

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2018

N° 2018-17

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES DE MEDECINE GENERALE)

par

Maxime DUVAL

Né le 18 janvier 1988 à Brest

Présentée et soutenue publiquement le 2 mars 2018

**L'HYPOCALCEMIE SEVERE ENGAGE-T-ELLE LE
PRONOSTIC VITAL AUX URGENCES ?**

Président du jury : Monsieur le Professeur Philippe Le CONTE

Membres du jury : Madame la Professeur Maryvonne HOURMANT
Monsieur le Professeur Damien MASSON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur David TREWICK

REMERCIEMENTS

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

A Madame la Professeur Hourmant, d'être présente parmi les membres de mon jury et d'avoir accepté de participer à ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Masson, de votre implication dès le début de ce travail et de votre aide précieuse tout au long du chemin. Veuillez trouver ici l'assurance de ma plus grande considération.

Merci au Docteur Bach, pour sa participation aux statistiques de ce travail.

Enfin, à mon directeur de thèse, David, tout d'abord merci de m'avoir guidé et conseillé durant mon passage à la clinique Jules Verne. Tu m'avais dit un jour que je te faisais penser à toi quand tu étais à ma place mais j'espère surtout devenir ne serait-ce que la moitié du médecin que tu es. Ta disponibilité tout au long de ce travail, le « squattage » de ton bureau, ton enthousiasme et l'énergie positive que tu mets dans tout ce que tu entreprends, pour tout cela je te serais éternellement reconnaissant. J'espère avoir l'opportunité de retravailler avec toi dans le futur.

A mes parents, je ne sais pas par quoi commencer. Peut-être de m'avoir supporté durant ces longues années, de m'avoir poussé à donner le meilleur, de m'avoir encouragé malgré les échecs, et pour tout le reste, j'espère que ce travail et ma future carrière de Docteur vous rendront fiers. Sachez que je vous admire énormément et que j'espère vous ressembler un peu.

A mes trois frangins, Ludovic, Mathieu, Quentin, les bonheurs les plus simples sont souvent les meilleurs, j'espère que le futur nous réserve encore plein de moments aussi simples que la débilité de nos vannes.

A ma belle-sœur, Emilie, et ses merveilleux enfants, Mathis, Romane, Alice, en espérant que la famille continuera à s'agrandir.

A tous mes potes de Brest, la « Team G13 », Victor, Mathilde, Hugo, Çaçaooo mon cousin, Gabrielle, les Antoinés, Fanfi, Elise, le Ham's, les Marions, dont les délires ont débuté au

lycée pour certains, et se sont poursuivis à la fac. J'espère que notre amitié est pour la vie et qu'on continuera à partager l'amour de la jaille, des teilles de champ' en or, des pétales de roses et du terroir malgré la distance. Je vous aime.

A Yonis, Marco, Romain, hâte de partager un nouveau Broad Trip cet été. J'espère vous montrer la voie en passant ma thèse les gars.

A Fannette et Georgie, même si vous êtes parisiennes, je vous pardonne (vous n'êtes pas parfaites mais presque depuis que vous êtes proches de la Bretagne). On a débuté l'internat ensemble dans un merveilleux endroit, La Vendée. J'avais l'impression d'être en colonie de vacances en votre compagnie pendant 6 mois. J'espère vous réorganiser des vacances de crâneurs bientôt.

A Anaous, fier de t'avoir vu devenir médecin. Tu m'as montré comment faire et j'espère que notre amitié sera encore longue.

Tous les autres avec qui j'ai partagé mon internat, **Audrey** hâte de me refaire des plans complètement foireux avec toi, à toute la team de pédiatrie, **Martin, Marie, Pauline, Anna, Emma, Thibaut**, d'avoir passé six bons mois avec vous à Saint-Naz. A tout le service de la clinique Jules Verne, j'ai pris énormément de plaisir à travailler en votre compagnie.

Et à tous mes différents chefs qui m'ont appris ce métier passionnant durant ces quatre dernières années, merci.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
I. Contexte	7
II. Définition hypocalcémie sévère	9
III. Signes cliniques	9
IV. Etiologies	10
V. Démarche diagnostique	12
VI. Traitement d'urgence	12
OBJECTIFS	14
I. Objectif principal	14
II. Critères de jugement principaux	14
III. Objectifs secondaires	14
MATERIEL ET METHODE	16
I. Type d'étude	16
II. Critères d'inclusion et d'exclusion	16
III. Recueil des données	16
RESULTATS	20
I. Généralités	
II. Critères de jugements principaux	20
1. Pourcentage de patients avec troubles cardiologiques graves	21
2. Pourcentage de patients avec troubles neurologiques graves	21
3. Différence significative entre patients graves et non graves	22

III. Caractéristiques de la population étudiée	24
1. Données épidémiologiques	24
2. Caractéristiques démographiques	24
3. Antécédents	25
4. Médicaments	27
5. Constantes cliniques/signes cliniques d'hypocalcémie	28
6. Caractéristiques biologiques	30
7. Devenir (hospitalisation, décès, cinétique calcémie)	31
8. Diagnostic étiologique	33
9. Traitement d'urgence	34
DISCUSSION	35
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	42
RESUME	46

LISTE DES ABREVIATIONS

- BAV – bloc auriculo ventriculaire**
- BPM – battement par minute**
- Ca – calcémie**
- Cac – calcémie corrigée**
- CHU – centre hospitalier universitaire**
- ECG – électrocardiogramme**
- FV- fibrillation ventriculaire**
- GCS – glasgow coma scale (score de Glasgow)**
- HTA – hypertension artérielle**
- IDE – infirmière diplômée d'état**
- K – kaliémie**
- LATA – limitation et arrêt des thérapeutiques actives**
- Mg – magnésémie**
- Na – natrémie**
- OMU – observation médicale des urgences**
- Pt – protidémie**
- PTH – parathormone**
- QTc – intervalle QT corrigé**
- SAU – service d'accueil des urgences**
- TAD – tension artérielle diastolique**
- TAS – tension artérielle systolique**
- TV- tachycardie ventriculaire**

INTRODUCTION

I. Contexte

Le calcium est un cation bivalent essentiel pour de nombreuses fonctions physiologiques, notamment l'activation neuromusculaire, la sécrétion endocrine et exocrine, la coagulation, l'immunité et le métabolisme osseux.

La prévalence hospitalière de l'hypocalcémie varie en fonction de la population étudiée. Elle est de 18% chez les patients hospitalisés en Malaisie (enfants et adulte compris) et jusqu'à 70% voire 85% dans les unités soins intensifs (1–3).

La concentration plasmatique en calcium est maintenue dans une fourchette étroite, comprise entre 2,20 et 2,60 mmol/l.

Cette fourchette est maintenue grâce à des interactions complexes faisant intervenir les reins, le tube digestif et l'os. Le corps humain adulte contient environ 25 mg de calcium/kg de masse maigre corporelle dont plus de 99% se situent dans les os (4). Le reste, appelé pool disponible, peut être divisé en 3 fractions calciques différentes :

- Environ 40% de ce calcium est lié aux protéines sériques et principalement à l'albumine.
- 13% est complexé avec des anions sériques.
- 47% se retrouve sous forme ionisée libre, c'est la fraction physiologiquement active.

La fraction physiologiquement active varie en fonction du pH. Une augmentation du pH sérique (alcalose) entraîne une diminution de la fraction libre en calcium sérique du fait d'une augmentation de la part complexée aux protéines (albumine).

La régulation du taux de calcium sérique fait intervenir 2 hormones :

- La PTH, sécrétée par les glandes parathyroïdes.
- La vitamine D, qui provient, d'une part, principalement de sa synthèse au niveau de la peau et nécessite une exposition à la lumière UV et d'autre part, de façon moindre de l'apport alimentaire.

Le calcium sérique est détecté via le récepteur de détection du calcium (CaSR), qui va moduler la synthèse de la PTH ainsi que sa sécrétion (5).

L'hypocalcémie entraîne une stimulation de la sécrétion de PTH qui va favoriser la réabsorption du calcium par les reins. Environ 70% de cette réabsorption se déroule au niveau du tubule proximal, 20% au niveau de l'anse de Henlé, et les 5 à 10% restant au niveau du tubule distal. La PTH stimule également la production rénale de la forme active de vitamine D (1,25-dihydroxyvitamine D) en favorisant la réaction enzymatique de la 1- α hydroxylase, catalysant la 25-hydroxyvitamine D en vitamine D active, forme hormonale physiologiquement active. La « vitamine D active » stimule l'absorption du calcium et du phosphore au niveau du tractus gastro-intestinal, ainsi que la résorption osseuse par l'action des ostéoclastes.

L'hypocalcémie stimule donc la libération de PTH et la synthèse de « vitamine D active » entraînant une augmentation de l'absorption intestinale, de la libération squelettique et de la conservation rénale du calcium.

L'hypocalcémie sévère ou grave, définie par un calcium inférieur à 1,90 mmol/l serait une urgence vitale car elle présenterait un risque de survenue de crises convulsives et de coma ainsi que de trouble du rythme grave voire d'arrêt cardio-respiratoire (6–12). Cependant, notre connaissance sur le sujet est entièrement basée sur des rapports de cas et des publications anciennes (13–15).

Le calcium joue un rôle essentiel dans le couplage excitabilité/contraction du myocarde. La performance cardiaque serait donc altérée par l'hypocalcémie, entraînant une diminution de la contractilité myocardique (13,16). L'hypocalcémie serait aussi responsable d'un allongement de l'espace QT et donc d'un risque de torsades de pointes ou de TV (9,10,12,13). Ces différentes anomalies sont décrites chez un très faible nombre de patients sous la forme de revues de cas. Dans ces différentes études, plusieurs facteurs confondants ne sont pas recherchés ou sont simplement ignorés. En effet, de nombreuses comorbidités sous-jacentes peuvent fréquemment, à elles seules, expliquer les anomalies observées. Par exemple l'existence d'une cardiopathie ischémique sous-jacente pouvant expliquer la survenue d'une TV, la prise de médicaments cardiotropes, la prise de toxique (drogue, alcool) (9).

Le calcium est essentiel pour la libération des neurotransmetteurs et la contraction musculaire. Il serait donc raisonnable de penser que l'hypocalcémie entraîne une réduction de l'excitabilité neuromusculaire. Cependant, l'observation clinique démontre l'inverse. En effet, en pratique clinique, l'hypocalcémie semble induire une hyperexcitabilité neuromusculaire voir des crises convulsives. C'est là tout le paradoxe du calcium dont les aspects physiologiques et physiopathologiques complexes au sein du SNC sont discutés en détail dans la revue de Han et al (17). Cependant il existe de nombreux autres facteurs pouvant entrainer des troubles neurologiques et notamment des convulsions. Ces facteurs sont peu documentés dans les études de cas qui décrivent des patients hypocalcémiques avec des manifestations neurologiques. Par exemple Cox et al en 1983 attribuent, chez une patiente de 73 ans, des convulsions à une hypocalcémie de 1,45 mmol/l. Or cette patiente âgée n'a pas de scanner cérébral afin d'écartier une lésion épileptogène (ischémie, tumeur, atrophie), il n'y a pas de détail sur la prise de toxique ou de traitement pro-convulsivant tel qu'un traitement neuroleptique (15).

Les urgences du CHU de Nantes drainent un bassin de population d'environ 650 000 personnes. Notre impression première, personnelle et subjective de clinicien, est de n'avoir jamais été confronté à une urgence vitale en lien avec une hypocalcémie. Après une revue détaillée de la littérature, on constate qu'il n'y a pas de série de patients hypocalcémiques publié et pas de série décrivant le risque vital lié à une hypocalcémie profonde/sévère.

Nous avons donc entrepris une étude rétrospective incluant tous les patients ayant une hypocalcémie sévère ($Ca < 1,90$ mmol/l) hospitalisés aux urgences, afin de rechercher la présence ou non de troubles cardiaques ou neurologiques graves. De plus, nous proposons, au travers de cette thèse, d'étudier les caractéristiques d'une population de patients présentant une hypocalcémie sévère.

II. Définition de l'hypocalcémie

L'hypocalcémie est définie par une concentration en calcium inférieure à 2,20 mmol/l.

Les termes graves, sévères, aigus, symptomatiques sont souvent utilisés dans les différentes revues de littérature et dans une publication du Lancet de 1998 pour définir une hypocalcémie dont le seuil est inférieur à 1,90 mmol/l (5,6,8,18).

Toutes ces différentes publications s'accordent pour dire que le taux de calcium sérique mesuré doit être « ajusté » ou « corrigé », du fait de sa grande variabilité en fonction du taux de protéines, du pH.

Plusieurs formules pour corriger la calcémie existent, notamment celle de Parfitt qui est l'une des plus utilisées, et reprise par le calculateur de calcémie corrigée disponible sur le site internet de la société française de médecine d'urgence (19,20).

III. Signes cliniques d'hypocalcémie

Les manifestations cliniques de l'hypocalcémie sont généralement corrélées à l'ampleur et la rapidité d'installation de la baisse du taux de calcium.

Les symptômes classiques de l'hypocalcémie sont des symptômes d'excitabilité neuromusculaire apparaissant sous la forme de contractions musculaires, de spasmes, picotements, engourdissements. Le spasme carpopédal (signe de Trousseau), obtenu par l'intermédiaire d'un brassard à tension induisant une hypoxie légère de la main, est caractéristique. Ce signe est relativement spécifique de l'hypocalcémie car 94% des patients hypocalcémiques affichent un signe positif pour seulement 1% des patients normocalcémiques. Le signe de Chvostek est obtenu en tapotant le nerf facial, à l'aide d'un marteau reflexe, au niveau de la glande parotide induisant un spasme du muscle facial. Cependant, ce signe est peu spécifique d'hypocalcémie car 10% des patients normocalcémiques ont un signe positif de Chvostek. Cette excitabilité neuromusculaire peut progresser jusqu'à la tétanie. Dans les cas les plus graves, des crises convulsives peuvent survenir ainsi que des dysrythmies cardiaques, se manifestant alors sous la forme de « malaise » avec perte de connaissance (21).

Les hypocalcémies de longue date, même sans symptômes neuromusculaires, sont associées au développement de symptômes neuropsychiatriques, à la formation de cataractes, et parfois à l'augmentation de pression intracrânienne et de calcification des noyaux gris centraux (syndrome de Fahr).

IV. Etiologies

Les causes d'hypocalcémie peuvent être divisées en 2 grandes catégories :

- Hypoparathyroïdie.
- Hypovitaminose D.

L'hypoparathyroïdie, malgré sa rareté, est l'étiologie la plus classique de l'hypocalcémie.

L'hypoparathyroïdie peut être primitive idiopathique ou congénitale (Syndrome de Di George). Les manifestations en sont alors visibles dès l'enfance ou l'adolescence, mais il existe des formes à début beaucoup plus tardif.

L'hypoparathyroïdie secondaire est plus fréquente, soit pour des raisons chirurgicales après thyroïdectomie ou de chirurgie cervicale délabrante, soit pour des raisons médicales (infiltration tumorale, amyloïdose, sarcoïdose, dépôts de métaux lourds type dépôts cuivreux ou hémochromatose...). L'hypoparathyroïdie post-chirurgie de thyroïdectomie totale est la cause la plus fréquente d'hypocalcémie symptomatique aiguë dans la pratique hospitalière. Cette hypocalcémie peut être temporaire ou permanente (8).

L'hypomagnésémie sévère est une autre cause d'hypoparathyroïdie. En plus d'engendrer une résistance à la PTH, elle entraîne également une baisse des sécrétions de PTH. L'hypocalcémie et l'hypomagnésémie coexistent fréquemment et sont souvent dues à une diminution de l'absorption gastro-intestinale de ces cations secondaire à la prise, par exemple, d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (22,23).

Les hypovitaminoses D sont la cause la plus fréquente d'hypocalcémie. Les causes en sont très variées. Il peut s'agir d'un défaut d'apport mais cela est rare, sauf dans certains groupes socioculturels, ou beaucoup plus souvent dû à un défaut d'ensoleillement. Il peut s'agir d'un phénomène de malabsorption digestive soit après résection gastro-intestinale soit à cause de diarrhées chroniques ou de problèmes hépato-biliaires. Enfin, il peut s'agir d'un défaut d'hydroxylation ou un défaut des récepteurs de la vitamine D.

Autre cause fréquente d'hypocalcémie, celle secondaire à l'insuffisance rénale chronique de stade 4 ou 5. Au cours de l'insuffisance rénale, l'excrétion rénale du phosphore est réduite tandis que son absorption intestinale continue conduisant à une hyperphosphatémie. L'hyperphosphatémie conduira à une réduction de la catalyse enzymatique de la 1- α hydroxylase transformant la 25-OH vitamine D en 1,25-OH vitamine D, forme active de la vitamine D. L'absorption intestinale du calcium, médiée par la « vitamine D active » va donc être réduite. La perte de masse rénale induite par l'insuffisance rénale chronique entraîne également une diminution puis une perte de la réponse rénale à la PTH. C'est l'ensemble de ses mécanismes qui va être à l'origine des hypocalcémies chez les patients insuffisants rénaux chroniques.

Les autres causes sont très rares. Toutes les étiologies sont détaillées dans le tableau 1.

Hypocalcémie avec sécrétion inadaptée de PTH (hypoparathyroïdie)
<p><u>Secondaire à une destruction des parathyroïdes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Chirurgie, auto-immune, irradiation, infiltration <p><u>Anomalies de développement des parathyroïdes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Génétique : syndrome de Di George (micro-délétion chromosomique 22q11), des mutations autosomique récessive/dominante ou lié à l'X. <p><u>Diminution de la sécrétion/fonction de la PTH :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ L'activation constitutive du CaSR observée dans l'hypercalciurie hypocalcémique autosomique dominante (ADHH). ➤ L'activation active auto-immune du CaSR. ➤ L'hypomagnésémie. ➤ « Hungry bone » maladie dans les suites d'une parathyroïdectomie.
Hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire
<p><u>Carence en vitamine D :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Déficit d'exposition solaire, carence d'apport alimentaire, malabsorption gastro-intestinale, insuffisance rénale chronique, des médicaments inducteurs enzymatiques. <p><u>Résistance à la PTH :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pseudohypoparathyroïdie. ➤ Hypomagnésémie. <p><u>Résistance à la vitamine D :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mutation des récepteurs de la vitamine D
Autres
<p><u>Iatrogènes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bisphosphonates IV ➤ Gadolinium utilisé lors d'IRM ➤ Foscarnet ➤ Certains antiépileptiques, diurétique de l'anse, inhibiteur de PTH <p><u>Pancréatite aigüe, rhabdomyolyse, transfusion massive, syndrome de lyse tumorale, les métastases ostéoblastiques, les maladies grave aigues (état de choc...)</u></p>

Tableau 1 : étiologies des hypocalcémies

V. Démarche diagnostique

Tout patient hypocalcémique devrait avoir un dosage de PTH.

Si le taux de PTH est inadapté (bas, normale basse), un dosage de la magnésémie devrait être réalisé.

Le contexte clinique, les antécédents et la réalisation en routine d'un ionogramme sanguin nous permettent facilement d'avoir une idée sur l'existence ou non d'une insuffisance rénale chronique (urée, créatinine, clairance de la créatinine).

Si le taux de PTH est élevé, qu'il n'existe pas d'insuffisance rénale, un dosage de la vitamine D est réalisé.

Sachant qu'il est possible que l'hypocalcémie soit plurifactorielle, il est préférable de réaliser l'ensemble des investigations biologiques : **PTH, Vitamine D, magnésium, urée, créatinine, phosphore.**

VI. Traitement de l'hypocalcémie sévère

Il n'existe pas de consensus sur la thérapeutique de l'hypocalcémie sévère. De ce fait, plusieurs protocoles existent. Les dernières revues de la littérature s'accordent pour proposer le traitement suivant en cas d'hypocalcémie inférieure à 1,90 mmol/l ou d'hypocalcémie symptomatique : **perfusion de 10 à 20 ml (1 à 2 ampoules) de gluconate de calcium 10% dilué dans 50 à 100 ml de soluté glucosé à 5% pendant 10 minutes**, avec une surveillance ECG, d'autant plus si le patient est sous traitement digitalique. Le traitement peut être répété jusqu'à disparition des symptômes. Un relais est conseillé par gluconate de calcium, 50 à 100 ml de gluconate de calcium 10% (5-10 ampoules) dilué dans 1 litre de soluté glucosé à 5% ou de chlorure de sodium à 0,9%, avec un débit initial de perfusion de 50 ml/h, et dont le but sera de maintenir le taux de calcium sérique à la limite inférieure de la normale. On estime qu'une perfusion de 10 mg/kg de la dilution ci-dessus pendant 4 heures augmentera la concentration en calcium sérique de 0,3 à 0,5 mmol/l (5,6,8).

Chez les patients présentant une hypocalcémie liée à l'hypomagnésémie, une supplémentation par sulfate de magnésium sera requise.

Des suppléments de calcium par voie orale sont initiés, et en cas d'hypoparathyroïdie, du calcitriol (0,5 µg/jour) ou de l'alphacalcidol (1 µg/jour) sont administrés.

Un traitement de la cause sous-jacente est indispensable à terme. En cas d'hypovitaminose D, un traitement par cholécalciférol (vitamine D3) ou ergocalciférol (vitamine D2) est indiqué. Chez les patients atteints d'hypoparathyroïdie et d'hypovitaminose D, les traitements oraux par vitamine D3 et D2 sont inefficaces car la PTH est nécessaire pour la conversion en 1,25-OH vitamine D, « forme active ». D'où l'utilisation de calcitriol ou de l'alphacalcidol avec pour objectif d'atteindre un taux de calcium sérique dans la partie inférieure de la gamme de référence. Une fois la concentration de calcium stable atteinte, une surveillance tous les 3 mois devrait être effectuée, avec mesure du calcium sérique et de l'excrétion urinaire du calcium. Le principal risque à long terme du calcitriol ou de l'alphacalcidol est le développement de la

néphrocalcinose, secondaire à l'hypercalciurie. Les diurétiques thiazidiques peuvent être utiles pour réduire l'excrétion rénale du calcium.

Les causes iatrogènes doivent être pistées, notamment le risque d'hypoparathyroïdie secondaire à l'hypomagnésémie liée à la prise d'IPP qui nécessitera un arrêt de ces derniers.

De nouvelles perspectives de traitement sont actuellement à l'étude. Un petit nombre d'essais randomisés ont démontré un contrôle efficace du taux de calcium sérique avec de la PTH humaine injectable, chez les patients atteints d'hypoparathyroïdies, avec un risque moindre d'hypercalciurie qu'avec le traitement conventionnel (24–27).

OBJECTIFS

I. Objectif principal

1. Existe-t-il au cours d'une hypocalcémie sévère (<1,90 mmol/l) des complications cardiaques engageant le pronostic vital ?

L'hypocalcémie sévère provoque-t-elle une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire, un bloc atrio-ventriculaire de haut grade, un arrêt cardio-respiratoire ?

2. Existe-t-il au cours d'une hypocalcémie sévère (<1,90 mmol/l) des convulsions et/ou des comas ?

L'hypocalcémie sévère entraîne-t-elle des convulsions, des états de mal épileptique et/ou des troubles de la conscience graves définis par un score de Glasgow ≤ 8 ?

II. Critères de jugements principaux

1. Pourcentage de patients présentant un trouble cardiaque grave comme défini ci-avant engageant le pronostic vital du patient.

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

2. Pourcentage de patients présentant des convulsions, un score de Glasgow (GCS) ≤ 8 et/ou un état de mal épileptique.

Notre second critère de jugement est de rapporter le nombre de patients présentant des convulsions, un score de Glasgow ≤ 8 et/ou un état de mal épileptique.

III. Objectifs secondaires

1. Caractéristiques de la population.

Nous décrirons les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques de notre population. Nous présenterons les différentes étiologies retrouvées au sein de la population. Nous exposerons le devenir de la population (hospitalisation, décès, lieu d'hospitalisation) ainsi qu'à savoir si elle a reçu un traitement de l'hypocalcémie sévère.

2. Existe-t-il une différence significative du niveau de calcémie entre le groupe de patients répondant aux critères de jugements principaux et les autres patients présentant une hypocalcémie sévère ?

Nous proposons de voir s'il existe une différence, entre les médianes d'hypocalcémie des patients pour lesquels le pronostic vital est engagé et les autres patients en hypocalcémie <1,90 mmol/l.

3. Existe-t-il une différence significative du niveau de calcémie entre le groupe de patients symptomatiques d'hypocalcémie et les autres patients présentant une hypocalcémie sévère ?

Nous proposons de regarder si les patients avec des signes cliniques d'hypocalcémie décrits lors de leur passage aux urgences ont un seuil de calcémie inférieur aux autres patients également en hypocalcémie.

4. Existe-t-il une différence significative du niveau de calcémie entre le groupe de patients recevant un traitement d'urgence de l'hypocalcémie et les autres patients présentant une hypocalcémie sévère ?

Nous proposons de comparer les médianes de calcémie des patients recevant un traitement d'urgence aux autres patients en hypocalcémie sévère n'en recevant pas.

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective mono-centrique menée du 1^{er} octobre 2015 au 30 septembre 2017 inclus au sein des urgences du CHU de Nantes.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion.

Sont inclus dans l'étude tous les patients admis au SAU durant la période étudiée et qui présentaient une calcémie corrigée inférieure à 1,90 mmol/l.

Les patients âgés de moins de 15 ans et 3 mois, ceux n'ayant pas de dosage de protides associé à celui de la calcémie, sont exclus.

Sont également exclus des patients restants, ceux présentant une gammopathie monoclonale (formule de Parfitt inapplicable).

3. Recueil des données.

Le laboratoire de biologie du CHU de Nantes nous a fourni une liste exhaustive de tous les patients ayant eu un dosage de la calcémie et de la protidémie sur une période de deux ans (1^{er} octobre 2015 au 30 septembre 2017) au SAU de Nantes. Les dossiers des patients ont été consultés sur le logiciel MILLENIUM, où toutes les données concernant un passage sont informatisées.

Les échantillons de sang ont été recueillis et centrifugés à 2000 g pendant 10 min à 4 ° C, dans l'heure après la ponction veineuse.

Toutes les mesures biochimiques du calcium ont été réalisées dans le même laboratoire (laboratoire de biochimie clinique, CHU de Nantes) à l'aide d'un test photométrique de calcium (Gen.2) sur la base des mesures photométriques du complexe calcium-NM-BAPTA sur Cobas c701 (Roche diagnostic, Mannheim, Allemagne) selon les instructions du fabricant.

Le recueil de données a été effectué selon un modèle défini au préalable dans une feuille de calcul EXCEL. Les informations relevées sont alors rapportées pour chaque patient en valeurs numériques pour les données quantitatives, de manière binomiale pour les valeurs qualitatives concernant les critères de jugement principaux, en notant 0 pour son absence et 1 pour la présence du facteur recherché.

Pour le calcul de la calcémie corrigée sur la protidémie, nous appliquons la formule de Parfitt, reprise par le calculateur de la SFMU, à tous les patients issus de la liste fournie par le laboratoire. $Ca_c = Ca_{mesurée} / (0,55 + P / 160)$ (19,20).

Chaque moyenne est présentée avec son écart-type, chaque médiane est présentée avec son premier et troisième quartile. Ses données sont obtenues grâce aux fonctionnalités du logiciel EXCEL.

Toutes les corrélations et comparaisons ont été testées en utilisant la méthode de test non paramétrique de Mann Whitney (Graph Pad Software Inc., San Diego, Californie, USA). Une valeur P inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Sur le plan général, pour chaque patient sont rapportés :

- Données épidémiologiques :
 - Nombre de calcémies corrigées
 - Nombre de calcémies corrigées <2,20 mmol/l
 - Nombre de calcémies corrigées <1,90 mmol/l
 - Nombre de calcémies corrigées >2,60 mmol/l

- Données démographiques :
 - Sexe
 - Age

- Antécédents médicaux significatifs pour le sujet :
 - Chirurgies cervicales : para-thyroïdectomie, thyroïdectomie, laryngectomie...
 - Hypoparathyroïdie connue : post chirurgicale, primaire (auto-immune, congénitale)...
 - Insuffisance rénale chronique avec le stade
 - Cardiopathie : ischémique, valvulaire, hypertensive, rythmique
 - HTA
 - Exogénose chronique
 - Cirrhose
 - Dénutrition
 - Cancer évolutif et guéri
 - Accident vasculaire cérébral
 - Epilepsie
 - Diabète
 - Maladie auto-immune
 - Dyslipidémie

- Traitement habituel du patient :
 - Diurétique de l'anse
 - Inhibiteur calcique
 - Béta-bloquant
 - Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)
 - Sartan
 - Thiazidique
 - Inhibiteur de la pompe à proton (IPP)
 - Statine
 - Vitamine D
 - Calcium
 - Inhibiteur de PTH
 - 1-alpha
 - Anticonvulsivant
 - Lévothyrox
 - Benzodiazépine

Concernant la feuille de constantes des patients, toutes les données relatives à un passage au SAU sont informatisées dans le logiciel MILLENIUM :

- Fréquence cardiaque
 - FC en bpm, nous prenons la première mesure enregistrée par l'IDE au SAU pour chaque patient
 - Normale entre 60 et 100/min

- Tension artérielle systolique et diastolique
 - TAS, TAD en mmHg, nous prenons la première mesure réalisée par l'IDE au SAU pour chaque patient
 - Normale <140/90

- Température
 - La plus élevée prise par l'IDE au SAU
 - Normale <38°C

- Score de Glasgow
 - Nous retenons le moins élevé au cours du séjour aux urgences enregistré dans l'observation médicale aux urgences, en gardant celui du médecin quand il y a discordance entre GCS de l'IDE et du médecin.
 - Résultat exprimé en pourcentage
 - Normale = 15

Sur le plan clinique, nous répertorions les patients pour lesquels des signes cliniques d'hypocalcémie sont rapportés lorsqu'elles sont décrites dans l'OMU :

- Paresthésies/crampes/tremblements

- Convulsions

- Chvostek/Trousseau

Sur le plan biologique, les valeurs suivantes sont reportées dans le tableau de recueil avec calcul de la médiane, Q1/Q3:

- Calcémie (mmol/l), normale [2,20-2,60]

- Protidémie (g/l), normale [65-80]

- Calcémie corrigée de la protidémie (mmol/l)

- Kaliémie (mmol/l), normale [3,50-5]

- Natrémie (mmol/l), normale [135-145]

- Créatinémie (umol/l)
- Phosphorémie (mmol/l), nombre de patients ayant bénéficié du dosage, normale [0,81-1,45]
- Magnésémie (mmol/l), nombre de patients ayant bénéficié du dosage, normale [0,66-0,99]
- Vitamine D (ng/ml), nombre de patients ayant bénéficié du dosage, normale [30-60]
- PTH (pg/ml), nombre de patients ayant bénéficié du dosage, normale [15-65]

Concernant l'étiologie de l'hypocalcémie sévère, pour chaque patient une ou plusieurs étiologies pouvant expliquer l'hypocalcémie sont recherchées et répertoriées en pourcentage. Les patients pour lesquels une étiologie est impossible à déterminer sont regroupés sous le terme « Non connu »

Concernant le devenir des patients, pour tous les patients sont recherchés :

- Hospitalisation/retour à domicile/décès au décours du passage au SAU
- Pour tous les patients hospitalisés :
 - calcul de la médiane de la durée en jours, du Q1/Q3
 - recherche du service d'hospitalisation
- Pour tous les patients décédés :
 - Nombre de patients décédés avec le pourcentage
 - Age médian du décès avec Q1/Q3
 - Calcul de la médiane de la calcémie corrigée (mmol/l), du Q1/Q3
 - Délais médian en jours, après le passage au SAU, du décès avec Q1/Q3
 - Etiologie du décès
 - Nombre de patients pour lesquels une limitation et/ou arrêt des thérapeutiques actives est posée (LATA)
- L'évolution de la calcémie avec mesure de la médiane de la calcémie corrigée (mmol/l) à H+24, H+48 et le jour ou la veille de la sortie/décès.

Concernant le traitement d'urgence de l'hypocalcémie sévère, une recherche du nombre de patients ayant bénéficié d'une supplémentation par gluconate de calcium et/ou chlorure de calcium est effectuée dans les patients inclus. Un calcul de la médiane de la calcémie corrigée des patients traités avec Q1/Q3 est fait. Une comparaison du niveau de calcémie corrigée, entre le groupe des patients traités et celui des patients non traités, cherchera à savoir s'il existe une différence significative du seuil d'hypocalcémie pour lequel les patients sont traités ou non.

RESULTATS

I. Généralités

155 259 passages au SAU du CHU Nantes entre le 1^{er} octobre 2015 et le 30 septembre 2017.

41 823 calcémies corrigées sont obtenues.

155 patients avaient une calcémie <1,90 mmol/l.

22 patients sont exclus pour cause de gammopathie.

Au total, 133 patients sont inclus dans l'étude.

II. Critères de jugement principaux

17 patients sur 133 ont des signes de gravité neurologique/cardiologique, soit 12.8% de la population étudiée. (Tableau 2).

Critère de jugement		N (%)
NEUROLOGIQUE	Convulsions	8 (6%)
	Etat de mal épileptique	3 (2.3%)
	GCS \leq 8 (coma non convulsant)	3 (2.3%)
CARDIOLOGIQUE	ACR	2 (1.5%)
	Bloc atrio-ventriculaire	1 (0.7%)
TOTAL		17 (12.8%)

Tableau 2 : patients présentant un signe de gravité neurologique/cardiologique.

1. Pourcentage de patients présentant un trouble cardiaque grave comme défini ci-avant engageant le pronostic vital du patient.

3 patients présentaient un trouble cardiaque grave engageant le pronostic vital, soit 2.3% de patients.

Parmi ces 3 patients, il existe :

- un arrêt cardio-respiratoire avec hypokaliémie à 1,50 mmol/l et une acidose métabolique/EP massive, en rythme non choquable, décédé aux urgences.
- un arrêt cardio-respiratoire sur fibrillation ventriculaire récupéré chez une patiente avec un antécédent de cardiopathie congénitale opérée.
- Le dernier patient présente une maladie rythmique de l'oreillette pour laquelle un stimulateur cardiaque sera implanté.

2. Pourcentage de patients présentant des convulsions, un GCS \leq 8 et/ou un état de mal épileptique.

14 patients présentaient un trouble neurologique grave engageant le pronostic vital, soit 10.5% de patients.

Parmi ces 14 patients, des diagnostics différentiels existent pouvant expliquer la symptomatologie :

- 5 patients ont un syndrome de sevrage en alcool.
- 2 patients présentent des signes d'atrophie cérébrale au scanner.
- 2 patients présentent des lésions cérébrales d'allure secondaire au scanner.
- un patient présente des séquelles ischémiques au scanner.
- Les 3 patients, présentant un état de coma non convulsant ont pour l'un, un état de choc cardiogénique et septique, un autre une insuffisance rénale chronique terminale avec décision de LATA et le dernier un œdème cérébral diffus dans les suites d'un traumatisme crânien.
- un seul patient en hypocalcémie sévère ne présente pas de diagnostic différentiel mais pour précision, ce patient sort contre avis médical.

La figure 1 représente la répartition des différents diagnostics différentiels à l'hypocalcémie pouvant expliquer le trouble grave engageant le pronostic vital.

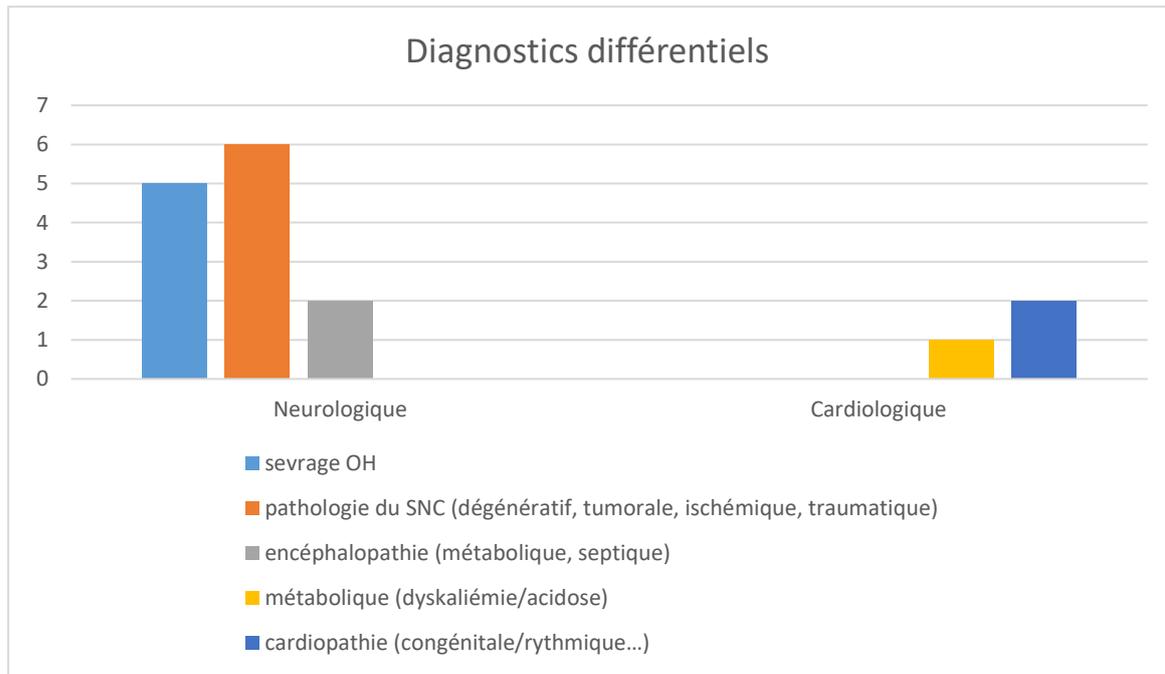


Figure 1 : diagnostics différentiels à l'hypocalcémie expliquant le trouble grave

3. Existe-t-il une différence significative du niveau de calcémie entre le groupe de patients ayant des signes de gravité neurologique/cardio-logique et les autres patients en hypocalcémie sévère ?

La calcémie des 17 patients répondant au critère principal (événement neurologique/cardio-logique) est significativement inférieure à celle des 116 autres patients de l'étude, après test non paramétrique de Mann Whitney avec un $p=0,03 < 0,05$. (figure 2)

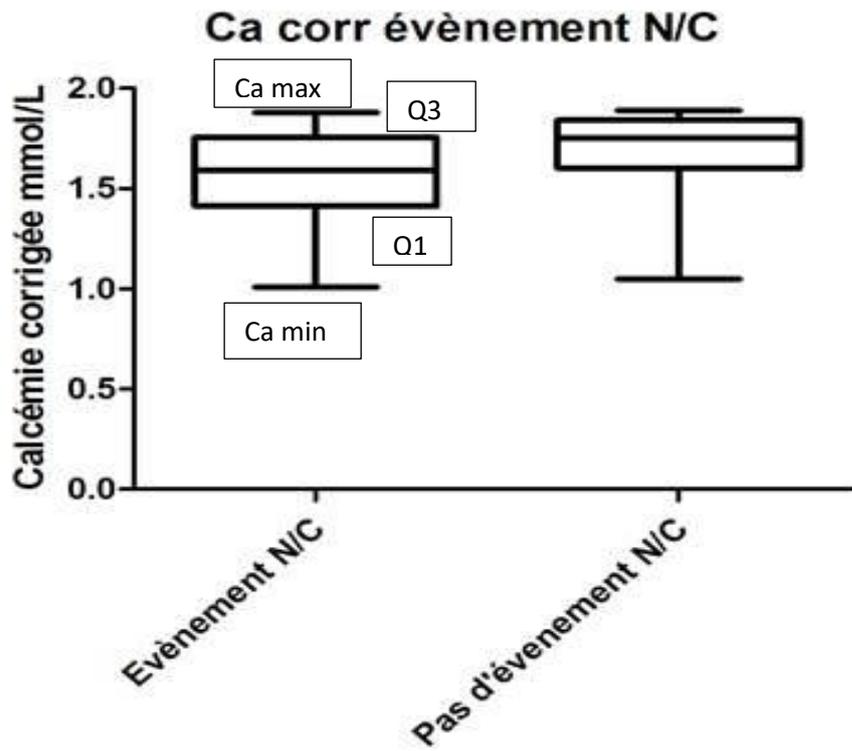


Figure 2 : représentation des différences de médiane de calcémie entre les patients avec pronostic vital engagé et tous les autres, avec les premiers et troisièmes quartiles ainsi que les valeurs extrêmes des calcémies. (P=0,03)

III. Caractéristiques de la population étudiée

1. Données épidémiologiques

Calcémie corrigée	Normale	>2.6 mmol/l	<2.2 mmol/l	≤1.89 mmol/l	Total
TOTAL	37556	799	3468	155	41823
POURCENTAGE	89.8%	1.91%	8.3%	0.37%	100%

Tableau 3 : nombre de calcémies corrigées normales, d'hypercalcémies, d'hypocalcémie et d'hypocalcémie sévère sur la période du 1/10/2015 au 30/09/2017.

Après critères d'exclusion, il y a 133 patients ayant une véritable hypocalcémie sévère <1,90 mmol/l, soit 0.32%.

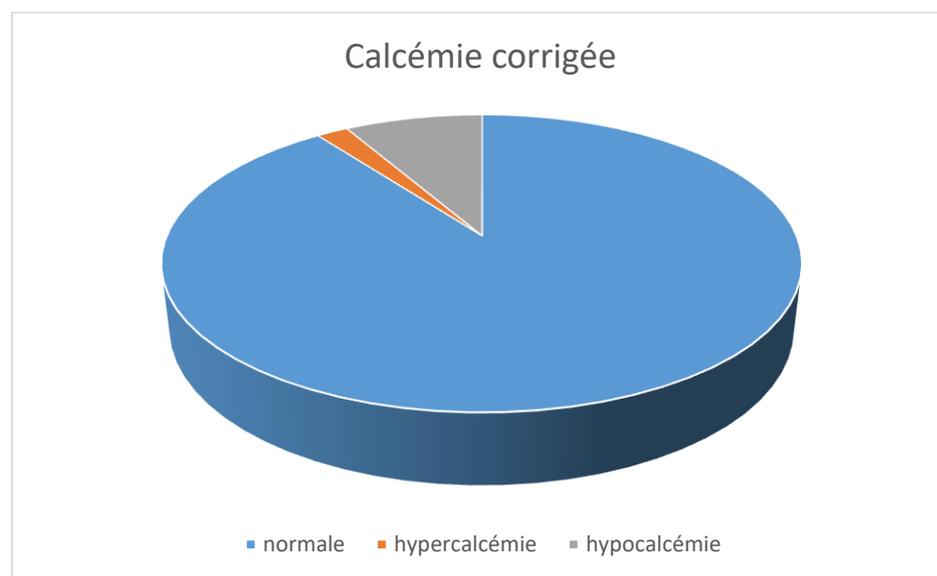


Figure 3 : répartition des dyscalcémies corrigées sur le total des calcémies corrigées

2. Caractéristiques démographiques

Sur 133 patients, 75 étaient de sexe masculin soit 56.4%.

L'âge médian est de 70 ans avec un $(Q1 ; Q3) = (56 ; 81)$.

La moyenne d'âge est 67,1 ans pour un écart type de 16,9.

Le patient le plus jeune a 17 ans et le plus âgé à 91 ans.

3. Antécédents

L'ensemble des antécédents est décrit dans le tableau 4.

Comorbidités	N (%)
Insuffisance rénale :	58 (43.6)
-stade 5	25 (18.8)
-stade 4	14 (10.5)
-stade 3	15 (11.3)
-stade 2	3 (2.3)
-stade 1	1 (0.7)
Chirurgie cervicale	37 (27.8)
Hypoparathyroïdie	9 (6.8)
Cardiopathie	51 (38.3)
HTA	76 (57.1)
Hypothyroïdie	26 (19.5)
OH chronique	30 (22.6)
Cirrhose	11 (8.3)
Dénutrition	15 (11.3)
Cancer	33 (24.8)
Diabète	51 (38.3)
Dyslipidémie	36 (27.1)
AVC	16 (12)
Epilepsie	3 (2.26)
Maladie auto-immune	4 (3)

Tableau 4 : comorbidités observées

4. Médicaments

L'ensemble des médicaments est décrit dans le tableau 5.

Type de médicaments	N (%)
Diurétique de l'anse	50 (37.6%)
Inhibiteur calcique	34 (25.6%)
Béta-bloquant	48 (36.1%)
IEC	21 (15.8%)
Sartan	15 (11.3%)
Thiazidique	9 (6.8%)
IPP	51 (38.3%)
Statine	54 (40.6%)
Vitamine D	28 (21.1%)
Calcium	40 (30.1%)
Inhibiteur de PTH	6 (4.5%)
1-ALPHA	8 (6%)
Anticonvulsivant	13 (9.8%)
Lévothyrox	35 (26.3%)
Benzodiazépine	30 (22.6%)

Tableau 5 : médicaments retrouvés dans la population étudiée.

5. Constantes cliniques/signes cliniques d'hypocalcémie

Les constantes cliniques ainsi que la répartition des GCS sont décrites dans les tableaux 6 et 7.

Caractéristiques patients	Médiane (Q1 ; Q3)
TAS (mmHg)	125 (107 ; 150)
TAD (mmHg)	72 (63 ; 83)
FC (bpm)	84.5 (73 ; 99)
T°	36.7 (36.2 ; 37.2)
GCS	15

Tableau 6 : constantes cliniques observées aux urgences

		N (%)
Score de Glasgow	GCS=15	114 (85.7)
	GCS=14	6 (4.5)
	8<GCS<14	8 (6)
	GCS≤8	5 (3.8)
Total		133 (100)

Tableau 7 : nombre et pourcentage des différents GCS

34 patients seront symptomatiques. La répartition des différents signes est exposée dans le tableau 8, sachant qu'un même patient peut avoir plusieurs signes cliniques.

Signes cliniques	N (%)
Paresthésies	15 (11,3)
Crampes	5 (3.8)
Tremblements	4 (3)
Chvostek/Trousseau	2 (1.5)
Signes de gravité (neuro/cardio)	17 (12.8)
TOTAL	34* (23.3)

*certains patients ont plusieurs signes d'hypocalcémie, raison pour laquelle le total ne correspond pas à l'addition de tous les signes.

Tableau 8 : signes cliniques d'hypocalcémie

Existe-t-il une différence significative du niveau de calcémie entre le groupe de patients symptomatiques d'hypocalcémie et les autres patients en hypocalcémie sévère ? (figure 4)

La calcémie des 34 patients présentant des signes cliniques d'hypocalcémie est significativement inférieure à celle des autres patients exempts de signes cliniques. (P=0,0001)

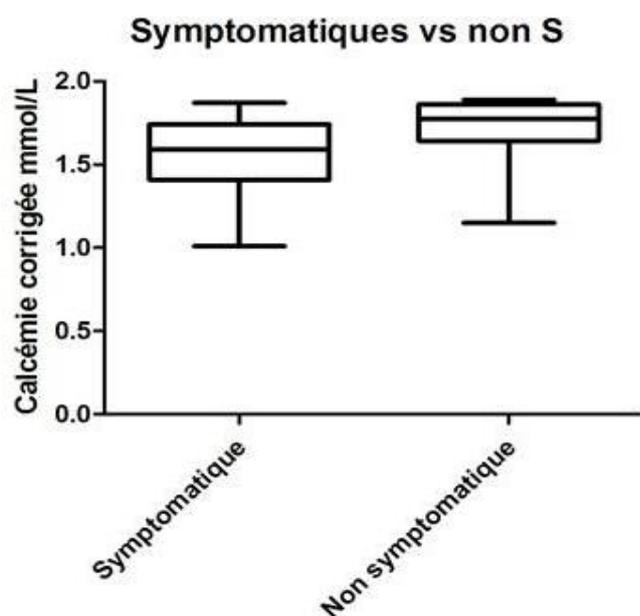


Figure 4 : représentation des différences de médiane de calcémie entre patients symptomatiques et non symptomatiques, avec les premiers et troisièmes quartiles ainsi que les valeurs extrêmes des calcémies, pour les populations étudiées. (P=0,0001)

6. Caractéristiques biologiques

La médiane de la calcémie corrigée est de 1,73 mmol/l (1,57 ; 1,84).

Toutes les caractéristiques biologiques sont décrites dans le tableau 9.

Caractéristiques biologiques	N (%)	Médiane (Q1 ; Q3)	Moyenne	Ecart type
Calcémie en mmol/l	133 (100)	1,71 (1,56 ; 1,84)	1,68	0,23
Protidémie en g/l	133 (100)	73 (65 ; 78)	71,2	12,2
Calcémie corrigée en mmol/l	133 (100)	1,73 (1,57 ; 1,84)	1,68	0,19
Natrémie en mmol/l	133 (100)	139 (137 ; 142)	139	6,03
Kaliémie en mmol/l	133 (100)	3,95 (3,27 ; 4,52)	4,03	1,12
Magnésémie en mmol/l	89 (66.9)	0,66 (0,41 ; 0,82)	0,63	0,28
Phosphorémie en mmol/l	67 (50.4)	1,56 (0,98 ; 2,25)	1,73	0,93
Vitamine D en ng/ml	61 (45.9)	12,1 (5,8 ; 20)	14,75	10,61
PTH en pg/ml	54 (40.6)	77,9 (32,5 ; 164,9)	145,3	206,3

Tableau 9 : caractéristiques biologiques observées dans la population étudiée

7. Devenir (hospitalisation, décès, cinétique des calcémies)

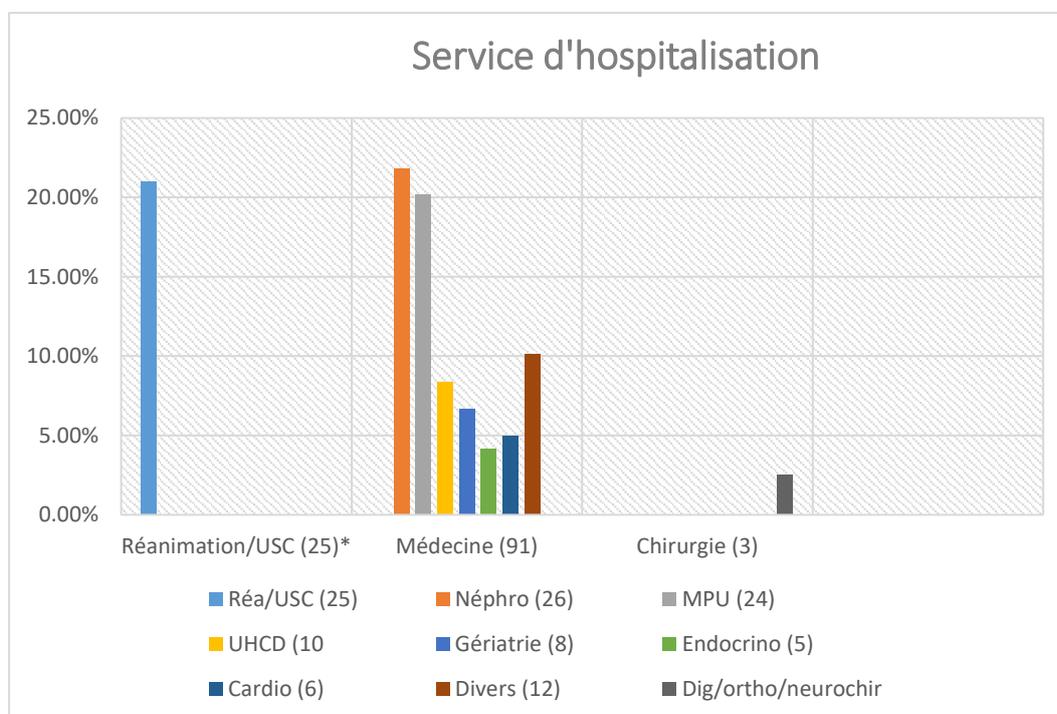
Le devenir de tous les patients est exposé dans le tableau 10.

Devenir	N (%)
Hospitalisation	119 (89.5)
Retour à domicile	13 (9.8) Dont 3 patients sortis contre avis
Décès	1 (0.7)
Total	133 (100)

Tableau 10 : orientation après passage au SAU des 133 patients.

Parmi les 119 patients hospitalisés, la figure 5 décrit en pourcentage les services d'hospitalisations des patients en hypocalcémie sévère.

La durée médiane en jours d'hospitalisation est de 8 jours (4 ; 14).



*() : nombre de patients en valeur absolue

Figure 5 : orientation des patients en fonction des services d'hospitalisation.

Concernant la mortalité de la population étudiée, 24 patients (18%) décèdent dont 1 seul aux urgences (0,75%).

L'âge médian au moment du décès est de 78,5 ans (60,5 ; 83,5).

Le délai médian du décès, en jours, est de J+3,5 jours (J+2 ; J+8).

Parmi ces 24 patients qui décèdent, 18 vont être en LATA (75% des patients décédés).

La calcémie corrigée est retrouvée, du jour du décès jusqu'à 48 h avant, chez 18 patients. La médiane est de 1.80mmol/l (1,65 ; 1,91).

Les causes de décès sont décrites dans la figure 6.

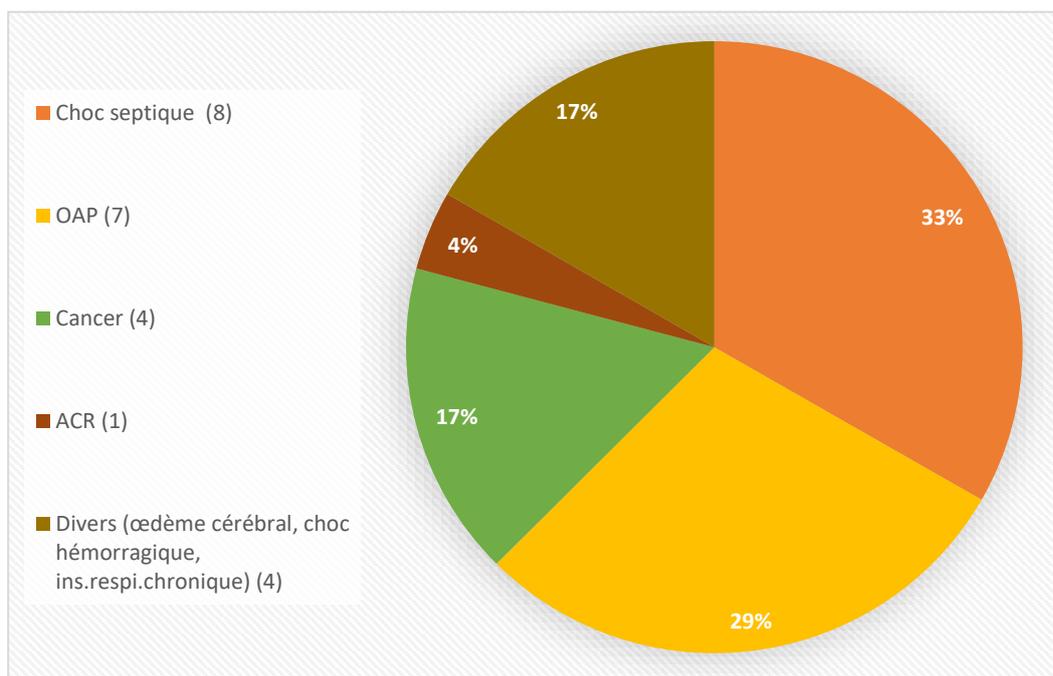


Figure 6 : nombre et pourcentage des différentes causes de décès

La recherche de la cinétique des calcémies corrigées et leur évolution en fonction du temps sont exposées dans le tableau 11.

	N (%)	Médiane (Q1 ; Q3)
Ca corrigée Urgences	133 (100)	1.73 (1.57 ; 1.84)
Ca corrigée H+24	60 (45.1)	1.76 (1.65 ; 1.89)
Ca corrigée H+48	51 (38.3)	1.84 (1.7 ; 1.99)
Ca corrigée Sortie*	48 (36.1)	2.025 (1.85 ; 2.2)

*calcémie corrigée le jour ou la veille de la sortie d'hospitalisation/décès

Tableau 11 : évolution de la calcémie corrigée dans le temps

8. Diagnostics étiologiques

Un même patient peut avoir plusieurs étiologies à son hypocalcémie sévère.

Les différents diagnostics étiologiques retenus sont exposés dans le tableau 12.

Diagnostic		N (%)
NON CONNU		41 (30.8)
Hypoparathyroïdie :	Post-chirurgicale	14 (10.5)
	Hypomagnésémie	11 (8.3)
	Iatrogène (mimpara)	6 (4.5)
	Syndrome Di George	4 (3)
	Auto-immune	2 (1.5)
	Primaire/idiopathique	2 (1.5)
	Total	25 (18.8)
Insuffisance rénale chronique		39 (29.3)
Hypovitaminose D		46 (34.6)

Tableau 12 : nombre et pourcentage des diagnostics étiologiques des hypocalcémies sévères

9. Traitement d'urgence

43 patients vont recevoir, aux urgences ou dans le service d'hospitalisation, du gluconate ou du chlorure de calcium soit 32,3% de la population étudiée.

La médiane de la calcémie corrigée des patients traités est de 1,57 mmol/l (1,41 ; 1,69).

Sur les 34 patients symptomatiques d'hypocalcémie sévère décrits précédemment (cf. Tableau 8), 19 vont être traités avec du gluconate/chlorure de calcium (59,4%).

Existe-t-il une différence significative du niveau de calcémie entre le groupe de patients recevant un traitement d'urgence de l'hypocalcémie et les autres patients en hypocalcémie sévère qui sont non traités ? (figure 7)

La calcémie des 43 patients recevant du gluconate de calcium est significativement inférieure à celle 90 autres patients n'en recevant pas. ($P < 0,0001$)

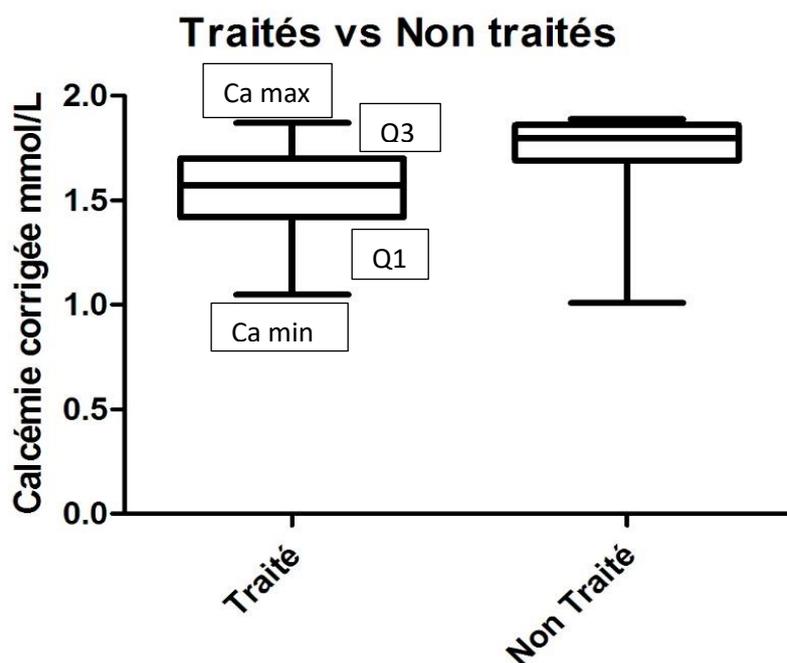


Figure 7 : représentation des différences de médiane de calcémie entre patients traités et non traités, avec les premiers et troisièmes quartiles ainsi que les valeurs extrêmes des calcémies, pour les populations étudiées. ($P < 0,0001$)

DISCUSSION

Notre étude est la première à analyser le risque vital immédiat posé par une hypocalcémie sévère, définie par une concentration en calcium $<1,90$ mmol/l.

Au total, 12.8% des patients ont présenté un trouble neurologique ou cardiologique grave engageant le pronostic vital. Ces patients avaient des concentrations de calcium plus faibles que le groupe de patients avec hypocalcémie sévère sans signes de gravités. Cependant la présence quasi systématique de comorbidités ou d'un cofacteur pouvant à lui seul expliquer ces atteintes graves remet en question le dogme de la menace au pronostic vital que représenterait une l'hypocalcémie sévère isolé.

De nombreux rapports de cas ont associé hypocalcémie et la survenue de complications cardiaques potentiellement mortelles telles qu'une insuffisance cardiaque, une torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire (9,10,12). Cependant, ces rapports attribuent souvent le trouble du rythme à l'hypocalcémie alors qu'un diagnostic différentiel parfaitement valide est présent.

Par exemple, Gmehlin et al ont rapporté un cas de FV attribué à l'hypocalcémie (Ca 1,30 mmol/l) chez un patient de 31 ans traité par dialyse péritonéale. Ce patient avait également une hyperkaliémie sévère (K 6,9 mmol/l) et son état s'est amélioré seulement après une hémodialyse urgente normalisant son potassium (28).

En 2014, Newman et al ont publié la seule revue de la littérature traitant de dysfonction cardiaque et d'hypocalcémie (29). Ils ont analysé 41 cas individuels et 3 séries de cas (2 patients /série) et ont conclu que les preuves d'un dysfonctionnement cardiaque réversible associé à l'hypocalcémie étaient très limitées. Ils ont suggéré que le développement de dysrythmies était souvent associé à d'autres comorbidités telles qu'une maladie cardiaque structurelle, une ischémie, des médicaments et d'autres anomalies électrolytiques. Ils ont également constaté que la plupart des cas d'hypocalcémie publiés étaient dus à une hypoparathyroïdie post-chirurgie de thyroïde et ils ont suggéré que des anomalies de la fonction thyroïdienne pouvaient avoir contribué à un dysfonctionnement cardiaque chez ces patients.

Une étude cas-témoin de 2017 de Yarmohammadi et al suggère qu'un faible niveau de calcium sérique ($<2,23$ mmol/l) est indépendamment associé à un risque accru d'arrêt cardiaque (7). Plusieurs limites existent à cette étude, à commencer par la mesure disponible du calcium qui était réalisée jusqu'à 90 jours avant la survenue de l'arrêt cardiaque. De plus, une calcémie à 2,23 mmol/l correspond à la normale basse du taux de calcium. Il existe également une disparité dans les comorbidités présentes entre les cas et les témoins avec une proportion plus importante de patients hypertendus, diabétiques de type 2 et d'insuffisants rénaux chroniques chez les cas. Il existe une différence significative entre les cas et les témoins pour ces 3 comorbidités, ce qui peut être un biais de sélection à cette étude. On ne retrouve pas non plus d'enquête étiologique chez les cas pouvant expliquer des taux plus faibles de calcium (dosage hormonaux en vitamine D/PTH, taux en magnésium ne sont pas disponibles). L'intervalle QT était également plus long chez les cas. Un allongement du QT est lié à la survenue d'arythmie et donc de mort subite. Dans l'étude des cas, la cause de survenue de mort subite était inconnue. Ces patients avaient un risque accru de survenue de mort subite si leur taux de calcium était dans le quartile inférieur ; dans l'analyse multivariée, le quartile le plus bas ($< 2,23$ mmol/l) avait 2,3 fois plus de risque de survenue de mort subite que dans le quartile le plus élevé ($>2,39$ mmol/l). Ce sur-risque était inchangé lorsque les patients subissant une hémodialyse étaient exclus de l'analyse.

Les 3 patients ayant présenté des troubles cardiologiques graves dans notre étude avaient tous un diagnostic différentiel :

- un présentait une hypokaliémie à 1,50 mmol/l associé à une acidose métabolique et une EP massive expliquant également l'arrêt cardio-respiratoire à l'origine de son décès aux urgences.
- un autre, une maladie de l'oreillette responsable du bloc atrio-ventriculaire et motivera l'implantation d'un stimulateur cardiaque ; son hypocalcémie était expliquée par une hypoparathyroïdie post-chirurgie de thyroïdectomie il y a des années.
- la dernière, un antécédent de tétralogie de Fallot opérée dans l'enfance, avec un diagnostic récent (et tardif) de syndrome de Di George. Cette cardiopathie congénitale est un facteur de risque connue d'arrêt cardiorespiratoire. En effet, l'incidence de la TV soutenue et de la mort subite chez les patients 35 ans après une chirurgie correctrice pour une tétralogie de Fallot est respectivement, de 11,9% et de 8,3% (30,31). L'ACR de cette patiente sera défibrillé avec succès mais elle décédera le lendemain en réanimation d'une défaillance multi-viscérale secondaire à un choc septique sur pancolite et pneumopathie bilatérale.

Que retenir alors de notre étude et de la littérature existante sur l'hypocalcémie et les troubles cardiologiques ?

Que l'hypocalcémie n'est pas retrouvée comme facteur unique (isolé) de trouble cardiologique grave.

Les crises convulsives, classiquement décrites comme secondaires à une hypocalcémie, sont le plus souvent des crises tonico-cloniques généralisées, mais aussi dans une moindre mesure des crises focales motrices, des absences atypiques et des convulsions akinétiques. Kline et al ont également décrit en 1998, un état de mal non-convulsivant chez certains patients hypocalcémiques. L'état de mal non convulsivant pourrait représenter jusqu'à 25% de tous les états de mal épileptique. Kline et al suggèrent aussi que l'incidence réelle de l'état de mal non convulsivant pourrait être plus élevée car de nombreux patients sont non diagnostiqués et donc non traités (32). Dans cette revue de la littérature de Castilla et al, ils soulignent que les convulsions peuvent survenir sans tétanie musculaire chez les patients hypocalcémiques, que 20 à 25% des patients avec une hypocalcémie aiguë auront des convulsions et que cela peut représenter de 30 à 70% des patients avec une hypoparathyroïdie symptomatique. Ils mentionnent également que le traitement des crises convulsives secondaires à une hypocalcémie doit être une supplémentation en calcium, et que les crises peuvent être réfractaires aux antiépileptiques, notamment dans la population pédiatrique. Ils insistent également sur le rôle primordial de traiter les désordres hydro-électrolytiques car la répétition de crises convulsives peut conduire à des altérations structurelles cérébrales irréversibles (33).

La grande difficulté pour tirer des conclusions précises sur le rôle de l'hypocalcémie et la survenue de troubles neurologiques, est l'absence de prise en compte par les études de cas des cofacteurs ou comorbidités pouvant à eux seuls être responsable des anomalies observées.

Belluzzo et al rapporte le cas d'une patiente de 74 ans, qui a pour antécédent un AVC ischémique et comme séquelle, une hémiparésie droite. Les convulsions de la patiente sont attribuées à une hypocalcémie mais elles auraient aussi bien pu être secondaires à la séquelle ischémique et ce d'autant plus que la patiente quittera l'hôpital avec un traitement antiépileptique après la normalisation de la calcémie (34).

Deroux et al rapporte le cas d'une patiente de 77 ans présentant des épisodes répétés de perte de mémoire et de confusion la faisant consulter à de nombreuses reprises (35). Elle avait pour antécédents un RGO traité par IPP depuis 5 ans. Il est diagnostiqué des crises convulsives focales avec généralisation secondaire. L'IRM cérébrale était sans particularités, les EEG répétés également. Elle avait une hypocalcémie sévère (0,87 mmol/l), une hypomagnésémie sévère (0,09 mmol/l) associée à une hypokaliémie à 2,50 mmol/l. Une malabsorption avait été écartée par la réalisation d'un bilan endoscopique. Il a été diagnostiqué une hypoparathyroïdie secondaire à l'hypomagnésémie induite par les IPP et l'amélioration clinique et biologique n'a eu lieu qu'à l'arrêt des IPP, alors que la supplémentation IV en calcium et magnésium n'améliorait que transitoirement la calcémie. L'hypomagnésémie sévère est également connue pour donner des convulsions (33). Est-ce l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie ou bien plutôt l'association des 2, qui est à l'origine de la symptomatologie ?

Par contre plusieurs cas cliniques bien documentés, concernant notamment des adultes jeunes ou des enfants, rapportent des cas de convulsions isolées voire d'état de mal secondaire à une hypocalcémie sévère sans autres causes évidentes associées. Bien souvent, l'hypocalcémie a été recherchée tardivement et les patients, étiquetés épileptiques, ont été guéris par la supplémentation en calcium et non pas par le traitement anticonvulsivant. Par exemple, le cas de cet homme de 46 ans rapporté par Kline et al, qui était traité par anticonvulsivant depuis 4 ans sans succès (32). Il ne prenait aucun autre médicament et aucune intoxication alcoolique n'était rapportée. Son scanner cérébral était normal ainsi que son EEG. Son ionogramme montrait une hypocalcémie isolée, secondaire à une hypoparathyroïdie idiopathique, diagnostiquée 4 ans auparavant, déjà lors d'un événement épileptique. Le patient avait été perdu de vue et donc n'avait pas bénéficié de supplémentation en calcium et vitamine D. Un autre cas, rapporté par Gkampeta et al était celui d'un enfant de 7 ans qui a convulsé suite à une hypocalcémie, secondaire à une hypoparathyroïdie idiopathique également et sortira uniquement avec une supplémentation en calcium et vitamine D (36).

Concernant nos patients avec des troubles neurologiques graves (état de mal épileptique, crise isolée, coma), 13 patients sur 14 avaient des diagnostics différentiels pouvant expliquer la symptomatologie. Un seul n'avait pas de diagnostic différentiel évident. Ce patient avait convulsé sur la voie publique. Il avait une hypocalcémie corrigée à 1,36 mmol/l, secondaire à une hypoparathyroïdie primaire connue. Il n'avait pas d'autres antécédents, ne prenait aucun médicament. La consommation de toxique éventuel n'était pas renseignée. Il est sorti contre avis médical.

Encore une fois, il est donc difficile de retenir l'hypocalcémie seule comme facteur responsable des troubles neurologiques. Dans notre étude, le diagnostic différentiel le plus fréquent chez les patients convulsant, était le syndrome de sevrage en alcool. Ces patients, alcooliques chroniques, sont également souvent multi-carencés (magnésium, vitamine D) et l'hypocalcémie dans ce contexte est souvent plurifactorielle. Les causes de convulsions dans cette population, en dehors de l'hypocalcémie, sont aussi très nombreuses (hypomagnésémie, hyponatrémie, syndrome de sevrage, lésions cérébrales post-traumatiques...).

Que retenir alors de notre étude et de la littérature existante sur l'hypocalcémie et le risque neurologique ?

Qu'il est difficile de préciser le rôle exact de l'hypocalcémie dans la survenue de troubles neurologiques graves. Quasiment tous nos patients avaient des pathologies, en dehors de l'hypocalcémie, pouvant donner une atteinte neurologique grave.

Il est intéressant de noter que la société française de neurologie en 2014 a publié des recommandations sur les chiffres seuils pour considérer qu'une crise convulsive était bien secondaire à un désordre hydro-électrolytique. Ils renaient une valeur de calcémie inférieure à 1,20 mmol/l. Nos patients ayant convulsé avaient, eux, une calcémie corrigée allant de 1,36 mmol/l à 1,86 mmol/l.

Dans notre étude, les signes de Chvostek et Trousseau sont peu mentionnés car probablement peu recherchés. Cela concorde avec le fait que l'hypocalcémie est sous diagnostiquée ou plus simplement ignorée. Peu d'études se sont intéressées à la prévalence de ces signes. En 2000, Urbano et al ont démontré que le signe de Trousseau était spécifique de l'hypocalcémie car 94% des patients hypocalcémiques affichent un signe positif pour seulement 1% des patients normocalcémiques. Le signe de Chvostek était par contre peu spécifique d'hypocalcémie car 10% de gens normocalcémiques ont un signe positif de Chvostek (21). Ces signes sont pourtant enseignés mais peu recherchés en pratique car l'hypocalcémie est bien souvent considérée comme étant « moins grave » que l'hypercalcémie (37). A titre d'exemple, moins de 50% de nos patients auront une calcémie de contrôle à H+24 et seulement un tiers une calcémie de sortie. L'impression est que l'hypocalcémie intéresse peu les cliniciens et qu'ils s'en occupent seulement quand la calcémie est effondrée. En effet, nous avons mis en évidence que seulement, un peu plus d'un tiers des patients vont recevoir une supplémentation en calcium par voie parentérale aux urgences. Ces patients avaient des calcémies plus basses que les non traités.

Il existe une controverse sur l'intérêt et l'importance pronostique de la supplémentation en calcium chez les patients de réanimation. En effet, la prévalence de l'hypocalcémie dans ces populations est très importante (jusqu'à 85%). Steele et al en 2013 n'ont pas mis en évidence de baisse de la mortalité après administration systématique de 1 g de gluconate de calcium par jour pendant 4 jours, à des patients hypocalcémiques aux soins intensifs (38). Pourtant, Bushinsky et Monk, dans la revue Lancet en 1998, préconisaient de supplémenter le calcium avant de corriger l'acidose métabolique, dans un contexte de septicémie ou d'insuffisance rénale, où l'hypocalcémie accompagne l'acidose (18). Ils expliquaient que l'alcalinisation libérerait des sites de liaison pour le calcium et contribuerait à abaisser brutalement le calcium ionisé et ainsi d'augmenter le risque de mort subite (les ions calciums et hydrogènes seraient en compétition pour les sites de liaison aux protéines). Pour tenter de répondre définitivement à la question, Forsythe et al ont publié dans la revue Cochrane en 2008, une large méta-analyse n'incluant que les essais cliniques contrôlés randomisés et les essais cliniques contrôlés. Ils ont conclu qu'il n'existait pas de preuve évidente que la supplémentation en calcium ait un impact clinique pertinent, notamment en terme de mortalité, chez des patients en soins intensifs, à l'exception d'une élévation (attendue) du calcium ionisée (39). Il faut rester prudent avant de généraliser ces résultats à des populations de patients hospitalisés dans des services « froids » ou aux urgences. En effet en réanimation, l'hypocalcémie fait partie d'un ensemble très vaste de défaillances et est probablement plus le reflet de la gravité de la pathologie sous-jacente plutôt que responsable de symptômes spécifiques. Il n'y a pas d'études sur l'intérêt de la supplémentation en calcium en dehors du contexte des soins intensifs. Nous n'avons retrouvé que des revues de la littérature et des rapports de cas qui précisent qu'il n'existe pas de consensus sur le traitement et ne font que des recommandations sur la supplémentation intraveineuse aux urgences.

Le niveau de calcémie et la mortalité sont également des sujets très débattus. Leifsson et al ont démontré un lien entre l'augmentation de la calcémie et le risque de décès liés à des maladies cardiovasculaires, chez les hommes de moins de 50 ans. Ce risque augmentait alors même que la calcémie restait dans la fourchette haute des valeurs normales (40). Sauter et al. ont étudié

des patients non sélectionnés, admis aux urgences et ont constaté que l'hypocalcémie et l'hypercalcémie étaient associées à une augmentation de la mortalité hospitalière à 28 jours (41). Egi et al ont trouvé des résultats similaires chez les patients admis en réanimation (42). En revanche, Steele et al n'ont pas trouvé d'association entre hypocalcémie à l'admission et la mortalité et une méta-analyse par Palmer et al chez les patients atteints d'IRC n'a rapporté aucune association significative entre la mortalité toutes causes confondues et les taux sériques de calcium (38,43). Nous avons trouvé une mortalité hospitalière non négligeable, de l'ordre de 18%. Les causes de décès étaient principalement d'origine cardiovasculaire et septique. Aucun décès n'était en lien direct avec l'hypocalcémie. De plus, pour 75% des patients décédés, il a été décidé d'une LATA compte tenue des lourdes comorbidités et de l'état général de ces patients. Il paraît compliquer dans ce contexte d'imputer à l'hypocalcémie, l'aggravation de leur état.

Les causes les plus fréquentes d'hypocalcémie sont l'hypoparathyroïdie post-chirurgicale, l'insuffisance rénale chronique et la carence en vitamine D. Les proportions varient en fonction de la population étudiée. Il est fréquent que le bilan étiologique soit incomplet et qu'une partie non négligeable des patients n'a pas de diagnostic étiologique. Dans l'étude prospective de Détroit menée dans une unité de soins intensifs, 28 patients sur les 62 hypocalcémiques (45%) avaient un diagnostic étiologique. La cause principale retrouvée était l'hypomagnésémie (28%) et l'insuffisance rénale (8%) (2). Le peu d'études menées aux urgences sur l'hypocalcémie ne renseignait pas d'enquête étiologique.

Dans notre étude, environ un tiers des patients n'avait pas de diagnostic étiologique. En effet, le diagnostic étiologique nécessite souvent un dosage combiné du magnésium, de la vitamine D et de la PTH. Nous avons trouvé comme première cause d'hypocalcémie un déficit en vitamine D. En effet, notre population de patients était âgée et ce type de carence est fréquent dans cette population (44). L'hypoparathyroïdie post-chirurgie représentait 10% des patients. L'hypoparathyroïdie post-chirurgie est classique après une chirurgie de thyroïde (et par définition des parathyroïdes) et a été rapportée jusqu'à 20 ans après (15,45). La découverte d'une hypocalcémie doit faire rechercher une cicatrice cervicale.

Plusieurs limites existent à notre étude. C'est une étude rétrospective avec les biais habituels de ce type d'étude. Il est impossible d'avoir une estimation précise des signes cliniques moins graves qui seraient liées à l'hypocalcémie, tel que les troubles psychiatriques, les paresthésies, la tétanie, les signes de Trousseau et Chvostek. Par contre grâce à l'informatisation, les signes de gravité étaient parfaitement renseignés pour tous les patients.

Il est probable que certains patients avaient une hypocalcémie mais que cette dernière n'a pas été recherchée aux urgences car le dosage de la calcémie n'est plus systématique depuis la mise en fonction de Millennium en 2015. En effet, lors d'une étude précédente sur l'hypercalcémie sévère, nous avons retrouvé un nombre de dosage du calcium de l'ordre de 25 000/an aux urgences (46). Depuis 2015, la calcémie doit être spécifiquement demandée et depuis, le nombre de calcémies dosées a diminué à 20 000 par an. Cette chute s'est faite au détriment de l'hypocalcémie ($Ca < 2,20$), dont la prévalence est maintenant de 8% alors qu'elle était de 20% avant Millennium.

Une autre limite, nous n'avons pas de population témoin pour comparer notre effectif. En effet, une population témoin aurait permis d'appareiller les patients et de pouvoir déterminer si l'hypocalcémie était un facteur de risque indépendant de voir survenir une complication grave cardiaque ou neurologique.

C'est le calcium ionisé qui est physiologiquement actif et sous contrôle homéostatique. Très peu de nos patients avaient un dosage du calcium ionisé à l'arrivée aux urgences, car bien souvent l'hypocalcémie n'était pas suspectée. Nous avons utilisé une formule de correction de la calcémie qui tient compte du taux de protéides. De nombreux travaux démontrent les limites de ces formules. Dans cette revue française de 2003, il est expliqué qu'en l'absence d'anomalies des protéines sanguines et du pH extracellulaire, une variation de la concentration en calcium ionisé peut être détectée de manière fiable par le dosage de la calcémie totale (47). Cependant, il y a des circonstances, au cours desquelles il peut exister une discordance entre calcémie totale et calcémie ionisée, et qui devraient donc justifier de la mesure du calcium ionisé et non de l'utilisation de formules de correction :

- modification de l'équilibre acido-basique (insuffisance rénale, hyperventilation) ;
- modification de l'albuminémie (brûlés, syndrome néphrotique, malabsorption, affections malignes) ;
- modification de la concentration sérique des globulines (myélomes) ;
- modification de la concentration sériques des bicarbonates, des lactates, des citrates, d'acétate (transfusions massives de sang citraté ou répétées).

Comment pourrait-on améliorer la prise en charge et la détection de ce trouble aux urgences ?

Tout d'abord en ayant une vigilance accrue sur les patients présentant des antécédents de chirurgie cervicale, d'insuffisance rénale chronique ou la population gériatrique. Si en plus, ceux-ci ont des symptômes neurologiques atypiques tels que des paresthésies, des crampes, des dysesthésies, un épisode de convulsions ou de « malaise », un ECG avec un QT allongé, il paraît important d'avoir une idée précise de la calcémie de ces patients. Si ces patients présentent des situations où l'utilisation de formule de correction paraît délicate (déséquilibre acido-basique, insuffisance rénale, albuminémie/protidémie anormale, myélome...), une mesure du calcium ionisé semble justifier aux urgences.

Enfin, peut-être proposer de façon systématique dès qu'une hypocalcémie sévère est détectée en laboratoire, un dosage de la PTH, de la vitamine D, du magnésium et du phosphore.

Pour finir, comme le laisse suggérer Forsythe et Al, la réalisation d'une étude prospective où l'hypocalcémie ionisée aux urgences serait étudiée sur une vaste population et où des facteurs tels que la mortalité, l'hospitalisation et ses coûts, la supplémentation IV et son efficacité, la recherche étiologique seraient étudiés (39).

CONCLUSION

Nous avons décrit la première série de patients ayant une hypocalcémie sévère aux urgences. Une atteinte neurologique ou cardiaque grave était présente chez 12.8% des patients. La présence quasi systématique de comorbidités ou d'un cofacteur pouvant à lui seul expliquer ces atteintes remet en question le dogme de la menace au pronostic vital que représenterait une l'hypocalcémie sévère.

BIBLIOGRAPHIE

1. Foo YN. A retrospective study of serum calcium levels in a hospital population in Malaysia. *Med J Malays*. 1995;50(3).
2. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med*. 1988;84(2):209-14.
3. Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(10):1264-9.
4. Reber PM, Heath H. Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Am*. 1995;79(1):93-106.
5. Gittoes N. Hypocalcaemia. *Medicine (Baltimore)*. 2013;41(10):577-80.
6. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298-302.
7. Yarmohammadi H, Uy-Evanado A, Reinier K, Rusinaru C, Chugh H, Jui J, et al. Serum calcium and risk of sudden cardiac arrest in the general population. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(10):1479-85.
8. Turner J, Gittoes N, Selby P. Emergency management of acute hypocalcaemia in adult patients. *Endocr Connect*. 2016;5(5):G7.
9. Chavan C, Sharada K, Rao H, Narsimhan C. Hypocalcemia as a cause of reversible cardiomyopathy with ventricular tachycardia. *Ann Intern Med*. 2007;146(7):541-2.
10. Kambara H, Iteld B, Phillips J. Hypocalcemia and intractable ventricular fibrillation. 1977;86(5):583-4.
11. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J Emerg Med*. 2004;27(2):153-60.
12. Akiyama T, Batchelder J, Worsman J, Moses HW, Jedlinski M. Hypocalcemic torsades de pointes. *J Electrocardiol*. 1989;22(1):89-92.
13. Hurley K, Baggs D. Hypocalcemic cardiac failure in the emergency department. *J Emerg Med*. 2005;28(2):155-9.
14. Connor TB, Rosen BL, Blaustein MP, Applefeld MM, Doyle LA. Hypocalcemia precipitating congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1982;307(14):869-72.
15. Cox RE. Hypoparathyroidism: an unusual cause of seizures. *Ann Emerg Med*. 1983;12(5):314-5.
16. Stulz PM, Scheidegger D, Drop LJ, Lowenstein E, Laver MB. Ventricular pump performance during hypocalcemia: clinical and experimental studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;78(2):185-94.
17. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro*. 2015;7(2):175909141557805.

18. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *The Lancet*. 1998;352(9124):306-11.
19. Parfitt AM. Letter: Correction of plasma calcium measurements. *Br Med J*. 1974;1(5906):520.
20. CALCÉMIE CORRIGÉE (PROTIDÉMIE) [Internet]. [cité 26 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.sfm.org/calculateurs/CACP.htm>
21. Urbano FL. Signs of Hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's signs. *Hosp Physician*. 2000;43.
22. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):405-13.
23. Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Hypomagnesemia and proton-pump inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(5):709-16.
24. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4214-20.
25. Rubin MR, Sliney J, McMahan DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int*. 2010;21(11):1927-34.
26. Rubin MR, Cusano NE, Fan W-W, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2742-50.
27. Marcucci G, Della Pepa G, Brandi ML. Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(5):617-25.
28. Gmehlin U, Marx T, Dirks B. Ventricular fibrillation due to hypocalcemia after parathyroidectomy with autotransplantation of parathyroid tissue in a dialysis patient. *Nephron*. 1995;70(1):110-1.
29. Newman DB, Fidahusseini SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev*. 2014;19(2):199-205.
30. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet Lond Engl*. 2000;356(9234):975-81.
31. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med*. 1993;329(9):593-9.
32. Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO, Newton KI. Non-convulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *J Emerg Med*. 1998;16(5):715-8.

33. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno M del C, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia*. 2006;47(12):1990-8.
34. Belluzzo M, Monti F, Pizzolato G. A case of hypocalcemia-related epilepsy partialis continua. *Seizure*. 2011;20(9):720-2.
35. Deroux A, Khouri C, Chabre O, Bouillet L, Casez O. Severe acute neurological symptoms related to proton pump inhibitors induced hypomagnesemia responsible for profound hypoparathyroidism with hypocalcemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014;38(5):e103-5.
36. Gkampeta A, Kouma E, Touliopoulou A, Aggelopoulos E, Vourti E. Afebrile seizures as initial symptom of hypocalcemia secondary to hypoparathyroidism. *J Neurosci Rural Pract*. 2016;7(Suppl 1):S117-9.
37. Moulin B, Peraldi M. *Néphrologie*. 7^e éd. Ellipses; 2016. 423 p. Collège universitaire des enseignants de néphrologie.
38. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh C-H, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care*. 2013;17(3):R106.
39. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006163.
40. Leifsson BG, Ahrén B. Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2149-53.
41. Sauter TC, Lindner G, Ahmad SS, Leichtle AB, Fiedler G-M, Exadaktylos AK, et al. Calcium disorders in the emergency department: independent risk factors for mortality. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0132788.
42. Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med*. 2011;39(2):314-21.
43. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(11):1119-27.
44. Raynaud-Simon A, Rolland Y. Vitamine D chez les personnes âgées vivant à domicile ou institutionnalisées. *Cah Année Gériatrique*. 2013;5(4):326-32.
45. Mrowka M, Knake S, Klinge H, Odin P, Rosenow F. Hypocalcemic generalised seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epileptic Disord*. 2004;6(2):85-7.
46. Guimard C, Batard E, Lavainne F, Trewick D. Is severe hypercalcemia immediately life-threatening? *Eur J Emerg Med*. 2017.
47. Gidenne S, Vigezzi J-F, Delacour H, Damiano J, Clerc Y. Direct determination or estimated value of plasma ionized calcium: indications and limits. *Ann Biol Clin*. 2003;61(4):393-9.

Vu, le Président du Jury, le Professeur Philippe Le Conte

Vu, le Directeur de Thèse, le Docteur David Trewick

Vu, le Doyen de la Faculté

TITRE DE THESE : L'HYPOCALCEMIE SEVERE ENGAGE-T-ELLE LE PRONOSTIC VITAL AUX URGENCES ?**RESUME**

Introduction : L'hypocalcémie sévère, définie par un taux de calcium sérique $<1,90$ mmol/l, est souvent considérée comme une urgence en raison d'un risque potentiel d'arythmie cardiaque ou de crise épileptique. Cependant, notre connaissance du sujet est entièrement basée sur des rapports de cas qui omettent le rôle d'autres variables qui pourraient être responsables des symptômes et des signes attribués à l'hypocalcémie. Le but de notre étude était d'évaluer si une hypocalcémie sévère (Ca $<1,90$ mmol/l) était associée à des arythmies cardiaques ou à des complications neurologiques immédiatement mortelles chez des patients admis au service des urgences.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective de septembre 2015 à septembre 2017 au CHU de Nantes. Nous avons identifié tous les patients admis aux urgences qui avaient une mesure de la concentration en calcium. Tous les patients ayant une concentration en calcium corrigée $<1,90$ mmol/l ont été inclus. Les patients atteints de myélome multiple ont été exclus. Les calcémies corrigées sur la protidémie ont été estimées comme suit: calcium corrigé (mmol/l) = calcium mesuré (mmol/l) / $(0,55 + P \text{ (g/l)} / 160)$ (formule de Parfitt). Le critère d'évaluation principal était le nombre d'arythmies cardiaques potentiellement mortelles et/ou de complications neurologiques pendant le séjour aux urgences. Une arythmie cardiaque potentiellement mortelle a été définie par la présence d'une TV, d'une FV, d'un arrêt sinusal et de BAV du deuxième ou du troisième degré. Une affection neurologique mettant en jeu le pronostic vital a été définie par la présence de crises ou d'un coma avec GCS inférieure à 9/15.

Résultats : 155 259 patients sont passés par les urgences pendant la période d'étude, 41 823 avaient des concentrations de calcium corrigée, 3468 (8,3%) avaient une hypocalcémie (Ca $<2,20$ mmol/l), 799 (1,9%) une hypercalcémie (Ca $> 2,60$ mmol/l) et 155 avaient une hypocalcémie sévère. Vingt-deux patients avaient un myélome multiple et ont été exclus, laissant 133 (0,37%) patients pour l'analyse. 17 patients (12,8%) présentaient des troubles graves, 14 (10,5%) neurologiques et 3 (2,2%) cardiaques. Le calcium médian de ce groupe était de 1,59 mmol/l [1,43-1,75] et était significativement plus faible que le groupe de patients qui n'avaient pas de complications potentiellement mortelles ($p = 0,03$). Les complications neurologiques étaient des crises isolées (8 patients), un état de mal épileptique (3 patients) et un coma (3 patients). Ces complications peuvent s'expliquer par la présence d'autres comorbidités chez tous les patients sauf un. Les comorbidités les plus fréquentes sont le syndrome de sevrage alcoolique et une maladie du SNC (dégénérative, cérébro-vasculaire, tumorale, traumatique).

Conclusion : Une atteinte neurologique ou cardiaque grave était présente chez 12,8% des patients. La présence quasi systématique de comorbidités ou d'un cofacteur pouvant à lui seul expliquer ces atteintes remet en question le dogme de la menace au pronostic vital que représenterait une l'hypocalcémie sévère.

Mots clés : hypocalcémie, convulsion, état de mal, coma, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, gluconate de calcium, urgence, mortalité.