



## Hypercalcémie du sujet âgé

## Hypercalcemia in elderly patient

### إفراط كالسيوم الدم عند الشخص المسن

J. Raffali, H. Harmouche, Z. Tazi-Mezalek, M. Aouni, A. Maaouni.

**الملخص :** إن فرط كالسيوم الدم ليس نادرا عند الشخص المسن و الأسباب الأكثر شيوعا هي فرط الدريقات و الأمراض السرطانية. إن فرط كالسيوم الدم يكون مسدولا عموما عن أعراض غير محددة مما يحدث على البحث عنه في قطاع واسع. التشخيص البيولوجي لفرط كالسيوم الدم ليس دائما سهلا عند المريض المسن نظرا لانخفاض نسبة الألبومين في الدم عنده مما يحدث على البحث على نسبة الكالسيوم المصححة. معالجة أعراض فرط كالسيوم الدم يعتمد على تعويض السوائل و استعمال البيسفوسفونات التي تعتبر حاليا أفضل علاج. العلاج الأساسي يعتمد على علاج المسببات. الخطر على المدى القصير يتمثل في الارتفاع الحاد لكالسيوم الدم الذي قد يؤدي بحياة المريض و على المدى الطويل التدهور التدريجي للحالة العامة للمريض و القصور الكلوي المزمن.

**الكلمات الأساسية :** فرط كالسيوم الدم – الشخص المسن.

**Résumé :** L'hypercalcémie est particulièrement fréquente chez le sujet âgé, elle est le plus souvent responsable d'une symptomatologie peu spécifique et invalidante, incitant ainsi sa recherche de façon large dans la population gériatrique. Le diagnostic de l'hypercalcémie est un diagnostic biologique qui fait appel à la répétition du dosage de la calcémie, et pour affirmer le diagnostic, il est impératif de tenir compte de l'albuminémie et calculer la calcémie corrigée ou déterminer le calcium ionisé qui n'est pas influencé par l'albumine. Les étiologies dominantes sont l'hyperparathyroïdie primaire et les pathologies néoplasiques. Le traitement symptomatique de l'hypercalcémie repose sur la réhydratation et l'utilisation des bisphosphonates qui représentent actuellement la thérapeutique hypocalcémisante de choix. Le traitement de fond dépend de l'étiologie. Le risque majeur de l'hypercalcémie est représenté par l'hypercalcémie aigue qui interfère avec la fonction cardiaque et rénale et peut mettre en jeu le pronostic vital et à long terme par l'insuffisance rénale chronique.

**Mots clés :** hypercalcémie, sujet âgé

**Abstract :** Hypercalcemia is not rare among elderly patients. Hyperparathyroidism and neoplasia are the most frequent causes of hypercalcemia in old patients. Symptoms due to hypercalcemia are usually non specific in old subjects, leading to consider easily this diagnosis and to measure plasma calcium level. Biological diagnosis of hypercalcemia is not always obvious in old patients because of frequently decreased plasma albumin levels leading to lower plasma total calcium level. Thus, it is always necessary to calculate plasma total calcium level corrected by albumin. The symptomatic treatment of hypercalcemia rests on the intravenous administration of isotonic saline and the use of the bisphosphonates which currently represent the therapeutic of choice. Specific treatment depends on the etiology. The short-term risk of hypercalcemia is acute hypercalcemia, which may be life threatening. The long-term risk of hypercalcemia is renal failure.

**Key Words :** hypercalcemia, elderly patient.

*Tiré à part : J. Raffali. Service de médecine interne, Hôpital Ibn Sina. Rabat Maroc*

## Introduction

L'hypercalcémie est particulièrement fréquente chez le sujet âgé, elle est le plus souvent responsable d'une symptomatologie peu spécifique et invalidante, incitant ainsi sa recherche de façon large dans la population gériatrique. Les causes les plus fréquentes sont l'hyperparathyroïdie primaire et les origines néoplasiques.

Le risque majeur de l'hypercalcémie est à court terme l'hypercalcémie aiguë qui peut mettre en jeu la vie du sujet et à long terme une altération progressive de l'état général et une insuffisance rénale chronique [1].

## Diagnostic positif

Les signes cliniques (digestifs, rénaux, neurologiques, généraux et cardiaques) ne sont pas spécifiques ou trompeurs (tableau I) et dépendent de 3 facteurs : la vitesse de constitution de l'hypercalcémie, son taux et sa cause. A noter que 40% des hypercalcémies sont asymptomatiques et sont découverts fortuitement par les examens biologiques. Le diagnostic de l'hypercalcémie nécessite la confirmation par la répétition du dosage de la calcémie.

Ainsi, l'hypercalcémie est définie selon des critères biologiques par une calcémie totale supérieure à 105 mg/l ou 2.63 mmol/l. Pour affirmer le diagnostic, il est impératif et en particulier chez le sujet âgé de tenir compte de l'albuminémie et de calculer la calcémie corrigée obtenue en utilisant la formule suivante :

**Tableau I : Signes cliniques de l'hypercalcémie**

Signes généraux	Signes digestifs	Signes rénaux	Signes neurologiques	Signes cardiovasculaires
- Soif - Asthénie - Diminution de la force musculaire - Fièvre - Amaigrissement - Déshydratation extracellulaire	- Nausées - Vomissements - Douleurs abdominales - Anorexie	- Polyurie - Polydipsie - Déshydratation globale - Insuffisance rénale - Lithiases rénales	- Léthargie - Céphalées - Confusion - Somnolence - Délire - Coma	- Hypertension artérielle - Troubles de rythme - Raccourcissement de l'intervalle QT sur l'ECG - Tachycardie

## Calcémie corrigée

- en mg/l = calcémie mesurée en mg/l + (40-albuminémie g/l) x 0.8.
- en mmol/l = calcémie mesurée en mmol/l + (40-albuminémie g/l) x 0.02.

Ou

- Déterminer le calcium ionisé qui n'est pas influencé par l'albumine et dont les valeurs usuelles sont comprises entre 44 et 54 mg/l ou 1.12 mmol/l et 1.38 mmol/l [2].

L'hypoalbuminémie fréquente chez les personnes âgées a tendance à minorer la calcémie totale plasmatique. Il est de ce fait raisonnable de considérer comme suspecte chez le sujet âgé toute calcémie totale supérieure à 100 mg/l [1].

## Diagnostic étiologique

Une fois confirmée l'hypercalcémie chez un patient âgé, il faut en déterminer l'étiologie et pour cela faire effectuer un bilan complémentaire comportant au minimum un dosage de la phosphorémie, de la parathormone (PTH), une électrophorèse des protides, un dosage des immunoglobulines et la mesure de la calciurie.

**Tableau II : Causes de l'hypercalcémie chez le sujet âgé**

Résorption osseuse augmentée
Hyperparathyroïdie primitive Hyperparathyroïdie secondaire Métastases osseuses Hypercalcémie paranéoplasique Hémopathies malignes Immobilisation Hyperthyroïdie
Absorption intestinale augmentée
Intoxication par la vitamine D Granulomatoses
Divers
Hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne Insuffisance rénale Insuffisance surrénalienne
Fausse hypercalcémies
Hémoconcentration Protéines ou anions liant le calcium augmentés

La cause la plus fréquente est l'hyperparathyroïdie primaire dont la symptomatologie chez le sujet âgé est peu spécifique. Les hypercalcémies néoplasiques ne sont pas rares et le plus souvent liées à des métastases osseuses mais peuvent aussi s'observer dans les localisations osseuses des hémopathies malignes et plus rarement il peut s'agir de véritables hypercalcémies paranéoplasiques. Il existe aussi des formes iatrogènes et d'autres formes plus rares pour ne pas dire exceptionnelles.

### • Hyperparathyroïdie primaire

C'est la cause la plus fréquente chez le sujet âgé dont la prévalence après 75 ans est de 1% chez l'homme et de 3% chez la femme [2]. Elle est due à la production excessive et inappropriée de parathormone soit par un adénome unique mettant au repos les trois autres glandes dans 80 à 90% des cas, soit à une hyperplasie diffuse des 4 parathyroïdes dans 10 à 15% des cas ou à un carcinome dans moins de 1% des cas [3]. Il existe à la fois une augmentation du nombre et de l'activité des cellules parathyroïdiennes et une diminution de la sensibilité à l'action inhibitrice du calcium sur la sécrétion de PTH.

L'excès de sécrétion de PTH conduit à un afflux de calcium à l'os, au rein, au tube digestif avec comme résultat une hypercalcémie, une hypercalciurie et un renouvellement osseux accéléré.

La symptomatologie clinique est peu spécifique, elle est dominée par l'asthénie, la diminution de la force musculaire, les syndromes neuropsychiatriques (confusion, dépression), des signes digestifs (ulcères gastroduodénaux, pancréatites), des troubles affectifs ou cognitifs souvent discrets et des signes cardiovasculaires (hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, coronaropathie). Les lithiases urinaires sont en revanche rares [4].

Il faudra savoir évoquer le diagnostic d'hyperparathyroïdie, chez le sujet âgé, de façon large, vu le manque de spécificité des signes cliniques et le caractère mono ou pauci-symptomatique de l'hyperparathyroïdie du sujet âgé et ne pas hésiter à faire pratiquer, de façon large, un bilan

sanguin phosphocalcique.

Sur le plan biologique, on trouve habituellement une hypercalcémie franche associée à une hypophosphorémie, une hypercalciurie, une hyperphosphaturie et une acidose hyperchlorémique. L'augmentation du taux plasmatique de PTH dosée par radio-immunométrie, en rapport avec la calcémie, confirme en général le diagnostic. Mais il faut noter que l'hypophosphorémie manque dans 50% des cas chez le sujet âgé [5] ; par ailleurs le taux de PTH peut ne pas être augmenté mais se situer dans les limites supérieures de la normale. Cette situation n'est pas rare, environ 7,5 % des sujets ayant une hyperparathyroïdie primaire ont un taux de PTH normal [6]. De ce fait, toute hypercalcémie du sujet âgé avec un taux de PTH inapproprié doit faire évoquer le diagnostic d'hyperparathyroïdie et ne pas hésiter à pratiquer plusieurs dosages de PTH dans les situations douteuses.

A noter que le dosage de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique néphrogénique n'a que peu d'intérêt chez le sujet âgé depuis la mise à disposition des dosages de PTH intacte.

Les examens d'imagerie (échographie, scintigraphie MIBI-technétium) n'ont que peu de place dans le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie, si les signes biologiques sont francs. En revanche, ils peuvent être utiles en cas de diagnostic difficile ou à visée thérapeutique (alcoolisation d'un adénome parathyroïdien, chirurgie sous cervicoscopie) [7].

### • Hyperparathyroïdie secondaire [3]

La cause la plus fréquente est l'insuffisance rénale chronique. L'hyperplasie des glandes parathyroïdes et l'élévation de la PTH plasmatique surviennent précocément au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale. Les facteurs responsables de cette hypersécrétion parathyroïdienne dans l'insuffisance rénale sont la rétention de phosphore, la réduction de production de calcitriol induisant initialement une hypercalcémie ainsi que la résistance de l'os à l'action de la PTH.

Les complications de l'hyperparathyroïdie secondai-

re sont essentiellement osseuses : il existe d'une part une ostéomalacie du fait de la baisse du calcitriol, et d'autre part une ostéopathie dite adynamique par réduction du remodelage osseux.

Les signes biologiques comportent une calcémie rarement très élevée, parfois même normale à un stade avancé de la maladie, une hyperphosphorémie, un taux de calcitriol diminué, une augmentation de la PTH et des phosphatases alcalines.

### • Hypercalcémie néoplasique

#### - L'hypercalcémie par métastases osseuses

Elle pose peu de problèmes de diagnostic car lorsqu'elle survient, le cancer est généralement connu et les métastases ostéolytiques sont le plus souvent bien visibles sur les radiographies ou les scintigraphies.

Elles ont en commun l'hypercalcémie, une tendance à l'hyperphosphorémie, une tendance à l'alcalose métabolique et la normalité ou légère diminution du taux de PTH.

Les cancers le plus souvent en cause sont les cancers du sein, les cancers bronchopulmonaires, moins souvent les cancers du rein, de la prostate, de l'utérus ou de l'ovaire.

#### - Localisation osseuse des hémopathies

Les cellules malignes sécrèteraient des facteurs d'activation des ostéoclastes locaux tels que des cytokines, des prostaglandines de la série E, du Tumor Necrosis Factor (TNF) ou des interleukines 1 ou 6. Cette situation est rencontrée dans les myélomes, les lymphomes et plus rarement dans les leucémies.

#### - Hypercalcémie paranéoplasique

Il est plus difficile de reconnaître les hypercalcémies paranéoplasiques où la tumeur sécrète des substances ostéolytiques reproduisant l'effet de l'hormone parathyroïdienne. Ces substances correspondent à des facteurs humo-

raux et en particulier de PTH related peptide (PTHrp) qui vont agir par voie générale [8]. Le PTHrp est un peptide de 141 acides aminés, qui présente une analogie structurale avec la PTH, ce que lui permet d'en fixer les récepteurs et d'en mimer les effets: activation de la résorption osseuse, hypercalcémie, hypercalciurie, hypophosphorémie et augmentation de l'AMPc néphrogénique ; mais signe fondamental, la PTH est basse alors qu'il existe une augmentation de la PTHrp plasmatique.

Les cancers en cause sont des cancers épidermoïdes : tumeurs bronchiques, ORL, du col utérin, mammaires, rénales ou ovariennes, plus rarement des carcinomes (ovaires, rein, vessie) et certaines hémopathies.

### • Les hypercalcémies iatrogènes

L'origine iatrogène d'une hypercalcémie est rare mais doit être évoquée systématiquement surtout chez les sujets âgés auto et polymédiqués. La variété la plus fréquente est l'intoxication par la vitamine D administrée per os ou en collyres. Dans cette situation, la parathormone et l'AMPc sont abaissées. Le risque est constitué par une hypercalcémie aiguë et une insuffisance rénale. Les diurétiques thiazidiques, le lithium et la vitamine A, peuvent être également en cause.

### • Causes plus rares d'hypercalcémie

#### - Endocrinopathies

Certaines endocrinopathies comme l'insuffisance surrénale, l'hyperthyroïdie ou le phéochromocytome peuvent être à l'origine d'hypercalcémies souvent modérées. Elles sont en général la conséquence d'une augmentation de la résorption osseuse avec impossibilité pour le rein d'excréter la surcharge calcique produite [9].

#### - Hypercalcémie hypocalciurie familiale bénigne

Il s'agit d'une maladie héréditaire rare à transmission

autosomique dominante, due à une mutation du gène situé sur le chromosome 3, codant pour le récepteur sensible au calcium.

Il n'y a pas de signes cliniques et le tableau est purement biologique : hypercalcémie modérée, calciurie basse. Le taux de PTH est normal mais peut être légèrement élevé. Le rapport clairance du calcium/clairance de la créatinine est inférieur à 0.01.

Elle est rare chez le sujet âgé, le diagnostic est généralement fait à un âge plus jeune et l'hypercalcémie avec hypocalciurie est trouvée chez les apparentés.

#### - Maladies granulomateuses

Il existe une production endogène de vitamine D par les macrophages des tissus granulomateux et ce d'autant plus que les apports exogènes en vitamine D ou l'exposition au soleil sont grands. C'est le cas de sarcoïdose, tuberculose, l'histoplasmose, la béryllose, la coccidioïdomycose et la réaction inflammatoire à corps étranger. Mais cette situation est rare chez le sujet âgé.

#### - L'hypercalcémie d'immobilisation

Elle est plus fréquente chez le sujet jeune et se caractérise par une hypercalciurie et une augmentation de l'hydroxyprolinurie.

**Tableau III : Diagnostic différentiel de l'hypercalcémie**

	Hyperparathyroïdie	Métastases osseuses	Hypercalcémie paranéoplasique
Calcémie	↗	↗	↗
Phosphorémie	↘	↗ ou N	↘
PTH	↗	N ou ↘	↘
PTHrp	N	N	↗
Bicarbonates	↘	↗	↗

N : normal ; ↗ : élevé ; ↘ : bas.

## Traitement

La prise en charge thérapeutique dépend de plusieurs facteurs : le niveau de l'hypercalcémie, la rapidité de début de l'hypercalcémie, la gravité des symptômes, la cause sous-jacente, l'âge physiologique du patient et l'espérance de vie.

### Traitement symptomatique

Il est systématique pour des calcémies supérieures à 120 mg/l ou 3 mmol/l, c'est une véritable urgence qui peut mettre en jeu le pronostic vital, neurologique et / ou cardiaque. Le traitement est basé essentiellement sur la réhydratation et l'utilisation de bisphosphonates.

#### - La réhydratation

La réhydratation sera réalisée au moyen de sérum salé isotonique. La baisse de la calcémie lors de la réhydratation ou des apports sodés est due à la dilution, mais aussi à l'augmentation de l'excrétion de calcium, dont d'une part la quantité filtrée est augmentée au niveau du glomérule et d'autre part l'absorption est inhibée au niveau du tube contourné proximal.

Les volumes administrés seront fonction du niveau de la calcémie, de l'importance de la déshydratation mais aussi de l'âge et de la tolérance cardiaque. La réhydratation doit être prudente chez les sujets âgés en raison du risque de décompensation cardiaque et d'excursion des chiffres tensionnels. Une surveillance hémodynamique et de la diurèse est nécessaire afin d'éviter une surcharge volémique. Le furosémide peut parfois être nécessaire, utilisé après avoir commencé le traitement de la déshydratation, il facilite l'excrétion urinaire du calcium en inhibant sa réabsorption au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Il présente, de plus, l'avantage d'éviter une surcharge hydrosodée chez le sujet âgé ou lorsqu'il existe une insuffisance cardiaque.

### - Les bisphosphonates [10]

Les bisphosphonates, puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, ont révolutionné le traitement des hypercalcémies et sont devenus la thérapeutique hypocalcémiante de choix.

Ce sont des analogues des pyrophosphates, inhibiteurs naturels de la calcification que l'on retrouve dans le plasma et dans les urines et qui sont hydrolysés par les phosphatases.

Leur mode d'action concerne l'inhibition de la phénylation protéique, la transformation de protéines régulatrices et l'apoptose. Chaque bisphosphonate semble posséder son propre mécanisme d'inhibition des ostéoclastes. L'absorption digestive de ces molécules est en général très faible avec moins de 1 % de biodisponibilité per os, ce qui conduit à les utiliser par voie intraveineuse. L'action n'est pas immédiate et demande, dans les hypercalcémies très sévères, l'association initialement à un agent plus rapide comme la calcitonine. Leur durée d'action est variable d'un agent à l'autre et d'un malade à l'autre, ce qui conduit à injecter dans certains cas une dose unique, et ailleurs à répéter les injections afin de stabiliser la calcémie.

Pendant des années, le pamidronate (Arédia®) représentait le produit de référence, son efficacité est remarquable et entraîne une normocalcémie dans 90 % des cas, en trois à quatre jours en moyenne, avec un effet rémanent d'environ trois semaines [11]. Le schéma d'administration le plus courant est une perfusion unique sur deux à quatre heures. La dose du pamidronate est fonction de l'importance de l'hypercalcémie [12]: 30 mg pour une calcémie inférieure à 120mg/l ou 3 mmol/l, 60 mg entre 120 à 140 mg/l ou 3 et 3,9 mmol/l et 90 mg au-delà. Chez le sujet âgé, il est conseillé de répartir la dose totale sur trois jours consécutifs, administrée en perfusion intraveineuse lente sur 6 heures, diluée dans le sérum glucosé à 5%, plutôt que dans le sérum salé isotonique.

Le pamidronate est bien toléré en cas de traitement à long terme [13] et l'adaptation des doses n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-90ml/min). Il est contre indiqué en cas

d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 < ml/min). [14,15]

Les effets secondaires sont mineurs, dans 20 % des cas: fièvre modérée dans les 48 premières heures, lymphopénie transitoire, hypocalcémie en général asymptomatique. Dans les hypercalcémies sévères et d'origine humorale, il est souhaitable d'ajouter au pamidronate, au moins au cours des premiers jours, un traitement par la calcitonine pour induire une action plus rapide et agir sur la composante rénale en inhibant la réabsorption tubulaire du calcium.

Le clodronate (Clastoban®) a une puissance intermédiaire ; il a été utilisé en Europe et non aux Etats-Unis, dans l'hypercalcémie néoplasique. Le schéma d'administration le plus fréquent est une perfusion en 3 à 5 heures de 4 à 6 mg/kg pendant 3 à 5 jours ou encore une dose totale unique de 1 500 mg perfusée en 2 à 9 heures. Ceci permet la normalisation de la calcémie chez 80 à 90 % des malades, en 7 jours en moyenne.

Le clodronate comme le pamidronate semblent réduire la progression des métastases et prévenir l'hypercalcémie néoplasique [3].

Le plus puissant inhibiteur de la résorption osseuse actuellement connu est le zolédronate (zometa®) 100 à 1 000 fois plus que le pamidronate [16]. Une étude randomisée chez 287 malades traités avec 4 à 8 mg de zolédronate en injection intraveineuse unique sur cinq minutes versus 90 mg de pamidronate a montré l'efficacité supérieure du zolédronate en ce qui concerne le taux de réponse complète, l'intensité de la réponse et le délai de rechute sur des hypercalcémies néoplasiques modérées à sévères [17]. Le délai d'action est ici encore de 4 jours et environ 90 % des malades ont une calcémie normalisée au 10<sup>e</sup> jour (88 % des cas avec le zolédronate versus 70 % avec le pamidronate (p <0,015)). De plus, ce nouveau bisphosphonate a l'avantage d'être administré sur une très courte période.

En cas d'insuffisance rénale, les doses de l'acide Zolédronic doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine (clairance de la créatinine >60ml/min = 4 mg; 50-60 ml/min = 3.5 mg; 40-49 ml/min = 3.3 mg; 30-39 ml/min = 3.0 mg). Il est contre indiqué en cas d'insuffisance



rénales sévères (clairance de la créatinine  $<30\text{ml/min}$ ) [18].

Les effets secondaires de ce produit sont comparables à ceux des produits précédents, la fièvre étant le plus fréquent d'entre eux.

L'ibandronate (bondronat®) est un amino-bisphosphonate de troisième génération, 50 fois plus efficace que le pamidronate *in vitro* et *in vivo*. Une étude randomisée chez 72 patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie  $\geq 3.5\text{ mmol/l}$ ) traités avec 2 à 4 mg d'ibandronate en perfusion intraveineuse d'une heure versus 90 mg en perfusion intraveineuse d'une heure à une heure et demi avait montré que le taux de réponse, l'intensité de la réponse et le délai de la normalisation de la calcémie étaient semblables dans les deux groupes. Par ailleurs, chez les patients ayant une calcémie corrigée élevée ( $3.5\text{--}4.0\text{ mmol/l}$  et  $\geq 4.0\text{ mmol/l}$ ), la réduction de la calcémie était significativement supérieure dans le groupe ibandronate (-1.31 et -1.56) que dans le groupe pamidronate (-0.46 et -0.77) ( $p=0.046$ ). [19]. De plus, l'ibandronate permet une amélioration significative des douleurs osseuses (douleurs osseuses d'origine métastatique ou en cas de myélome), avec une excellente tolérance rénale [20].

D'autres bisphosphonates ont été commercialisés ces dernières années, comme le tiludronate, l'alendronate ou le risedronate.

### - La calcitonine

Il s'agit d'une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde, qui inhibe la résorption osseuse et augmente l'excrétion urinaire du calcium. De toutes les substances utilisables dans l'hypercalcémie, la calcitonine est celle dont l'action est la plus rapide puisqu'une dose de 4 à 8  $\mu\text{g/kg}$  de calcitonine de saumon entraîne une diminution de la calcémie en 2 à 6 heures grâce à l'augmentation de l'excrétion urinaire. Elle doit être réadministrée toutes les 6 à 8 heures et présente l'inconvénient d'entraîner une tachyphylaxie en 24 à 48 heures, tout en étant peu efficace puisqu'elle n'abaisse la calcémie que de 0,5 mmol/l en moyenne. L'intérêt de cette substance est

son association possible à d'autres substances, plicamycine, bisphosphonates, dont l'action plus puissante et persistante est cependant plus lente. Elle doit être réservée aux hypercalcémies sévères [21].

### - Les corticoïdes

Sont indiqués dans les hypercalcémies par hyperabsorption digestive (sarcoïdose et hypervitaminose D) et les hypercalcémies des maladies hématologiques (myélomes et lymphomes). De plus, ils potentialisent l'action des autres traitements hypocalcémisants et réduisent les phénomènes d'échappement de la calcitonine.

### Traitement étiologique

Il s'agit du temps le plus important du traitement, les autres mesures n'étant que palliatives dans l'attente de l'éradication de la cause de l'hypercalcémie.

### - Hyperparathyroïdie

Le traitement de l'hyperparathyroïdie primitive est chirurgical. L'âge seul ne constitue pas une contre-indication à une intervention chirurgicale. Lorsque l'acte opératoire est réalisé par des chirurgiens entraînés la morbidité est réduite et la mortalité est très faible [22]. La surveillance du calcium ionisé plasmatique en postopératoire est nécessaire, elle permet de dépister soit un échec de la chirurgie si l'hypercalcémie persiste soit la survenue d'un « hungry bone syndrome » lorsque survient une hypocalcémie importante. Ce syndrome, résultant d'un retour du calcium dans l'os après l'ablation du stimulus de la PTH, est souvent symptomatique (paresthésies, crampes) et s'accompagne d'une hypophosphorémie. Son traitement repose sur l'administration temporaire de calcium et de vitamine D [5,6].

Par ailleurs, une hypocalcémie discrète sans hypophosphorémie peut s'observer au décours du traitement chirurgical des hyperparathyroïdies, elle se normalise en général

rapidement et ne nécessite le plus souvent aucun traitement. En pratique, il est conseillé chez le sujet âgé de surveiller la calcémie et la phosphorémie durant les 6 semaines suivant la chirurgie parathyroïdienne.

D'autres alternatives peuvent être proposées en cas de contre-indication à la chirurgie sous anesthésie générale ou chez certains patients âgés avec un état général dégradé : exérèse de l'adénome parathyroïdien par chirurgie locale, alcoolisation de l'adénome parathyroïdien sous contrôle échographique, traitement par œstrogènes chez la femme ou les bisphosphonates qui sont efficaces dans le traitement aigu de l'hypercalcémie mais qui n'ont pas d'efficacité en traitement prolongé. Certains préconisent, dans l'hyperparathyroïdie dite « asymptomatique » du sujet âgé, l'abstention thérapeutique [23,24], mais à condition que l'hypercalcémie soit modérée, la fonction rénale soit correcte, la calciurie soit inférieure à 400 mg/l, la densité osseuse soit diminuée au moins de 2 déviations standards par rapport aux normes ainsi que l'absence de calcifications sur la radiographie de l'abdomen sans préparation et de tout signe clinique rapporté à l'hypercalcémie. Ces patients doivent être surveillés régulièrement tous les 6 mois avec le maintien d'une hydratation correcte ainsi que l'interdiction des diurétiques (surtout les thiazidiques) et toute immobilisation prolongée.

#### *- Hypercalcémie paranéoplasique*

Dans le cadre des néoplasies, l'hypercalcémie signe

souvent l'état avancé du cancer [25] et le traitement de la pathologie sous-jacente est la plupart du temps difficile, reposant sur la radiothérapie, la chimiothérapie, rarement la chirurgie à ce stade. Le traitement symptomatique de l'hypercalcémie permet alors de prendre le temps d'élaborer la stratégie thérapeutique.

#### *- Hypercalcémie iatrogène*

La guérison survient spontanément à l'arrêt du médicament responsable, mais peut demander un long délai du fait du stockage tissulaire des médicaments hypercalcémians.

## Conclusion

L'hypercalcémie n'est pas rare chez le sujet âgé. Les causes les plus fréquentes dans la population gériatrique, sont l'hyperparathyroïdie puis les origines néoplasiques.

Le diagnostic biologique de l'hypercalcémie n'est pas toujours évident, en raison de la fréquente hypoalbuminémie associée, nécessitant ainsi de tenir compte de l'albuminémie et de calculer la calcémie corrigée.

Le traitement repose essentiellement sur les bisphosphonates et la chirurgie en cas d'hyperparathyroïdie. Le risque majeur à court terme de l'hypercalcémie est représenté par l'hypercalcémie aiguë pouvant mettre en jeu le pronostic vital et à long terme par l'altération progressive de l'état général et l'insuffisance rénale chronique.



## Références

1. Vergès B. Hypercalcémie du sujet âgé. *Presse Med* 2001; 30: 313-616
2. Sorva A, Valvanne J, Rilvis RS. Serum ionized calcium and the prevalence of primary hyperparathyroidism in age cohort of 75, 80 and 85 years. *J Int Med* 1992; 231:309-12.
3. Guidon C. Hypercalcémies sévères. *EMC-Anesthésie Réanimation* 2 (2005) 114-131.
4. Pfitzenmeyer P, Besancenot JF, Vergès B et al. Primary hyperparathyroidism in very old patients. *Eur J Med* 1993; 2:453-6
5. Vergès B. prise en charge de l'hyperparathyroïdie chez le sujet âgé. *Thérapeutiques* 1995 ; 9 :26-9.
6. Mischis-Troussard C, Goudet P, Vergès B, Cougard P, Tavernier C, Maillefert JF. Primary hyperparathyroidism with normal serum intact parathyroid hormone levels. *Q J Med* 2000; 93:365-7.
7. Bergson EJ. *Arch Otolaryngol Head Neck*. 2004; 130(1):87-91.
8. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrel RP, Olson BR. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1106-12.
9. Stewart AF. Endocrine causes of hypercalcemia other than primary hyperparathyroidism. In: Favus MJ, editor. *Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Raven Press; 1993. p. 184-5.
10. Body JJ, Coleman R, Clezardin P, Ripamonti C, Rizzoli R, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *European Journal of Cancer* 43 (2007) 852-858.
11. Body JJ. Medical treatment of tumor-induced hypercalcemia and tumor-induced osteolysis: challenges for future research. *Support Care Cancer*. 1993; 1: 26-33.
12. Thiebaud D, Jaegger PH, Jacquet AF, Burckhardt P. Doserresponse in the treatment of hypercalcemia of malignancy by a single infusion of the bisphosphonate AH-TrBP. *J Clin Oncol* 1988; 6: 762-8.
13. Tralongo P, Repetto L, Di Mari A, et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. *Oncology* 2004;67:112-6.
14. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 2004;24:48-54.
15. Aredia\_ (pamidronate). SmPC. Novartis Pharmaceuticals UK. 4 January 2005.
16. Green J, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 745-51.
17. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.
18. Zometa® (zoledronic acid). Summary of product characteristics. Novartis Pharma. April 2005.
19. Pecherstorfer M, Steinhauer E, Rizzoli R and Pawsey S. A randomized study of ibandronate and pamidronate in hypercalcemia of malignancy (HCM). Ibandronate is more effective in the subset of patients with severe HCM and has at least equal efficacy to pamidronate in HCM patients with less elevated baseline calcium levels. *European Journal of Cancer*, Volume 37, Supplement 6, April 2001, Page S171.
20. Body JJ. Safety and tolerability of bisphosphonates in the elderly: objective data. Presented at the 6th Meeting of ISGO/ SIOG, Geneva; 2005.
21. Sexton PM, Findlay DM, Martin TJ. Calcitonin. *Curr Med Chem* 1999;6:1067-93.
22. Dubost C, CharbonnierJY, Assens A. Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire après 70 ans. *Presse Med* 1984 ; 13 :1773-5.
23. Potts JT. Management of asymptomatic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1489-93.
24. NIH Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Consensus Development Conference Statement. *Ann Int Med* 1991; 114:593-7.
25. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112:499-504.