cependant sa mesure est limitée nécessitant une analyse spécifique et un coût important contraignant son utilisation en pratique courante, notamment dans un service d'urgence. Il est donc admis d'utiliser la calcémie corrigée en fonction du taux de protéines : $Ca_c = Ca_{mesurée} + 0,025 (40 - \text{Albumine})$ avec la calcémie en mmol/L et l'albuminémie en g/l.

3) Signes cliniques :

Dans plus de 50% des cas, les hypercalcémies sont latentes et de découverte fortuite (1). La sévérité des symptômes dépendrait non seulement du taux de calcémie mais également de sa vitesse d'installation.

3.1) Signes généraux

L'asthénie serait un symptôme fréquent chez des patients présentant une hypercalcémie. Elle pourrait s'expliquer par la déshydratation éventuellement, par un effet propre du calcium sur le système nerveux central, où le récepteur sensible au calcium (CaSR) est exprimé (5). L'asthénie secondaire à l'état de déshydratation induit par l'hypercalcémie peut être majorée par l'existence d'un processus néoplasique.

3.2) Manifestations neuropsychiques

Un syndrome dépressif ou une humeur irritable sont parfois décrits. Lorsque l'hypercalcémie est plus sévère > 3,5mmol/L, on peut retrouver une confusion et une désorientation temporo-spatiale. La description classique mais non validée par des études prospectives fait état de troubles neurologiques allant de la psychose au coma (6).

3.3) Manifestations digestives

Les nausées et les vomissements sont fréquemment décrits.

Il peut exister une constipation liée à une diminution de la mobilité intestinale par atteinte des fibres musculaires lisses. Elle peut aboutir à un syndrome pseudo occlusif.

On retrouve parfois des douleurs abdominales diffuses.

Dans de rares cas d'hypercalcémie sévère, des pancréatites aiguës ont été décrites (7). Elles pourraient être en rapport avec des dépôts calciques dans les canaux pancréatiques.

3.4) Manifestations cardio-vasculaires

- *Manifestations électriques*

Le calcium est essentiel pour le potentiel d'action myocardique et la contraction du muscle cardiaque.

Pour rappel, pendant la phase 0 du potentiel d'action, la dépolarisation de la membrane de la cellule myocardique est due à l'entrée rapide du sodium dans le cytoplasme. Cette phase de dépolarisation est suivie d'une brève phase de repolarisation rapide (phase 1) en rapport avec une sortie de potassium dans le milieu extracellulaire. La phase 2 du potentiel d'action correspond à l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants (canaux dont l'ouverture et la fermeture sont commandées par la dépolarisation membranaire due à l'entrée rapide du sodium dans la cellule) situé sur la membrane du myocyte qui deviennent perméables et permettent la pénétration cellulaire du calcium. La phase 2 résulte d'un équilibre entre une dépolarisation maintenue et une repolarisation débutante. Cet afflux de calcium intracytoplasmique provoque la libération du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique qui en se fixant sur la troponine C permet l'interaction actine-myosine responsable de la contraction myocardique.

En cas d'hypercalcémie, il existe une diminution de la durée de la phase 2 du potentiel d'action. L'hypercalcémie, en augmentant le gradient de concentration entre le calcium intra et extracellulaire, accélère l'entrée du calcium pendant l'ouverture des canaux calciques ce qui conduit à une dépolarisation plus rapide.

Cela se traduit à l'ECG par un raccourcissement du segment ST. L'augmentation du gradient de calcium entre les milieux EC et IC facilite l'entrée de calcium dans la cellule cardiaque. La durée de repolarisation cellulaire diminue. La durée du QT est donc diminuée aux dépens du segment ST. L'onde T peut débiter à la fin du complexe QRS jusqu'à la disparition du segment QT.

On peut observer un allongement de l'espace PR voire un BAV. On peut également retrouver un aplatissement de l'onde T et un sous décalage du segment ST avec la formation d'une cupule de manière diffuse dans toutes les dérivations. Il existe alors une hypersensibilité aux digitaliques dont la toxicité est augmentée.

Par ce mécanisme physiopathologique, il est donc décrit dans les hypercalcémies sévères, des troubles du rythme tel qu'une tachycardie, des extrasystoles ventriculaires polymorphes voire une fibrillation ventriculaire.

L'augmentation de la calcémie est utilisée en clinique pour antagoniser les effets de l'hyperkaliémie : en effet, l'hyperkaliémie, en diminuant le gradient entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule myocardique, augmente le potentiel de repos et accroît l'excitabilité des cellules tout en ralentissant la conduction. Le calcium, que l'on utilise alors sous forme de sels injectables, augmente le potentiel de repos et corrige l'excitabilité et les troubles de conduction dus à l'hyperkaliémie.

- *Manifestations hémodynamiques*

Une hypertension artérielle est rapportée chez les patients ayant une hypercalcémie en raison de l'atteinte rénale et de la vasoconstriction induite par le calcium (8).

3.5) Manifestations urinaires et néphrologiques

L'hypercalcémie inhibe l'action de l'ADH, ce qui empêche le rein de concentrer les urines. Il s'ensuit une polyuro-polydipsie et souvent une déshydratation. Cette hypovolémie va conduire à une hypoperfusion rénale qui va aggraver l'hypercalcémie en limitant la capacité rénale d'excrétion du calcium.

En aigu, on observe donc secondairement à cette déshydratation une insuffisance rénale aiguë. L'insuffisance rénale est rarement révélatrice mais peut constituer un risque évolutif majeur.

Lorsque l'hypercalcémie est chronique des lithiases rénales surviennent du fait de l'hypercalciurie secondaire. Elles sont responsables de coliques néphrétiques. L'association d'une lithiase rénale et d'une hypercalcémie est classiquement un mode de découverte d'HPT ou de sarcoïdose. C'est une cause fréquente de découverte d'une hypercalcémie. La précipitation du calcium dans les voies urinaires peut également conduire à une néphrocalcinose qui peut conduire à une insuffisance rénale.

4) Etiologies :

En pratique, deux étiologies expliquent plus de 80% des hypercalcémies : l'hyperparathyroïdie primaire et l'hypercalcémie d'origine néoplasique.

Le diagnostic étiologique de l'hypercalcémie s'appuie sur plusieurs éléments biologiques notamment le calcium total, le calcium ionisé et/ou l'albuminémie, le phosphate sérique, la parathormone plasmatique (PTH) et la vitamine D.

1) Causes néoplasiques

L'hypercalcémie néoplasique représente actuellement la cause la plus fréquente.

Elle résulte :

- D'une ostéolyse directe par invasion métastatique osseuse (sein, rein, thyroïde, poumon et myélome)
- D'une production de PTHrp stimulant la résorption ostéoclastique de l'os : Hypercalcémie humorale des affections malignes ou hypercalcémie paranéoplasique (poumon, rein, sein, myélome)
- D'une production excessive de calcitriol par 1 alpha hydroxylation non régulée de la 25 OH D : Lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens.

2) Hyperparathyroïdie

L'incidence de l'hyperparathyroïdie a décliné ces dernières trente années mais elle reste la 2^{ème} cause d'hypercalcémie.

L'hyperparathyroïdie primaire est dans la grande majorité des cas liée à un adénome unique d'une glande parathyroïdienne de nature bénigne qui sécrète de façon autonome de la PTH à l'origine de l'hypercalcémie. Rarement, l'adénome est multiple ou fait partie d'une NEM ou il peut s'agir encore d'un carcinome parathyroïdien.

L'hyperparathyroïdie tertiaire correspond à l'autonomisation d'une hyperparathyroïdie secondaire. Cela survient chez le patient insuffisant rénal chronique après plusieurs années d'hyperparathyroïdisme secondaire ou chez le patient transplanté rénal où la PTH continue à être sécrétée entraînant une hypercalcémie (9).

3) Autres étiologies

3.1) Etiologies endocriniennes

L'hyperthyroïdie s'accompagne d'hypercalcémie modérée dans 15 à 20% des cas par augmentation de la résorption osseuse.

L'acromégalie peut être associée à une hypercalcémie car l'hormone de croissance induit une augmentation de la synthèse du calcitriol.

3.2) Etiologies iatrogènes

Les diurétiques thiazidiques diminuent la calciurie en favorisant la réabsorption du calcium par le tube contourné proximal en réponse à l'hypovolémie.

L'hypervitaminose D exogène avec l'administration de calcitriol ou de vitamine D2 ou D3 naturelle ou de vitamine D3 25 hydroxylée provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale. L'arrêt du calcitriol permet une normalisation de la calcémie.

L'hypervitaminose A pour des doses supérieures à 50 000 UI par jour, l'acide rétinoïque augmente la résorption osseuse.

Une prise excessive de calcium per os (Syndrome des buveurs de lait), chez des patients insuffisants rénaux, ou non d'ailleurs, peut concourir à une hypercalcémie par dépassement des capacités d'élimination du calcium en excès par le rein.

3.3) Etiologies granulomateuses

Au cours des maladies granulomateuses, il existe une hypercalcémie due à une hypercalcitriolémie par production extra-rénale de calcitriol au cours des maladies granulomateuses notamment dans la sarcoïdose, la tuberculose, la maladie de Hodgkin et 1/3 des lymphomes non Hodgkiniens.

3.4) Immobilisation

L'immobilisation complète peut être responsable d'une hypercalcémie secondaire au découplage entre la résorption osseuse élevée et la formation osseuse effondrée, liée à l'absence de contrainte mécanique.

5) Traitement :

Le traitement de l'hypercalcémie repose sur deux axes : le traitement étiologique et le traitement symptomatique qui cherche à diminuer la calcémie en augmentant l'élimination urinaire, en inhibant la résorption osseuse et en diminuant l'absorption intestinale du calcium (10).

1) Traitement étiologique

C'est la pierre angulaire de la prise en charge de toute hypercalcémie. Il faut arrêter les médicaments hypercalcémisants, opérer les adénomes parathyroïdiens...etc

2) Augmenter l'élimination urinaire du calcium

L'hypercalcémie s'associe à une déshydratation (diabète insipide dû à l'hypercalcémie et à la réduction d'apport en eau lié à l'anorexie et aux nausées) qu'il convient de traiter agressivement. On administre généralement 2 à 3 litres de sérum physiologique sur 24h. Les apports seront adaptés en fonction de la tolérance clinique (diurèse horaire et

surveillance des pertes hydro-électrolytiques). La baisse de la calcémie assurée par la réhydratation seule est d'environ 0,4 à 0,6 mmol/l.

Les diurétiques de l'anse ont un effet calciurétique important et sont à manier avec prudence. Aux urgences, il faut les réserver aux patients qui présentent une surcharge hydro-sodée manifeste car ils risquent d'aggraver une IRA fonctionnelle.

Les diurétiques thiazidiques sont formellement contre indiqués.

3) Inhiber la résorption osseuse de calcium

Les **biphosphonates** ont une action ostéoclastique puissante et sont le traitement de référence. Ils sont indiqués dès que la calcémie est $> 3\text{mmol/L}$. Le pamidronate (Aredia®) est un des plus efficaces, il est administré sur 6h en perfusion de 30 à 90mg. L'effet hypocalcémiant débute après 48h et dure environ 2 semaines. La baisse de la calcémie est généralement située entre 0,8 et 1mmol/l.

Des biphosphonates de nouvelle génération comme l'acide zolédronique (Zometa®) à la dose de 4mg en perfusion de 15min semble gagner en efficacité mais au prix de troubles hydro-électrolytiques plus fréquents (11).

La **calcitonine** agit à la fois en inhibant la résorption osseuse et favorise l'excrétion urinaire du calcium. La posologie est de 4U/kg, 2 fois par jour en injection sous-cutanée. L'effet hypocalcémiant débute après quelques heures mais est inconstant et transitoire. La calcitonine est moins bien tolérée que les biphosphonates. Elle est cependant parfois associée aux biphosphonates dans les hypercalcémie graves $> 4\text{mmol/L}$ (12).

4) Diminuer l'absorption intestinale

Les **glucocorticoïdes** sont efficaces sur les hypercalcémies secondaires à une hypervitaminose D (sarcoïdose, surdosage en vitamine D). Elles inhibent l'action intestinale de 1,25 OH Vit D3. L'effet maximal est tardif (5 à 7 jours).

OBJECTIFS

1) Objectif principal :

- L'hypercalcémie > 3 mmol/L est-elle associée à des arythmies cardiaques menaçant le pronostic vital chez des patients admis aux urgences ?

2) Critère de jugement principal :

- Nombre d'arythmies cardiaques menaçant le pronostic vital immédiat recensé au sein de la population

3) Objectifs secondaires :

- Etudier la corrélation entre la concentration de calcium et la durée de l'intervalle QTc
- Etudier les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, étiologiques et traitements instaurés aux urgences
- Etudier la mortalité à J7 et M12

4) Critères d'évaluation secondaires :

- Concentration de calcium à J1 et durée de l'intervalle QTc à J1
- Caractéristiques démographiques (âge, sexe), cliniques et biologiques, étiologie et traitements symptomatiques
- Coefficient de corrélation R2
- Décès à J7 et M12

MATERIEL ET METHODE

1) Population étudiée

Tous les patients âgés de 18 ans et plus admis aux urgences et présentant une hypercalcémie ≥ 3 mmol/l ont été inclus dans l'étude.

Le laboratoire du CHU de Nantes nous fournit toutes les calcémies dosées aux urgences par courrier électronique automatique tous les jours de 2019 à 2022.

Les critères de non-inclusion sont les patients âgés de moins de 18 ans.

Il n'y a pas de restriction pour les majeurs sous tutelle et les personnes protégées car il s'agit d'une étude non interventionnelle. Une lettre d'information est transmise à la personne de confiance ou aux proches du patient.

2) Méthode et déroulement de l'étude

2.1) Méthodologie générale

Il s'agit d'une étude épidémiologique, monocentrique, non contrôlée et prospective au sein des urgences du CHU de Nantes qui se déroule de mars 2019 à février 2022. On dénombre au sein de ce service, 125 636 passages adultes au cours de l'année 2018.

2.2) Techniques d'études et d'analyses

- Description clinique

Les données cliniques sont récupérées par l'intermédiaire du dossier Millenium rédigé aux urgences.

Pour chaque patient, les données rapportées sont reportées dans un cahier de recherche formalisé (ANNEXE 1). Nous avons repris dans le tableau ci-dessous les items que comporte le CRF :

Général	Données démographiques Motif de consultation aux urgences
Antécédents	Cardiovasculaires Néphrologiques Néoplasiques Endocrinologiques Granulomatoses
Traitements	Modifiant la calcémie Modifiant l'ECG Modifiant la conscience
Clinique	Les paramètres vitaux recueillis par l'IDE aux urgences <ul style="list-style-type: none">- Fréquence cardiaque en bpm (normale entre 60 et 100/min)- Tension artérielle systolique et diastolique en mmHg (normale < 140/90)- Température (normale < 38°)- Glycémie en mmol/L Les manifestations digestives : <ul style="list-style-type: none">- Anorexie- Nausée- Vomissement

	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur abdominale <p>Les manifestations néphrologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déshydratation extra cellulaire - Polyuro-polydipsie - Colique néphrétique
ECG	<p>Calcul de l'espace PR, RR, QRS, QT et QTc en ms</p> <p>Présence de trouble de conduction</p> <ul style="list-style-type: none"> - BSA - BAV 1 - BAV 2 - BAV 3 <p>Aplatissement de l'onde T</p> <p>Présence de trouble du rythme ventriculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - ESV - TV - FV - Asystolie
Biologique	<ul style="list-style-type: none"> - Calcémie (mmol/L) - Calcémie corrigée - Albumine (g/L) - Protidémie (g/L) - Phosphorémie (mmol/L) - Natrémie (mmol/L) - Kaliémie (mmol/L) - Urée (mmol/L) - Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$) avec calcul de clairance en mL/min (selon la formule MDRD) - PTH 1-84 (pg/mL) - PTH rp (pg/mL) - TSH ($\mu\text{UI/l}$) - 1-25 OH vitamine D (ng/mL) - 25-OH vitamine D3 (ng/mL)
Thérapeutique	<p>Réhydratation intraveineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> - NaCl 0,9% (3 à 6L/24h) - G5% - PG5% - Gélofusine <p>Biphosphonates</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pamidronate de sodium (30 – 60mg/ 60 – 90 mg ou > 90mg) - Acide zolédronique (4mg) <p>Glucocorticoïdes</p> <p>Diurétiques de l'anse</p> <p>Calcitonine</p> <p>Arrêt des traitements hypercalcémiant</p>
Devenir	<p>Décès</p> <p>Hospitalisation</p> <p>Sortie</p>
Diagnostic étiologique	

- Description de la technique d'analyse de la calcémie

Les échantillons sanguins sont collectés et centrifugés, pendant 10 minutes à 4°C, moins d'une heure après ponction veineuse. Toutes les analyses biochimiques sont réalisées

dans le même laboratoire sur le site Hôtel Dieu du CHU de Nantes. La technique d'analyse fait appel à la spectrophotométrie.

- Description détaillée de l'évaluation du QTc

Le QT se mesure du début du complexe QRS à la fin de l'onde T. Il est mesuré sur la dérivation II. Si celle-ci n'est pas lisible, on utilise la dérivation V5.

Le QTc est calculé selon la formule de Bazett : $QTc = QT/\sqrt{RR}$ puis une formule utilisant une fonction de régression linéaire plus adaptée aux fréquences cardiaques rapides ou basse, la formule de Framingham : $QT + 0,154 \times (1000 - RR)$.

Les normes utilisées pour l'interprétation du QTc sont, pour l'homme $390 \pm 10\%$ et $440ms \pm 10\%$ pour la femme.

Les ECG sont interprétés par les deux co-investigateurs de l'étude. S'il existe une discordance, les ECG sont réexaminés par l'investigateur principal.

- Définition de l'insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë est définie selon le score KDIGO. Si aucune créatininémie antérieure n'est connue, nous utilisons le seuil de $130\mu\text{mol/l}$ de créatininémie.

3) Calendrier de l'étude

La visite d'inclusion est réalisée par un des 3 investigateurs en expliquant au patient le design de l'étude, sa justification scientifique et son déroulement.

Lors de cette visite d'inclusion, les données de l'examen clinique (interrogatoire, antécédents, examen physique...) réalisé aux urgences seront récupérées via le logiciel *Millénium Powershart* et retranscrit dans le cahier d'observation.

Les résultats biologiques sont retranscrits selon le même procédé. Les électrocardiogrammes réalisés depuis l'admission du patient sont photocopiés et conservés dans le cahier d'observation en remplaçant l'identification du patient par numéro d'inclusion. Les informations nécessaires au rappel du patient et/ou de son médecin traitant à J7 et M12 sont alors vérifiées dans le logiciel de soins avec le patient et/ou son entourage.

A J7 \pm 3 jours, un nouveau recueil de données est effectué selon le même procédé que celui décrit lors de la visite d'inclusion. Si le patient a quitté l'hôpital, cette visite s'effectuera par téléphone et/ou par le biais du médecin traitant.

A M12, le patient et/ ou son MT est rappelé afin de préciser son devenir. Il lui est signifié la fin de l'étude.

4) Règles d'arrêt de la participation d'une personne

Le critère d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche est le retrait du consentement.

Les informations à recueillir sont :

- La date de visite de fin d'étude et type de données à collecter pour la visite de fin d'étude
- La raison de sortie prématurée

Les modalités d'exploitation des données des personnes ayant arrêté prématurément l'étude sont détaillées dans la partie statistique.

5) Données et Statistiques

5.1) Recueil des données

Le recueil des données de chaque personne se prêtant à la recherche est réalisé par l'intermédiaire d'un cahier d'observation papier. (ANNEXE 1)

5.2) Statistiques

- Description des méthodes statistiques

Toutes les variables seront décrites par l'effectif et le pourcentage des modalités pour les variables qualitatives et par le minimum, maximum, moyenne, écart-type, médiane, premier et troisième quartile pour les variables quantitatives.

Critère principal :

Le nombre d'arythmies cardiaques menaçant le pronostic vital immédiat sera décrit par la moyenne avec son intervalle de confiance à 95%.

Critères secondaires :

La corrélation entre la concentration de calcium et la durée de l'intervalle QTc sera calculée à l'aide du test de corrélation de Pearson (ou Spearman en fonction de la relation linéaire ou non des deux variables).

Les caractéristiques de la population seront comparées entre les patients avec hypercalcémie ou sans hypercalcémie à l'aide du test du Chi2 pour les variables qualitatives ou test de Student (ou de Wilcoxon) pour les variables quantitatives.

Les pourcentages de décès à J7 et M12 seront estimés avec intervalle de confiance à 95%. Une analyse de survie sera réalisée à l'aide d'une courbe de Kaplan Meier.

Analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire est prévue avec un arrêt des inclusions pour l'analyse intermédiaire le 16 mai 2020.

- Justification statistique du nombre d'inclusion

Il s'agit d'un travail sur cohorte d'une durée de 3 ans avec un nombre d'inclusion estimé à partir d'une base de données rétrospective d'environ 100 patients.

- Degré de signification statistique

Le degré de signification statistique prévu est $p < 0,05$.

- Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Des modalités de gestion et de suivi sont définies pour les cas suivants :

- Perdu de vue : La seule donnée manquante utile à l'étude est le décès ou non de la personne sur la période. En l'absence de réponse du patient, son médecin traitant est contacté ou le registre de décès à défaut. Sans preuve écrite ou orale du décès du patient, ce dernier est considéré comme vivant à l'issue de la période de suivi
- Arrêt prématuré : Lorsqu'un patient n'a pas suivi intégralement l'étude, les données le concernant ne sont plus recueillies. Le patient n'est pas remplacé.
- Données manquantes : Elles sont décrites pour chaque variable. Si le pourcentage de données manquantes du critère principal est supérieur à 5%, alors une méthode d'imputation (worst case, imputation multiple à partir des caractéristiques et antécédents des patients) à des données est appliquée.

6) Aspects administratifs et réglementaires

Il s'agit d'une étude non interventionnelle qui vise à étudier dans la pratique courante les caractéristiques d'une population présentant une hypercalcémie > 3mmol/L ainsi que sa prise en charge dans un service d'urgence.

Il n'est pas réalisé d'acte en dehors du soin courant prévu dans les recommandations actuelles de bonnes pratiques cliniques.

La prise en charge thérapeutique n'est pas modifiée par l'investigateur, elle reste tout au long de l'étude sous la responsabilité du médecin clinicien prenant en charge le patient qui sera à même de décider des traitements, des examens complémentaires et du devenir du patient en totale indépendance.

La seule intervention réalisée est l'appel du patient et/ou de son médecin traitant à 1an qui a pour but de suivre l'évolution du patient dans le temps.

Les données médicales de chaque patient ne sont transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

7) Ethique

7.1) Information du patient

Chaque patient est informé de la réalisation d'une recherche, même non interventionnelle, réalisée à partir de ses données médicales et/ou de ses échantillons biologiques.

Les cliniciens associés à l'étude, qui recrutent les patients, apportent une information orale claire, répondent aux questions des patients et ceci doit être mentionné dans la note d'information écrite. La lettre d'information doit mentionner en clair que le retrait de l'étude de la part du patient (ou de ses parents/ tutelle) est entièrement libre et ne modifie en rien sa prise en charge médicale.

Les inclusions peuvent être réalisées en urgence, si le patient était dans l'incapacité d'exprimer sa volonté, sa personne de confiance ou ses proches seraient consultés pour connaître ses souhaits concernant la recherche clinique. Le cas échéant, la non-opposition du patient est recherchée dès que ce dernier recouvre la possibilité d'exprimer sa volonté.

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole. Il remet au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précise la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment. (ANNEXE 2)

L'investigateur note dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord oral pour participer à la recherche ; il datera cette information.

7.2) Comité d'éthique

Le projet d'étude a reçu l'autorisation préalable du GNEDS (Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

RESULTATS

1) Généralités

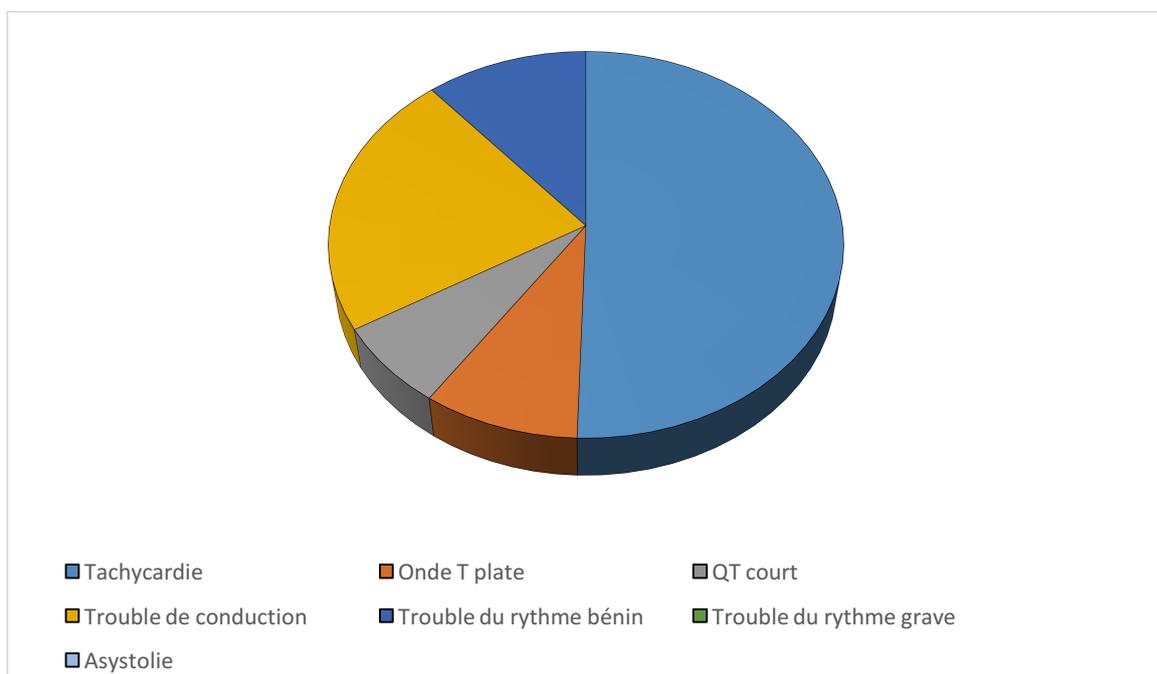
56 patients ont été inclus entre mars 2019 et mai 2020 sur les 28 918 calcémies dosées. Aucun patient n'a été exclu.

2) Critère de jugement principal

Aucun patient n'a présenté de trouble cardiaque engageant le pronostic vital.

On retrouve une majorité des patients qui présente une tachycardie aux urgences et 3 patients présentent un QT court.

Figure 1 : Proportion des troubles ECG observés



3) Objectifs secondaires

3.1) Relation entre la calcémie et le QTc

Tableau 1 : QT corrigé en fonction de la formule de Bazett ou de Framingham

Caractéristiques	Données (Min ; Max)	Normale	Médiane	Ecart type
QTc formule B	431 ms (304 – 723)	351 – 409 (H) 396 – 484 (F)	427	68,1
QTc formule F	402 ms (370 – 424)	351 – 409 (H) 396 – 484 (F)	396	52,5

Figure 2 : Nuage de points du calcium en fonction du QTc selon la formule de Bazett

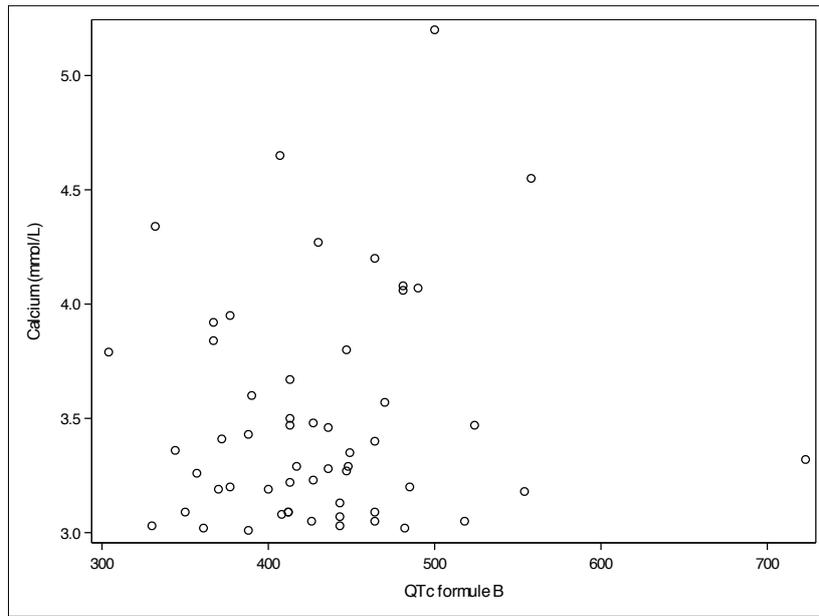
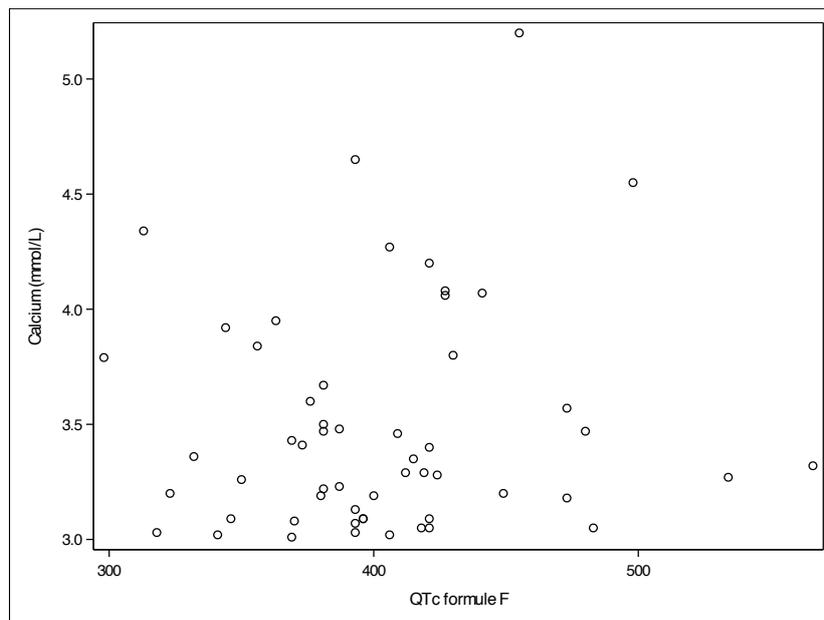


Figure 3 : Nuage de points du calcium en fonction du QTc selon la formule de Framingham



Les relations entre le calcium et les valeurs de QTc ne sont pas linéaires, on utilise donc le test de corrélation de Spearman.

Tableau 2 : Test de corrélation de Spearman

Test de corrélation de Spearman			
	QT	QTc B	QTc F
Calcium (mmol/L)	0,02	0,08	0,11

3.2) Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, étiologiques et thérapeutiques

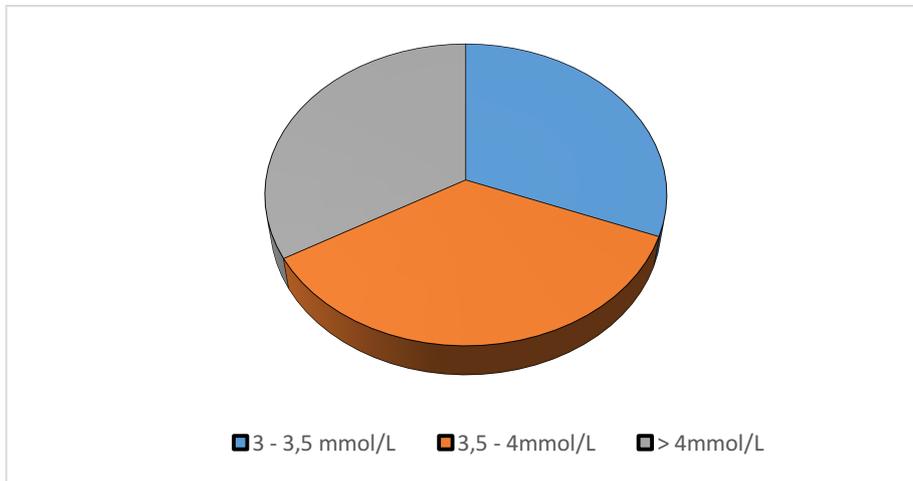
Tableau 3 : Caractéristiques patients

	N (%)	Variable qualitative
	Médiane (Q1, Q3)	Variable quantitative
Caractéristiques générales		
Age (années)		69 (56,5 ; 82,5)
Femmes		24 (42,8)
Médicaments cardioactifs		10 (18)
Médicaments hypercalcémiants		23 (41)
HTA		27 (48,2)
Cancer		30 (53,6)
Démence		1 (1,8)
Insuffisance rénale chronique		11 (19,6)
Caractéristiques cliniques		
Nausées/vomissements		12 (26,7)
Douleur abdominales		16 (28,6)
HTA		20 (35,7)
Fréquence cardiaque		93 (84 ; 108)
Troubles du rythme graves		0
Caractéristiques biologiques		
		Médiane (Q1-Q3)
Calcémie		3,3 (3,1 ; 3,7)
Calcémie corrigée		3,5 (3,4 ; 4)
Sodium		138 (135 ; 141)
Potassium		4 (3,7 ; 4,4)
Créatininémie		114,5 (79 ; 174)
Causes de l'hypercalcémie		
Cancer		28 (50)
Hyperparathyroïdie		14 (25)
Iatrogénie		7 (12,5)
Autres		7 (12,5)

3.2.1) Caractéristiques générales :

Sur les 56 hypercalcémies dosées aux urgences, 14 sont supérieures à 4 mmol/l soit 25%, 29 sont supérieures à 3,5 mmol/l soit 51,8%.

Figure 4 : Répartition des calcémies corrigées



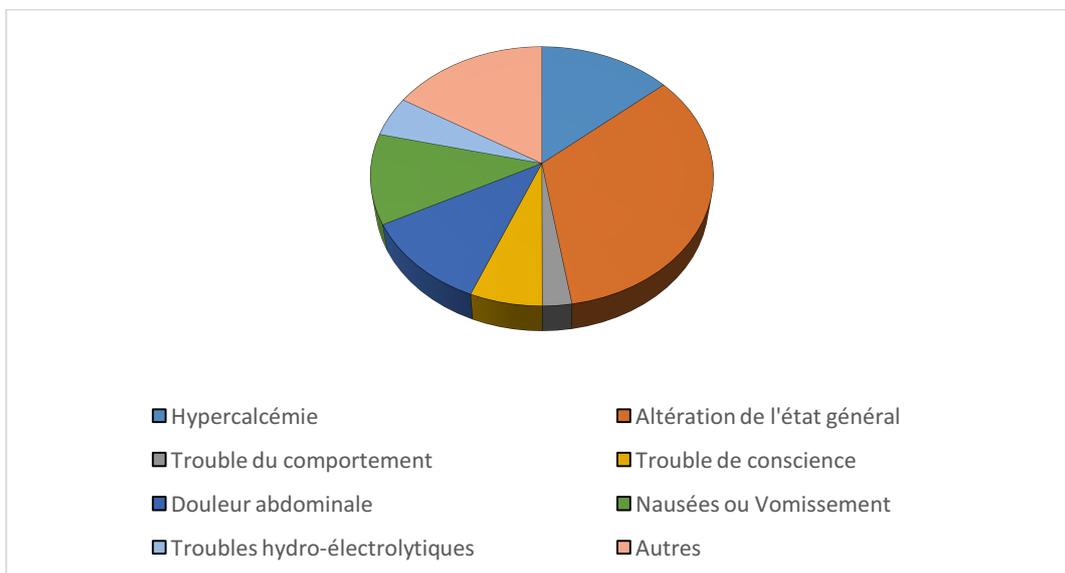
3.2.2) Caractéristiques démographiques

Sur 56 patients, 32 sont des hommes soit 57,1% et on compte 24 femmes soit 42,8%. L'âge médian des patients est de 69 ans avec des patients allant de 18 à 94 ans.

3.2.3) Motif d'hospitalisation

On observe que 11 patients soit 19,6% consultent aux urgences pour une hypercalcémie et 27 patients soit 48,2% consultent pour une altération de l'état général. Les autres motifs de consultation comportaient une chute à domicile (4 patients), une dyspnée (5 patients), une lombalgie, une douleur thoracique, une bradycardie et une éruption cutanée fébrile.

Figure 5 : Les différents motifs d'hospitalisation



3.2.4) Antécédents

Les comorbidités des patients sont représentées dans le tableau 3. On retrouve principalement 53% de néoplasie, 48% d'hypertension artérielle et 19% d'insuffisance rénale chronique.

3.2.5) Médicaments

Sur 56 patients, 23 avaient un traitement pouvant modifier la calcémie. 10 patients avaient un traitement pouvant modifier l'ECG, principalement des bêta bloquants et un patient était sous digoxine. 8 patients avaient un traitement pouvant modifier l'état de conscience.

Tableau 4 : Traitements des patients

	n (%)	[IC]
Médicaments hypercalcémiants	23 (41)	[28,2 : 54]
Thiazidiques	6 (10.7)	[2,6 : 18,8]
Alfacacidiol	5 (8.9)	[1,5 :16,4]
Vitamine D	12 (21.4)	[10,7 : 32,2]
Médicaments cardio actifs	10 (18)	[7,8 : 27,9]
Médicaments sédatifs	8 (14.3)	[5,1 :23,5]

3.2.6) Symptômes cliniques

Les symptômes neurologiques sont exclus de l'analyse car ils seront traités dans une autre thèse.

On observe 35,7% d'hypertension artérielle au sein de la population et 30% de troubles digestifs.

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients (N = 56)

Variable qualitative	n (%)	[IC]
Variable quantitative	Médiane (Q1 ;Q3)	[Ecart type]
Nausées/vomissements	12 (21,4)	[10,7 : 32,2]
Douleurs abdominales	16 (28,6)	[16,8 :40,4]
Déshydratation extra cellulaire	17 (30,4)	[18,3 :42,4]
Polyuro-polydipsie	3 (5,3)	[-0,5 :11,3]
Colique néphrétique	1 (1,8)	[-1,7 :5,3]
TA systolique (mmHg)	130 (115,5 ; 154 ;5)	27,76
TA diastolique (mmHg)	77 (70 ; 83)	15

3.2.7) Résultats biologiques

La calcémie corrigée moyenne est de 3,8mmol/l avec une médiane à 3,5mmol/l.

On retrouve 33 patients sur 56 avec une insuffisance rénale aiguë. La fonction rénale antérieure était connue chez 20 de ces patients.

La créatinine moyenne est de 146,7 μ mol/l et une médiane à 114 μ mol/l.

On retrouve dans environ 37% de dyskaliémies associées avec 11 patients présentant une hypokaliémie associée (soit 19,6%) et 6 patients une hyperkaliémie associée.

Tableau 6 : Résultats biologiques des patients à l'admission aux urgences (N = 56)

	Médiane (Q1-Q3)
Calcémie moyenne (mmol/l)	3,3 (3,1 ; 3,7)
Calcémie corrigée (mmol/l)	3,5 (3,4 ; 4)
Albuminémie (g/l)	32 (27 ; 37)
Natrémie (mmol/l)	138,3 (135 ; 141)
Kaliémie (mmol/l)	4 (3,7 ; 4,4)
Créatininémie (μ mol/l)	114,5 (79 ; 174)

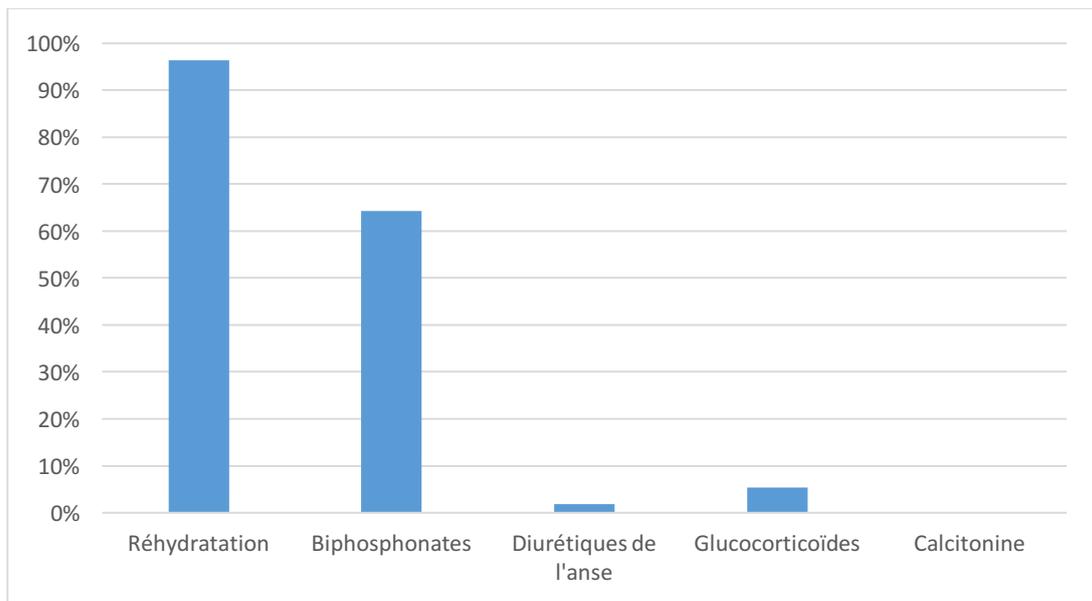
3.2.8) Traitements aux urgences

Sur les 36 patients ayant reçus des biphosphonates, 34 patients ont reçu du Pamidronate et 2 patients ont reçu de l'Acide zalédronique.

18 patients (soit 32%) n'ont pas eu de traitement par biphosphonates.

2 patients n'ont pas reçu de réhydratation intra veineuse. Un patient transféré pour un bloc opératoire devant une luxation de prothèse totale de hanche et un patient avec des limitations des thérapeutiques actives avec une natrémie de 163mmol/l.

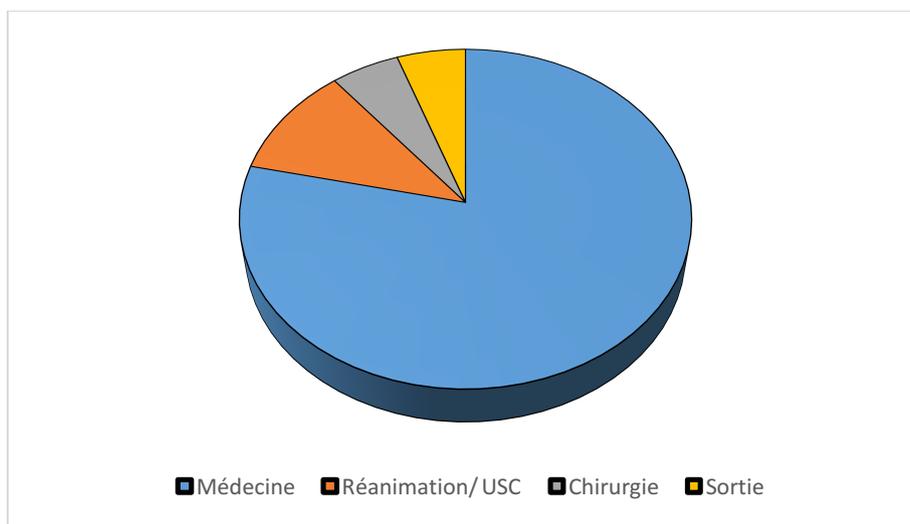
Figure 6 : Traitements réalisés aux urgences (N=56)



3.2.9) Orientation des patients

On observe que 78,6% des patients sont hospitalisés dans un service de médecine. Dans les patients non hospitalisés, 2 patients sont retournés à domicile et 1 patient est décédé aux urgences après que des limitations de thérapeutiques actives soient décidées collégialement du fait de son âge et de ses antécédents.

Figure 7 : Orientation des patients après les urgences



3.2.10) Diagnostic étiologique

Les étiologies de notre cohorte de patients sont dominées par les causes néoplasiques, vient ensuite l'hyperparathyroïdie primaire puis la iatrogénie. On observe 28 étiologies d'origine néoplasiques, soit la moitié des diagnostics.

Sur 28, 23 patients ont un cancer solide et 5 patients ont une hémopathie. On retrouve principalement des néoplasies déjà connus, seuls 8 patients (soit 14,2%) ont eu une découverte de néoplasie pendant leur hospitalisation.

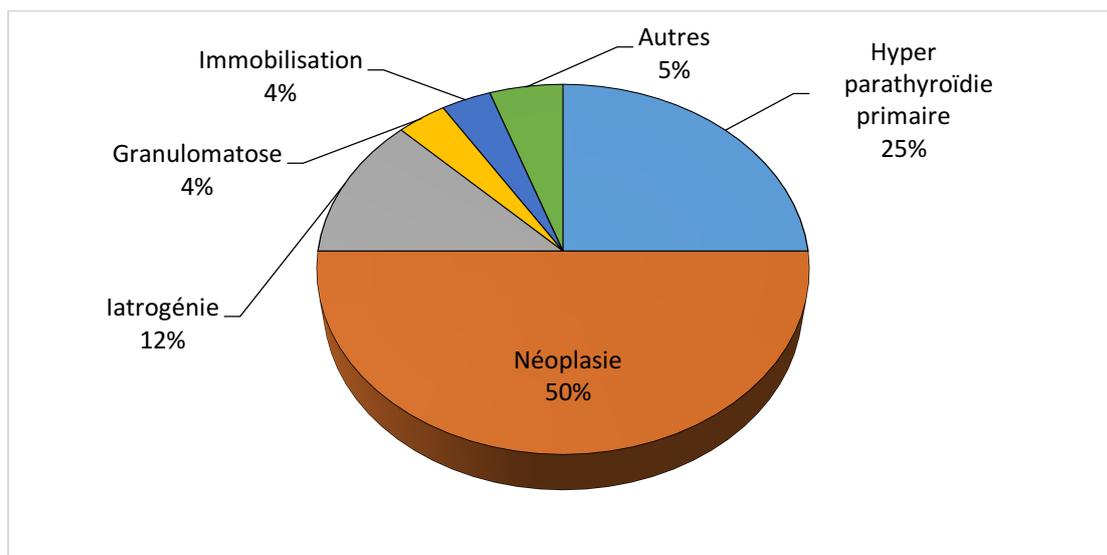
Les 7 patients qui avaient un diagnostic de iatrogénie étaient dû principalement à l'Alfacalcidol et à la prise de diurétique thiazidique.

Les granulomatoses sont des diagnostics de sarcoïdose soit 3,6% des diagnostics.

Dans les autres diagnostics, on note un diagnostic d'hyperthyroïdie (Maladie de Basedow) et deux cas particuliers à signaler.

- Tout d'abord, celui d'une cryptococcose neuro-méningée pour laquelle une limitation des thérapeutiques actives avait été posée. La PTH n'a pas été dosée dans le contexte. Il apparaît difficile de poser un diagnostic univoque devant la rareté du phénomène et l'absence de bilan étiologique.
- Enfin une patiente aux antécédents d'exogénose chronique ayant présentée une hypercalcémie à 3,18mmol/l dans un contexte d'anorexie et de déshydratation globale avec une hyperprotidémie à 92 g/l. Sa calcémie s'est corrigée en 24 heures mais aucun diagnostic étiologique n'a été posé et compte tenu de la normalisation rapide, aucun bilan étiologique n'a été proposé. Dans le cadre du suivi de la patiente elle ne nous a pas fait part de diagnostic posé a posteriori.

Figure 8 : Diagnostic étiologique (N = 56)



3.2.11. Calcémie et ECG de contrôle

- Calcémie de contrôle

A J7, la calcémie corrigée médiane est à 2.7 mmol/l.

Seulement 15 patients sur 56 ont eu un contrôle de calcémie dans les 12 heures et seulement 2 de ces patients ont normalisé leur calcémie.

Pendant l'hospitalisation, entre J3 et J7, 11 patients sur les 51 contrôles (soit 21,5%) réalisés, ont une hypercalcémie > 3 mmol/l persistante.

Le délai de normalisation de la calcémie a une médiane de 4 jours.

Tableau 7 : Résultats biologiques des patients à J7 (N = 51)

	Médiane (Q1-Q3)
Calcémie moyenne (mmol/l)	2,5 (2,4 ; 2,8)
Calcémie corrigée (mmol/l)	2,7 (2,5 ; 2,9)
Albuminémie (g/l)	30,5 (27 ; 36)
Natrémie	139 (137 ; 142)
Kaliémie (mmol/l)	3,9 (3,5 ; 4,3)
Créatininémie (μ mol/l)	100 (73 ; 150)

- ECG de contrôle à J7 (Tableau 8)

44 ECG de contrôle ont été réalisés. 4 patients sont décédés pendant l'hospitalisation, 4 patients sont rentrés à domicile et 4 patients n'ont pas eu d'ECG après avis de l'équipe médicale devant la normalisation de la calcémie et l'absence de signe électrique sur l'ECG initial.

On ne retrouve aucun trouble du rythme ventriculaire grave.

Les troubles de conduction observés sont des BAV du 1^{er} degré. Plus de la moitié des patients avaient leurs troubles de conduction qui persistaient sur l'ECG de contrôle à J7.

Deux patients avaient un traitement par bêta bloquant associé. Après l'arrêt des traitements par bêta bloquant, un patient a pu corriger ses troubles de conduction à J7.

Parmi les 9 patients présentant des ondes T plates, 3 patients avaient une hypokaliémie associée. A J7, on retrouve 5 patients qui présentent une onde T plate avec seulement 1 patient qui présente une hypokaliémie associée mais aucun n'avait une hypercalcémie persistante.

On peut noter qu'on retrouve 9 ECG à J1 avec un QT allongé dont 3 patients présentent une hypokaliémie associée.

Dans les QT courts persistant à J7, un patient avait une hypercalcémie persistante.

Tableau 8 : Comparaison des troubles ECG entre J1 et J7

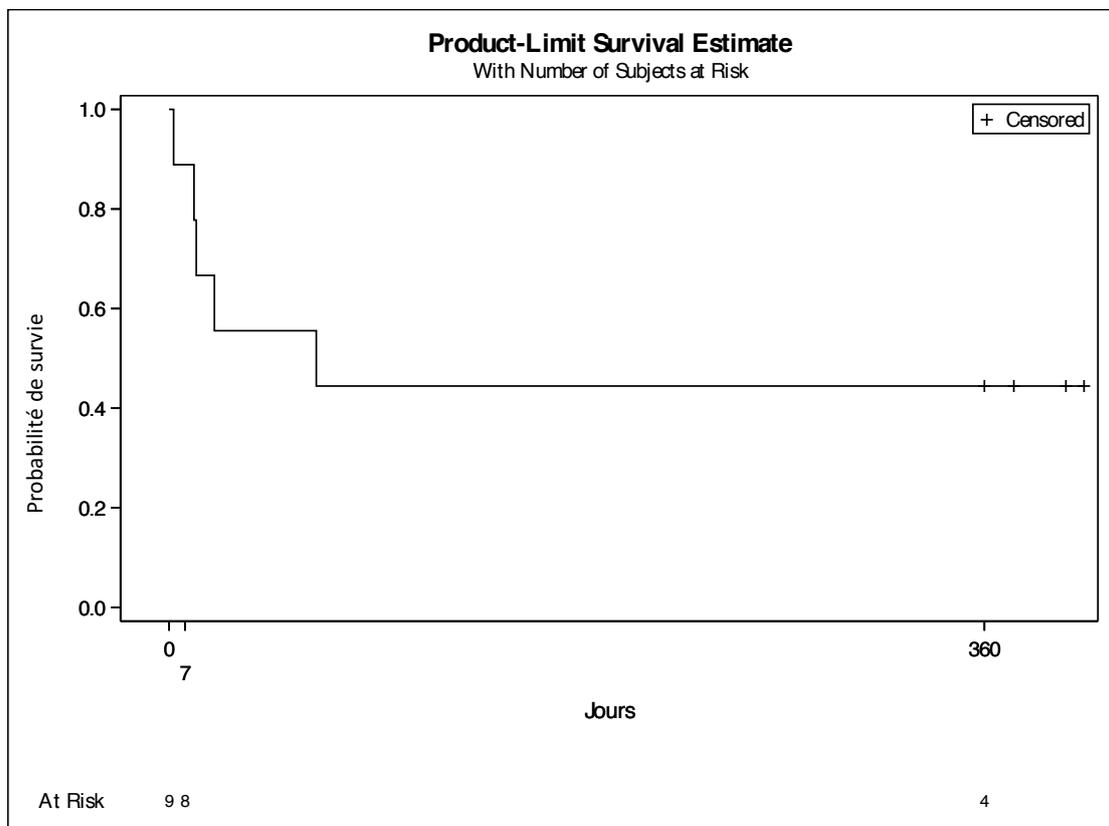
	J1 N = 55 (%)	J7 N = 44 (%)	p value
Tachycardie	23 (41)	15 (34)	0,78
Onde T aplatie	9 (7,3)	5 (11,3)	0,41
QT raccourci	3 (5,6)	5 (11,3)	0,26
Trouble de conduction	10 (18,2)	9 (20,5)	0,71
TDR bénin	5 (9,1)	1 (2,3)	0,16
TDR grave	0	0	
Asystolie	0	0	

3.3) Mortalité à J7 et M12

On retrouve 21% des patients décédés à J7. Sur les 26 patients suivis à M12 (analyse intermédiaire), nous avons une patiente perdue de vue et 15 patients décédés soit 56,7% des patients. On remarque que 11 décès sur 12 à J7 sont liés à une néoplasie sous-jacente et à 1 an, 13 des 15 patients décédés avaient également un diagnostic de néoplasie. Les deux autres étiologies sont une cryptococcose neuro-méningée et une découverte d'hyperparathyroïdie chez un patient avec un antécédent de cancer colique néoplasique pour lequel une prise en charge palliative avait été décidée.

La probabilité de survie chute donc de plus de 35% entre J0 et J360.

Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan Meier modélisant la survenue de décès depuis l'inclusion



DISCUSSION

Il s'agit de la première étude prospective évaluant la survenue d'un trouble du rythme grave au cours d'une hypercalcémie définie par une concentration supérieure à 3 mmol/l.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'hypercalcémie et l'apparition de troubles du rythme graves. Nous n'avons pas montré non plus de lien de corrélation entre l'intervalle QT et la calcémie. Un seul décès est à déplorer aux urgences mais lié à un coma métabolique dans un contexte d'hyponatrémie sévère chez un patient en limitation de soins.

Concernant les troubles du rythme grave, ces constatations vont dans le sens de certaines études chez l'animal. Dans un article relatant un modèle expérimental chez le cochon d'Inde, les auteurs ont observé la mort des animaux avec des taux de calcémie induite supérieure à 10 fois la norme chez l'homme. Ces animaux présentaient par ailleurs des taux de potassium jusqu'à 7.6 mmol/l potentiellement aussi à l'origine de trouble du rythme grave (13).

Dans la littérature, on retrouve seulement quelques rapports de cas de troubles du rythme grave engageant le pronostic vital du patient.

En 2004, Kiewet décrit le premier cas de FV au cours d'une hypercalcémie secondaire à une hyperparathyroïdie primaire. Il s'agit d'un patient de 64 ans qui a présenté un épisode de FV avec une hypercalcémie à 4,95mmol/L. L'ECG initial ne retrouvait pas d'anomalie de l'onde T et le QT était mesuré à 425ms. Les auteurs discutent le fait que la PTH a un effet inotrope et chronotrope positif sur les cellules cardiaques grâce à l'augmentation directe de l'afflux de calcium. Cette combinaison de la diminution de conduction ventriculaire et un raccourcissement de la période réfractaire rend très probable l'apparition d'une réentrée et donc une FV. Cependant, devant le manque de preuve clinique, il est préférable d'exclure les autres causes possibles principalement le taux de potassium et une maladie cardiaque sous-jacente, facteurs confondants non précisés dans l'article (14).

En 2007, Wu décrivait un cas de FV au cours d'une hypercalcémie modérée à 3,1mmol/L chez un patient atteint d'une hyperparathyroïdie primaire. Après traitement de la FV par un choc électrique externe, l'ECG retrouvait des modifications similaires au syndrome de Brugada. Ce syndrome est une maladie génétique rare caractérisée par la survenue de mort subite par FV. L'auteur discute donc également le fait d'éliminer les autres causes possibles de trouble du rythme (notamment la kaliémie qui était de 3,1mmol/L chez ce patient) avant d'incriminer la FV à l'hypercalcémie (15).

Enfin, en 2018, dans une revue cardiologique brésilienne, Marinheiro décrit une femme de 44 ans qui a présenté un épisode de FV alors qu'elle présentait une calcémie corrigée subnormale à 2,6mmol/L. Son ECG initial était également normal avec un QTc de 349ms. Pendant l'hospitalisation, il a été retrouvé un QT court sur plusieurs ECG faisant évoquer un diagnostic de Syndrome de QT court congénital. Elle a présenté plusieurs épisodes de TV paroxystiques motivant l'introduction d'un défibrillateur implantable. C'est seulement 1 an après, devant des symptômes d'anorexie et d'asthénie que le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire a été posé et depuis la chirurgie de parathyroïdectomie, la patiente ne présente plus d'épisode de TV (16).

Il existe donc des facteurs confondants qui doivent être pris en considération. Notamment le fait qu'une hypokaliémie est souvent associée et qu'elle peut être à l'origine des mêmes anomalies électriques (2,17). Dans notre étude on ne constate pas moins de 20 %

d'hypokaliémie associée mais aucun trouble du rythme grave.

Une étude française récente de 2019 portant sur 131 patients atteints d'hypercalcémie n'a révélé qu'un seul trouble du rythme grave mais également dans un contexte d'hypokaliémie associée (18).

Le QT, anomalie ECG la plus étudiée pour l'hypercalcémie, subit le même débat contradictoire.

Ahmed démontrait en 1989 que l'intervalle QT était un facteur fiable de l'hypercalcémie clinique. 14 patients avaient été inclus avec des calcémies entre 2,95 et 5,17mmol/L. Les intervalles QT pendant l'hypercalcémie étaient comparés à ceux réalisés après correction de l'hypercalcémie. Les intervalles QoTc et QaTc se sont raccourcis avec le développement de l'hypercalcémie et se sont normalisés avec la correction de la calcémie. La corrélation était significative mais il s'agit là d'une cohorte faible et il n'est pas précisé les niveaux de kaliémie associés. (19)

Ellman, en 1982 avait étudié de manière rétrospective les troubles électrocardiographiques chez 125 patients atteints d'hypercalcémie. 48 patients avaient une calcémie supérieure à 3,25mmol/L et seulement 10 de ces patients avaient eu un ECG. Néanmoins, aucun intervalle QT anormalement court n'a été retrouvé dans cette étude. (20)

L'absence de spécificité de cette anomalie électrique a fait abandonner par ses auteurs l'idée que le raccourcissement de l'intervalle QT pouvait prédire une hypercalcémie. La facilité d'accès à la biologie y a aussi probablement contribué. De ce fait, aucune étude sérieuse n'a jamais prouvé ce lien de corrélation mais cela est néanmoins resté inscrit dans les livres médicaux.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de corrélation entre l'intervalle QT et l'hypercalcémie. On ne retrouve que 3 patients qui présentent un QT court mais on retrouve 9 patients qui présentent un QT allongé. Sur ces 9 patients, 3 avaient une hypokaliémie associée.

De manière globale, les désordres hydro-électrolytiques fréquemment associés à une hypercalcémie sont des facteurs confondants qu'il faut prendre en considération dans les troubles du rythme grave mais également dans les troubles électrocardiographiques retrouvés.

Une des forces de notre étude est probablement dans la description de la population. Certes, il ne s'agit pas d'une étude interventionnelle mais l'interrogatoire des patients a pu être minutieux et respecter le cahier d'observation construit au préalable. Cela nous permet, dans nos résultats, d'être le plus exhaustif possible et le plus précis dans la description des symptômes d'hypercalcémie. On peut d'ailleurs constater dans notre population qu'ils ne sont pas spécifiques.

Les troubles digestifs souvent décrits dans la littérature (21) et justifiés par une action du calcium sur le relâchement des fibres musculaires lisses, ne semblent pas spécifiques. En effet, deux tiers des patients ne présentent pas de troubles digestifs. Par ailleurs nous n'avons retrouvé aucun cas de pancréatite aiguë parfois décrit dans des études de cas.

Concernant la tension artérielle, notre étude confirme ce que Guimard et Al avaient mis en évidence dans leur population d'hypercalcémie. Les patients présentent dans 35% des cas une hypertension artérielle et ce d'autant plus que nos patients sont à priori déshydratés avec 59% d'insuffisance rénale aiguë associée. La calcémie a un effet vasoconstricteur qui

peut expliquer ce résultat. (8).

Les patients consultent dans 50% des cas pour une « altération de l'état général » qui est un motif assez général sans définition stricte. Cette asthénie peut être en lien avec une pathologie néoplasique sous-jacente mais il est également décrit que des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire retrouvent un état général conservé avec un meilleur tonus musculaire après traitement chirurgical (22).

L'insuffisance rénale aiguë lors de la découverte d'une hypercalcémie est fréquente. En effet la calcémie a des effets directs importants sur la fonction rénale qui aggrave à son tour l'hypercalcémie. Une vasoconstriction rénale induite par le calcium induit à son tour une diminution du débit de 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.

Dans notre étude, on retrouve initialement 59% des patients qui présentent une insuffisance rénale aiguë associée à une hypercalcémie. Nous avons utilisé le score KDIGO pour les patients ayant une insuffisance rénale connue. Cependant dans 17 cas, nous n'avons pas d'antécédent de la fonction rénale. Pour ces patients, le seuil de $130\mu\text{mol/l}$, correspondant à celui dans le score APACHE II, a été utilisé.

66% (22 patients) de ces patients ont une insuffisance rénale persistante à J7 alors que la calcémie s'est normalisée dans près de 80% des cas. On peut également noter que 41% des patients ont une créatininémie en cours de diminution. 12 patients sur 22 avaient une insuffisance rénale chronique préexistante. Si la calcémie a une médiane de normalisation de 4 jours, on peut penser que la fonction rénale, elle, est plus lente à se normaliser.

On constate également que le traitement de l'hypercalcémie au sein du service des urgences du CHU de Nantes est plutôt consensuel. Dans notre étude, 98% des patients ont reçu une réhydratation par soluté isotonique. Seuls quelques patients dont une décision de limitation de soins n'ont pas reçu de traitement.

Les patients ont reçu, dans plus de 60% des cas, un traitement par biphosphonates avec notamment du pamidronate qui aurait une efficacité plus rapide pour normaliser la calcémie (23).

De plus, un seul patient a reçu un traitement par diurétique de l'anse devant des signes de surcharge hydrosodée, ce pourquoi il n'a pas reçu d'hydratation intra veineuse.

Aucun patient dans notre étude n'a reçu de traitement par calcitonine et aucun patient n'a été dialysé.

Cette cohorte permet de montrer que dans un Centre hospitalo-universitaire, les recommandations internationales de bonnes pratiques sur le traitement de l'hypercalcémie aux urgences sont bien appliquées.

S'agissant maintenant de l'orientation des patients après leur passage aux urgences, nos résultats amènent à plusieurs conclusions. En effet, si l'on s'en tient à la conclusion apportée par Mousseaux dans une étude publiée en 2019, les patients atteints d'hypercalcémie devraient être rapidement admis en unité de soins intensifs pour un meilleur pronostic de récupération (18). Dans notre étude, rares sont les patients admis en médecine intensive, pourtant le taux de mortalité dans le groupe néoplasie est sensiblement le même avec 17.6% de mortalité à J5 contre 21% à J7 dans notre cohorte (11 décès sur 12 sont liés à une néoplasie sous-jacente). Les patients qui ont été hospitalisés en réanimation l'ont été sur d'autres critères que la calcémie. En effet sur les 5 patients, on retrouve des troubles de conscience sur une thrombophlébite cérébrale, un syndrome de sevrage, une

pneumopathie hypoxémiante et une hypokaliémie à 2mmol/L. D'ailleurs les scores prédictifs utilisés en réanimation (IGS II, APACHE II, SOFA) ne font pas apparaître la calcémie au contraire de la natrémie ou de la kaliémie (24,25).

Seule une patiente a été hospitalisée pour une surveillance scopée devant la seule présence d'une calcémie à 3,92mmol/L. Une hospitalisation en médecine chez cette patiente sans aucune défaillance avec un diagnostic d'hypercalcémie iatrogène aurait été plus adaptée.

Lorsque l'on parcourt la littérature scientifique sur ce sujet, on observe beaucoup de contradictions. Un auteur rapporte un lien entre l'hypercalcémie et la mortalité, c'est le cas en 2011 avec Egi qui retrouvait que des valeurs extrêmes de calcium ionisé étaient un facteur prédictif indépendant de la mortalité. Il est rapidement contredit sur le même sujet, avec le même recrutement des patients en soins intensifs par Zhang en 2014, qui lui ne retrouvait pas de lien significatif entre l'hypercalcémie et la mortalité (26,27).

On voit bien que l'association calcémie et mortalité ne fait pas consensus et ce car il s'agit le plus souvent d'étude de cas ou d'étude incomplète.

En terme de mortalité, l'hypercalcémie associée aux néoplasies est de très mauvais pronostic. Dans notre étude on retrouve 40% de décès liés à un cancer à 1 an. Les données de la littérature retrouvent que 50% des patients ayant une hypercalcémie dans le cadre d'une néoplasie décédaient dans les 30 jours.

Une seule patiente dans notre étude est décédée dans le service des urgences mais une limitation des thérapeutiques actives avait été décidée collégalement devant l'âge et les antécédents de la patiente. Le pronostic vital des hypercalcémies ne semble pas engagé immédiatement mais à court et moyen terme du fait de la pathologie révélée par ce désordre électrolytique.

La principale limite de notre étude se trouve dans son design. En effet, le caractère non interventionnel lui confère une puissance relative avec un risque de manque de données car non réalisé par l'équipe médicale suivant le patient. Néanmoins le recueil de données est exhaustif et seulement 12 ECG manquent lors du contrôle à J7 : 4 patients décédés, 4 patients sortis d'hospitalisation et finalement seulement 4 ECG non faits sur décision de l'équipe médicale car leur calcémie s'était normalisée et du fait de l'absence d'anomalies ECG initiales. S'agissant des étiologies, seuls 2 patients nous ont posé question avec des bilans étiologiques absents. Un patient en limitation de soins pour une cryptococcose neuro-méningée associée à une insuffisance rénale et une hypercalcémie. Il existe quelques rapports de cas dans la littérature sur des hypercalcémies associées à une infection fongique par *Cryptococcus Neoformans*, probablement médiée par une augmentation des taux de vitamine D (28,29). Néanmoins il apparaît difficile d'être univoque sur ce diagnostic en l'absence de dosage de la PTH. L'autre patiente est une femme n'ayant pas fait l'objet d'un bilan étiologique du fait d'une normalisation en moins de 24h de sa calcémie avec une protidémie initiale à 92 g/l témoignant d'une déshydratation globale majeure pouvant concourir à fausser le résultat de la calcémie totale.

En plus d'être une étude inédite et originale, elle est représentative avec 56 patients inclus à 1 an de l'étude (intermédiaire). En comparaison l'étude rétrospective de Guimard qui avait recruté seulement 31 patients sur 5 ans et Mousseaux 131 sur 10 ans (2,18). Notre cohorte est plutôt homogène dans la répartition des niveaux d'hypercalcémie avec plus de 50% d'hypercalcémie supérieure à 3,5 mmol/l. En terme d'incidence, si l'on considère le chiffre national de 500 cas pour 1 millions rapporté à l'échelle des urgences du CHU de Nantes, on arrive à 60 patients par an environ. Ces chiffres sont superposables à la littérature sur l'hypercalcémie et inscrivent nos travaux dans un modèle généralisable.

Autre biais de l'étude, le mode de sélection de la cohorte via le service des urgences du CHU de Nantes. On retrouve, dans notre population, 50% d'hypercalcémies d'origine néoplasiques et seulement 25% d'hyperparathyroïdie. Ces chiffres sont confirmés par les données de la littérature, Linder retrouvant 44% de causes néoplasiques chez des patients ayant une hypercalcémie et Shek retrouvaient jusque 72% de causes néoplasiques dans une cohorte de 29 000 patients. (30,31). Néanmoins, la calcémie n'étant pas réalisée en routine dans le ionogramme sanguin d'entrée aux urgences il est probable que les hypercalcémies liées à une hyperparathyroïdie moins symptomatique soient sous estimées dans notre population.

En revanche, on peut logiquement penser que le recrutement de notre étude au sein d'un service d'urgence est censé représenter les formes les plus graves de la pathologie étudiée. Si l'hypercalcémie est une urgence c'est au sein du service des urgences qu'elle sera la mieux observée et la mieux prise en charge.

Un dernier point peut être discuté sur le fait de ne pas doser la calcémie ionisée qui est la forme physiologiquement active mais nécessite une rigueur pré-analytique, un coût important et de ce fait n'est pas dosé en routine aux urgences (4).

CONCLUSION

Aucun patient n'a présenté de trouble du rythme grave lors de cette analyse intermédiaire dans notre population d'hypercalcémie. On ne retrouve pas de corrélation significative entre l'hypercalcémie et l'intervalle QT.

Nous suggérons d'éliminer les facteurs confondants de trouble du rythme avant d'avancer l'imputabilité de l'hypercalcémie notamment les dyskaliémies et les traitements pourvoyeurs de troubles du rythme associés à une insuffisance rénale aiguë.

Cette étude est la première étude prospective qui étudie les complications cardiaques graves de l'hypercalcémie et nous pensons qu'elle peut modifier certaines pratiques. En effet, cette étude permettra à son terme, de changer les pratiques de surveillance et d'orientation des hypercalcémies en médecine d'urgence.

Enfin, même si cette étude rassure sur la gravité immédiate d'une hypercalcémie, elle met par ailleurs en exergue que l'hypercalcémie associée à un diagnostic carcinologique est de très mauvais pronostic.

ANNEXE 1: CAHIER D'OBSERVATION

Protocole

L'HYPERCALCEMIE AUX URGENCES

« *L'hypercalcémie menace-t-elle le pronostic vital immédiat ?* »

CAHIER D'OBSERVATION

Investigateur Coordonnateur :

Dr GUIMARD Camille
PHU 3 Urgences
1 place Alexis Ricordeau
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tel : 02 53 48 22 64

Promoteur:



CHU de Nantes

Direction des Affaires Médicales
et de la Recherche
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)

Tel : 02 53 48 28 35

Fax : 02 53 48 28 36

Visite d'inclusion :

Identification du patient :

Numéro d'inclusion : |__| |__| |__|

Initiale Nom : |__| Initiale Prénom : |__|

Date de naissance : |__| / |__| / |__| (mm/aaaa) Age : |__| ans

Sexe : Femme Homme

Information du patient ou du proche :

Date d'information du patient ou de sa famille : |__| / |__| / |__|
(jj/mm/aaaa)

Opposition du patient : OUI NON

Inclusion : Admission aux urgences

Date : |__| / |__| / |__| Heure : |__| : |__| (format 24h)

Calcémie \geq 3 mmol/l : OUI NON

Motif de consultation aux urgences :

OUI NON

Hypercalcémie :

Altération de l'état général :

Malaise :

Trouble du comportement :

Trouble de conscience :

Douleur abdominale :

Nausée/vomissement :

Troubles hydro électrolytiques :

Colique néphrétique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------------------	--------------------------	--------------------------

Caractéristiques du patient :		
ACTECEDENTS MEDICAUX	OUI	NON
Antécédents cardiovasculaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HTA :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiopathie ischémique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACFA :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles de conduction :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pacemaker :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents neurologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs antérieurs :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Démence :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents néphrologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale chronique stade 1 :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale chronique stade 2 :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale chronique stade 3 :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale chronique stade 4 :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale chronique stade 5 / Hémodialysé chronique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédent de greffe rénale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents néoplasiques :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cancer solide :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hémopathie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Néoplasie en cours de traitement :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
------------------------------------	--------------------------	--------------------------

ACTECEDENTS MEDICAUX	OUI	NON
Antécédents endocrinologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperparathyroïdie primaire :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance surrénalienne chronique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysthyroïdie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperthyroïdie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypothyroïdie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phéochromocytome :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents de granulomatoses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sarcoïdose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuberculose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre granulomatose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Traitement :	OUI	NON
Modifiant la calcémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diurétiques thiazidiques :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alfacalcidol :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Supplémentation vitamino-calcique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Modifiant l'électrocardiogramme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bétabloquant :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Digitalique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteur calcique bradycardisants :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Modifiant la conscience	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sédatifs :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antalgiques opioïdes :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examens Clinique à l'admission :		
Date : __ / __ / ____	Heure : __ : __	
FC : __ bpm	TA : __ / __ mmHg	Température corporelle : __ °C
GCS : __ /15	Dextro : __ mmol/l	

Manifestations cliniques d'hypercalcémie :		
NEUROLOGIQUES	OUI	NON
Trouble du comportement :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agitation :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouble de conscience :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Léthargie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Somnolence :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Confusion :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Signes de localisation :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIGESTIVES	OUI	NON
Anorexie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nausée :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissement :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur abdominale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NEPHROLOGIQUES	OUI	NON
Déshydratation EC :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Polyuro-polydipsie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colique néphrétique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examens complémentaires :	OUI	NON
ECG :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date : __ / __ / ____ Heure : __ : __ Espace RR : __ ms Espace PR : __ ms Espace QRS : __ ms		
Présence de trouble de la conduction :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BSA :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAV I :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAV II :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAV III :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aplatissement onde T :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence de trouble du rythme ventriculaire :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESV :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TV :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FV :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asystolie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examens complémentaires :	OUI	NON
Biologie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date : __ / __ / ____ Heure : __ : __ Calcium : __ mmol/l Albumine : __ g/l Protides : __ g/l Phosphore : __ mmol/l Sodium : __ mmol/l Potassium : __ mmol/l Urée : __ mmol/l Créatinine : __ µmol/l PTH (1-84) : __ pg/ml PTH (rp) : __ pg/ml TSH : __ µUI/l 1-25 OH vitamine D : __ ng/ml 25-OH vitamine D3 : __ ng/ml		

Examens complémentaires :	OUI	NON
Imagerie (Résultat en annexe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TDM cérébrale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TDM abdominale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echo rénale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Traitement :	OUI	NON
Délai d'administration Date : __ / __ / ____ Heure : __ : __		
Réhydratation intraveineuse :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solution salé isotonique (NaCl 0.9%) : ➤ 3 à 6 L/24h : Glucose 5% : Glucidion : Gélofusine :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Biphosphonates :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pamidronate de sodium : ➤ 30 – 60 mg : ➤ 60 – 90 mg ➤ 90 mg :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Acide zolédronique : ➤ 4 mg :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Glucocorticoïdes :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diurétiques de l'anse :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Calcitonine :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arrêt des traitements hypercalcémiantes :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Devenir du patient :		
Sortie du service des urgences :		
Date : __ / __ / ____ Heure : __ : __ (format 24h)		
	OUI	NON
Décès dans le service des urgences :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hospitalisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, dans le service de :		
○ Médecine intensive et reanimation :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Médecine :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Chirurgie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Diagnostic étiologique :	OUI	NON
Hyperparathyroïdie primaire :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Néoplasie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tumeur solide :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hémopathie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Médicamenteuse :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diurétiques thiazidiques :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alfacalcidol :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Granulomatose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sarcoïdose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuberculose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immobilisation :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladie de Paget :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres : (Si oui, précisez : _____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Absence de diagnostic à la fin de la prise en charge aux urgences :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Visite J7 +/- 3J :

Examens Clinique :

Date : |__| / |__| / |____| Heure : |__| : |__|

FC : |__| bpm TA : |__| / |__| mmHg Température corporelle : |__| °C

GCS : |__|/15 Dextro : |__| mmol/l

Manifestations cliniques d'hypercalcémie :

NEUROLOGIQUES	OUI	NON
Trouble du comportement :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agitation :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouble de conscience :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Léthargie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Somnolence :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Confusion :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Signes de localisation :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIGESTIVES	OUI	NON
Anorexie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nausée :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissement :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur abdominale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NEPHROLOGIQUES	OUI	NON
Déshydratation globale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Polyuro-polydipsie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colique néphrétique :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examens complémentaires :	OUI	NON
ECG :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date : __ / __ / ____ Heure : __ : __ Espace RR : __ ms Espace PR : __ ms Espace QRS : __ ms		
Présence de trouble de la conduction :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BSA :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAV I :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAV II :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAV III :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aplatissement onde T :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence de trouble du rythme ventriculaire :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESV :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TV :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FV :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asystolie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examens complémentaires :	OUI	NON
Biologie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date : __ / __ / ____ Heure : __ : __ Calcium : __ mmol/l Albumine : __ g/l Protides : __ g/l Phosphore : __ mmol/l Sodium : __ mmol/l Potassium : __ mmol/l Urée : __ mmol/l Créatinine : __ µmol/l		
Examens complémentaires :	OUI	NON
Imagerie (Résultat en annexe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TDM cérébrale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TDM abdominale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Echo rénale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Diagnostic étiologique :	OUI	NON
Hyperparathyroïdie primaire :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Néoplasie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tumeur solide :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hémopathie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Médicamenteuse :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diurétiques thiazidiques :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alfacalcidol :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Granulomatose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sarcoïdose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuberculose :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immobilisation :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladie de Paget :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres : (Si oui, précisez : _____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Devenir du patient :	OUI	NON
Sortie d'hospitalisation :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date : __ / __ / ____ Heure : __ : __ (format 24h)		
Décès intra hospitalier :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décès :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date : __ / __ / ____		

Visite M12 :

Devenir du patient :	OUI	NON
Décès intra hospitalier :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décès : Date : __ / __ / ____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION PATIENT

Note d'information pour la participation à la recherche

« Étude prospective monocentrique non interventionnelle portant sur l'hypercalcémie sévère aux urgences : est-elle associée à des arythmies cardiaques et/ou des complications neurologiques menaçant le pronostic vital immédiat ? »

Titre abrégé : « Hypercalcémie aux urgences »

Promoteur : CHU de Nantes

Ce document est remis à la personne participant à la recherche

Madame, Monsieur,

Le Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes souhaite mener une recherche dont il est le promoteur (c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise). L'hypercalcémie est souvent considérée comme une urgence à cause du risque potentiel d'arrêt cardiaque ou de coma. Pourtant il existe peu de preuve pouvant soutenir cette thèse. Le but de notre étude est de déterminer si une hypercalcémie sévère est associée à des troubles du rythme cardiaque et/ou à des complications neurologiques menaçant le pronostic vital chez des patients admis aux urgences. Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de l'*hypercalcémie* et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouveaux traitements chirurgicaux ou thérapeutiques.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la recherche et de remplir l'objectif de la recherche.

Pour cela, les données vous concernant seront recueillies dans un fichier informatique. Des données de survie pourront être recueillies au-delà de la stricte durée de l'étude.

Afin d'assurer leur confidentialité, ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales.

L'ensemble de ces données sera transmis au Promoteur de la recherche (CHU de Nantes) et/ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte.

Elles seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications; dans ce cas, votre anonymat sera préservé.

Vos données ne pourront pas faire l'objet de transferts nationaux ou internationaux. Au sein de l'Europe la protection de vos données est garantie (Règlement européen UE 2016/679). Hors Europe vos données pourront être transmises dans des états n'ayant pas le même niveau d'exigence en termes de protection des données. Le Promoteur s'assurera alors des garanties apportées par le destinataire.

Si vous décidez de vous opposer à l'utilisation de vos données pour cette recherche, vos données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, et de limitation du traitement de vos données personnelles. Vous pouvez également porter une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL pour la France : [\(30,31\)](#)).

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous pouvez exercer votre faculté d'opposition à tout moment.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vos données seront conservées tout au long de la recherche. Après la fin de la recherche, les données seront archivées pour une durée de 15 ans, puis détruites.

L'investigateur pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour en savoir plus ou exercer vos droits concernant vos données, voir paragraphe « vos contacts ».

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS.

Votre participation à cette recherche est libre. Vous pouvez vous opposer à l'utilisation de vos données pour cette recherche, sans avoir à donner de motif. Cela n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins qui vous seront donnés ; vous devez simplement en informer l'investigateur ou l'un des contacts ci-dessous.

VOS CONTACTS :

Pour toute question concernant l'étude, opposition, ou pour exercer vos droits concernant vos données (accès, rectification, etc...) :

L'investigateur coordonnateur de la recherche :

Dr GUMARD Camille

✉ 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 NANTES Cedex 1

☎ 02.53 48 22 64

Pour toute question générale sur le traitement de vos données :

Le promoteur de la recherche, responsable du traitement :

CHU de Nantes, direction de la recherche
5 allée de l'île Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

Le Délégué à la Protection des Données (DPO) :

vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

BIBLIOGRAPHIE

1. Société Française Endocrinologie, Hypercalcémie, Pr J. Young, Elsevier Masson
2. Guimard C, Batard E, Lavainne F, Trewick D. Is severe hypercalcemia immediately life-threatening?: *Eur J Emerg Med.* mars 2017;1.
3. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician.* 1 mai 2003;67(9):1959-66.
4. Aberegg SK. Ionized Calcium in the ICU: Should It Be Measured and Corrected? *Chest.* mars 2016;149(3):846-55.
5. Guidon C. Hypercalcémies sévères. *EMC - Anesth-Réanimation.* 1 avr 2005;2(2):114-31.
6. Kleeman CR. Metabolic coma. *Kidney Int.* déc 1989;36(6):1142-58.
7. Payne JE, Tanenberg RJ. Hyperparathyroid crisis and acute necrotizing pancreatitis presenting as diabetic ketoacidosis. *Am J Surg.* nov 1980;140(5):698-703.
8. 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 Off J Clin Auton Res Soc.* févr 1995;5(1):5-11.
9. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ.* 2 juin 2015;350:h2723.
10. Freel M. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance. *Endocr Connect.* 4 oct 2016;5(5):E1-2.
11. Kawada K, Minami H, Okabe K, Watanabe T, Inoue K, Sawamura M, et al. A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol.* janv 2005;35(1):28-33.
12. Silva OL, Becker KL. Salmon calcitonin in the treatment of hypercalcemia. *Arch Intern Med.* sept 1973;132(3):337-9.
13. Schäfer W, Schäfer A, Schäfer H. Electrocardiographic evidence for a cardioprotective effect of nifedipine during experimental hypercalcemia. *Basic Res Cardiol.* févr 1982;77(1):12-25.
14. Kiewiet RM, Ponsen HH, Janssens ENW, Fels PW. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism. *Neth J Med.* mars 2004;62(3):94-6.
15. 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.
16. Marinheiro R, Parreira L, Amador P, Sardinha F, Gonçalves S, Serra S. Primary Ventricular Fibrillation in a Patient with Mild Hypercalcemia. *Arq Bras Cardiol.* avr 2018;110(4):393-6.
17. Bradlow BA, Levin NW. Combined abnormal serum potassium and calcium levels: effect on the electrocardiogram. *Geriatrics.* janv 1969;24(1):119-28.

18. Mousseaux C, Dupont A, Rafat C, Ekpe K, Ghrenassia E, Kerhuel L, et al. Epidemiology, clinical features, and management of severe hypercalcemia in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 27 nov 2019;9(1):133.
19. 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*. avr 1989;22(2):125-32.
20. Ellman H, Dembin H, Seriff N. The rarity of shortening of the Q-T interval in patients with hypercalcemia. *Crit Care Med*. mai 1982;10(5):320-2.
21. Shane E, Irani D. Hypercalcémie: pathogenèse, manifestations cliniques, diagnostic différentiel et prise en charge. Dans: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6, Favus MJ (Ed), American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC 2006.
22. Chou FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery*. janv 1995;117(1):18-25.
23. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Dryburgh FJ, Fraser WD, Cowan RA, et al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet Lond Engl*. 18 nov 1989;2(8673):1180-2.
24. Le Gall JR. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA J Am Med Assoc*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
25. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. juill 1996;22(7):707-10.
26. Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med*. févr 2011;39(2):314-21.
27. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Predictive value of ionized calcium in critically ill patients: an analysis of a large clinical database MIMIC II. *PLoS One*. 2014;9(4):e95204.
28. Ali MY, Gopal KV, Llerena LA, Taylor HC. Hypercalcemia associated with infection by *Cryptococcus neoformans* and *Coccidioides immitis*. *Am J Med Sci*. déc 1999;318(6):419-23.
29. Huang J-C, Kuo M-C, Hwang S-J, Hwang D-Y, Chen H-C. Vitamin D-mediated hypercalcemia as the initial manifestation of pulmonary cryptococcosis in an HIV-uninfected patient. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51(13):1793-6.
30. Lindner G, Felber R, Schwarz C, Marti G, Leichtle AB, Fiedler G-M, et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *Am J Emerg Med*. avr 2013;31(4):657-60.
31. Shek CC, Natkunam A, Tsang V, Cockram CS, Swaminathan R. Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a hospital population in Hong Kong. *Q J Med*. déc 1990;77(284):1277-85.

Vu, le Président du Jury,



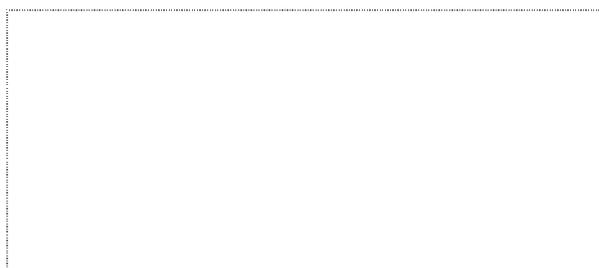
Professeur Eric BATARD

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Camille GUIMARD

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : L'HYPERCALCEMIE EST ELLE A L'ORIGINE DE
COMPLICATIONS CARDIAQUES ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL DES
PATIENTS ?**

RESUME

Objectif : L'hypercalcémie est classiquement considérée comme étant un trouble hydro-électrolytique potentiellement grave avec notamment un risque d'arrêt cardio-circulatoire. Paradoxalement, il s'agit d'un trouble ionique fréquent et peu d'études ont réellement étudié les conséquences immédiates d'une hypercalcémie. L'objectif de cette étude est de déterminer si l'hypercalcémie est à l'origine de complications cardiaques engageant le pronostic vital des patients.

Matériel et Méthode : Etude prospective monocentrique non interventionnelle aux urgences du CHU de Nantes avec une analyse intermédiaire à 16 mois. Le critère de jugement principal est le nombre d'arythmie cardiaque menaçant le pronostic vital chez les patients aux urgences. Les objectifs secondaires sont d'étudier la corrélation entre calcémie et intervalle QT corrigé, et d'étudier les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, étiologiques et thérapeutiques observées dans une population d'hypercalcémie.

Résultat : Au total, sur les 56 hypercalcémies > 3mmol/L dosées aux urgences, aucun trouble du rythme grave n'est retrouvé. La calcémie corrigée moyenne est de 3,6 mmol/l +/- 0,5. Il n'y a pas de corrélation entre la calcémie et le QT corrigée. La mortalité à J7 est de 21% et de 56,7% à M12 avec un diagnostic étiologique de néoplasie dans 50% des cas.

Conclusion : Aucun patient n'a présenté de trouble du rythme grave et on ne retrouve pas de corrélation significative entre l'hypercalcémie et les anomalies électrocardiographiques.

MOTS-CLES

HYPERCALCEMIE SEVERE – URGENCES – TROUBLES DU RYTHME – INTERVALLE QT - NEOPLASIE