UNIVERSITÉ DE NANTES

_____

FACULTÉ DE MÉDECINE

_____

Année : 2021 N° 2021-177

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES DE MEDECINE D'URGENCE

par

Julie REGNAULT

Née le 24/10/1992 à Reims

_____

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021

_____

L'HYPERCALCEMIE EST-ELLE A L'ORIGINE DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES IMMEDIATES METTANT EN JEU LE PRONOSTIC VITAL ?

_____

Président : Monsieur le Professeur Éric BATARD
Directeur de thèse : Dr GUIMARD Camille

Remerciements

A Monsieur le Professeur Éric Batard, de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Canet, de m'avoir accueilli, de m'avoir transmis vos connaissances durant mon stage en MIR, et d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail, qui je l'espère, répondra à vos attentes.

A Monsieur le Professeur Damien Masson, pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

A Madame le docteur Lucile Figueres, d'avoir accepté de composer ce jury de thèse, soyez assurée de ma reconnaissance.

A Monsieur le docteur David Trewick, d'être à l'origine de ce travail, d'avoir gardé un œil sur nous tout du long.

A mon directeur de thèse, le docteur Camille Guimard, un énorme merci pour ce soutien durant ces trois dernières années, de ta disponibilité, de m'avoir aiguillé, conseillé tout au long de ce travail. J'espère que la finalité sera à la hauteur de tes espérances.

A Mathilde, mon amie et ma partenaire de travail. Merci pour ta bonne humeur.

A Mélanie, merci d'avoir toujours été là pour moi.

Au Trottoir's gang, merci pour tous ces souvenirs inoubliables.

A tous mes amis rémois, merci de votre amitié sans faille.

A tous mes amis médecins, merci pour tous ces moments passés ensemble pendant nos études de médecine.

A mes parents et mes sœurs Alix et Clarisse, d'avoir toujours été là, de m'avoir soutenue et remontée le moral tout du long de ces 10 dernières années qui ont été pleines de rebondissements, merci d'avoir rendu les choses aussi faciles. Merci pour votre affection inépuisable et vos précieux conseils. Je ne serais pas là aujourd'hui sans vous. Avec tout mon amour.

Au reste de ma famille, pour votre soutien et votre amour.

Et finalement à Thomas, mon partenaire de vie, sans qui rien n'aurait de sens. Merci d'être là tous les jours, de me supporter et de m'aimer sans relâche. De belles choses nous attendent encore.

Table des matières

I. INTRODUCTION : 6
1. Contexte 6
2. Définition 6
3. Physiopathologie 7
4. Signes cliniques de l'hypercalcémie 8
a) Neurologiques 8
b) Cardiologiques 8
c) Néphrologiques 8
d) Digestifs 8
5. Etiologies 9
a) Causes néoplasiques 9
b) Causes endocrinologiques 9
c) Granulomatoses 10
d) Médicamenteuses 10
e) Autres 10
6. Traitement de l'hypercalcémie sévère symptomatique 10
a) Réhydratation 10
b) Bisphosphonates 10
c) Autres traitements 11
7. Traitement étiologique 11
8. Objectifs 12
a) Objectif principal 12
b) Critères de jugements principaux 12
c) Objectif secondaire 12
d) Critères d'évaluation secondaires 12
II. MATERIEL ET METHODE 13
1. Type d'étude 13
2. Population étudiée 13
a) Description de la population étudiée : 13
b) Critères de non-inclusion : 13
3. Recueil de données 13
a) Identification du patient 13
b) Information du patient 14
c) Inclusion 14
Calendrier de l'étude 14

Cahier d'observation 15
4. Ethique 18
a) Information du patient : 18
b) Comité d'éthique : 18
5. Statistiques 19
III. RESULTATS 20
1. Description de la population 20
2. Critère de jugement principal 22
3. Critères de jugement secondaires 23
a) Corrélation entre calcémie et GCS 23
b) La calcémie a-t-elle un impact sur la confusion, la léthargie, la somnolence ou signe de localisation ? 23
c) Arythmies cardiaques menaçant le pronostic vital : 24
d) Motifs d'admission aux urgences 24
e) Caractéristiques cliniques 25
f) Caractéristiques biologiques 28
g) Examens complémentaires réalisés 29
h) Prise en charge de l'hypercalcémie 30
i) Orientation des patients après les urgences 30
j) Etiologies de l'hypercalcémie 31
k) Bilan biologique à J7 32
l) Survie à M12 32
IV. DISCUSSION 33
LISTE DES ANNEXES : 37
Annexe 1 : Note d'informations aux patients
Annexe 2 : Cahier d'observation
BIBLIOGRAPHIE 55

ABREVIATIONS :

AEG : Altération de l'état général

ATCD : Antécédents

BHE : Barrière hémato encéphalique

CHC : carcinome hépato cellulaire

DEC : déshydratation extra cellulaire

DMV : Défaillance multiviscérale

F : Féminin

GCS : Score de Glasgow

HTA : hypertension artérielle

IRA : insuffisance rénale aiguë

M : Masculin

SNC : système nerveux central

UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée

I. INTRODUCTION :

1. Contexte

Le calcium est un cation bivalent, il est essentiel à un grand nombre de processus biologiques comme le métabolisme de l'os, la coagulation, la conduction nerveuse ou la contraction musculaire, mais il représente aussi le signal intracellulaire en réponse à des stimuli hormonaux, endocrines ou paracrines.
L'incidence annuelle des hypercalcémies est d'environ 500 nouveaux cas par million d'individus. Les deux étiologies dominantes sont l'hyperparathyroïdie primaire (55 %) et les pathologies néoplasiques (30 %). [1]
L'hypercalcémie qui engage le pronostic vital par des manifestations neurologiques et cardiologiques graves est un dogme de la médecine encore enseigné aux étudiants. [1]
La littérature médicale actuelle ainsi que les collèges de spécialités s'accordent à dire que 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] [3] [4] [5] [6] Aucune étude prospective n'a pourtant démontré ce fait. La plupart des études citées sont basées sur des case report.
La physiopathologie des manifestations neurologiques se base sur la dépendance du système nerveux central (SNC) au calcium, une augmentation de ce dernier, provoquerait des manifestations neurologiques graves. [1]
Parmi les études sur les conséquences neurologiques certaines ne prennent pas en compte les facteurs confondants, comme les autres troubles hydro électrolytiques associés tels que l'hyponatrémie sévère et la prise de médicament sédatif. [7]
Deux récentes études ont montré que les manifestations neurologiques profondes telles que le coma sont extrêmement rares voire inexistantes. [8] [9] Une récente cohorte rétrospective sur 5 ans de patient atteint d'une hypercalcémie sévère, rapportait de fréquentes hypovolémies et trouble de la kaliémie associée, sans qu'il soit mis en évidence de manifestations neurologiques et cardiologiques mettant en jeu le pronostic vital. [8] Dans une étude rétrospective sur 10 ans récente publiée en novembre 2019, 40% de patients avaient une confusion, aucun coma n'était mis en évidence. [9]

Nous avons donc décidé de réaliser une étude afin de valider de façon prospective le fait que l'hypercalcémie (Ca> 3mmol/L) n'est pas à l'origine de complications neurologiques graves engageant le pronostic vital des patients.
Cette étude permettra également d'apprécier l'épidémiologie de l'hypercalcémie, préciser les étiologies, le traitement aux urgences, le pronostic à court et à long terme.
Nous sommes 2 co-investigateurs à réaliser cette étude. La première partie de l'étude sur les troubles cardiaques a fait l'objet d'une thèse soutenue le 24 octobre 2020. Pour ma part, j'aborderai la partie sur les conséquences neurologiques de l'hypercalcémie.

2. Définition

Le calcium total de l'organisme se répartit en calcium extracellulaire et intracellulaire (osseux et non osseux). La majeure partie du calcium de l'organisme (99%) se situe au niveau de l'os. Le reste, soit 1% du calcium total, se situe au niveau extracellulaire : surtout plasmatique. [10]
Le calcium est présent dans le sang sous la forme de trois fractions :

- Calcium lié aux protéines (albumine essentiellement) : 45%.
- Calcium complexé à différents sels (phosphates, citrates, bicarbonates) : 10%.
- Calcium ionisé : fraction active : 45 %.

La calcémie totale, la somme des trois fractions, est celle dosée en routine avec une valeur normale de 2,4 ± 0,2 mmol/l.
La calcémie corrigée est calculée, en tenant compte de la variation générée par le taux d'albumine, selon la formule suivante :

Ca++ corrigée [mmol/L] = Ca++ mesurée [mmol/L] + 0,02 x (40 – albuminémie [g/L])

Le calcium ionisé peut être mesuré directement dans le sang au moyen d'une électrode spécifique : les valeurs physiologiques sont comprises entre 1,15 et 1,35 mmol/L. Même s'il est le composant physiologiquement pertinent, sa mesure nécessite une analyse spécifique et un coût important contraignant son utilisation en pratique courante. (1,89 euros pour une calcémie totale contre 13,5 euros pour une calcémie ionisée) Il est donc admis en médecine d'utiliser la calcémie corrigée en fonction du taux d'albumine dans le sang. [11] [12] [13]
La calcémie corrigée avec l'albuminémie n'est pertinente que dans les cas d'hypocalcémie et ne devrait finalement pas être utilisée dans les hypercalcémies, même si cela reste un dogme difficile à changer en médecine notamment en littérature médicale car c'est une convention dans les articles.

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. [14]

Dans notre étude, nous considérons le seuil de 3mmol/l, à partir duquel il existerait un risque vital pour le patient, en particulier un risque neurologique et un risque cardiovasculaire avec apparition de troubles du rythmes majeurs et troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. [15]

3. Physiopathologie

La calcémie est étroitement régulée par la PTH et la vitamine D. L'hypercalcémie est le résultat d'une dérégulation entre les flux entrant et sortant du calcium dans le compartiment sanguin. [1]
Elle est due :
– soit à l'augmentation de l'absorption calcique digestive sous l'influence de la vitamine D produite en excès (granulomatoses), ou à la suite d'un surdosage thérapeutique, à un excès majeur d'apport calcique d'origine alimentaire (syndrome des buveurs de lait) ou plus souvent d'origine iatrogène ;

– soit à une résorption osseuse accrue, par excès de PTH (hyperparathyroïdie primaire), de PTH-related-peptide (PTHrp) (même action biologique que la PTH mais d'origine néoplasique), d'autres hormones (thyroxine, corticoïdes), de cytokines à effet lytique osseux d'origine néoplasique locale (métastases osseuses ou hémopathies), ou parfois à la suite d'immobilisation prolongée.

4. Signes cliniques de l'hypercalcémie

Dans plus de 50% des cas, les hypercalcémies sont latentes et de découverte fortuite.
Lorsque l'on parcourt la littérature, on constate que les manifestations cliniques ne sont pas corrélées aux taux d'hypercalcémie, en revanche certaines études avancent qu'il y aurait un lien entre ces signes et la vitesse d'apparition de la calcémie. [1] [16] [5]

a) Neurologiques

L'incidence des manifestations neurologiques dans l'hypercalcémie représente environ 40%.
Une hypercalcémie aiguë peut se révéler par des troubles du comportement avec une agitation, des troubles de la conscience tels qu'une confusion, une somnolence ou une léthargie. Un syndrome dépressif ou une humeur irritable sont parfois décrits. [17] Elle peut aussi provoquer plus rarement des convulsions. Les modifications de l'excitabilité de la membrane neuronale, l'encéphalopathie hypertensive et la vasoconstriction induite par l'hypercalcémie ont toutes été supposées être les étiologies des crises convulsives. [18] On peut aussi retrouver des signes de localisation. L'hypercalcémie entraîne une réduction de l'excitabilité neuromusculaire et peut causer une faiblesse musculaire. [19] Elle a également été associée à un dysfonctionnement du SNC, avec des cas d'ataxie, d'ophtalmoplégie internucléaire, de dysfonctionnement du tractus corticospinal, de dysarthrie et de dysphagie rapportés. [20]

b) Cardiologiques

On pourra retrouver des troubles hémodynamiques, comme une élévation tensionnelle ou une tachycardie. Des modifications électriques pourront aussi être présentes telles que l'allongement de l'espace PR, des troubles de la conduction (bloc atrio-ventriculaire ou bloc de branches), un aplatissement de l'onde T, un raccourcissement du QT, pouvant se transformer en trouble du rythme comme la TV ou la FV.

c) Néphrologiques

Une hypercalcémie aiguë induit un syndrome polyuro-polydipsique, et donc une déshydratation intracellulaire par résistance rénale à l'action de l'ADH (diabète insipide néphrogénique) ainsi qu'une DEC par une diminution de la réabsorption tubulaire de sodium lorsque l'hypercalcémie s'installe. Ces pertes hydrosodées entraînent une IRA fonctionnelle souvent aggravée par les vomissements secondaires à l'hypercalcémie. Cette hypovolémie est à l'origine d'une hypoperfusion rénale et donc de l'entretien de l'hypercalcémie car elle induit secondairement une réabsorption tubulaire de calcium. La correction de la DEC est un élément clé du traitement.

d) Digestifs

Sur le plan digestif, une hypercalcémie aiguë peut se révéler par une anorexie, des nausées, vomissements, des douleurs abdominales et dans de rares cas par une pancréatite aiguë. [21]

5. **Etiologies** [22]

Parmi les causes d'hypercalcémies, deux diagnostics principaux sont à évoquer d'emblée : les maladies cancéreuses (cancer solide et hémopathie) et l'hyperparathyroïdie primaire, qui représente environ 85% à 90% des cas selon les auteurs.

a) Causes néoplasiques [23]

- Métastases osseuses, essentiellement des cancers mammaires (30 %), pulmonaires (30 %) et rénaux.
- Myélomes multiples, l'hypercalcémie est présente dans environ 30 % des cas et est souvent aggravée par une atteinte rénale myélomateuse.
- Autres hémopathies, plus rare.
- Hypercalcémie humorale maligne, dans certains cancers, l'hypercalcémie n'est pas due aux métastases osseuses mais à l'existence d'une tumeur maligne libérant un facteur hypercalcémiant dans la circulation générale. On parle de syndrome paranéoplasique. Il s'agit d'une hormone peptidique, la PTHrP (PTH-related peptide), apparentée à la PTH et ayant la même activité biologique. Le cancer est le plus souvent pulmonaire, œsophagien, utérin, cutané ou glandulaire (rein, vessie, ovaire). Cette forme d'hypercalcémie est souvent caractérisée par une plus grande résistance au traitement antirésorptif. Son dosage est compliqué et elle n'est recherchée que dans un deuxième temps lorsqu'aucune étiologie n'est mise en évidence, notamment devant la combinaison d'un taux sérique de PTH effondré et l'absence de lésions osseuses d'allure maligne.

b) Causes endocrinologiques

- Hyperparathyroïdie primitive : L'hyperparathyroïdie primitive correspond à une sécrétion de parathormone inadaptée à la valeur de la calcémie et ayant pour conséquences une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium, une diminution de la réabsorption tubulaire rénale des phosphates et une augmentation de la résorption osseuse. L'hyperparathyroïdie primitive est liée à la survenue d'un adénome parathyroïdien, le plus souvent unique et de localisation cervicale. Il existe parfois des localisations ectopiques (notamment médiastinales) voire des adénomes multiples. L'existence d'un carcinome parathyroïdien est extrêmement rare (moins de 2 % des cas) mais possible.
  L'hyperparathyroïdie primitive est la première cause d'hypercalcémie (60 % des hypercalcémies). Elle survient typiquement chez la femme (sex-ratio femmes/hommes de 2 à 3) d'âge moyen (soixante ans) lors du diagnostic. L'incidence annuelle de la maladie est d'environ 30 cas pour 100 000 personnes.
  L'évolution est habituellement lente sur plusieurs mois ou années avec une hypercalcémie fluctuante, souvent modérée. Le plus souvent, le tableau clinique est fruste (hypercalcémie de découverte fortuite) du fait de l'installation progressive des troubles biologiques.
- Hyperthyroïdie, par augmentation de la résorption osseuse.
- Insuffisance surrénalienne aiguë.

- Phéochromocytome isolé ou acromégalie.

c) Granulomatoses

- Sarcoïdose.
- Tuberculose.
- Autres granulomatoses : la lèpre, l'histoplasmose, la bérylliose, etc.

d) Médicamenteuses

- Devant une hypercalcémie, il faut regarder systématiquement la liste des médicaments reçus à la recherche d'une intoxication par la vitamine D (hypervitaminose D), d'une prise de rétinoïdes utilisés en dermatologie (hypervitaminose A), d'une prise de lithium (action directe sur les parathyroïdes) ou de diurétiques thiazidiques (augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium).

e) Autres
- Hypercalcémies d'immobilisation. Il s'agit d'une hypercalcémie avec le plus souvent, une hypercalciurie survenant lors des comas prolongés ou chez les patients paraplégiques. Elle est souvent aggravée par la nutrition parentérale exclusive. Cette hypercalcémie est résolutive à la verticalisation.
- Syndrome des buveurs de lait et des alcalins, rarissime.

6. Traitement de l'hypercalcémie sévère symptomatique

a) Réhydratation

L'hypercalcémie étant à l'origine d'une DEC, le traitement de première intention va consister en une réhydratation intraveineuse agressive par soluté salé physiologique, permettant une augmentation du débit de filtration glomérulaire donc augmenter la diurèse, donc la calciurèse. On administre généralement 2 à 3 litres de sérum physiologique salé sur 24 heures.
L'effet de ce traitement est transitoire et doit être rapidement associé à un autre. [24]

b) Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont utilisés pour la prise en charge de l'hypercalcémie maligne. Ils sont hypocalcémiants parce qu'ils sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Le Pamidronate et l'acide zolédronique IV sont les 2 bisphosphonates les plus utilisés dans le traitement de l'HCM. Ils doivent être débutés dans les 48 heures du début de la prise en charge, en effet, la réponse clinique apparaît généralement entre 2 et 4 jours après leur introduction, et la diminution de la calcémie dans les 7 à 10 jours. Plusieurs études ont montré que l'acide zolédronique avait une efficacité supérieure au pamidronate. Une étude comparative randomisée en double aveugle publiée en 2001, comparant l'acide zolédronique au pamidronate, incluant 287 patients avec une hypercalcémie > 3mmol/L, montrait que l'acide zolédronique était efficace plus rapidement, avec une normalisation de la calcémie plus rapide.[25]

[26]
Le coût de l'acide zolédronique est d'environ 641 euros pour une dose, alors que qu'il n'est que de 93 euros pour le pamidronate. [24]

c) Autres traitements

- Diminution de l'absorption digestive de calcium par glucocorticoïdes (Prednisone 10 à 20 mg par jour). Ce traitement est préférentiellement adapté aux hypercalcémies des granulomateuses (sarcoïdose en particulier).
- 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 hydrosodée manifeste car ils risquent d'aggraver une IRA fonctionnelle. Les diurétiques thiazidiques sont formellement contre-indiqués.
- Dialyse dans les formes graves, surtout en cas d'IRA, avec bain de dialyse pauvre en calcium. Le principal intérêt est un effet rapide. [27]
- L'administration de calcitonine n'est pratiquement plus utilisée pour traiter les hypercalcémies car l'effet est très transitoire [16].

7. Traitement étiologique

Le traitement de la cause doit être privilégié : arrêt d'une intoxication vitaminique, traitement d'un cancer, d'une affection endocrinienne, prise en charge chirurgicale d'une HPP.

8. Objectifs

a) Objectif principal

Existe-t-il au cours des hypercalcémies (>3mmol/l) des complications neurologiques graves engageant le pronostic vital immédiat ?
Ce qui se traduit cliniquement par un coma défini par un score de glasgow (GCS) ≤8.
L'hypercalcémie modifie t'elle la conscience du patient de manière significative (définie par un état de coma par un GCS≤8) ? [8]

b) Critères de jugements principaux

Pourcentage de patients présentant un score de GCS ≤8 (IC à 95%)

c) Objectif secondaire

- Etudier les caractéristiques de la population. Nous étudierons les caractéristiques démographiques, cliniques, et biologiques de la population, ainsi que les imageries réalisées et traitements délivrés aux urgences. Nous présenterons aussi les étiologies retrouvées.
- Etudier la corrélation entre calcémie et GCS ? Et entre natrémie et GCS ? Et entre GCS et prise d'opioïde ? Et entre GCS et prise de sédatif ?
- Etudier la mortalité à J7 et à M12.

d) Critères d'évaluation secondaires

- Calcémie à J0 et GCS, Natrémie à J0 et GCS. Prise d'opioïde et GCS. Prise de sédatif et GCS.
- Caractéristiques démographiques (âge, sexe),
- Caractéristiques cliniques neurologiques
- Caractéristiques biologiques, étiologie, imagerie réalisée et traitements symptomatiques.
- Nombre de décès à J7 et M12

II. MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective du 1er mars 2019 au 31 mai 2021, monocentrique, qui s'est déroulée aux urgences adultes du CHU de Nantes. Il est l'un des plus importants en France. Sa fréquentation est de plus de 86073 passages par (soit 154 passages par jour en moyenne) an (chiffres 2017). Nous étions 2 internes à être mobilisés pour la réalisation de ce projet. Pour mon travail de thèse, je vous présente la partie sur les troubles neurologiques, réalisée entre mars 2019 début de l'étude et mai 2021.

2. Population étudiée :

a) Description de la population étudiée :

Étaient inclus dans l'étude tous les patients présentant une hypercalcémie, aux urgences adultes entre mars 2019 et mai 2021.
Le recrutement s'était fait en fonction du résultat biologique. Le laboratoire envoyait chaque jour une requête des calcémies dosées dans les UF relatives aux urgences et nous la transmettait par mail. Il ne restait plus qu'à retrouver le patient et remplir le questionnaire avec lui.

b) Critères de non-inclusion :

Les patients âgés de moins de 18 ans n'étaient pas inclus.
Il n'y avait pas de restriction pour les majeurs sous tutelle et personnes protégées car notre étude était une étude non interventionnelle, sans modification de la prise en charge habituelle. Une lettre d'information sera transmise à la personne de confiance ou aux proches du patient. L'absence de refus de participation sera recherchée.

3. Recueil de données :

Le laboratoire nous a fourni toutes les calcémies dosées aux urgences. Nous recevions chaque jour, un mail d'alerte recensant les hypercalcémies dosées au sein du service des urgences. Il nous suffisait ensuite de nous rendre au chevet du patient pour recueillir sa non-opposition à la participation à l'étude (RNI hors loi Jardé). Débutait alors la visite d'inclusion.

a) Identification du patient

L'investigateur principal et les co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des personnes se prêtant à la recherche en leur attribuant un code.
Ce code est utilisé pour tous les documents (compte-rendu d'examens d'imagerie, de biologie, électrocardiogramme …) joints. C'est la seule information qui permet à postériori de faire la correspondance avec les données nominatives du participant. Pour cela, une table de correspondance sera mise en place et conservée au sein du service sous la responsabilité de l'investigateur qui aura seul accès à ce document.
La transmission des données d'une personne à des fins de recherche ne sera dès lors

possible que sous réserve de l'apposition de ce système de codage ; la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.
Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans le cadre de cette recherche.

b) Information du patient

Les cliniciens associés à l'étude, qui recrutent les patients, doivent apporter une information orale claire, répondre 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 pourront 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 devra être 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 *(note d'information en annexe).* Il remettra au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment.
L'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et ne s'est pas opposé pour participer à la recherche ; il datera cette information et inscrira le nom de la personne recueillant la non-opposition.

c) Inclusion

Nous étions 1 investigateur et 2 co-investigateurs, à inclure les patients.

- <u>Calendrier de l'étude</u>

Chaque patient âgé de 18 ans ou plus admis aux urgences du CHU de Nantes et présentant une hypercalcémie ≥ 3mmol/l était inclus dans l'étude.

- La visite d'inclusion était réalisée par un des 3 investigateurs en expliquant au patient le design de l'étude, sa justification scientifique et son déroulement. Il lui était alors remis la lettre d'information permettant de compléter l'information orale fournie avant. Lors de cette visite d'inclusion, les données de l'examen clinique (interrogatoire, antécédents (ATCD), examen physique…) réalisé aux urgences étaient récupérées via le logiciel Millénium Powerchart et retranscrites dans le cahier d'observation. Les résultats biologiques étaient retranscrits selon le même procédé. Les électrocardiogrammes réalisés depuis l'admission du patient étaient photocopiés et conservés dans le cahier d'observation en remplaçant l'identification du patient par le code suivant : 1ère lettre du prénom + 1ère lettre du nom, mois et année de naissance, N° d'inclusion.

Les informations nécessaires au rappel du patient et/ou de son médecin traitant à J7 et M12 étaient alors vérifiées dans le logiciel de soins avec le patient et/ou son entourage.

- A J7 +/- 3 jours, un nouveau recueil de données était effectué dans le logiciel de soins selon le même procédé que celui décrit lors de la visite d'inclusion. Si le patient avait quitté l'hôpital, cette visite était effectuée par téléphone et/ou par le biais du médecin traitant.

- À M12, le patient et/ou son médecin traitant était rappelé afin de préciser son devenir. Il lui était alors signifié la fin de l'étude.

- Cahier d'observation *(cf annexe 2)*

Concernant la visite d'inclusion, sont recueillis :

Sur le plan général, sont recueillis pour chaque patient :

- Ses initiales, sa date de naissance, son âge, son sexe
- Son motif de consultation aux urgences
  - ✓ Hypercalcémie
  - ✓ Altération de l'état général
  - ✓ Malaise
  - ✓ Trouble du comportement
  - ✓ Trouble de conscience
  - ✓ Douleur abdominale
  - ✓ Nausées/Vomissements
  - ✓ Troubles hydro électrolytiques
  - ✓ Colique néphrétique
  - ✓ Autres
- ATCD médicaux du patient
  - ✓ Cardiologiques : HTA ; cardiopathie ischémique ; ACFA ; Trouble de conduction ; pacemaker
  - ✓ Neurologiques : Troubles cognitifs antérieurs, démence
  - ✓ Néphrologiques : IRC stade I, IRC stade II, IRC Stade IV, IRC stade V/ hémodialysé chronique, ATCD de greffe rénale
  - ✓ Néoplasiques : Cancer solide, hémopathie, Néoplasie en cours de traitement.
  - ✓ Endocrinologiques : Hyperparathyroïdie primaire, insuffisance surrénalienne chronique, dysthyroïdie, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, phéochromocytome.
  - ✓ Granulomatoses : Sarcoïdose, tuberculose, autres granulomatoses.

- Traitement du patient
  - ✓ Modifiant la calcémie : diurétiques thiazidiques, alfacalcidol, supplémentation vitamino-calcique.
  - ✓ Modifiant l'ECG : Béta bloquant, digitalique, inhibiteurs calciques bradycardisants.
  - ✓ Modifiant la conscience : Sédatif, (prise de benzodiazépine ou d'hypnotique), antalgiques opioïdes.

Ensuite, l'examen clinique d'entrée aux urgences :

- Paramètres vitaux : FC, la première TA température, glycémie, GCS réalisé par le médecin qui a pris en charge le patient aux urgences.
- Manifestations cliniques de l'hypercalcémie :
  - ✓ Neurologiques : agitation, léthargie, somnolence confusion, signe de localisation.
  - ✓ Digestives : Anorexie, nausées, vomissements.
  - ✓ Néphrologiques : Déshydratation extra cellulaire, syndrome polyuro-polydipsique, colique néphrétique.

Ensuite, les différents examens complémentaires :

- L'électrocardiogramme : (lecture en double aveugle)
  - ✓ Espace RR, Espace QR, Espace QRS, QT,
  - ✓ Calcul du Qt corrigé, grâce à Formule de Bazett (en secondes) : QTc = QTm / √ (60 / Fc) ou QTc = QTm / √ RR.
  - ✓ Trouble de la conduction : BSA, BAV I, BAVII, BAVIII.
  - ✓ Aplatissement de l'onde T.
  - ✓ Trouble du rythme : ESV, TV, FV.
  - ✓ Asystolie.
- Biologie
  - ✓ Calcémie en mmol/l
  - ✓ Albumine en g/l
  - ✓ Protidémie en g/l
  - ✓ Phosphorémie en mmol/l
  - ✓ Natrémie en mmol/l
  - ✓ Kaliémie en mmol/l
  - ✓ Urée en mmol/l
  - ✓ Créatininémie en µmol/l
  - ✓ PTH (1-84) en pg/ml
  - ✓ PTH (rp) en pg/ml
  - ✓ TSH en µUI/l
  - ✓ 1-25 OH Vitamine D en ng/ml
  - ✓ 25 OH Vitamine D3 en ng/ml
- Imageries
  - ✓ Echographie rénale
  - ✓ TDM cérébrale
  - ✓ TDM abdominale

Ensuite sera recueilli la prise en charge aux urgences,

- Réhydratation intra veineuse
  - ✓ Sérum salé isotonique : en précisant si >3L/24h
  - ✓ Glucosé 5%
  - ✓ Glucidion
  - ✓ Gélofusine
- Bisphosphonates
  - ✓ Pamidronate : en précisant la dose.

        - ✓ Acide zolédronique
    - Glucocorticoïdes
    - Diurétiques de l'anse
    - Calcitonine
    - Arrêt des traitements hypercalcémiants.

Ensuite, sera recueilli le devenir du patient

- Contrôle Calcémie
- Contrôle ECG
- Devenir du patient :
    - ✓ Décès aux urgences
    - ✓ Hospitalisation : en chirurgie, en médecine, ou en médecine intensive et réanimation.

Pour finir, l'étiologie principale à la sortie des urgences.

A J7 +/- 3 jours, un nouveau recueil de données était effectué dans le logiciel de soins selon le même procédé que celui décrit lors de la visite d'inclusion. Si le patient avait quitté l'hôpital, cette visite s'effectuait par téléphone et/ou par le biais du médecin traitant.

On a recueilli sur le plan clinique :

- Ses paramètres vitaux : FC ; TA ; Température corporelle ; GCS ; et dextro.
- Manifestations cliniques de l'hypercalcémie :
    - ✓ Neurologiques : agitation, léthargie, somnolence confusion, signe de localisation.
    - ✓ Digestives : Anorexie, nausées, vomissements.
    - ✓ Néphrologiques : Déshydratation extra cellulaire, syndrome polyuro polydipsique, colique néphrétique.

On a recueilli ensuite les différents examens complémentaires :

- L'électrocardiogramme : (lecture en double aveugle)
    - ✓ Espace RR, Espace QR, Espace QRS, QT,
    - ✓ Calcul du Qt corrigé, grâce à Formule de Bazett (en secondes) : QTc = QTm / √ (60 / Fc) ou QTc = QTm / √ RR.
    - ✓ Trouble de la conduction : BSA, BAV I, BAVII, BAVIII.
    - ✓ Aplatissement de l'onde T.
    - ✓ Trouble du rythme : ESV, TV, FV.
    - ✓ Asystolie.
- La biologie :
    - ✓ Calcémie en mmol/l
    - ✓ Albumine en g/l
    - ✓ Protidémie en g/l
    - ✓ Phosphorémie en mmol/l
    - ✓ Natrémie en mmol/l
    - ✓ Kaliémie en mmol/l
    - ✓ Urée en mmol/l
    - ✓ Créatininémie en µmol/l
- Les imageries :
    - ✓ TDM cérébrale

- ✓ TDM abdominale
- ✓ Echographie rénale

Ensuite, l'étiologie principale à J7.
Puis pour finir le devenir du patient, c'est-à-dire soit sortie d'hospitalisation, soit décès intra hospitalier.

À M12, le patient et/ou son médecin traitant était rappelé afin de préciser son devenir. Il lui était alors signifié la fin de l'étude.

- **<u>Définition de l'IRA</u>**

L'insuffisance rénale aiguë est définie selon le score KDIGO. Si aucune créatininémie antérieure n'est connue, nous utilisons le seuil de 130µmol/l de créatininémie

4. <u>Ethique</u>

a) 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 1) 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.

b) 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.

5. Statistiques

Toutes les variables étaient 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.

Le critère principal était le nombre de complications neurologiques menaçant le pronostic vital immédiat, décrit par la moyenne avec son intervalle de confiance à 95%.

Concernant les critères secondaires, la corrélation était calculée à l'aide du test de corrélation de Spearman. L'effet de la calcémie sur les variables qualitatives à 2 modalités (confusion, somnolence, léthargie, signe de localisation) était analysé à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les pourcentages de décès à J7 et à M12 étaient estimés avec un intervalle de confiance à 95%. Une analyse de survie était réalisée à l'aide d'une courbe de Kaplan Meier.

L'analyse finale est portée sur les inclusions allant du 1er mars 2019 au 1er juin 2021.
Il s'agit d'un travail sur une cohorte d'une durée de 2 ans et 2 mois, avec un nombre d'inclusion estimé à partir d'une base de données rétrospective d'environ 100 patients.

Le NSN est calculé en comparant les résultats du critère principal à J1 par rapport à 1%. Pour avoir une différence significative entre 2.9% et 1%, il faut 243 patients.

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'issu 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 mais ces données seront utilisées.
- 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 ATCD des patients) à des données est appliquée.

III. RESULTATS

1. Description de la population

Pendant la période d'étude, 101 patients admis aux urgences avec une calcémie>3mmol/l ont été inclus sur 52972 calcémies dosées aux urgences adultes du 1er mars 2019 au 1er juin 2021. Le sex-ratio (M/F) était de 0,9. L'âge médian était de 72 ans (60-82). Concernant les ATCD de cancers solides, on retrouvait 9 cancers pulmonaire, 9 cancers du sein, 5 cancers du rein, 3 cancers colo rectal, 3 cancers de la thyroïde, 3 cancers ORL, 2 cancers prostatique, 2 cancers de la vessie, 2 mélanomes, 2 cancers de l'endomètre, 1 cancer du pancréas, 1 carcinome hépato cellulaire, et un cancer de l'ovaire.

Tableau 1 *Caractéristiques de la population*

	N total = 101
Age (années)	72 (60 ; 80)
Femme	53
Homme	48
ATCD cardiovasculaires	
- HTA	49
- Cardiopathie ischémique	11
- ACFA	15
- Troubles de conduction	1
- Pace maker	2
ATCD neurologiques	
- Troubles cognitifs antérieurs	7
- Démence	2
ATCD néphrologiques	
- IRC (stade 3, 4 et 5)	16
ATCD néoplasiques	
- Cancer solide	43
- Hémopathie	13
- Néoplasie en cours de traitement	13
ATCD endocrinologiques	
- Hyperparathyroïdie primaire (traitée chirurgicalement)	1 1
- Hyperthyroïdie	17
- Hypothyroïdie	0
- Phéochromocytome	
Médicaments cardioactifs	20
- Bétabloquant	19
- Digitalique	1
- Inhibiteur calcique bradycardisant	1
Médicaments modifiant la calcémie	34
- Diurétiques thiazidiques	15
- Alfacalcidol	7
- Supplémentation vitamino-calcique	18
Médicaments modifiant la conscience	17
- Sédatifs	4
- Antalgiques opioïdes	14

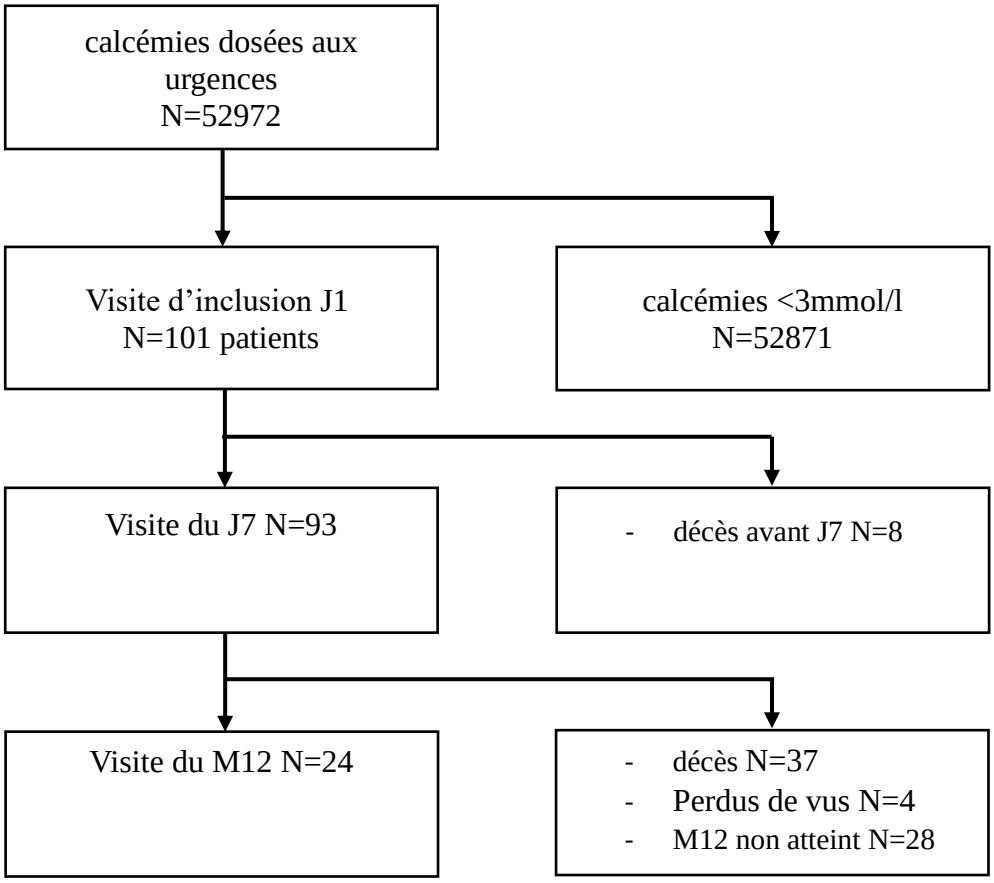


Figure 1 : *Flow chart*

2. Critère de jugement principal

Sur les 101 patients inclus, 3 (2,9%) présentaient lors de leur admission aux urgences un GCS ≤8.

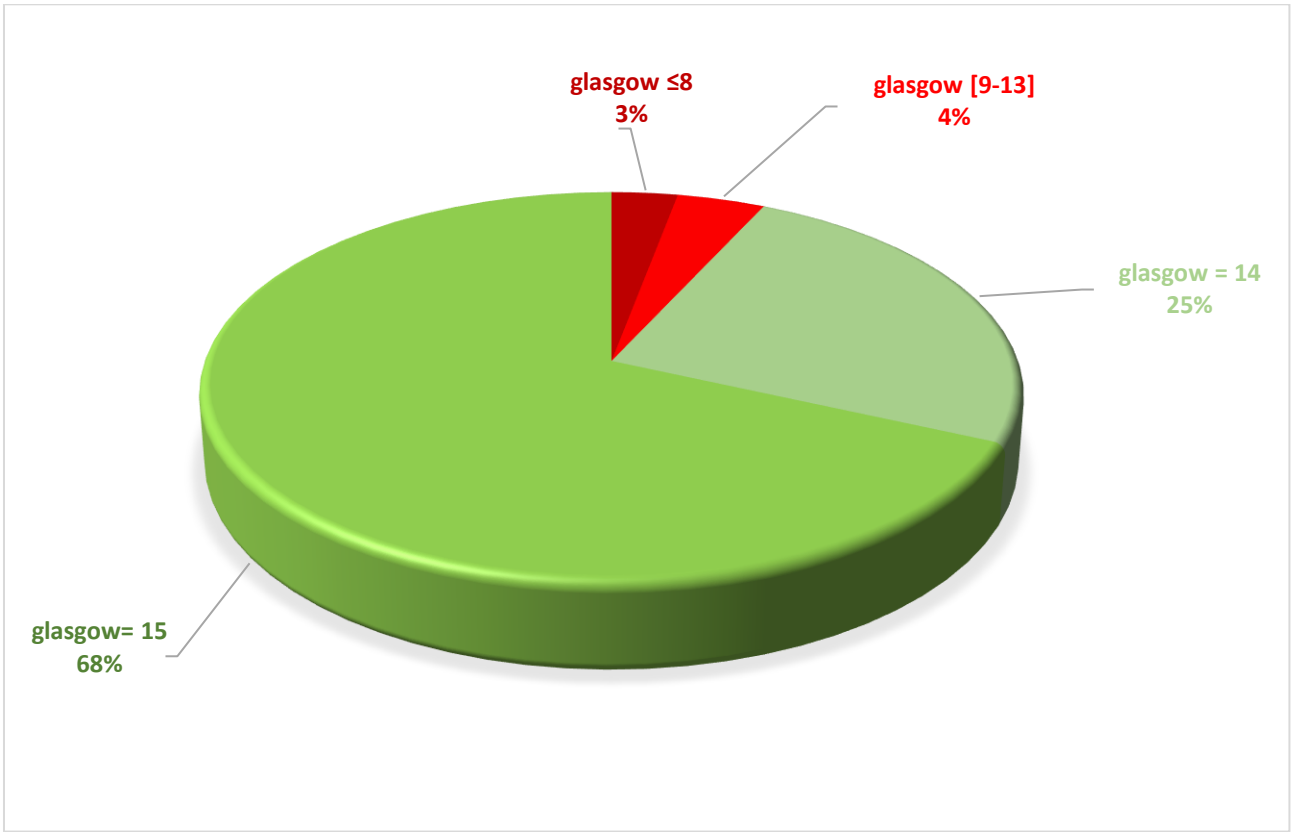


Figure 1 *Troubles neurologiques observés*

3. Critères de jugement secondaires

a) Corrélation entre calcémie et GCS

D'après le test de Spearman, pas de lien de corrélation significative entre le GCS avec un coefficient de corrélation à -12, avec un p=0,24.

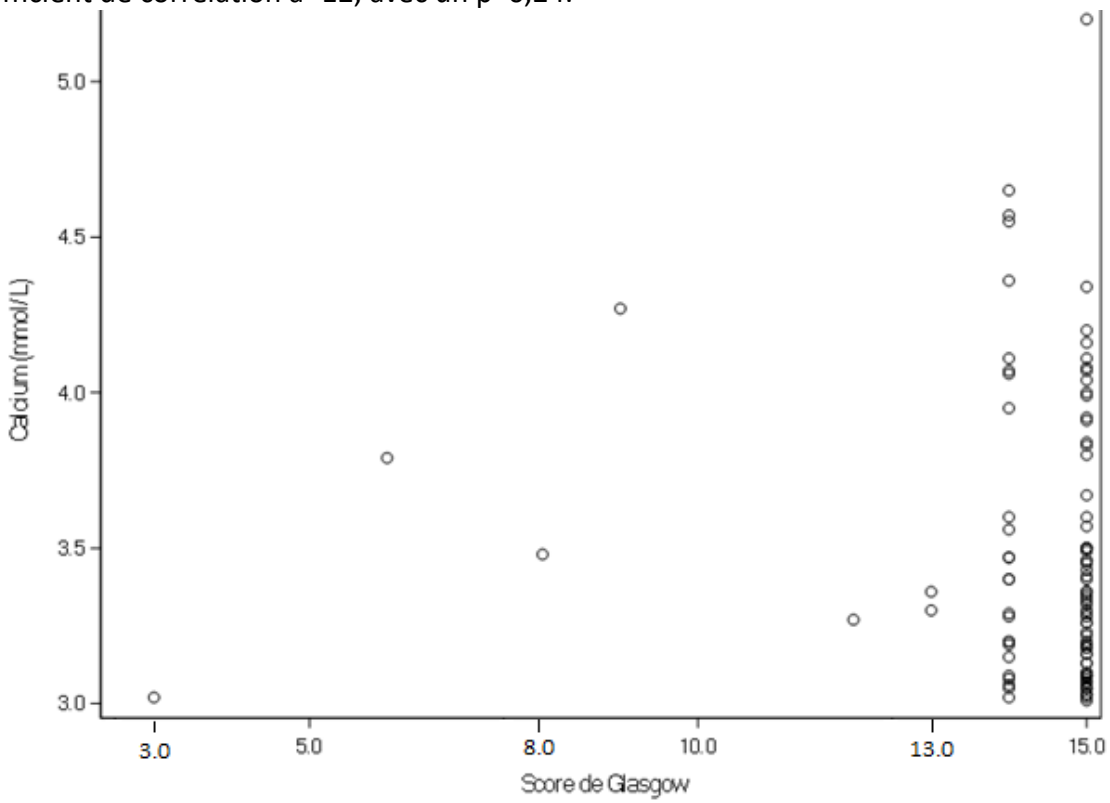


Figure 2 *Corrélation entre calcémie et GCS*

b) La calcémie a-t-elle un impact sur la confusion, la léthargie, la somnolence ou signe sédatif et GCS ? Entre prise de morphinique et GCS ?

Concernant la confusion, la somnolence, la léthargie et les signes de localisation, il n'a pas été mis en évidence de corrélation avec la calcémie de manière significative.

Concernant le GCS, il n'a pas été mis en évidence de corrélation avec la natrémie de manière significative.

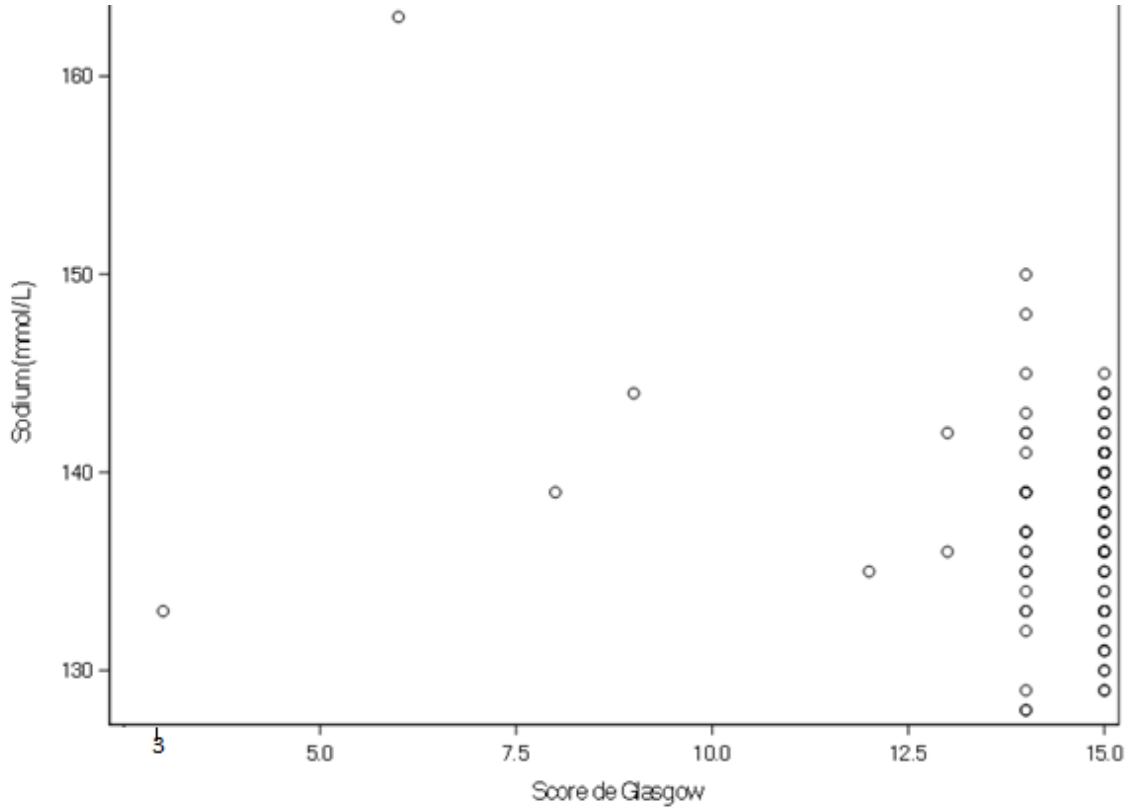


Figure 3 *Corrélation entre natrémie et GCS*

Le GCS n'était pas significativement différent en fonction de la prise d'opioïde. (p=0,75)

Le GCS n'était pas significativement différent en fonction de la prise de sédatif. (benzodiazépine ou hypnotique)

c) Arythmies cardiaques menaçant le pronostic vital :

Sur les 88 patients (13 données manquantes) ayant eu un ECG lors de leur passage aux urgences, aucun n'avait présenté de troubles du rythmes cardiaques graves mettant en jeu le pronostic vital. Les troubles du rythmes cardiaques graves étaient la découverte d'une tachycardie ventriculaire, d'une fibrillation ventriculaire, d'une asystolie, d'un bloc atrioventriculaire de haut grade, ou un raccourcissement de l'intervalle QT.

d) Motifs d'admission aux urgences

Les principaux motifs d'admission aux urgences étaient : la découverte d'une hypercalcémie sur un bilan biologique réalisé en externe ou une altération de l'état général (AEG). Les autres motifs de consultations aux urgences comportaient : chute avec station au sol prolongée, une dyspnée, une lombalgie, une douleur thoracique, une bradycardie et une éruption cutanée fébrile, une dysarthrie.

Motif de consultation aux urgences	N
- Malaise	1
- Troubles hydro électrolytiques	4
- Trouble du comportement	5
- Trouble de la conscience	7
- Douleurs abdominales	13
- Nausées/vomissements	15
- Hypercalcémie	21
- Autre	30
- Altération de l'état général	46

e) Caractéristiques cliniques neurologiques :

- <u>Patients avec GCS<8 :</u>

3 patients ont présenté un GCS ≤8 lors de leur admission aux urgences :

- Le premier cas, une femme âgée de 82 ans ayant comme principal ATCD un cancer de l'endomètre métastatique (ganglionnaire et pulmonaire) en cours de prise en charge palliative, a été admise aux urgences avec un GCS initial à 7, dans un contexte de défaillance multiviscérale avec détresse respiratoire. Sur le bilan biologique, il était noté une natrémie à 137 mmol/l et une hypercalcémie à 3,68mmol/L. Aucun scanner cérébral n'a été réalisé. Une décision de limitation des thérapeutiques actives a été rapidement prise aux urgences, et la patiente est décédée le lendemain à l'UHCD.
- Le second cas était un homme âgé de 84 ans, ayant comme principal ATCD un cancer de la sphère ORL, qui a été admis aux urgences dans un contexte de détresse respiratoire aiguë, avec un GCS initial à 6. Le bilan biologique réalisé a retrouvé une hypernatrémie à 163mmol/l et une hypercalcémie à 3,79mmol/L. Aucun scanner cérébral n'a été réalisé. Une décision de limitation des thérapeutiques actives a été prise, et le patient est décédé 2 jours plus tard.
- Le troisième cas était une femme âgée de 45 ans ayant comme principal ATCD un diabète de type I. Elle a été admise aux urgences devant un coma acidocétosique, avec un GCS initial à 3. Le bilan biologique a retrouvé une acidocétose avec un pH à 6,58, une glycémie à 47mmol/l, une natrémie à 133mmol/l, et une hypercalcémie à 3,01. L'évolution a été rapidement favorable sous insulinothérapie IV et hyperhydratation IV.

- <u>Patients avec GCS compris entre 9 et 13 :</u>

4 ont présenté un GCS compris entre 9 et 13 :

- Le premier cas était un homme âgé de 72 ans, ayant comme principal ATCD une cirrhose et une fibrillation auriculaire sous anticoagulant. Il a été pris en charge par le SMUR avant d'être amené aux urgences pour trouble de la conscience, avec un GCS fluctuant entre 10 et 13 aux urgences. Il était hypotherme et tachycarde. Le bilan biologique a retrouvé un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose, une natrémie à 136mmol/l, une glycémie à 9,5mmol/l, une hyperlactatémie à 11,5mmol/l associée une acidose métabolique avec un pH à 7,10. Un scanner cérébral et thoraco

abdomino pelvien a été réalisé, révélant un très probable CHC multifocal. Il n'y avait pas de lésion hémorragique ou ischémique retrouvée au niveau encéphalique. Une décision de limitation des thérapeutiques actives a été prise, et le patient est décédé le lendemain à l'UHCD.

- Le deuxième cas était un homme âgé de 67 ans, ayant comme principal ATCD un adénocarcinome rénal métastatique avec IRC. Il a consulté les urgences pour un tableau d'AEG avec hypercalcémie. Il a présenté initialement à son arrivée un GCS à 13 (E4V2M6), associé à une hypotension. Cette dernière a été résolutive après un remplissage avec amélioration du GCS à 14. (patient restant confus) Il était très algique, et était sous morphiniques. Le bilan biologique a retrouvé une natrémie à 135mmol/l, une hypercalcémie à 3,27mmol/l et une créatininémie à 93µmol/l. (créatininémie antérieure : 77µmol/l) Une prise en charge de son hypercalcémie a été réalisée aux urgences et il a été transféré par la suite en néphrologie pour la suite de la prise en charge.
- Le troisième cas était une femme âgée de 90 ans, ayant comme principal ATCD une polypose digestive. Elle a été amenée aux urgences devant un tableau d'AEG, de confusion et de chutes à répétitions évoluant depuis une semaine ayant nécessité un hébergement temporaire. A son arrivée, elle a présenté un GCS à 9. Cliniquement, on a découvert une masse abdominale à la palpation. A la biologie, on a retrouvé une hypercalcémie à 4,27mmol/l, une glycémie à 6,5mmol/l, une natrémie à 144mmol/l et une créatininémie à 114µmol/l. (pas de créatininémie antérieure) Aucun gaz du sang n'a été prélevé. Une prise en charge par hydratation et bisphophonates a été réalisée. La patiente s'est dégradée rapidement sur le plan neurologique et respiratoire. Aucun autre examen n'a été réalisé. Une décision de limitation des thérapeutiques a été prise, et la patiente est décédée aux urgences.
- Le quatrième cas était une femme âgée de 65 ans, ayant comme principal ATCD un cancer du sein métastatique. Elle a été amenée aux urgences dans les suites d'une chute au sol avec station prolongée. A son arrivée, elle a présenté un GCS à 13, et une défaillance hémodynamique. A la biologie, on a retrouvé une hypercalcémie à 3,4mmol/l, une glycémie à 6,6mmol/l, une natrémie à 142 mmol/l et une créatininémie à 42µmol/l. Un scanner cérébral a été réalisé retrouvant une HSA. La patiente s'est dégradée rapidement sur le plan respiratoire et neurologique. Une décision de limitation des thérapeutiques actives a été prise et elle est décédée le lendemain à l'UHCD.

- <u>Patients avec un GCS ≥14 :</u>

25 ont présenté un GCS à 14, et 69 a un GCS à 15.

- <u>Patients avec des signes de localisation :</u>

5 patients ont présenté des signes de localisation lors de leur admission aux urgences :

- Le premier était une patiente de 86 ans, ayant comme principal ATCD un cancer de l'ovaire. Aux urgences, sur le plan neurologique, elle présentait des troubles de l'équilibre, à priori présent depuis 3 mois, avec un syndrome cérébelleux statique et

cinétique. Devant ces symptômes anciens, le scanner cérébral a été réalisé en hospitalisation. Il retrouvait un AVC cérébelleux.

- Le deuxième, était un patient de 58 ans, ayant comme principal ATCD un éthylisme chronique. Il présentait une paralysie faciale associée à un ptosis et une dysarthrie. Le TDM cérébral réalisé en hospitalisation, ne retrouvait pas d'AVC ischémique ou hémorragique, mais faisant découvrir une masse sous mentonnière et une lésion pulmonaire suspecte. Le diagnostic d'une neuropathie périphérique paranéoplasique avait été retenu.
- Le troisième, était un patient de 72 ans avec un état cognitif antérieur conservé. Il présentait une paralysie faciale droite avec un tableau de choc. Un TDM cérébral et abdominal a été réalisé, faisant découvrir un probable CHC multifocal métastatique, avec un hématome sous cutané frontal droit, sans lésion hémorragique ou ischémique intra cérébral. La paralysie faciale a été résolutive à la suite d'un remplissage au sérum physiologique. Le bilan biologique retrouvait une calcémie à 3,36mmol/l, mais surtout un gaz du sang avec un pH à 7,10 et des lactates à 11,3mmol/L, le patient a été hospitalisé à l'UHCD et est décédé le lendemain d'une DMV.
- Le quatrième, était une femme âgée de 92 ans, sans trouble cognitif antérieur, qui présentait une dysarthrie dans les suites d'une chute au domicile. Une hypercalcémie à 3,56mmol/l a été retrouvée dans un contexte de néoplasie digestive non explorée. La patiente a été hospitalisée en médecine interne. La dysarthrie avait disparu à la suite de la prise en charge de l'hypercalcémie, mise plutôt sur le compte d'une déshydratation intense. Aucun scanner cérébral n'a été réalisé.
- Le cinquième, était une femme de 55 ans, sans ATCD, qui présentait une AEG associée à un déficit moteur des membres inférieurs et une confusion. Son GCS initial était de 14. Le bilan biologique retrouvait une hypercalcémie à 3,02mmol/l, une glycémie à 8mmol/l, une natrémie à 144mmol/l, et une créatininémie à 36µmol/l. Le TDM cérébral réalisé retrouvait une thrombophlébite cérébrale compliquée d'une transformation hémorragique avec inondation tétra ventriculaire. La suite de la prise en charge a été réalisée en réanimation polyvalente.

- <u>Aucun patient n'a présenté de crise convulsive.</u>

Tableau 2 *Caractéristiques cliniques des patients*

	N total=101
Signes vitaux à l'admission	
- Tachycardie	35
- Hypertension artérielle	36
Manifestations neurologiques	
- Agitation	1
- Signes de localisation	5
- Léthargie	12
- Somnolence	12
- Confusion	28
Manifestations digestives	
- Nausées /vomissements	19
- Anorexie	24
- Douleurs abdominales	25
Manifestations néphrologiques	
- Colique néphrétique	1
- Polyuro polydipsie	14
- DEC (soif, hypotension artérielle)	32
Manifestations cardiologiques	
- QT raccourci selon formule de Bazett T	4
- ESV	6
- BAV	12
- Aplatissement onde T	13

f) Caractéristiques biologiques

La médiane de la calcémie était de 3,34 mmol/l (3,13- 3,67). Parmi les 101 patients, 34 (33,6%) avaient une calcémie supérieure à 3,5mmol/l et 17 (16,8%) avaient une calcémie supérieure à 4mmol/l.
Sur les 101 patients, 60 répondaient à la définition de l'insuffisance rénale aiguë selon KDIGO.
20 patients présentaient une kaliémie >4,5mmol, et 20 une kaliémie <3,5mmol/l.
13 patients avaient une natrémie <133mmol/l, et 2 une natrémie >145mmol/l.

Tableau 3 *Caractéristiques biologiques des patients à J1*

	Médiane (Q1-Q3)
Calcémie (mmol/l)	3,34 (3,13-3,67)
Natrémie (mmol/l)	138 (135-141)
Kaliémie (mmol/l)	4,00 (3,60-4,50)
Créatininémie (µmol/l)	115 (77-183)

g) Examens complémentaires réalisés

Sur les 101 patients inclus, 32 ont eu un GCS <15, 4 ont présenté des signes de localisation et 11 ont eu un scanner cérébral. Les différentes indications pour la réalisation des scanners cérébraux ont été : trouble de la vigilance, somnolence dans les suites d'une chute, confusion avec signe de localisation, obnubilation, traumatisme crânien sous AVK ou anti-agrégant plaquettaire (4 cas), malaise et découverte d'un ptosis.
2 des 11 scanners cérébraux ont été réalisés à J1. (Un en MPU et un autre à l'UHCD.)

Sur 3 des scanners cérébraux réalisés, aucune anomalie n'avait été mise en évidence. (un scanner réalisé à J1 pour faire le bilan d'extension d'une masse sans symptôme neurologique et les 2 autres réalisés dans le cadre d'un traumatisme crânien sous anticoagulant sans symptôme neurologique)

Sur 3 autres, on retrouvait un élargissement de la filière ventriculo-cisternale en rapport avec l'atrophie corticale liée à l'âge. (ces 3 patients ne présentaient pas de symptôme neurologique).

Sur 5 des scanners réalisés, on retrouvait différentes lésions :

- Un réalisé dans les suites d'une chute avec station au sol prolongée, chez un patient ayant un GCS à 13 aux urgences qui retrouvait une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité prédominant dans les régions frontales associées à de multiples irrégularités de calibre diffuse des artères cérébrales prédominantes sur les artères péricalleuses et les portions V3 et V4 des artères sylviennes.

- Un réalisé dans le cadre d'une chute, chez un patient sous anticoagulant avec perte de connaissance initiale, mais un examen neurologique normal aux urgences retrouvait des séquelles ischémiques en territoire jonctionnel postérieur gauche et multiples séquelles cérébelleuses.

- Un réalisé dans le cadre d'une obnubilation qui retrouvait une leucopathie étendue, pouvant masquer une lésion ischémique récente.

- Un autre qui avait été réalisé dans le cadre d'une confusion associée à un déficit des membres inférieurs qui retrouvait une thrombophlébite du sinus transverse gauche étendue à la jugulaire, associé à un hématome parenchymateux avec inondation ventriculaire.

- Et pour finir le dernier qui avait été réalisé dans le cadre d'une confusion associée à une dysarthrie et un ptosis droit qui retrouvait des plaques d'athérome intra et extra cérébrales.

10 échographies abdominales avaient été réalisées pour éliminer une cause obstructive à l'IRA.
Aucun globe vésical n'a été mis en évidence.

Tableau 4 *Examens complémentaires réalisés à l'admission*

	N variable qualitative
TDM cérébrale	11
TDM abdominale	9
Echographie abdominale	10

h) Prise en charge de l'hypercalcémie

Sur les 101 patients inclus, 95 patients avaient reçu une réhydratation intra veineuse par sérum salé isotonique. 73 patients avaient reçu un traitement par bisphosphates, 69 par pamidronate de sodium, et 4 par acide zolédronique. 2 patients avaient reçu un traitement par furosémide. Lorsqu'il y avait un traitement hypercalcémiant, ce dernier avait été arrêté.

i) Orientation des patients après les urgences

Sur les 101 patients, 5 étaient décédés aux urgences.

78% des patients ont été hospitalisés dans un service de médecine conventionnelle. (18 en médecine interne, 15 en médecine polyvalente d'urgences, 14 en néphrologie, 8 à l'UHCD, 5 en pneumologie, 4 en endocrinologie, 3 en gériatrie, 3 en clinique, 2 en soins palliatifs, 2 en dermatologie, 2 en hématologie, 1 en neurologie, 1 en cardiologie et 1 en maladie infectieuse)

6 ont été hospitalisés en médecine intensive et de réanimation :
4 patients pour une surveillance scopée à l'USC :

- Devant un ralentissement idéo moteur et IRA chez une patiente de 69 ans ayant présenté une chute dans un contexte d'hypercalcémie.
- Devant une acidocétose chez une femme de 45 ans diabétique.
- Devant une hypercalcémie à 4,06mmol/l et GCS à 14, chez un patient de 57 ans alcoolique chronique, ayant présenté un delirium tremens durant son hospitalisation.
- Devant une confusion et une IRA avec trouble ionique (hypokaliémie et hypercalcémie) chez un patient de 55 ans, sans ATCD.

2 en réanimation avec soutien ventilatoire :

- Devant une détresse respiratoire sur une pneumopathie aiguë communautaire hypoxémiante chez une femme de 52 ans ayant comme principal ATCD une SEP.
- Devant des troubles de la vigilance chez une patiente de 57 ans, secondaire à un hématome intra parenchymateux avec inondation tétra ventriculaire.

8 avaient été hospitalisés dans un service de chirurgie : 3 en chirurgie digestive pour la prise en charge d'une occlusion digestive, 2 en chirurgie orthopédique pour la prise en charge de fracture du col du fémur, 2 en neuro-traumatologie pour la prise en charge d'une compression médullaire.

3 étaient sortis directement après leur consultation aux urgences :

- Une hospitalisation à domicile, chez une patiente en fin de vie ayant un cancer du pancréas multi métastatique et refusant l'hospitalisation à l'hôpital.
- Un patient suivi pour une hyperparathyroïdie primaire traitée par MIMPARA avec une

hypercalcémie à 3,01mmol/l.

- Une patiente de 58 ans avec hyperparathyroïdie primaire révélée par une hypercalcémie asymptomatique de découverte fortuite.

j) Etiologies de l'hypercalcémie

La première étiologie qui était retrouvée était les causes néoplasiques (58%) suivi des hyperparathyroïdies primaires (18%) puis des causes iatrogéniques (8%).
34% des étiologies étaient des cancers solides évolutifs, 6% des hémopathies évolutives et 1% une récidive de LLC.
11% des étiologies étaient des découvertes de néoplasies. (4 cancers du poumon, 2 cancers rénal, 2 carcinomes hépato cellulaire, 1 cancer des voies biliaires et 2 probables néoplasies non explorées décès précoce aux urgences). 7% des étiologies étaient des découvertes d'hémopathies. (myélomes et 3 lymphomes)
2 cas de sarcoïdose avaient été mis en évidence. Quelques autres causes ont été retrouvées, notamment une thyrotoxicose faisant découvrir une maladie de basedow et une cryptococcose neuro méningée. Pour 3 de nos patients inclus, aucun diagnostic n'avait été trouvé.

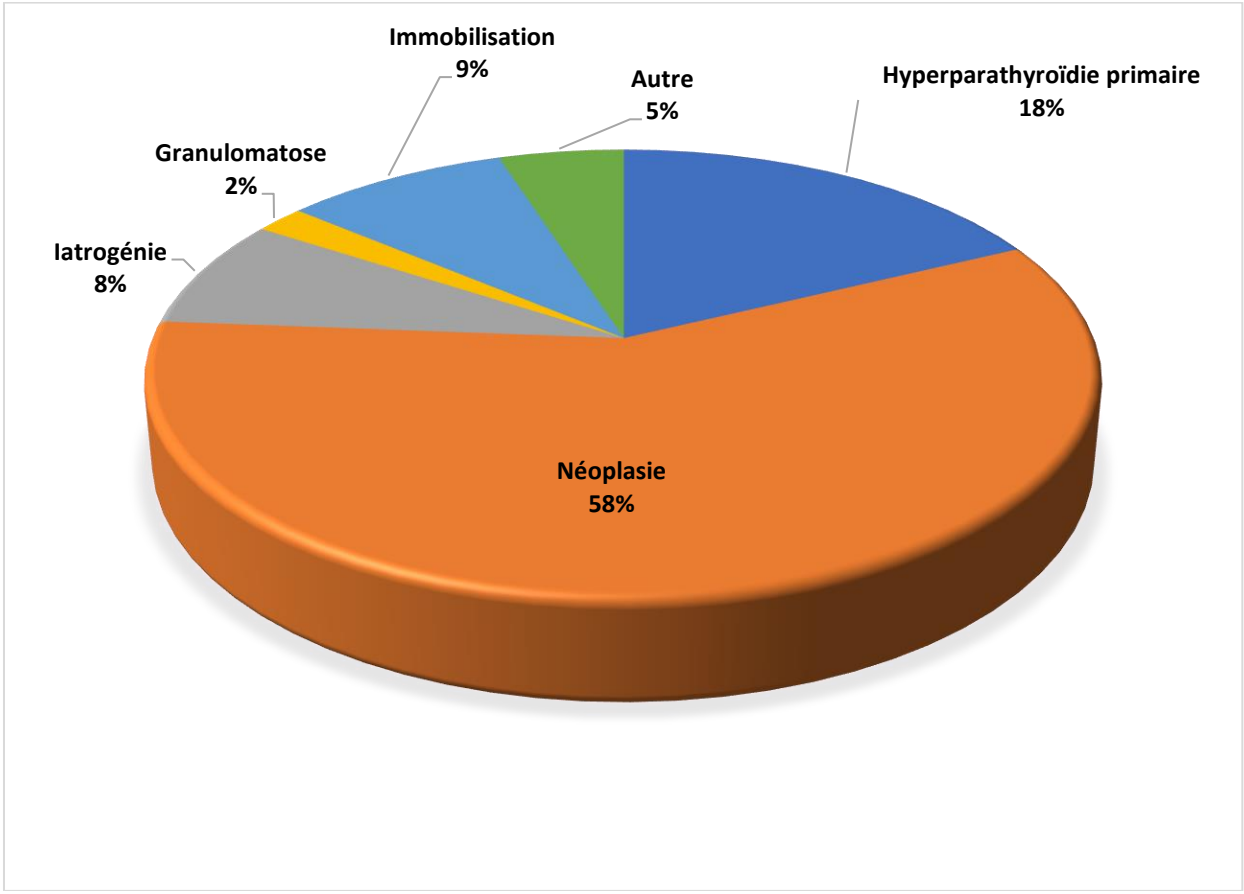


Figure 3 *Etiologie de l'hypercalcémie*

k) Bilan biologique à J7

Avant J7, 6 patients étaient décédés aux urgences dès J1, et 9 patients été sortis d'hospitalisation.
Parmi les 86 patients restant à J7, 15 (18%) étaient décédés à la deuxième visite.
La médiane du délai de normalisation de la calcémie était de 4 jours (3-6) sur les 86 patients.

Tableau 5 *Bilan biologique à J7*

	N=86 N (%) variable qualitative Médiane (Q1 ; Q3) variable quantitative
Calcémie >3 (mmol/l)	7 (19,5)
Calcémie (mmol/l)	2,50 (2,27 ; 2,78)
Kaliémie (mmol/l)	3,9 (3,5 ; 4,2)
Natrémie (mmol/l)	139 (137 ; 142)
Créatininémie (µmol/l)	96 (63 ; 150)

l) Survie à M12

Sur les 101 patients, 45 étaient décédés à M12, en sachant que 29 des 101 patients n'avaient pas encore atteint leur visite des 12 mois. Parmi les 45 patients, 39 étaient décédés d'une cause néoplasique.
Selon la courbe de Kaplan Meier, la probabilité de survie à M12 chute de plus de 50%.

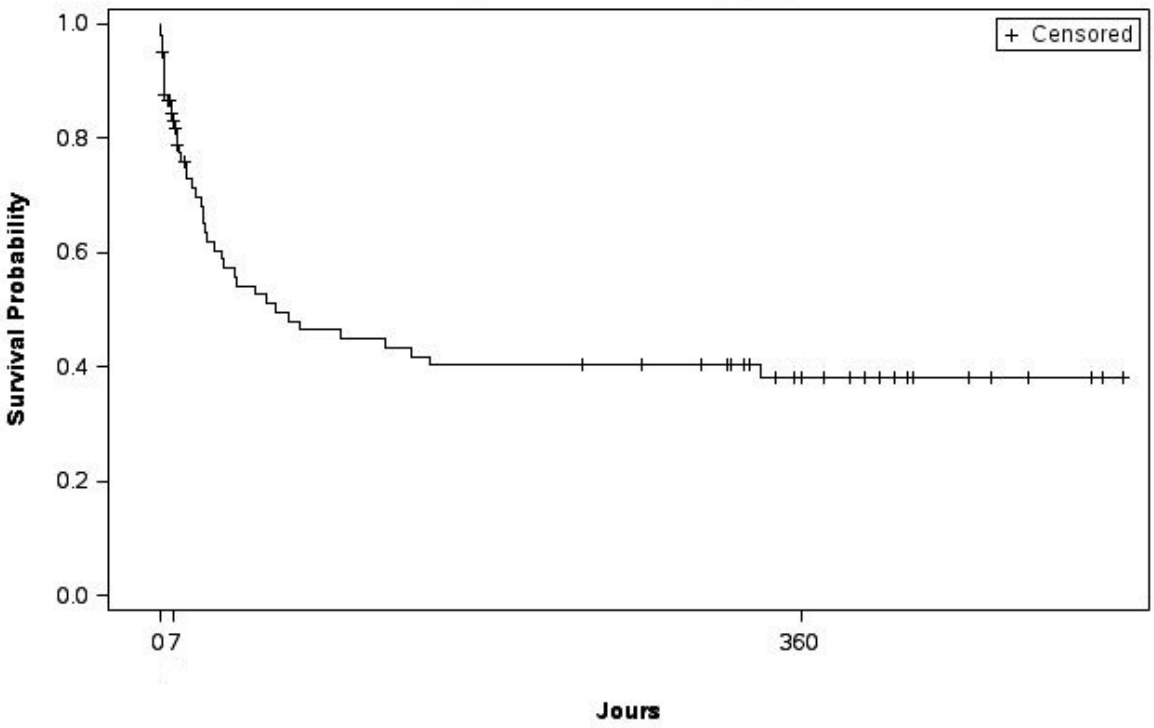


Figure 4 *Courbe de survie à M12 de Kaplan Meier*

IV. **DISCUSSION**

Nous avons mis en évidence dans notre étude que 97% des patients inclus ne présentaient pas d'état comateux. Seulement 3 avaient un GCS ≤8. Cependant les troubles neurologiques étaient souvent plurifactorielles et l'hypercalcémie n'était pas la principale cause à évoquer.
Cette étude est la première étude prospective évaluant la survenue de coma chez les patients présentant une hypercalcémie >3mmol/L.

Peu d'études concernant les troubles neurologiques ont été publiées jusqu'à aujourd'hui.

Kleeman en 1989, abordait le fait que la BHE ne laissait pas passer le calcium et remettait donc en question l'implication du calcium dans les phénomènes neurologiques. [7]
Dans une étude publiée en 1931, Merritt et Al suggérait que le taux de calcium dans le LCR ne changerait pas significativement lors d'une hypercalcémie. [28]

Patten et Al rapportaient en 1974 un nombre significatif de manifestations neurologiques chez les patients atteint d'une hyperparathyroïdie primaire. Ils étudiaient les atteintes neuromusculaires de 16 patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire. Les auteurs décrivaient des faiblesses musculaires proximales, des signes de localisations, une démarche anormale incluant l'ataxie et des troubles cognitifs ainsi que des troubles mentaux. Aucun trouble de la vigilance ou de coma n'avait été mis en évidence [29] Dans cette étude, aucun scanner n'a été réalisé, et la seule donnée biologique qui a été décrite était la calcémie. Il est difficile avec ces seules données de pouvoir conclure à l'imputabilité de l'hypercalcémie sur ces troubles neurologiques décrits.

Plusieurs études expérimentales ont déjà été réalisées.

Une première, publiée en 1985 dans *Kidney international*, qui a évalué la réponse acido-basique de sujets humains sains a une perfusion intraveineuse de 13 jours de PTH synthétique suffisante pour induire une hypercalcémie et une hypophosphatémie prolongées. L'étude a été menée à terme, aucun trouble neurologique n'a été décrit. La calcémie maximale retrouvée était de 3,08mmol/l avec une médiane à 3,00mmol/l. Cette étude a montré qu'une hyperparathyroïdie soutenue, continue, produite expérimentalement, entrainait une alcalose métabolique modérée, par le biais de mécanismes rénaux. [30]

Dans une deuxième étude, publiée en 1986 dans *Brain research*, qui évaluait la teneur en calcium, sodium, potassium, et magnésium dans le nerf tibial et dans le cervelet de rat, après un régime pauvre, normal (groupe contrôle) ou fort en calcium donné pendant 8 semaines avant l'euthanasie des rats. Dans le groupe avec un régime fort en calcium, la médiane de la calcémie à 8 semaines était de 3,43mmol/l ±0,07 comparé à 2,71mmol/l ±0,03 dans le groupe contrôle. La teneur en calcium dans le nerf tibial était de 1,19 mmol/l ±0,04 dans le groupe régime fort contre 1,05 mmol/l ±0,05 dans le groupe contrôle. La teneur en calcium dans le cervelet était de 1,5 mmol/l ±0,01 dans le groupe régime fort contre 1,0 mmol/l ±0,01mmol/l. Par rapport à la variation de calcium dans le sang, cette étude met en évidence la présence d'une l'homéostasie du Ca dans l'endoneurone des nerfs périphériques et le cervelet au cours de de l'hypercalcémie chroniques induites par le régime alimentaire. [31]

Une autre, publiée en 1988, dans *Journal of hypertension*, comparait la tension artérielle dans un groupe de sujets volontaires normo tendus et dans un groupe de sujets volontaires hypertendus, avant et après injection de calcium intra veineux. La calcémie moyenne était de 2,2 mmol/l avant l'injection de calcium contre 3,2mmol/l après. Elle mettait en évidence, l'augmentation significative de la tension artérielle chez les sujets normo tendus et hypertendus après injection de calcium IV. L'étude a été menée à terme et aucun trouble neurologique n'a été mis en évidence. [32]

Néanmoins quelques études, surtout des cases report rapportaient des comas ou des états de mal épileptique associé à une hypercalcémie.
Il avait été suggéré que l'hypercalcémie entraînait une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux, une encéphalopathie hypertensive et une modification de l'excitabilité de la membrane neuronale, expliquant la survenue de crises d'épilepsie. [18] [32] [33]

Dans une étude publiée en 2002 dans *Journal of Neurology*, avait rapporté deux cas de PRES (syndrome de l'encéphalopathie réversible postérieure) sans hypertension et sans autre cause identifié qu'une hypercalcémie. (4,2 et 4,3 mmol/l). [33]

Un case report de 2004 était le premier à étudier l'angiographie pour documenter la vasoconstriction. Il rapportait le cas d'une femme de 43 ans qui présentait un état de mal épileptique dans un contexte de découverte d'hypercalcémie à 3,9 mmol/l associée à une masse suspecte mammaire. L'examen du LCR n'a rien révélé. (normo glycorachie et normo protéinorachie). Le bilan biologique ne retrouvait pas d''anomalie hormis cette hypercalcémie. Les résultats de ce case report ont été basés sur l'imagerie avec une IRM et une angiographie. En effet l'IRM cérébrale réalisée retrouvait des changements dans les zones occipitales et thalamiques bilatérales. L'angio-IRM montrait la disparition focale d'une branche occipitale au niveau de l'artère cérébrale postérieure droite. Ces derniers examens ont été contrôlés 2 semaines après la normalisation de la calcémie, et montraient une récupération complète. Cette étude ne porte que sur un cas, il est donc difficile de pouvoir en tirer des conclusions. [18]

Un case report publié dans *kidney international* en 1989, présentait le cas d'un homme de 37 ans, diabétique, en dialyse chronique. [7] Ce patient avait présenté un coma aréactif sans signe de localisation au décours d'une séance de dialyse. Le scanner cérébral et la ponction lombaire étaient normaux. Sur le bilan biologique on retrouvait une hypercalcémie à 3,75mmol/l, une hypernatrémie à 170mmol/l, et une kaliémie à 3,5mmol/l, ainsi qu'une hyperglycémie à 22,2mmol/L. L'évolution clinique avait été favorable à la suite d'une nouvelle séance de dialyse de 4 heures, avec une normalisation des troubles ioniques. Une erreur sur le premier bain de dialyse avait été mise en évidence à posteriori. Compte tenu des troubles ioniques initiaux, on peut se demander si le coma n'est pas la résultante d'une élévation rapide de la natrémie sur une cause iatrogène lors de la dialyse.

Un case report plus récent, publié en 2007 dans le *journal of general internal medicine*, présentait le cas d'une femme de 67 ans aux principaux ATCD de BPCO et de FA. [34] Elle avait présenté un coma dans un contexte d'hypercalcémie paranéoplasique à 4,4mmol/l. Un nouvel épisode de coma été survenu 1 mois plus tard, cette fois-ci la calcémie était à 2,75mmol/l. Le bilan étiologique initial incluant TDM cTAP, bilan biologique et ponction

lombaire était normal. Finalement un TEP TDM avait été réalisé retrouvant une masse rénale. Dans ce case report, certains paramètres manquaient pour évaluer correctement le statut neurologique : le GCS, la natrémie et la créatininémie. De plus, au moins 3 des médicaments que prenaient la patiente pouvaient altérer la conscience.

Dans une étude rétrospective sur 10 ans publiée en 2019 dans *Annals of Intensive Care*, qui étudiait l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques et la prise en charge d'une hypercalcémie >3mmol/l chez 131 patients admis en réanimation, n'avait mis aucun coma en évidence. Elle retrouvait chez 30% d'entre eux une confusion. [9]

Dans une récente étude, étudiant une cohorte rétrospective de 31 patients avec une calcémie >4mmol/l, Guimard et Al. avaient rapporté un seul cas coma, chez une patiente âgée de 85 ans, qui présentait des troubles cognitifs antérieurs. [8] Cette patiente présentait des troubles neurologiques dans un contexte de DMV. De plus, elle présentait deux autres raisons d'avoir cette défaillance neurologique : on retrouvait sur son bilan une hypernatrémie à 160mmol/L, et la patiente avait 2 médicaments qui pouvaient altérer sa conscience. Il avait été difficile d'attribuer la cause du coma à l'hypercalcémie seule. Dans cette étude, 39% des patients présentaient une confusion.

Dans notre étude, il est intéressant d'observer que 93% de nos patients présentaient un GCS ≥14%, et que 25% présentaient un GCS à 14 liés à la présence d'une confusion. Ces observations vont dans le sens de certaines études. Comme Gatewood et Al. publiaient en 1975, 5 case-report de patients avec un diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire qui présentaient des symptômes de confusion, de désorientation. Une hypercalcémie >3mmol/l était systématiquement associée. Les troubles disparaissaient dans les jours suivant la prise en charge chirurgicale. [35]

La première force de notre étude est son design, en effet c'est la première cohorte prospective observationnelle sur les conséquences de l'hypercalcémie. Le caractère prospectif permet une meilleure qualité des données, avec peu de données manquantes. De plus, un atout important de notre étude est la description de la population, et de la prise en charge des patients. Aucune autre étude n'avait décrit jusqu'à présent une cohorte prospective de plus de 100 patients avec une hypercalcémie. En effet, ce qui est intéressant dans notre étude est l'exhaustivité et la précision de la description permettant de ne pas méconnaitre des biais de confusion dans l'attribution du rôle de l'hypercalcémie dans les troubles neurologiques. (médicaments, troubles ioniques associés).
Et pour finir, une force de notre étude, est la méthode de recueil exhaustive des hypercalcémies >3mmol/l, aucune n'a pu être manquée.
Pour finir sur les forces, le CRF standardisé garantit le respect des règles scientifiques et éthique, car il a été validé par le comité d'éthique, le GNEDS et par le comité scientifique du CHU.

Notre étude révèle que la prise en charge de l'hypercalcémie au CHU de Nantes, est plutôt consensuelle. En effet 96 % des patients ont reçu une hyperhydratation IV et 73% des patients ont reçu un traitement par bisphosphate.

La principale limite dans cette étude est son caractère strictement non interventionnel, qui

lui confère une puissance relative avec un risque de données manquantes en raison de l'absence de standardisation de la prise en charge par le protocole mais lié à la décision de l'équipe médicale responsable. Malgré tout, nos données recueillies sont relativement exhaustives, aucun GCS ne manque, 1 ECG pour 10 n'a pas été réalisé lors de l'inclusion.
Une autre limite est le nombre de sujets inclus, en effet pour mettre en évidence une différence significative il aurait fallu inclure plus du double de patient, 243 exactement. Malgré tout, elle reste la seule étude prospective avec un nombre conséquent de patients et seulement 3% d'anomalies neurologiques engageant le pronostic vital dont le lien avec l'hypercalcémie est discutable.

Concernant les étiologies, les deux causes principalement retrouvées étaient les néoplasies dans 58% des cas de notre étude, et les hyperparathyroïdies avec 18%. Ces résultats sont différents de ce qu'on trouve dans la littérature actuelle, avec une part prépondérante des hyperparathyroïdies avec 55% des causes des hypercalcémies suivi des néoplasies avec 30%. [1] Probablement que cette différence peut s'expliquer par un biais de sélection de notre cohorte via le service des urgences. En effet 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. On a retrouvé la même différence dans l'étude rétrospective de Camille Guimard, avec 67% de causes néoplasiques et 13% d'hyperparathyroïdie. [8]

Dans notre étude, trois patients présentaient un GCS ≤8 : (cf. description dans résultats-caractéristiques cliniques neurologiques), un dans le contexte d'une acido cétose, un autre dans le contexte d'une DMV avec découverte d'hypernatrémie à 163 mmol/l, et le dernier dans le contexte d'une DMV avec détresse respiratoire initiale. Aucun scanner cérébral n'avait été réalisé pour ces 3 patients. Les 2 patients en DMV avaient un ATCD de cancer métastatique.

Concernant les 4 patients ayant un GCS compris entre 9 et 13, (cf description dans résultats-caractéristiques cliniques neurologiques), 3 présentaient une défaillance multiviscérale à leur arrivée aux urgences : l'un d'eux dans un contexte de choc septique et les 2 autres dans un contexte de cancer métastatique. Dans ce cas aussi, aucun examen complémentaire n'a permis d'éliminer la présence de localisations secondaires ou de lésion neurodégénérative pouvant favoriser les troubles de la conscience à la phase aiguë d'un sepsis par exemple. Le quatrième patient avait eu un scanner cérébral ayant révélé une HSA étendue. Les 4 patients sont rapidement décédés après arrêt des thérapeutiques actives.

Dans notre étude, 5 patients présentaient des signes de localisation, (cf description dans résultats- caractéristiques cliniques neurologiques). Sur ces 5 patients, seulement 2 ont eu un TDM cérébral aux urgences. Un, mettant en évidence une thrombophlébite cérébrale compliquée d'une transformation hémorragique avec inondation tétra ventriculaire. L'autre qui ne mettait pas en évidence de lésion à l'étage encéphalique mais un CHC métastatique à l'étage abdomino-pelvien. Finalement pour ce dernier, la paralysie faciale a été résolutive après un remplissage aux urgences. Ce patient est décédé rapidement aux urgences dans les suites d'une DMV avec acidose métabolique.
Pour 2 autres des 5 patients, le diagnostic de neuropathie périphérique paranéoplasique et d'AVC cérébelleux a été posé à posteriori en hospitalisation.

Et finalement la dernière patiente âgée de 92 ans, qui présentait une dysarthrie avec une paralysie faciale dans les suites d'une chute à domicile. Une hypercalcémie à 3,56mmol/l a été retrouvée dans un contexte de néoplasie digestive non explorée. La patiente a été hospitalisée en médecine interne. La dysarthrie a disparu à la suite de la prise en charge de l'hypercalcémie, mise plutôt sur le compte d'une déshydratation intense. Aucun scanner cérébral n'a été réalisé.

Concernant la survie des patients à M12, sur les 72 patients ayant atteint leur M12, 45 étaient décédés, soit 62,5%. Sur ces 45 patients, 29 soit 65% des patients décédés avaient un antécédent de néoplasie. Nos résultats nous suggèrent qu'un ATCD de néoplasie été associé à un taux de mortalité plus important. Une explication est que l'hypercalcémie sévère est souvent une complication tardive des processus cancéreux, souvent à un stade métastatique.
Plus que l'hypercalcémie en elle-même, il apparaît donc que c'est l'étiologie de l'hypercalcémie qui est responsable du mauvais pronostic de ces patients.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre GCS et natrémie, GCS et prise de médicament. Les signes neurologiques chez les patients hypercalcémiques peuvent être dus à des troubles coexistant, notamment la dysnatrémie, les lésions cérébrales en particulier chez les patients ayant des antécédents de cancer ou présentant des signes neurologiques focaux et la prise de médicaments sédatifs. Dans d'autre cas, l'étiologie des troubles de conscience était beaucoup plus évidente que l'hypercalcémie, c'est le cas des acidoses lactiques ou cétosiques dont les chiffres de pH <7,1.

Notre étude indique que les patients atteints d'hypercalcémie avec une néoplasie sous-jacente ont connu plus de complications neurologiques.

L'étude de Mousseaux et Al. publiée en 2019 retrouvait des résultats similaires concernant la survie. [9] Dans cette étude rétrospective de 2007 à 2017, ayant inclus 131 patients de réanimation ayant une calcémie >3mmol/l, avait mis en évidence 2 facteurs indépendants de mortalité de manière significative en analyse multivariée : la présence d'une tumeur solide sous-jacente et le score SAPS II à l'entrée en réanimation.

Finalement, les patients avaient tous une raison autre que l'hypercalcémie pour expliquer leur dégradation neurologique. La grande majorité des hypercalcémies ne retrouvaient aucun trouble neurologique ou alors une simple confusion. Pour celles qui présentaient des troubles neurologiques plus graves, une autre cause avait toujours été retrouvée. Nos résultats vont dans le sens des études expérimentales qui ne retrouvent elles non plus de troubles neurologiques graves chez des patients chez qui des injections de calcium avait été réalisées.
Au travers de cette cohorte, nous avons mis en évidence que l'hypercalcémie n'entraîne pas de troubles neurologiques graves.

Devant un trouble neurologique chez un patient présentant une hypercalcémie, il faut rechercher en premier une cause annexe avant d'attribuer la cause à une hypercalcémie.

I. CONCLUSION

Notre étude confirme notre sentiment premier. En effet, il semblerait que le postulat selon lequel l'hypercalcémie serait à l'origine de coma ne repose pas sur des données scientifiques fiables. On tend à montrer l'inverse même si effectivement notre population ne nous confère pas la significativité suffisante.

Devant un trouble neurologique, plus sévère qu'une simple confusion, chez un patient présentant une hypercalcémie il faut rechercher en premier une cause annexe avant d'attribuer la cause à une hypercalcémie. Un scanner cérébral devrait alors être réalisé. Il faut également prendre en compte les facteurs cofondant, comme : les troubles ioniques (hyponatrémie et hypernatrémie), la prise de médicaments modifiant la conscience (morphiniques, benzodiazépine, hypnotique), la présence d'une hyperglycémie avec une acido-cétose.

Afin de valider ces résultats prometteurs, une étude sur 250 patients permettrait d'atteindre la significativité requise.

Il faudrait compléter cette étude par une analyse multivarié, pour valider le fait que la présence d'une néoplasie solide sous-jacente soit un facteur de risque de mortalité indépendant.

LISTE DES ANNEXES :

ANNEXE 1 : NOTE D'INFORMATIONS DES PATIENTS

ANNEXE 2 : CAHIER D'OBSERVATION

ANNEXE 1 : 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 : https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte/).

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 GUIMARD 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'Ile Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

Le Délégué à la Protection des Données (DPO) :

vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

ANNEXE 2 : 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
camille.guimard@chu-nantes.fr

Promoteur:
CHU de Nantes

CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE 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
rderecherche@chu-nantes.fr

MODALITES DE REMPLISSAGE DU CAHIER D'OBSERVATION

- L'essai sera réalisé conformément aux bonnes pratiques cliniques.

- Seuls sont notés sur le CRF le code d'identification du patient qui comprend :
  - Le numéro d'inclusion.
  - Les initiales du patient : première lettre du nom et première lettre du prénom.

- En cas d'absence de données, barrer les cases vides, et utiliser les codes suivants :
  - **NA : Non Applicable** : pour une donnée qui ne correspond pas à un patient particulier (ex : femme enceinte pour un homme).
  - **ND : Non Fait** : pour des données qui n'ont pu être réalisées.
  - **NK : Non Connu** : pour des données qui ne pourront pas être récupérées.

- Si une erreur a été inscrite, rayer l'information erronée (elle doit, toutefois, rester lisible), remplacer par l'information correcte, **parapher et dater la correction.**

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 ≥ 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 :	☐	☐

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

Néoplasie en cours de traitement :	☐	☐

ACTECEDENTS MEDICAUX	**OUI**	**NON**
Antécédents endocrinologiques	☐	☐
Hyperparathyroïdie primaire :	☐	☐
Insuffisance surrénalienne chronique :	☐	☐
Dysthyroïdie :	☐	☐
Hyperthyroïdie :	☐	☐
Hypothyroïdie :	☐	☐
Phéochromocytome :	☐	☐
Antécédents de granulomatoses	☐	☐
Sarcoïdose :	☐	☐
Tuberculose :	☐	☐
Autre granulomatose :	☐	☐

Traitement :	**OUI**	**NON**
Modifiant la calcémie	☐	☐
Diurétiques thiazidiques :	☐	☐
Alfacalcidol :	☐	☐
Supplémentation vitamino-calcique :	☐	☐
Modifiant l'électrocardiogramme	☐	☐
Bétabloquant :	☐	☐
Digitalique :	☐	☐
Inhibiteur calcique bradycardisants :	☐	☐
Modifiant la conscience	☐	☐
Sédatifs :	☐	☐
Antalgiques opioïdes :	☐	☐

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 :	☐	☐
Agitation :	☐	☐
Trouble de conscience :	☐	☐
Léthargie :	☐	☐
Somnolence :	☐	☐
Confusion :	☐	☐
Signes de localisation :	☐	☐
DIGESTIVES	**OUI**	**NON**
Anorexie :	☐	☐
Nausée :	☐	☐
Vomissement :	☐	☐
Douleur abdominale :	☐	☐
NEPHROLOGIQUES	**OUI**	**NON**
Déshydratation EC :	☐	☐
Polyuro-polydipsie :	☐	☐
Colique néphrétique :	☐	☐

Examens complémentaires :	**OUI**	**NON**
ECG :	☐	☐
Date : |____| / |____| / |_____| Heure : |____| : |____| Espace RR : |____| ms Espace PR : |____| ms Espace QRS : |____| ms		
Présence de trouble de la conduction :	☐	☐
BSA :	☐	☐
BAV I :	☐	☐
BAV II :	☐	☐
BAV III :	☐	☐
Aplatissement onde T :	☐	☐
Présence de trouble du rythme ventriculaire :	☐	☐
ESV :	☐	☐
TV :	☐	☐
FV :	☐	☐
Asystolie :	☐	☐

Examens complémentaires :	OUI	NON
Biologie :	☐	☐

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)	☐	☐
TDM cérébrale :	☐	☐
TDM abdominale :	☐	☐
Echo rénale :	☐	☐

Traitement : Délai d'administration Date : |____| / |____| / |_____| Heure : |____| : |____|	**OUI**	**NON**
Réhydratation intraveineuse :	☐	☐
Solution salé isotonique (NaCl 0.9%) :	☐	☐
➢ 3 à 6 L/24h :	☐	☐
Glucose 5% :	☐	☐
Glucidion :	☐	☐
Gélofusine :	☐	☐
Biphosphonates :	☐	☐
Pamidronate de sodium :	☐	☐
➢ 30 – 60 mg :	☐	☐
➢ 60 – 90 mg	☐	☐
➢ 90 mg :	☐	☐
Acide zolédronique :	☐	☐
➢ 4 mg :	☐	☐
Glucocorticoïdes :	☐	☐
Diurétiques de l'anse :	☐	☐
Calcitonine :	☐	☐
Arrêt des traitements hypercalcémiants :	☐	☐

Devenir du patient :	**OUI**	**NON**
Contrôle calcémie aux urgences :	☐	☐
Si oui : Date : |____| / |____| / |_____| Heure : |____| : |____|		
Calcium : |____| mmol/l		
Normalisation :	☐	☐
Diminution :	☐	☐
Augmentation :	☐	☐
ECG de contrôle :	☐	☐
Si oui : Date : |____| / |____| / |_____| Heure : |____| : |____|		
Espace RR : |____| ms		
Espace PR : |____| ms		
Espace QRS : |____| ms		
Présence de trouble de la conduction :	☐	☐
BSA :	☐	☐
BAV I :	☐	☐
BAV II :	☐	☐
BAV III :	☐	☐
Aplatissement onde T :	☐	☐
Présence de trouble du rythme ventriculaire :	☐	☐
ESV :	☐	☐
TV :	☐	☐
FV :	☐	☐
Asystolie :	☐	☐

Devenir du patient :		
Sortie du service des urgences :		
Date : |____| / |____| / |_____| Heure : |____| : |____| (format 24h)		
	OUI	**NON**
Décès dans le service des urgences :	☐	☐
Hospitalisation	☐	☐
Si oui, dans le service de :		
o Médecine intensive et reanimation :	☐	☐
o Médecine :	☐	☐
o Chirurgie :	☐	☐

Diagnostic étiologique :	**OUI**	**NON**
Hyperparathyroïdie primaire :	☐	☐
Néoplasie :	☐	☐
Tumeur solide :	☐	☐
Hémopathie :	☐	☐
Médicamenteuse :	☐	☐
Diurétiques thiazidiques :	☐	☐
Alfacalcidol :	☐	☐
Granulomatose :	☐	☐
Sarcoïdose :	☐	☐
Tuberculose :	☐	☐
Immobilisation :	☐	☐
Maladie de Paget :	☐	☐
Autres : (Si oui, précisez : _____)	☐	☐

Absence de diagnostic à la fin de la prise en charge aux urgences :	☐	☐

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 :	☐	☐
Agitation :	☐	☐
Trouble de conscience :	☐	☐
Léthargie :	☐	☐
Somnolence :	☐	☐
Confusion :	☐	☐
Signes de localisation :	☐	☐
DIGESTIVES	**OUI**	**NON**
Anorexie :	☐	☐
Nausée :	☐	☐
Vomissement :	☐	☐
Douleur abdominale :	☐	☐
NEPHROLOGIQUES	**OUI**	**NON**
Déshydratation globale :	☐	☐
Polyuro-polydipsie :	☐	☐
Colique néphrétique :	☐	☐

Examens complémentaires :	**OUI**	**NON**
ECG :	☐	☐
Date : |____| / |____| / |_____| Heure : |____| : |____| Espace RR : |____| ms Espace PR : |____| ms Espace QRS : |____| ms		
Présence de trouble de la conduction :	☐	☐
BSA :	☐	☐
BAV I :	☐	☐
BAV II :	☐	☐
BAV III :	☐	☐
Aplatissement onde T :	☐	☐
Présence de trouble du rythme ventriculaire :	☐	☐
ESV :	☐	☐
TV :	☐	☐
FV :	☐	☐
Asystolie :	☐	☐

Examens complémentaires :	OUI	NON
Biologie :	☐	☐

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)	☐	☐
TDM cérébrale :	☐	☐
TDM abdominale :	☐	☐
Echo rénale :	☐	☐

Diagnostic étiologique :	OUI	NON
Hyperparathyroïdie primaire :	☐	☐
Néoplasie :	☐	☐
Tumeur solide :	☐	☐
Hémopathie :	☐	☐
Médicamenteuse :	☐	☐
Diurétiques thiazidiques :	☐	☐
Alfacalcidol :	☐	☐
Granulomatose :	☐	☐
Sarcoïdose :	☐	☐
Tuberculose :	☐	☐
Immobilisation :	☐	☐
Maladie de Paget :	☐	☐
Autres : (Si oui, précisez : _____)	☐	☐

Devenir du patient :	OUI	NON
Sortie d'hospitalisation : Date : |____| / |____| / |_____| Heure : |____| : |____| (format 24h)	☐	☐
Décès intra hospitalier :	☐	☐
Décès : Date : |____| / |____| / |_____|	☐	☐

Visite M12 :

Devenir du patient :	OUI	NON
Décès intra hospitalier :	☐	☐
Décès : Date : |____| / |____| / |_____|	☐	☐

BIBLIOGRAPHIE

[1] « SFEndocrino ».http://www.sfendocrino.org/article/402/item-319-ndash-hypercalcemie (consulté le janv. 18, 2020).

[2] E. Daniels et C. Sakakeeny, « Hypercalcemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Emergent Treatment », *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, vol. 51, nº 5, p. 291-299, oct. 2015, doi: 10.5326/JAAHA-MS-6297.

[3] J. D. Maier et S. N. Levine, « Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy », *J. Intensive Care Med.*, vol. 30, nº 5, p. 235-252, juill. 2015, doi: 10.1177/0885066613507530.

[4] S. Ahmad, G. Kuraganti, et D. Steenkamp, « Hypercalcemic crisis: a clinical review », *Am. J. Med.*, vol. 128, nº 3, p. 239-245, mars 2015, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.09.030.

[5] R. Ziegler, « Hypercalcemic crisis », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 12 Suppl 17, p. S3-9, févr. 2001.

[6] J. Walker, « Diagnosis and management of patients with hypercalcaemia », *Nurs. Older People*, vol. 27, nº 4, p. 22-26, mai 2015, doi: 10.7748/nop.27.4.22.e685

[7] C. R. Kleeman, « Metabolic coma », *Kidney Int.*, vol. 36, nº 6, p. 1142-1158, déc. 1989, doi: 10.1038/ki.1989.313.

[8] C. Guimard, E. Batard, F. Lavainne, et D. Trewick, « Is severe hypercalcemia immediately life-threatening? », *Eur. J. Emerg. Med. Off. J. Eur. Soc. Emerg. Med.*, vol. 25, nº 2, p. 110-113, avr. 2018, doi: 10.1097/MEJ.0000000000000462.

[9] C. Mousseaux *et al.*, « Epidemiology, clinical features, and management of severe hypercalcemia in critically ill patients », *Ann. Intensive Care*, vol. 9, nº 1, p. 133, nov. 2019, doi: 10.1186/s13613-019-0606-8.

[10] E. Masson, « Hypercalcémies sévères », *EM-Consulte*. https://www.em-consulte.com/article/1083776/hypercalcemies-severes (consulté le janv. 18, 2020).

[11] S. K. Aberegg, « Ionized Calcium in the ICU: Should It Be Measured and Corrected? », *CHEST*, vol. 149, nº 3, p. 846-855, mars 2016, doi: 10.1016/j.chest.2015.12.001.

[12] A. Ijaz *et al.*, « Estimation of ionized calcium, total calcium and albumin corrected calcium for the diagnosis of hypercalcaemia of malignancy », *J. Coll. Physicians Surg.--Pak. JCPSP*, vol. 16, nº 1, p. 49-52, janv. 2006, doi: 1.2006/JCPSP.4952.

[13] J. A. Riancho *et al.*, « Is the routine measurement of ionized calcium worthwhile in patients with cancer? », *Postgrad. Med. J.*, vol. 67, nº 786, p. 350-353, avr. 1991, doi: 10.1136/pgmj.67.786.350.

[14] M. F. Carroll et D. S. Schade, « A Practical Approach to Hypercalcemia », vol. 67, nº 9, p. 8, 2003.

[15] E. Shane et D. Irani, « Chapter 26. Hypercalcemia: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, and Management », p. 67, 2006.

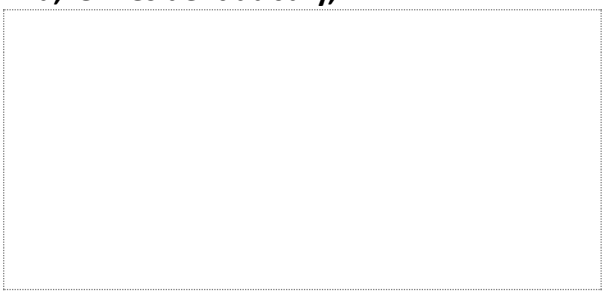
[16] M. H. Rosner et A. C. Dalkin, « Onco-Nephrology: The Pathophysiology and Treatment of Malignancy-Associated Hypercalcemia », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 7, nº 10, p. 1722-1729, oct. 2012, doi: 10.2215/CJN.02470312.

[17] G. A. Clines, « Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy », *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, vol. 18, nº 6, p. 339-346, déc. 2011, doi: 10.1097/MED.0b013e32834b4401.

[18] T.-H. Chen, C.-C. Huang, Y.-Y. Chang, Y.-F. Chen, W.-H. Chen, et S.-L. Lai, « Vasoconstriction as the Etiology of Hypercalcemia-induced Seizures », *Epilepsia*, vol. 45, nº 5, p. 551-554, 2004, doi: https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.57003.x.

[19] « Hypercalcémie - Troubles endocriniens et métaboliques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-%C3%A9lectrolytiques/hypercalc%C3%A9mie (consulté le juin 09, 2021).
[20] J. E. Riggs, « Neurologic manifestations of electrolyte disturbances », *Neurol. Clin.*, vol. 20, nº 1, p. 227-239, vii, févr. 2002, doi: 10.1016/s0733-8619(03)00060-4.
[21] Y.-B. Ma, J. Hu, et Y.-F. Duan, « Acute pancreatitis connected with hypercalcemia crisis in hyperparathyroidism: A case report », *World J. Clin. Cases*, vol. 7, nº 16, p. 2367-2373, août 2019, doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2367.
[22] « Hypercalcémie ». http://www.lecofer.org/item-cours-1-28.php (consulté le févr. 13, 2020).
[23] V. M. Gastanaga *et al.*, « Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States », *Cancer Med.*, vol. 5, nº 8, p. 2091-2100, 2016, doi: 10.1002/cam4.749.
[24] K. L. Feldenzer et J. Sarno, « Hypercalcemia of Malignancy », *J. Adv. Pract. Oncol.*, vol. 9, nº 5, p. 496-504, 2018.
[25] B. Dellay et M. Groth, « Emergency Management of Malignancy-Associated Hypercalcemia »:, *Adv. Emerg. Nurs. J.*, vol. 38, nº 1, p. 15-25, 2016, doi: 10.1097/TME.0000000000000093.
[26] P. Major *et al.*, « Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 19, nº 2, p. 558-567, janv. 2001.
[27] A. B. Basok, B. Rogachev, Y. S. Haviv, et M. Vorobiov, « Treatment of extreme hypercalcaemia: the role of haemodialysis », *BMJ Case Rep.*, vol. 2018, juin 2018, doi: 10.1136/bcr-2017-223772.
[28] f. Fremont-smith, m. E. Dailey, h. H. Merritt, m. P. Carroll, et g. W. Thomas, « the equilibrium between cerebrospinal fluid and blood plasma: i. The composition of the human cerebrospinal fluid and blood plasma », *Arch. Neurol. Psychiatry*, vol. 25, nº 6, p. 1271-1289, juin 1931, doi: 10.1001/archneurpsyc.1931.02230060115005.
[29] B. M. Patten, « Neuromuscular Disease in Primary Hyperparathyroidism », *Ann. Intern. Med.*, vol. 80, nº 2, p. 182, févr. 1974, doi: 10.7326/0003-4819-80-2-182.
[30] H. N. Hulter et J. C. Peterson, « Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans », *Kidney Int.*, vol. 28, nº 2, p. 187-192, août 1985, doi: 10.1038/ki.1985.139.
[31] E. Rechthand, V. A. Murphy, K. Wadwhani, et S. I. Rapoport, « Calcium in rat peripheral nerve during chronic alterations in plasma calcium », *Brain Res.*, vol. 406, nº 1-2, p. 185-191, mars 1987, doi: 10.1016/0006-8993(87)90782-7.
[32] T. Suzuki et K. Aoki, « Hypertensive effects of calcium infusion in subjects with normotension and hypertension », *J. Hypertens.*, vol. 6, nº 12, p. 1003-1008, déc. 1988, doi: 10.1097/00004872-198812000-00008.
[33] O. Kastrup, M. Maschke, I. Wanke, et H. C. Diener, « Posterior reversible encephalopathy syndrome due to severe hypercalcemia », *J. Neurol.*, vol. 249, nº 11, p. 1563-1566, nov. 2002, doi: 10.1007/s00415-002-0895-x.
[34] K. Pepper *et al.*, « Renal Cell Carcinoma Presenting with Paraneoplastic Hypercalcemic Coma: A Case Report and Review of the Literature », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 22, nº 7, p. 1042-1046, juill. 2007, doi: 10.1007/s11606-007-0189-1.
[35] J. W. Gatewood, C. H. Organ, et B. T. Mead, « Mental changes associated with hyperparathyroidism », *Am. J. Psychiatry*, vol. 132, nº 2, p. 129-132, févr. 1975, doi: 10.1176/ajp.132.2.129.

Vu, le Président du Jury,



Professeur Éric BATARD

Vu, le Directeur de Thèse,

Dr Camille GUIMARD

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : REGNAULT PRENOM : Julie

Titre de Thèse : L'HYPERCALCEMIE EST ELLE À L'ORIGINE DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES IMMEDIATES METTANT EN JEU LE PRONOSTIC VITAL ?

RESUME (10 lignes)

Objectif : L'hypercalcémie sévère est considérée comme un trouble hydro électrolytique grave pouvant notamment induire des comas. Peu d'études ont étudié les conséquences immédiates d'une hypercalcémie. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence l'hypercalcémie sévère provoque des complications neurologiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Matériel et méthode : Notre étude est une étude prospective monocentrique non interventionnelle, incluant les patients se présentant aux urgences du CHU de Nantes de mars 2019 à juin 2021 avec une hypercalcémie ≥3mmol/l. Le critère de jugement principal est le nombre de comas. Les objectifs secondaires sont la description de la population, la corrélation entre le score de GCS et calcémie, le nombre de complications cardiaques mettant en jeu le pronostic vital et les caractéristiques cliniques, biologiques, étiologiques et thérapeutiques de l'hypercalcémie. Toutes ces caractéristiques sont récupérées et transcrites dans un cahier d'observation à J1, J7 et M12.

Résultats : Au total, 101 patients sont inclus. 3 seulement présentent un coma lors de leur prise en charge aux urgences. Les deux étiologies principales sont les néoplasies (58%) et les hyperparathyroïdies secondaires (18%)

Conclusion : Les résultats de notre étude tendent à penser que l'hypercalcémie sévère n'entraîne pas de trouble neurologique mettant en jeu le pronostic vital. Les 3 comas étaient imputables à d'autres causes que l'hypercalcémie.

MOTS-CLES
Hypercalcémie sévère – Coma – Néoplasie – Hyperparathyroïdie – Urgences