

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO
FACULTE DE MEDECINE, ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013 – 2014 N°/.....

THESE

Aspects épidémiologique, clinique et étiologique de l'hypercalcémie des patients hospitalisés dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G de 2006 à 2013.

Présentée et soutenue publiquement le/...../2014
Devant la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par

Monsieur Lassina KONE

Pour obtenir le grade de **Docteur en Médecine**
(DIPLÔME D'ETAT)

JURY

Président du jury: Professeur Saharé FONGORO

Membres du jury: Professeur Souleymane DIALLO

Docteur Boubacari Ali TOURE

Directeur de Thèse : Professeur Idrissa Ahmadou CISSE

DEDICACES

A Allah, nulle divinité autre que lui, le Souverain, le Pur, l'Apaisant, le Rassurant, le Prédominant, le Tout Puisant, le Contraignant, l'Orgueilleux, Gloire à Allah. Merci de m'avoir assisté jusqu'aujourd'hui. Nous implorons toujours ton secours et demandons de nous guider dans le droit chemin.

A son Prophète Mohammed (Paix et Bénédiction sur lui), le plus sage des êtres.

A mon père, Gaoussou Koné à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Tout en espérant que tu seras un jour aussi fier de moi que je le suis de toi ; j'espère que ce modeste travail te procurera joie et satisfaction. Meilleure santé Papa !

A ma mère biologique, Rokia Dembélé, femme Noire, femme Africaine, aucun mot voire qualificatif pourra exprimer mes sentiments envers toi. Qu'Allah t'accorde une longue vie et une bonne santé.

A mes mamans : Madoussou DIARRA, Awa KEITA, NahKOITA et AssanDOUCOURE merci pour vos soutiens. Qu'Allah vous accorde une longue vie et une santé de fer.

A mes frères et

sœurs, ②⑥①⑩ ④⑤①①②⑩ ⑦⑤⑨①①② ③③ ②③①④ ⑧①②
①①⑤①④② ③② ⑦③①⑩ ⑤① ④⑥⑤③③. Merci pour votre amour et vos prières ; la fraternité est une volonté d'Allah et il est de notre devoir de la consolider. Soyons unis pour porter haut le nom de la famille. Ce travail est le vôtre.

Remerciements

A mes maîtres de stage : Pr Idrissa Ah.CISSE, Dr TOLOBAYacouba,
Pr SaharéFONGORO, Pr Tiéman COULIBALY, Pr Mamadou DEMBELE,
Dr TOURE A. Boubacari.

A mes aînés : Dr BouréïmaKODIO, Dr SoryI. PAMANTA, Dr Sidi TOURE, Dr
Guinda LANDOURE, Dr Drissa BERTHE, Dr Cheickna SYLLA, Dr Paul
KONE, Dr Abdoulaye KAREMBE, Dr AboubacrineWANGARA,
Dr Mohamed TRAORE, Dr Eric ZOUNA, DrMohomodine TOURE,
Dr Eliane D.FOPOSSI, Dr LamissaCISSE, Dr Souleymane DIAWARA,
Dr Seydou M. DIARRA, Dr Abdoulaye TRAORE, Dr Makan DIALLO,
Dr Adama TRAORE, Dr Lamine DIAKITE, Dr Awa TRAORE, Dr Tidiane
TRAORE, Dr Djala MACALOU, Dr Modibo DIAKITE, Abdoulaye KONE dit
nèguè ,Sadio COULIBALY, Dr Awa TRAORE, Dr Tidiane FOFANA.

A mes collègues du Service de Rhumatologie : Manian Diawara dite
CONSTANCE, MBASSI J. Cyrille, Abdoul K.D.TRAORE, Angèle
MANIEYanne, ASSOMO M. Nana ; l'esprit fraternel au sein du groupeme
faisait surpasser les moments difficiles. Merci pour tout.

A mon cher frère Alassane BANGOURA, notre amitié a surpassé toutes les
attentes au point que les gens nous ont toujours pris pour des jumeaux. Merci
pour tout et que notre amitié soit éternelle.

A mon frangin Dr FousseyniDOUGNON, je n'ai pas de mot pour toi.
Merci du fond du cœur pour ton soutien inconditionnel . Qu'Allah nous donne
une longue vie et une bonne santé.

A mes cadets : Souleymane BOLY, Amara DIOMBANA, Guillaume, D.K,
Djénéba TRAORE « Madjaba », Maty DIOMANDE, Kady TANAPO, Idriss
COULIBALY, Séguenan KONE, POUDIOUGOU Jacob, Marie THERA,
Moctar NAPO, Bakary SIMPARA, Boubacar LAH, Ahmidou DIAKITE,
Mamoutou DIAKITE, SAMASSI Kassim, Drissa KONE « drijohn »,

KANSAYE Youssouf, Justine, Samson DJAWOUE, Dalla COULIBALY, Romuald, Madina COULIBALY, « Zady KESSI », Roger FAGBEMI, Baba GUINDO, Hermann.

A ma cité :mon « bailleur » (Dougoutigui DIARRA) et son épouse (Assan DIARRA), Abdramane DIARRA, Karamogo DIARRA, ZIBI Franck, César ESSOH.

A la population du village du Point G pour votre hospitalité.

A MayiDembélé ; merci de m'avoir aimé, soutenu et supporté tout au long de ces années . La force de ton amour et ta patience inébranlable ont su triompher de l'usure du temps, puisses-tu persévérer dans cette voie jusqu'au couronnement complet de tes efforts.

A mes oncles et tantes

A la famille DEMBELE à Banconi-Plateau

A la famille COULIBALY à Médina-coura

A la famille DIARRA à Garantiguibougou

A l'Ambassade de la Côte d'Ivoire au MALI

A mes camarades de formation et ami(e)s: Lacina TRAORE et épouse, Dr Nina SOUMAORO, Dr Coulibaly Kady DIALLO, Dr OUATTARA Oumou DIALLO, Dr Aboubacar BAKAYOKO, Dr TRAORE A.Sékou, Dr Ibrahim KONE, Dr Baky KANE, Kaba DIARRA, Dr ZOKRO S. Oumar, Jules SANGALA, Dr Sidi N. BATHILY, Dr Mariam SIDIBE, Dr Rokia BERTHE.

A la communauté Ivoirienne à la FMOS(AEI), merci pour ces moments passés ensemble.

Aux communautés sœurs pour la grande leçon de panafricanisme.

Au personnel infirmier du service : Le Major Boubacar DIAWARA, Mme SIDIBE Fatoumata KEITA, Mme KEITA Oumou DIAKITE, Ousmane TRAORE, Malado CAMARA, SINAYOGOMadié ; merci pour l'esprit d'équipe.

Aux techniciens de surface : GaoussouTRAORE, BabaDIARRA,
SoumailaKONE, AmadouKEITA.

Au personnel de l'ASACOH1 et 2, merci à tous. Un clin d'œil particulier à Dr
KANE F. DIAKITE, Dr DIAWARA Souleymane, Dr DIARRA M. Seydou,
Mr Moulaye TRAORE, Mr Seydou THERA et mon complice Dr Lamissa
CISSE.

Au personnel de la clinique EFFICA SANTE

A TOUS MES ENSEIGNANTS, de l'école primaire publique Gbadji à la
FMOS en passant par le Lycée Municipal d'Attécoubé et le Lycée Technique de
Yopougon. Merci pour vos contributions à ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Saharé FONGORO

- ❖ Maître de Conférences en Néphrologie à la FMOS,
- ❖ Chevalier de l'ordre du mérite de la santé,
- ❖ Chef du Service de Néphrologie au CHU du Point G,
- ❖ Détenteur du diplôme d'honneur de l'ordre des médecins.

Cher Maître, nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider à ce jury de thèse.

Nous avons été marqués par votre simplicité et votre sens du dévouement.

Cependant vous n'hésitez pas à imposer quand il le faut votre rigueur et surtout votre amour du travail bien fait.

Veillez trouver ici, cher Maître toute notre reconnaissance et notre profonde admiration.

A notre Maître et juge

Docteur Boubacar Ali TOURE

- ❖ **Assistant en hématologie à la FMOS,**
- ❖ **Praticien hospitalier au CRLD et au CHU du Point G.**

Cher Maître,

Votre simplicité, votre disponibilité constante et votre dynamisme font de vous un maître admiré de tous. Merci pour l'intérêt porté à ce travail.

Veillez recevoir cher Maître l'expression de ma profonde gratitude.

A notre Maître et juge

Professeur Souleymane DIALLO

- ❖ Professeur de Bactériologie à la Faculté de Pharmacie,
- ❖ Colonel Major des Services de Santé des Armées,
- ❖ Coordinateur du projet hygiène des mains et sécurité des patients au
CHU Gabriel TOURE,
- ❖ Directeur Général du Centre d'infectiologie Charles Mérieux.

Votre contribution à l'élaboration de ce travail nous a été d'un apport
appréciable. Vous nous avez ouvert vos portes et nous avez prodigué des conseils
très précieux. Recevez ici toute notre gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Idrissa Ahmadou CISSE

- ❖ Maître de Conférences en Rhumatologie à la FMOS,
- ❖ Ancien Maître Assistant en Dermatologie,
- ❖ Diplômé en Médecine Tropicale et Parasitaire,
- ❖ Diplômé en Endoscopie Digestive et en Maladies Systémiques,
- ❖ Chef du Service de Rhumatologie au CHU du Point G,
- ❖ Membre International de la Société Française de Rhumatologie,
- ❖ Membre de l'African League of Associations for Rheumatology
- ❖ Ancien Secrétaire Principal à la FMPOS, FMOS
- ❖ Vice-Président de la SOAGG,
- ❖ Secrétaire général du ROAMY.

Cher Maître,

Avec détermination et patience vous nous avez appris la rigueur, la persévérance et la réflexion. Permettez-nous de vous remercier pour tous vos encouragements, vos critiques, votre disponibilité au quotidien. Votre grande culture scientifique, votre honnêteté et votre modestie imposent respect et admiration. Merci d'avoir guidé nos pas dans cette profession. Plus qu'un honneur, ça a été un plaisir pour nous de vous côtoyer. Votre souvenir restera à jamais inoubliable.

Introduction

Le calcium ionisé est un élément essentiel à de nombreux processus biologiques. Les découvertes de ces dix dernières années ont permis de préciser les rôles de cet ion également structurel. Il intervient dans la genèse du signal électrique des cellules excitables ou dans la contraction des cellules musculaires cardiaques ou squelettiques. Il est aussi un messager à l'intérieur de la cellule ou en extracellulaire, nécessaire à diverses fonctions cellulaires ou enzymatiques. On conçoit dès lors les conséquences des troubles de sa répartition ou de l'équilibre des entrées et des sorties. [1]

L'hypercalcémie est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital en quelques heures voire quelques minutes vu son issue fatale qui est l'arrêt cardiaque.

Le diagnostic de l'hypercalcémie est un diagnostic biologique qui repose sur le dosage de la calcémie totale dont la moyenne dans la population générale est de 2,38 mmol/L +/- 0,08 (95,5 mg/L +/- 3,5), quelque soit le mode de dosage utilisé.

La limite supérieure de la calcémie au-delà de laquelle on définit l'hypercalcémie doit se référer aux normes de chaque laboratoire (habituellement : 2,63 mmol/L soit 105 mg/L).

L'incidence annuelle des hypercalcémies est d'environ 500 nouveaux cas par million d'individus. [2]

Les deux causes dominantes sont l'hyperparathyroïdie primaire (55%), les affections néoplasiques (30%), les autres ne représentant que 15%.

La confirmation du diagnostic est simple, puisqu'elle ne fait appel qu'à la simple répétition du dosage de la calcémie.

L'orientation du diagnostic étiologique repose d'abord sur le dosage de la parathormone (PTH).

Dans notre contexte, la découverte de l'hypercalcémie est le plus souvent fortuite en consultation rhumatologique, le patient se plaignant généralement de douleurs articulaires et/ou dorsolombaires. La faiblesse du plateau technique, les difficultés financières des patients rendent la recherche

étiologique incertaine, vu la diversité des affections qu'une hypercalcémie peut révéler.

Le but de notre travail était de déterminer les caractères cliniques et paracliniques et de recenser les affections incriminées dans ces cas d'hypercalcémie recensés dans le service.

OBJECTIFS

❖ Objectif général :

-Rapporter les particularités cliniques et les principales affections de l'hypercalcémie dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G.

❖ Objectifs spécifiques :

-Déterminer la fréquence de l'hypercalcémie.

-Recenser les circonstances de découverte de l'hypercalcémie.

-Déterminer les causes de l'hypercalcémie.

I. GENERALITES

1. Définition biologique

a. Calcémie :

Le taux de calcium sérique est régulé de manière étroite, sa valeur est très stable et est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/L (pour la calcémie totale, selon les normes de chaque laboratoire). [1]

A propos de la calcémie, il convient de distinguer le calcium total et le calcium ionisé.

b. Calcium total :

Fortement complexé aux protéines pour 40 %, son taux est influencé par :

- le taux d'albumine ;
- l'hémoconcentration.

Le taux du calcium sérique dépend donc du taux de l'albumine.

Une formule permet de corriger le calcium total :

Calcium total corrigé = calcium total mesuré (mmol/l) + (40 – albumine)/40.

c. Calcium ionisé :

De 1,15 à 1,3 mmol/l, son taux est influencé par :

- le pH (l'acidose augmente le calcium ionisé) ;
- la phosphatémie (l'hypophosphatémie diminue le calcium ionisé).

Le dosage du calcium ionisé est utile en cas de perturbations importantes de l'équilibre acido-basique ou du taux d'albumine

d. Hypercalcémie :

L'hypercalcémie est définie par un taux de calcium total supérieur à 2,6 mmol/l. Lorsqu'elle est symptomatique, l'hypercalcémie est une urgence médicale dont le degré est fonction de la gravité du retentissement clinique. La découverte d'une hypercalcémie impose la réalisation d'un second dosage de confirmation, sans retarder le traitement s'il existe des signes menaçants (éliminer les erreurs de dosage, de prélèvement).

2.Intérêt

L'intérêt du sujet réside dans le dosage systématique de la calcémie des patients hospitalisés dans le service de Rhumatologie. L'hypercalcémie méconnue engage le pronostic vital du patient.

3.Classification

L'hypercalcémie comporte trois classes selon le taux et les signes cliniques accompagnateurs :

- Hypercalcémie légère : < 3 mmol/L, soit < 120 mg/L.
- Hypercalcémie modérée : $3 - 3,5$ mmol /L, entre 120 et 140mg/L.
- Hypercalcémie sévère : $+ de 3,5$ mmol /L, soit >140 mg/L.

4. Physiopathologie [2]

4.1. Métabolisme phosphocalcique

Calcium :

Il constitue 99% des dents et du squelette et 1% dans le reste de l'organisme.

Le métabolisme du calcium et celui du phosphore sont étroitement liés et le métabolisme phosphocalcique est régulé par la PTH, la calcitonine(TCT) et le calcitriol.

Le calcium plasmatique existe sous deux formes :

- ◆ lecalcium non ultrafiltrable (lié aux protéines) et
- ◆ lecalcium ultrafiltrable (non ionisé et ionisé).

Apporter par les laitages et éliminer par les matières fécales et les urines,il a plusieurs rôles :

- plastique ;
- métabolique : régulation de la perméabilité membranaire, régulation de nombreuses enzymes, coagulation du sang, transmission synaptique, contraction musculaire, rythmicité cardiaque.

▪ **Le calcium plasmatique :**

La calcémie varie avec la protéinémie.

Calcémie totale : 2,20 – 2,70 mmol/L

Calcémie ionisée : 1,06 – 1,30 mmol/L

▪ **Le calcium urinaire :**

Calciurie: 3,75 – 6,35 mmol/24h

▪ **Les méthodes de dosage :**

Le prélèvement de sang ne doit pas se faire sur anticoagulant complexant le calcium.

✓ Méthodes chimiques :

- volumétrie : utilisation de l'EDTA dissodique.

- colorimétrique.

✓ Méthodes physiques :

- électrodes spécifiques.

- spectrophotométrie d'absorption atomique.

✚ **Le phosphore et le phosphate :**

Trois hormones régulent le métabolisme phosphocalcique : PTH, TCT et le calcitriol.

▪ **Répartition :**

- dans l'os : phosphate tricalcique $(\text{PO}_4)_2^{3-}(\text{Ca}^{2+})_3$

- principaux anions des liquides intracellulaires (LIC).

- retrouver dans les liquides extracellulaires (LEC).

- **Apport et élimination :**

Apporter par les aliments et éliminer par les urines.

- **Rôles :**

- plastique et structural.
- équilibre acido-basique.
- énergétique et métabolique.

- **Les phosphates plasmatiques :**

Ils sont sous deux formes : phosphates organiques et phosphates inorganiques. Le dosage se fait sur plasma hépariné ou sur un sérum non hémolysés. Il est à faire le plus rapidement pour éviter l'hydrolyse des esters phosphoriques.

Phosphatémie : 1 mmol/L.

- **Les phosphates urinaires :**

Phosphaturie : 22-42 mmol/24h

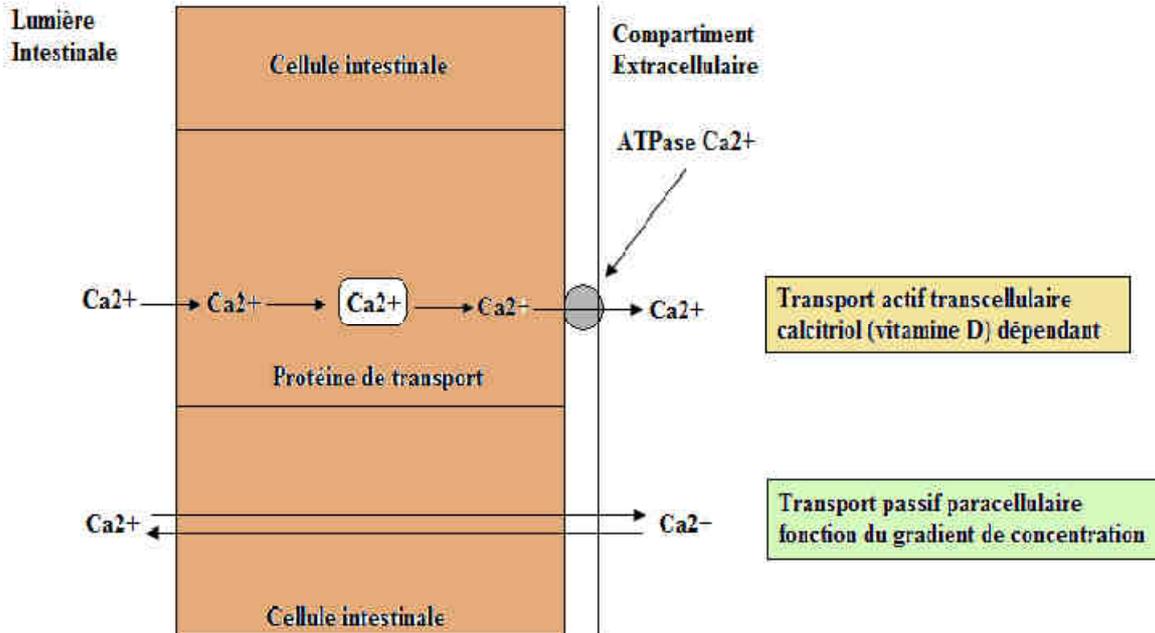
- **Les méthodes de dosage :**

. Méthodes de MISSON au réactif vanado-molybdique.

. Méthodes utilisant un réactif molybdique.

4.2. La régulation du métabolisme phosphocalcique

4.2.1. Les sites de régulation :



Seul le calcium est régulé. La variation du calcium n'a aucune relation étroite avec les ions Phosphates.

a. Le tube digestif :

- l'absorption du calcium se fait au niveau du duodénum.

Le calcitriol va favoriser :

- ✓ l'entrée du calcium dans la cellule.
- ✓ la synthèse de la protéine de transport.
- ✓ la synthèse d'ATP.
- l'absorption du phosphate se fait au niveau du jéjunum et de l'iléon.

Les phosphates sont absorbés par deux mécanismes :

- ✓ actif transcellulaire.
- ✓ paracellulaire.

L'absorption des phosphates varie beaucoup en fonction de l'apport alimentaire.

b. Les os :

Le tissu osseux est en perpétuel remaniement.

L'os compact est composé d'une matrice disposée en lamelle qui renferme des constituants organiques (fibre de collagènes, proline, hydroxyproline, lipides, macro-polysaccharides) et minéral (cristaux de phosphate tricalcique).

A l'intérieur, il y a présence de trois sites de calcification.

Il existe trois types de cellules osseuses :

▪ **Les Ostéoblastes :**

Ils sont responsables de l'ostéogénèse. Ils synthétisent et sécrètent la matrice qui sera imprégnée de phosphate-tricalcique sous l'action des phosphatases alcalines (PAL).

▪ **Les Ostéoclastes :**

Ils sont responsables de l'ostéolyse, donc de la résorption osseuse.

▪ **Les Ostéocytes :**

Ce sont les anciens ostéoblastes qui se trouvent emprisonnés dans la matrice osseuse. L'ostéogénèse est en équilibre avec l'ostéolyse.

c. Les reins :

Seul le calcium ultrafiltrable à 99% est réabsorbé au niveau du tube contourné proximal (TCP).

La régulation de l'excrétion du calcium s'exerce sur la réabsorption tubulaire. Elle est augmentée par la PTH et diminuée par la TCT.

Pour les phosphates, 90% sont réabsorbés au niveau du TCP. La réabsorption est diminuée par la PTH et augmentée par la TCT.

4.2.2 Les régulations hormonales du métabolisme phosphocalcique

a. La parathormone (PTH) :

Elle est hypercalcémisante et hypophosphatémisante.

▪ **Structure :**

C'est un peptide de 84 acides aminés.

▪ **Sécrétion et régulation :**

Elle est sécrétée par les quatre glandes parathyroïdes.

Le facteur de régulation est la calcémie. Sa synthèse est stimulée par une hypocalcémie et elle est dégradée par les reins et le foie.

Effets physiologiques :

○ **Effets de la parathormone sur le rein**

La PTH possède des récepteurs membranaires sur tous les segments du néphron et son action intracellulaire est médiée par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dont l'excrétion urinaire sert de marqueur biochimique de l'activité de la PTH.

La résultante de l'action physiologique de la PTH est l'augmentation de la réabsorption du calcium. Cet effet relève d'un triple mécanisme :

- au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (BAAH), l'augmentation du gradient électrique trans-épithélial induit une entrée de calcium dans la cellule
- au niveau du tube contourné distal, l'activation des canaux calcium préformés sur la surface de la cellule augmente la pénétration intracellulaire du calcium ;
- au niveau du tubule collecteur en décuplant l'activité de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

En dépit de ces effets directs sur l'augmentation de la réabsorption du calcium, l'hypersécrétion de PTH augmente la calciurie du fait de l'augmentation de la charge de Ca filtrée résultant de l'hypercalcémie. Pour une calcémie donnée, la clairance du calcium est diminuée en présence de PTH alors qu'elle est augmentée en l'absence de PTH.

La PTH augmente la phosphaturie en inhibant au niveau du tube proximal le cotransport sodium-phosphate.

La PTH intervient en majorant la clairance des bicarbonates par diminution de leur réabsorption au niveau du tube proximal avec pour conséquence la

production d'urines alcalines. En cas d'hyperparathyroïdie prolongée, il apparaît des acidoses tubulaires proximales de type II avec glycosurie, pertes urinaires d'acides aminés et diabète insipide.

La PTH augmente la clairance de l'eau libre. Enfin la PTH favorise l'activité de l'enzyme 25 (OH)-1- hydroxylase qui est responsable de la synthèse de la forme biologiquement active de la vitamine D.

○ **Effets de la parathormone sur l'os**

Elle agit de manière directe en mobilisant le calcium osseux rapidement échangeable vers le milieu extracellulaire.

Elle agit de façon plus retardée en accroissant le nombre d'ostéoclastes. La PTH agit de manière indirecte sur les ostéoclastes car ceci ne semble pas posséder de récepteurs à la PTH. Seuls les ostéoblastes ont ces récepteurs à la PTH et ce sont eux une fois stimulée par la PTH qui libèrent des cytokines activant les ostéoclastes.

Récemment, la PTH, administrée de manière discontinue et à faible dose chez des hommes atteints d'ostéoporose idiopathique, a montré des capacités anabolisantes majeures.

○ **Effets de la parathormone sur l'intestin**

La PTH n'agit pas directement sur l'absorption digestive du calcium. Ses effets sont indirects, par l'intermédiaire de la synthèse de la vitamine D activée par le rein.

b. Le Calcitonine :

Elle est hypocalcémisante et hypophosphatémisante.

La calcémie est étroitement régulée par la PTH et la vitamine D. L'hypercalcémie est le résultat d'une dérégulation entre les flux entrant et sortant du calcium dans le compartiment sang

c. Le Calcitriol :

Il a une structure proche des hormones stéroïdes. Elle est hypercalcémisante.

▪ **Origine :**

Il a une origine alimentaire ou cutanée (action des rayons ultraviolets sur la peau ou par apport de lait, le jaune d'œuf ou d'huile de poisson).

L'augmentation de l'absorption calcique digestive est sous l'influence de la vitamine D produite en excès (granulomatoses) ou surdosage thérapeutique, excès majeur d'apport calcique d'origine alimentaire (syndrome des buveurs de lait) ou plus souvent iatrogène.

La résorption osseuse accrue par excès de PTH (hyperparathyroïdie primaire), de PTH related peptide (PTHrp) (même action biologique que la PTH et d'origine néoplasique), d'autres hormones (thyroxine, corticoïdes), de cytokines à effet lytique osseux d'origine néoplasique locale (métastases osseuses ou hémopathies), hypercalcémies d'immobilisation. Ces deux mécanismes sont souvent associés.

La diminution de l'excrétion rénale du calcium aggrave l'hypercalcémie par la déshydratation ; elle même induite par l'hypercalciurie chronique, effet hypercalcémiant des diurétiques thiazidiques et du lithium.

c. Fibroblast growth factor-23 (FGF23) [7, 8, 9]

Facteur tumoral phosphaturiant identifié à la fin des années 1990, le FGF-23 est une enzyme clé de l'homéostasie du phosphore. C'est une protéine principalement sécrétée par l'os (ostéoblastes, ostéocytes et ostéoprotégérines) et agit sur les transferts rénaux de phosphates et la synthèse de calcitriol. Son action phosphaturiante tubulaire proximale est synergique avec celle de la PTH. En revanche le FGF-23 inhibe la synthèse du calcitriol contrairement à la PTH qui la stimule. En conditions normales, la sécrétion de FGF-23 est stimulée par les phosphates (repas) et l'administration de calcitriol. Elle est inhibée par l'hypophosphatémie, comme celle induite par la prise de chélateurs des phosphates. Le FGF-23 se lie avec le co-récepteur Klotho pour interagir avec une série de récepteurs transmembranaires.

5.Diagnostic

a. Circonstance de découverte

Fortuite le plus souvent, car 80% des hypercalcémies sont asymptomatiques. Lors de certaines fractures pathologiques, ou plus encore si on a l'installation aigue d'une hypercalcémie ou devant une évolution chronique avec des signes cliniques.

b. Clinique:

SIGNES CLINIQUES COMMUNS AUX HYPERCALCEMIES[2]

Signes généraux :

- * asthénie générale et musculaire

Signes rénaux :

- * polyuropolydipsie
- * lithiases rénales (récidivantes, bilatérales)

Signes digestifs :

- * anorexie
- * constipation
- * nausées, vomissements

Signes neuropsychiques :

- * apathie
- * somnolence
- * altération de la conscience (confusion, psychose, coma, convulsions)

Signes cardio-vasculaires :

- * hypertension
- * raccourcissement de QT à l'ECG

*tachycardie

Ces signes sont peu spécifiques et le diagnostic n'est évoqué que lorsque plusieurs de ces signes sont associés, ce qui est le cas lorsque la calcémie est supérieure à 3,0 mmol/L (120 mg/L).

La majorité des hypercalcémies modérées, comprises entre 2,63 et 3,0 mmol/L (105 et 120 mg/L), sont totalement asymptomatiques. Dans plus de 50% des cas le diagnostic d'hypercalcémie se fait fortuitement à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie.

L'hypercalcémie maligne est une urgence métabolique : la calcémie est en général supérieure à 3,25 mmol/L (130 mg/L). La déshydratation est toujours présente et entretient l'élévation de la calcémie (déshydratation induite par la polyurie ou les troubles digestifs entraînant une insuffisance rénale qui aggrave l'hypercalcémie en réduisant la clairance calcique).

En plus des signes graves (confusion, coma, insuffisance rénale) il y a un risque cardiaque : troubles du rythme cardiaque, tachycardie avec asystolie. Les digitaliques favorisent ces complications (ils sont contre-indiqués en cas d'hypercalcémie).

c. Biologie :

- ✓ Calcium > 105 mg soit (2,63 mmol/L).
- ✓ Calcium ionisée > 52,8 mg/L (1,32 mmol/L).
- ✓ Dosage PTH.
- ✓ Calciurie des 24 h.
- ✓ Dosage du calcitriol.
- ✓ Bilan rénal.
- ✓ Electrophorèse des protéines sériques.
- ✓ Marqueurs de formation osseuse / phosphatases alcalines totales (PAT), phosphatases alcalines osseuses (PAO) et ostéocalcine.
- ✓ Marqueurs de résorption osseuse / hydroxyproline, phosphatases tartrate résistantes : enzyme lysosomiale de l'ostéoclaste.
- ✓ Dosage des pyridinolines urinaires : molécules de pontage des fibrilles de collagène osseuses: Dosage le plus précis.
- ✓ Cross laps sanguins et urinaires.

d. L'électrocardiogramme (ECG):

Vu la gravité de l'hypercalcémie et ses complications cardiaques, l'ECG reste l'examen le plus urgent à faire à la recherche des signes suivants :

- ✓ Le raccourcissement du segment ST.
- ✓ Les extrasystoles ventriculaires.
- ✓ Le bloc auriculo-ventriculaire, les fibrillations ventriculaires

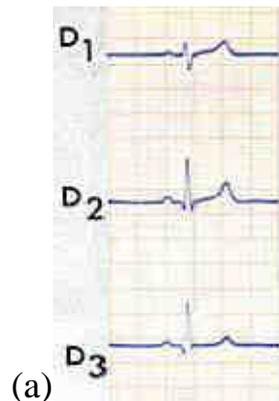


Figure 2 : (a) ECG Normal.

(b) ECG montrant le raccourcissement du segment ST.

e. Les examens d'imagerie :

Pour les examens d'imagerie les radiographies osseuses, la scintigraphie osseuse, seront discutées en fonction des hypothèses évoquées.

Les signes cliniques qui témoignent de la chronicité de l'hypercalcémie sont entre autres :

- ✓ Les lithiases de phosphate ou d'oxalate de calcium (coliques néphrétiques, hématurie ou infection urinaire).
- ✓ La néphrocalcinose.
- ✓ L'Insuffisance rénale obstructive ou chronique.
- ✓ Et finalement l'acidose tubulaire distale (hypokaliémique).

f. Diagnostic de gravité :

Le diagnostic de gravité repose sur :

- ✓ Un coma,
- ✓ Des douleurs abdominales pseudo chirurgicales,
- ✓ Une déshydratation,
- ✓ Un collapsus cardio-vasculaire.
- ✓ Une calcémie supérieure à 3,5 mmol/l, soit supérieure à 140mg/L.
- ✓ Une élévation des protides et de l'hématocrite.
- ✓ Une insuffisance rénale fonctionnelle.
- ✓ Une hypochlorémie avec hypokaliémie.

Le patient relève alors de l'unité de réanimation pour la prise en charge.

g. Diagnostic différentiel

La définition de l'hypercalcémie étant biologique, le diagnostic différentiel consiste essentiellement à éliminer les erreurs du laboratoire : dosage, les conditions de prélèvement (garrotserré, gardé pendant longtemps), à vérifier que le prélèvement se fait sur un tube sec. Finalement on peut avoir une fausse hypercalcémie au cours des dysprotéinémies importantes.

h. Diagnostic étiologique

La liste des maladies susceptibles d'engendrer une hypercalcémie est longue mais deux affections sont largement majoritaires puisqu'elles représentent à elles seules 80 à 90% du total: en premier lieu l'hyperparathyroïdie primaire, puis les hypercalcémies dites paranéoplasiques.

❖ HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE : HPT1

L'incidence de l'HPT1 est de 4/1000. Cette dénomination regroupe les hyperparathyroïdies liées à une lésion initiale parathyroïdienne responsable d'une sécrétion autonome de PTH, elle-même responsable des altérations du métabolisme phosphocalcique et de ses conséquences sur le tissu osseux, dont la résultante est l'hypercalcémie.

❖ HYPERCALCEMIE DES AFFECTIONS PARANEOPLASIQUES

Le myélome multiple est responsable de 10% de l'ensemble des hypercalcémies malignes, ce qui est remarquable compte tenu de sa rareté, mais qui s'explique par l'insuffisance rénale possible au cours de la maladie. Toutes les formes de lymphomes ou de leucémies peuvent induire une hypercalcémie, en particulier le lymphome et la leucémie à cellules T de l'adulte dus à un rétrovirus (HTLV1). Une hypercalcémie est constatée dans 5% des cancers. Elles se différencient facilement des HPT1 par les valeurs basses de la PTH plasmatique. Parmi les tumeurs solides les cancers du poumon, du sein, du rein et du tractus digestif sont les plus fréquents. Dans la majorité des cas l'hypercalcémie est due à la production (non exclusive), par les cellules tumorales, d'un peptide mimant presque tous les effets biologiques de la PTH: le PTHrp.

Le PTHrp, comme la PTH, augmente la résorption osseuse ostéoclastique qui est reflétée par l'hypercalcémie, l'augmentation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie. Mais contrairement à ce qui est observé dans l'HPT1, cette ostéolyse n'est pas couplée à une augmentation de l'ostéof ormation, ce qui se traduit par des valeurs normales ou basses d'ostéocalcine. L'hypercalcémie due à la sécrétion de PTHrp freine la synthèse du 1,25-(OH) 2-D, alors que celle-ci est augmentée par l'HPT1, et la phosphorémie est normale.

❖ LES AUTRES HYPERCALCEMIES

✓ Granulomatoses :

L'hypercalcémie se rencontre dans 10 à 20% des sarcoïdoses évolutives.

La pathogénie de cette hypercalcémie est la production non régulée de 1,25-(OH)₂-D par le tissu granulomateux. Outre le fait que l'hypercalcémie survient dans un contexte pathologique souvent évident, le diagnostic différentiel d'avec l'HPT1 repose sur l'hyperphosphorémie et sur les valeurs basses de PTH.

✓ Hypercalcémies iatrogènes :

L'apport de Vitamine D ou de ses dérivés métaboliques actifs (1-(OH)-D ou 1,25-(OH)₂-D).

L'intoxication par la vitamine A, par une action directe sur l'os.

Les diurétiques thiazidiques augmentent la calcémie, par diminution de

l'excrétion urinaire du calcium associée à l'hémoconcentration.

Le lithium entraîne une hypercalcémie chez 10% des patients traités; elle régresse à l'arrêt du traitement.

Les hypercalcémies des buveurs de lait et des alcalins.

- ✓ L'immobilisation.
- ✓ Hypercalcémie des endocrinopathies : l'hyperthyroïdie, l'insuffisance surrénale aiguë, le phéochromocytome.
- ✓ L'hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne (FHH) : c'est une affection congénitale de transmission autosomique dominante, liée à une mutation inactivatrice hétérozygote du gène codant le récepteur sensible pour le calcium localisé sur le chromosome 3q21-q24. Ce syndrome est l'expression de la forme hétérozygote, la forme homozygote entraînant une hypercalcémie néonatale sévère. Ce récepteur, dont le calcium libre extracellulaire constitue le principal ligand naturel, a été initialement identifié dans les parathyroïdes, puis dans de nombreux autres organes dont le rein. Chez ces patients, les cellules parathyroïdiennes résistantes à l'action inhibitrice de la calcémie sur la sécrétion de PTH ; l'hypercalcémie n'entraîne pas non plus d'inhibition de la résorption rénale de calcium et la calciurie ne s'élève pas.[10]

Il existe également des cas de FHH non liés à une mutation de ce gène mais liés à des mutations situées en 19p ou 19q ou de rares cas décrits lors d'anticorps anti-récepteur sensible au calcium.[11]

La prévalence de la FHH est d'environ 2% des hypercalcémies asymptomatiques. Les patients ayant cette affection ont une hypercalcémie chronique discrète ou modérée, et sont en effet le plus souvent asymptomatiques.[12]

L'hypercalcémie s'accompagne d'une magnésémie normale ou un peu élevée, d'une phosphorémie diminuée de façon modérée. La calciurie est normale ou basse, en raison d'une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium. La parathormonémie est généralement normale, ou peut être augmentée de façon modeste rendant le diagnostic plus difficile avec une hyperparathyroïdie primitive.

Le diagnostic de cette affection repose sur la constatation d'une hypocalciurie, sur l'enquête familiale et la recherche de mutation du gène du récepteur sensible au calcium. En règle générale, elle ne nécessite pas de traitement. La parathyroïdectomie subtotale est en général peu efficace, avec diminution transitoire de la calcémie, puis réascension secondaire.

✓ Hypercalcémies induites par la parathormone dans le traitement de l'ostéoporose : les injections de la tériparatide (PTH1-34) ou de la parathormone intacte (PTH1-84) peuvent s'accompagner d'une légère hypercalcémie. Une étude pivot menée chez des femmes ménopausées ostéoporotiques a montré que 11% des patients recevant 20 microgrammes par jour de tériparatide et 2% recevant le placebo ont présenté une hypercalcémie. [13]

✓ Une hypercalcémie peut également survenir au cours d'un traitement par théophylline à forte dose pour un asthme, par Foscarnet® (agent antiviral utilisé au cours des infections VIH), et aussi avec la prise d'oméprazole responsable d'une néphropathie interstitielle granulomateuse aiguë. [14]

3-6. TRAITEMENT

○ BUT

Le but du traitement consiste surtout à diminuer l'absorption intestinale, augmenter l'excrétion urinaire et inhiber la résorption osseuse. Pour cela on dispose des moyens suivants :

○ MOYENS

✚ Les moyens médicaux:

- la réhydratation : Sérum salé isotonique.
- les antagonistes de la vitamine D (Prednisone).
- les diurétiques de l'anse (furosémide).
- la calcitonine pour le blocage de la résorption osseuse.
- les bisphosphonates également pour le blocage de la résorption osseuse mais d'action plus lente que la calcitonine, plus durable cependant.
 - Zoledronate = Zométa®
 - Pamidronate = Aredia®
 - Etidronate = Didronel®

✚ La chimiothérapie hypocalcémiante.

✚ Les moyens substitutifs:

La dialyse si une insuffisance rénale aiguë est constatée.

✚ Les moyens chirurgicaux: parathyroïdectomie.

○ INDICATIONS

Les indications thérapeutiques dépendent essentiellement du taux de la calcémie

et de la gravité des signes cliniques, ainsi devant :

Une Hypercalcémie ++ > 3,5mmol/L (140mg/L)

Le schéma suivant est proposé:

- Sérum Salé isotonique: 1- 2 litre en 1 heure.
- Furosémide 20-80mg toutes les 2 h en intraveineuse.

Cela permet :

Une baisse de la calcémie en 2-3h.

Une normalisation de la calcémie dans les 12 à 24h.

- Calcitonine :

5-10UI/Kg/j en perfusion dans le Sérum Salé isotonique est efficace en 2-3h

- Bisphosphonates:

Pamidronate (Aredia®): 90mg (6 amp)/1litre de soluté isotonique en 24h.

Acide Zoledronique: Zometa® diluée dans 100 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5% et administrée par perfusion intraveineuse unique d'au moins 15 minutes. Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de Zometa®.

Clodronate (Clastoban®):4-6 mg/Kg en perf de Sérum Salé isotonique en 3-6h.

Une Hypercalcémie ++< 3,5 mmol/L (<140 mg/L), on adopte un autre schéma:

- Prednisone: 10-30 mg/j, efficace en quelques jours
- Phosphates en per-os (PO)
- Réhydratation

Le traitement chirurgical: la parathyroïdectomie.

Chez le patient avec adénome non jugulé par le traitement médical

7. EVOLUTION – COMPLICATIONS

L'évolution de l'hypercalcémie se fait sur deux modes :

- ❖ L'évolution aiguë se caractérise par la survenue d'un risque de complications : troubles de la conscience, troubles du rythme cardiaque avec arrêt cardiaque parfois.
- ❖ L'évolution chronique, le plus souvent ne se traduit par aucun symptôme (évolution asymptomatique), mais entraîne par la suite l'apparition d'une ostéoporose, des complications rénales à type de néphrocalcinose entraînant quelquefois une insuffisance rénale (IR).

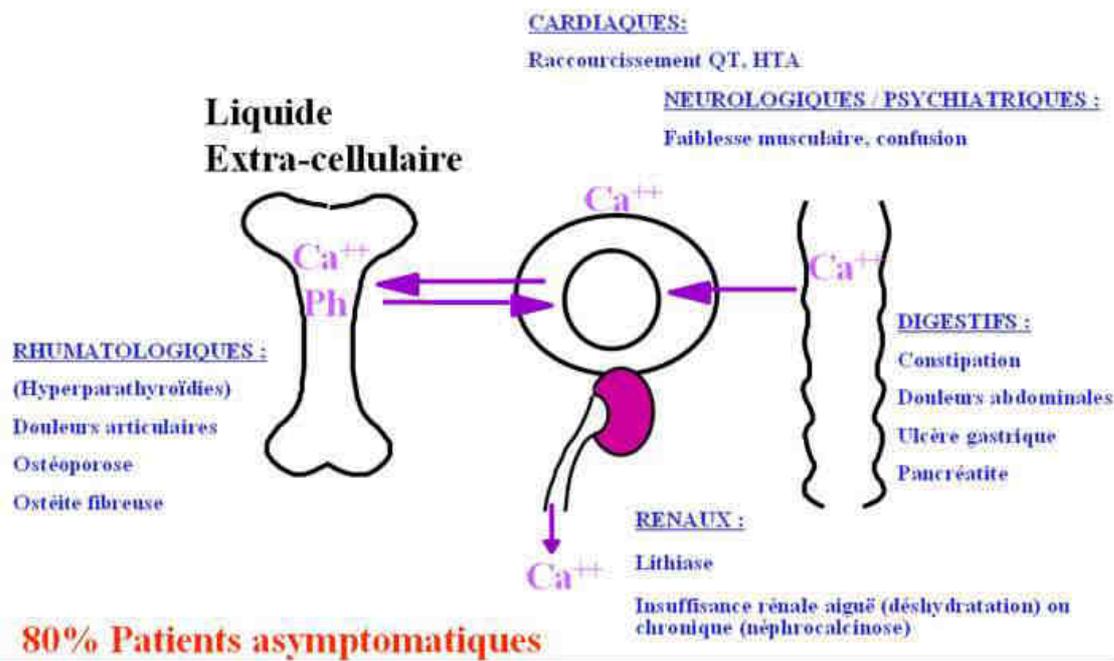


Figure 3 : Schéma résumant les complications de l'hypercalcémie [1]

2. METHODOLOGIE

2.1-Cadre et période de l'étude

Notre étude était transversale du 19 mars 2006 au 31 décembre 2013 dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G.

Le Service de Rhumatologie du CHU Point G est l'unique service au Mali. Il a été ouvert le 17 juillet 2005 et a commencé les hospitalisations le 19 mars 2006.

Il est situé à l'étage au-dessus de la Chirurgie I (Service de Chirurgie B annexe), à l'Est de la direction administrative et du bureau des entrées de l'hôpital, au Nord le Service de Néphrologie annexe. Une plaque à la montée des escaliers faisant face à la salle de consultation du Service de Chirurgie A indique l'emplacement du service. Il comporte:

- Un bureau pour le chef de Service détaché du bloc servant aussi à la consultation externe et située à l'Est du Service d'Anatomie Pathologie,
- Un bureau pour le chef de Service adjoint qui est un médecin généraliste en spécialisation dans la discipline,
- Un bureau pour le Major,
- Trois salles de garde: une pour les étudiants, une pour les infirmiers et une pour les techniciens de surface,
- Deux salles d'hospitalisation avec six lits par salle (une salle pour les femmes et l'autre pour les hommes),
- Des médecins généralistes d'appui non rémunérés par le CHU,
- Une unité d'Ostéodensitométrie créée en Janvier 2010.

Les jours de visite des patients hospitalisés sont les lundis, mardis et jeudis. Les gardes sont assurées par un interne et/ou un externe, un infirmier et un technicien de surface.

Les consultations sont organisées comme suit :

- **Mercredi** : Quatre consultations mensuelles sont faites. Elles sont structurées en affections spécialisées (PR, lupus érythémateux systémique et goutte) selon leur spécificité. La dernière consultation du mois est réservée à l'ensemble des autres affections rhumatologiques. L'inscription au préalable dans le registre est nécessaire.
- **Jeudi** : patient tout venant à condition d'être parmi les 30 premiers à prendre le ticket de consultation au bureau des entrées. Factuellement, la consultation est quotidienne dans le service.

2.2-Population d'étude

L'étude a porté sur tous les patients hospitalisés dans le Service de Rhumatologie au CHU du Point G durant la période d'étude.

2.3-Critères d'inclusion

Patient hospitalisé au Service de Rhumatologie au CHU du Point G ayant une hypercalcémie.

2.4-Critères de non inclusion

Patient dont la calcémie n'a pas été évaluée.

2.5-Analyse et saisie des données

Les données ont été dans un premier temps recueillies sur des fiches d'enquête puis enregistrées et analysées dans le logiciel SPSS 18.0. La saisie a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2007.

2.6-Variables étudiées

L'âge, le sexe, le domicile, la profession, les antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux, obstétricaux) et familiaux, le motif de consultation, les circonstances de découverte, les signes généraux, les manifestations gastro-intestinales, neuropsychique, cardiovasculaire, squelettique, rénale ont été recensés.

La numération formule sanguine à la recherche d'une anémie voire d'une pancytopenie ; la vitesse de sédimentation, la CRP à la recherche d'un syndrome inflammatoire, le bilan phosphocalcique pour orienter l'enquête étiologique de l'hypercalcémie, la clairance de la créatinine par la formule de KOCKROFT et GAULT pour évaluer le retentissement rénal permettant de classer en IR modérée (clairance comprise entre 30 et 59 ml/min), en IR sévère (clairance comprise entre 15 et 29 ml/min) et en IR terminale (clairance inférieure à 15 ml/min) ; l'électrophorèse des protéines sanguines pour la mise en évidence d'une gammopathie monoclonale (pic), l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires et sanguines pour définir l'isotype de chaînes légères et de chaînes lourdes (IgG, IgA, protéines de Bence Jones..), la parathormone à la recherche d'une hyperparathyroïdie primitive ou secondaire, le calcitriol pour évaluer

l'homéostasie phosphocalcique, l'ionogramme sanguin et urinaire (natrémie, kaliémie : concentration d'ion potassium par litre de sang, phosphorémie : concentration d'ion phosphate par litre de sang, chlorémie concentration d'ion chlorure par litre de sang, magnésémie : concentration d'ion magnésium par litre de sang, calcémie, calciurie : concentration journalière de calcium urinaire, natriurie : concentration journalière de sodium urinaire, phosphaturie : concentration journalière de phosphore urinaire) pour évaluer le retentissement ionique de l'hypercalcémie selon qu'elle soit légère : inférieure à 3 mmol/l, modérée : comprise entre 3 et 3,5 mmol/l et sévère : supérieure à 3,5 mmol/l ; le myélogramme pour apprécier le degré de prolifération plasmocytaire, les radiographies du squelette pour évaluer le retentissement osseux de l'hypercalcémie (géodes, métastases, lacunes) ont été demandées et examinées.

2.7-considérations éthiques

La confidentialité des données est assurée par la sécurisation des dossiers des patients et leur accès réservé aux médecins et personnel médical impliqué dans les soins directs.

3- RESULTATS

Au cours de la période d'étude de Mars 2006 à Décembre 2013 ; vingt-deux (22) cas d'hypercalcémies ont été enregistrées sur sept-cent-quinze (715) hospitalisations. Ce qui représente une fréquence de 3,07%.

I-DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

1-Sexe

Tableau I : répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Masculin	11	50,0
Féminin	11	50,0
Total	22	100,0

Il y avait autant d'homme que de femme

Sexe ratio H/F=1

2-Age

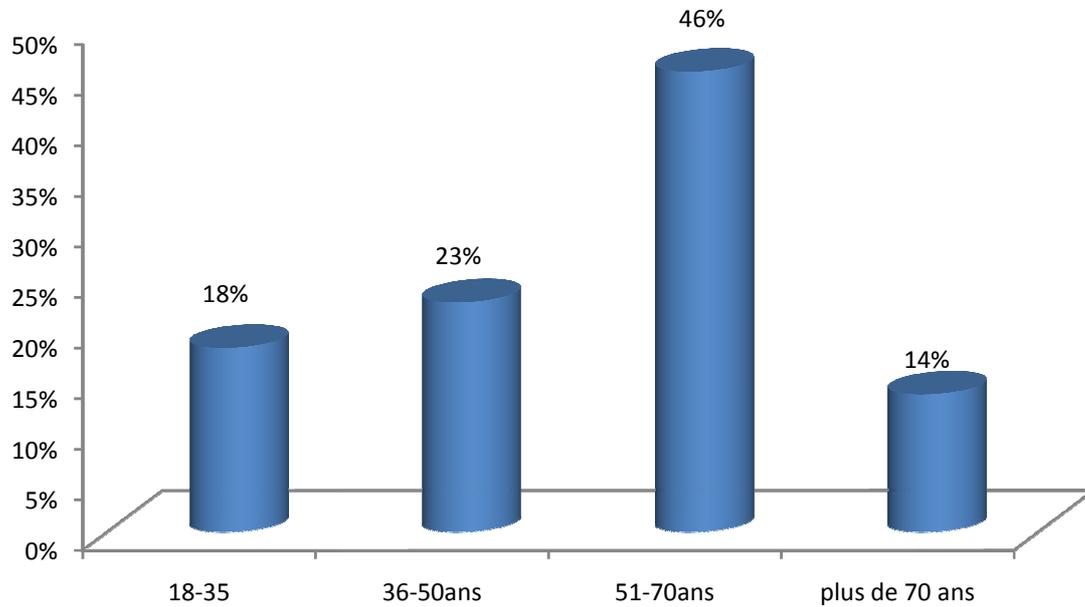


Figure1 : répartition des patients selon l'âge

- ✓ La classe modale était de **[51-70 ans]** ;elle représentait 50%
- ✓ La moyenne d'âge était de **55,44 ans**
[Minimum : 18 ans ; Maximum : 74 ans]

3-Profession

TableauII : répartition des patients selon la profession

Profession	Effectifs(N)	Pourcentage(%)
Ménagère	9	41,0
Cultivateur/éleveur	5	22,7
Fonctionnaire	4	18,2
Retraité	2	9,1
Commerçant	1	4,5
Elève/étudiant	1	4,5
Total	22	100,0

Les ménagères étaient majoritaires avec 41%.

II-DONNEES CLINIQUES

1-Motif d'hospitalisation

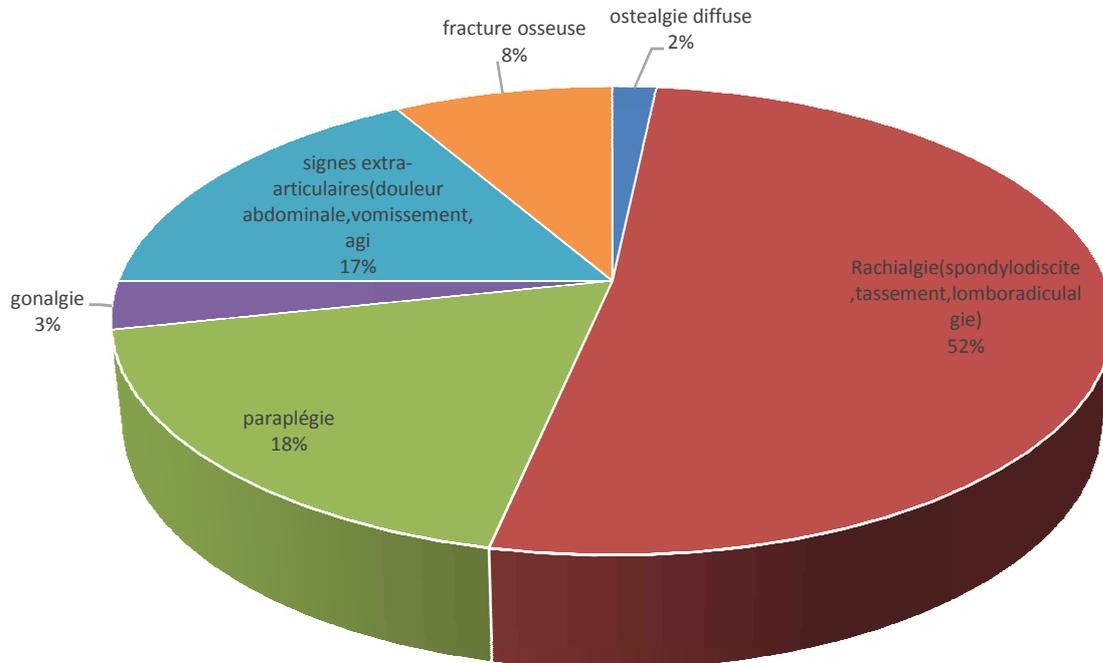


Figure2 : répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

- ✓ 54,5% des patients ont consulté pour une rachialgie.
- ✓ 18,2% ont consulté pour des signes extra-articulaires (douleur abdominale, vomissement, agitation/attaque de panique, anémie, AEG).

2-Antécédents médicaux

TableauIII :répartition des patients selon les antécédents médicaux

Antécédents médicaux	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Aucun	9	41,0
HTA	5	22,7
Troubles dyspepsiques	3	13,6
Diabète	2	9,1
Contage tuberculeux	2	9,1
Goutte	1	4,5
Total	22	100,0

L'HTA constituait l'antécédent médical le plus fréquent avec 22,7%.

3-Antécédents chirurgicaux

Tableau IV : répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux

Antécédents chirurgicaux	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Aucun	14	63,6
Adénome de la prostate	3	13,8
Hernie inguinale, Hydrocèle	2	9,1
Thyroïdectomie	1	4,5
Myomectomie	1	4,5
Cholécystectomiolithiasique	1	4,5
Total	22	100,0

L'adénome de la prostate constituait l'antécédent chirurgical le plus représenté avec 13,8%.

4-Signes généraux

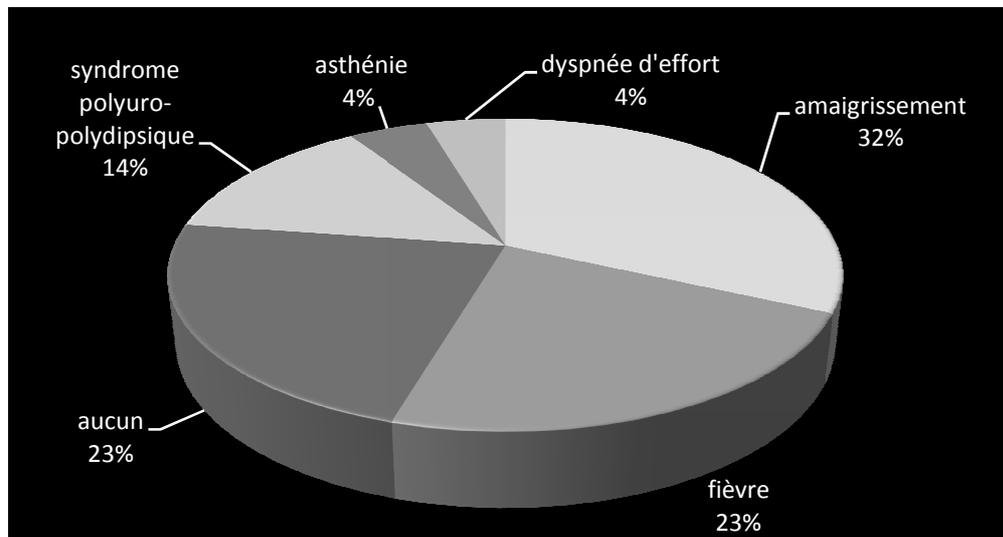


Figure 3 : répartition des patients selon les signes généraux

L'amaigrissement suivi de la fièvre ont été les principaux signes généraux.

5-Tension artérielle

Tableau V : répartition des patients selon la TA

Tension artérielle	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normotension	17	77,3
Hypertension	4	18,2
Hypotension	1	4,5
Total	22	100,0

La tension artérielle était normale chez 77,3% des patients à l'admission.

6-Pouls

Tableau VI : répartition des patients selon le pouls

Pouls (pulsation/minute)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normal [60-80]	15	68,2
Accélééré >100	7	31,8
Total	22	100,0

Le pouls était normal chez 68,2% des patients à l'admission.

7-Température corporelle

Tableau VII : répartition des patients selon la température

Température (°C)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normothermie [36,5-37,5]	19	86,4
Fièvre >37,5	3	13,6
Total	22	100,0

La température était normale chez 86,4% des patients à l'admission.

8-Indice de masse corporel

L'IMC était normal chez 2/3 des patients.

III-DONNEES PARACLINIQUES

1-Biologie

1.1-Clairance de la créatinine par la formule de COCKROFTet GAULD

Tableau VIII: répartition des patients selon la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine(ml/min)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Clairance normale (>60)	11	50,0
Clairance anormal (<60)	11	50,0
Total	22	100,0

La fonction rénale était normale chez 50% des patients et anormal chez 50% des patients.

1.2-Type d'insuffisance rénale

Tableau IX: répartition des patients selon le type d'insuffisance rénale

Clairance de la créatininémie (ml/min)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
IR modérée:[30-59]	3	27,3
IR sévère: [15-29]	7	63,7
IR terminale :<15	1	9,0
Total	11	100,0

Parmi les insuffisants rénaux ; 63,7% avaient une IR sévère.

1.3-Ionogramme sanguin

a-Calcémie

Tableau X:répartition des patients selon la calcémie

Calcémie (mmol/L)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Hypercalcémie légère : < 3	14	63,6
Hypercalcémie modérée : 3<calcémie<3,5	6	27,3
Hypercalcémie sévère : calcémie>3,5	2	9,1
Total	22	100,0

L'hypercalcémie légère prédominait avec 63,6%.

b- Calcémie corrigée

Tableau XI: répartition des patients selon la calcémie corrigée

Calcémie corrigée (mmol/L)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Hypercalcémie légère : <3	12	54,6
Hypercalcémie modérée : 3<calcémie corrigée<3,5	7	31,8
Hypercalcémie sévère : >3,5	3	13,6
Total	22	100,0

La calcémie légère prédominait avec 54,6% (après correction).

c-Phosphatémie

Tableau XII:répartition des patients selon la phosphatémie réalisée

Phosphatémie (mmol/L)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normale (0,8-1,5)	3	43,0
Diminuée (<0,8)	2	28,5
Augmentée (>1,5)	2	28,5
Total	7	100,0

La phosphatémie était normale dans 43% des cas.

d-Natrémie

Tableau XIII: répartition des patients selon la natrémie réalisée

Natrémie (mEq/L)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normale (135-145)	8	80,0
Augmentée (>145)	2	20,0
Total	10	100,0

La natrémie était normale dans 80% des cas.

e-Kaliémie

Tableau XIV: répartition des patients selon la kaliémie réalisée

Kaliémie (mmol/L)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normale (3,5-5)	6	60,0
Augmentée (>5)	3	30,0
Diminuée (<3,5)	1	10,0
Total	10	100,0

La kaliémie était normale dans 60% des cas.

f-Chlorémie

Tableau XV: répartition des patients selon la chlorémie réalisée

Chlorémie (mmol/L)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normale (98-107)	3	60,0
Augmentée (>107)	2	40,0
Total	5	100,0

La chlorémie était normale dans 60% des cas.

1.4-Ionogramme urinaire

a-Calciurie

Tableau XVI: répartition des patients selon la calciurie réalisée

Calciurie (mmol/24H)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Diminuée (>100)	3	60,0
Normale (100-400)	2	40,0
Total	5	100,0

La calciurie était diminuée dans 60% des cas.

b-Phosphaturie

Tableau XVII: répartition des patients selon la phosphaturie réalisée

Phosphaturie (mmol/24H)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Diminuée (<20)	3	75,0
Normale (20-65)	1	25,0
Total	4	100,0

La phosphaturie était diminuée dans 13,6% des cas.

c-Natriurie

Tableau XVIII:répartition des patients selon la natriurie réalisée

Natriurie (mmol/24)	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normale (50-300)	5	83,33
Diminuée (<50)	1	16,67
Total	6	100,0

La natriurie était normale dans 83,33% des cas.

1.5-Electrophorèse des protéines sériques

Tableau XIX:répartition des patients selon les électrophorèses des protéines sériques réalisées

Electrophorèse des protéines sanguines	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Pic monoclonal	7	58,4
Pic polyclonal	4	33,3
Normal	1	8,3
Total	12	100%

Le pic monoclonal prédominait avec 58,4%.

1.6-Immunoélectrophrèse des protéines sériques

Tableau XX:répartition des patients selon les immunoélectrophorèses (IEP) des protéines sériques réalisées

IEP sang	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Présence d'IgG	4	80,0
Normale	1	20,0
Total	5	100,0

Les IgG prédominaient avec 80%

1.7-IEP des protéines urinaires

Tableau XXI:répartition des patients selon les IEP des urines réalisées

IEP urines	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Présence de kappa	4	80,0
Normale	1	20,0
Total	5	100,0

Les kappa prédominaient dans 80% des cas

1.8-Myélogramme

Tableau XXII:répartition des patients selon le myélogramme

Myélogramme	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Anormal (plasmocytose>ou=10% et/ou présence de cellules dystrophiques)	4	80,0
Normal (plasmocytose<10%)	1	20,0
Total	5	100,0

Le myélogramme était anormal dans 80% des cas.

1.9-NFS

Tableau XXIII:répartition des patients selon la présence ou non et le type d'anémie

NFS	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Normale	6	27,3
Anémie normocytairehypochrome	6	27,3
Anémie normocytairenormocytaire	4	18,2
Anémie microcytaire hypochrome	3	13,6
Anémie normocytairearégénérative	2	9,1
Anémie macrocytaire	1	4,5
Total	22	100,0

L'anémie normocytaire hypochrome représentait 27,3%.

1.10-VS et CRP

Tableau XXIV: répartition des patients selon la CRP et la VS réalisées

		CRP (mg/L)	
		Normale <10	Augmentée >10
VS(mm/h)	Normale [6-10]	2	0
	Accélérée>10	3	11
	non réalisée	0	2
Total		5	13

Fisher exact = 0,129

Il y'avait un syndrome inflammatoire biologique dans 50 % des cas

2-Imagerie

2.1-Radiographies standards

Tableau XXV:répartition des patients selon les données des radiographies standards faites

Radiographie	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Tassements lombaire diffus et dorsal (T10, 11 et 12).	4	23,5
Ostéolyses LombaireL1 et dorsal T1, 9, 10, 11 et 12.	3	18,6
Calcifications	2	11,7
Fractures (humérus et costal)	2	11,7
Ostéophytes	2	11,7
Déminéralisation	1	5,7
Lacunes T9, T12	1	5,7
Pincements	1	5,7
Ostéocondensation	1	5,7
Total	17	100,0

Les tassements prédominaient avec 23,5%.

2.2-TDM

La TDM était proportionnellement réalisée avec 4,5% concernant le dorsolombaire (tassement de L4 et L5 ; rétrolystésisL5 /S1), la thoraco-abdominale et l'abdomino-pelvienne.

2.3-MyéloTDM

Tableau XXVI: répartition des patients selon les données de la MyéloTDM dorsolombaire

MyéloTDM	Effectifs (N)	Pourcentages (%)
Ostéolyses	3	33,4
Normale	2	22,2
Epidurite compressive/ spondylodiscite infectieuse	1	11,1
Epidurite compressive/ spondylodiscite infectieuse +abcès paravertébral	1	11,1
Epidurite compressive tumorale	1	11,1
Spondylarthroses	1	11,1
Total	9	100,0

Les ostéolyses représentaient 33,4% des lésions observées.

2.4-Echographie

Tableau XXVII: répartition des patients selon le type d'échographie réalisé

Type d'échographie	Effectifs (N)	Pourcentage (%)
Abdomino-pelvienne	11	79,0
Abdominopelvienne+ thyroïdienne+ genoux	1	7,0
Abdominopelvienne+ genoux+Doppler des vaisseaux des MI et Cardiaque	1	7,0
Abdomino-pelvienne+ Doppler des vaisseaux Des MI	1	7,0
Total	14	100,0

L'échographie abdominopelvienne a été réalisée chez 79% des patients.

2.5-Echographie abdominopelvienne

Tableau XXVIII:répartition des patients selon l'échographie abdomino-pelvienne réalisée

Echographie abdominale	Effectifs(N)	Pourcentages(%)
Atteinte vésicale (cystite)	4	30,8
Normale	3	23,1
Atteinte hépatique	2	15,3
Atteinte rénale (reins de petite taille, hypoperfusion)	1	7,7
Atteinte prostatique (hypertrophie bénigne, prostatite)	1	7,7
Autres (colopathie fonctionnelle)	1	7,7
Atteinte utérine (myome)	1	7,7
Total	13	100,0

L'atteinte vésicale représentait 30,8%

2.6-ECG

Une tachycardie a été retrouvée chez 18,2% des patients ayant pu bénéficier d'un électrocardiogramme.

IV-ETIOLOGIE

Tableau XXIX:répartition des patients selon le diagnostic étiologique

Diagnostic étiologique	Effectifs (N)	Pourcentages (%)
Myélome multiple	9	41,0
Infections mycobactériennes	3	13,7
Goutte	3	13,7
Hyperthyroïdies	2	9,1
Insuffisance rénale	1	4,5
Métastases	1	4,5
Tumeur secondaire	1	4,5
Diabète insipide insulinorequerant équilibrée	1	4,5
Néphrolupus	1	4,5
Total	22	100,0

Le myélome multiple prédominait avec 41% des cas.

V-TRAITEMENT ET EVOLUTION

1-Traitement symptomatique

Tableau XXX:répartition des patients selon le traitement symptomatique

Traitement symptomatique	Effectifs(N)	Pourcentages (%)
Réhydratation+Antalgiques(palier I et II)	10	55,6
Réhydratation+Antalgiques (palier I et II) +Anti-inflammatoire non stéroïdien	4	22,2
Réhydratation+Antalgiques (palier I et II) +Anti-inflammatoire non stéroïdien+Anti-inflammatoire stéroïdien	3	16,6
Réhydratation+Anti-inflammatoire stéroïdien +Antalgiques (palier I et II) +bisphosphonates	1	5,6
Total	18	100,0

La réhydratation associée aux antalgiques de palier I et II ont été administrés à 55,6% patients.

2-Traitement étiologique

La chimiothérapie (protocole ALEXANIAN) a été instaurée pour les 9 cas de myélome multiple. Les antithyroïdiens de synthèse ont été utilisés pour les 2 cas d'hyperthyroïdie.

3-Evolution

Trente-une virgule huit pourcent (31,8%) des patients ont vu leur état clinique s'améliorer sous traitement par contre trente-quatre virgule six (34,6%) des patients sont décédés au cours de leur hospitalisation.

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'étude a duré six ans (du 19 Mars 2006 au 31 Décembre 2013) ; il s'agissait d'une étude transversale portant sur les hypercalcémies recensés dans le service de Rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G. Ont été inclus tous les dossiers de patients quelque soit l'âge et le sexe, qui présentaient une hypercalcémie quelque soit les circonstances de découverte. Le bilan biologique était demandé en fonction de l'orientation clinique.

Ainsi nous avons colligé 22 cas avec une parité entre le sexe masculin et féminin.

Les principales difficultés rencontrées ont été liées au système d'archivage peu satisfaisant des dossiers et la limitation du plateau technique rendant complexe et difficile la collecte des données.

Au terme de notre étude nous avons obtenu les résultats suivants :

♦ **Données sociodémographiques :**

-Sexe : il y avait autant d'hommes que de femmes avec un sex ratio H/F=1.

Une série française rapporte une nette prédominance du sexe féminin, en revanche une série tunisienne rapporte une prédominance du sexe masculin. Cette prédominance nette d'un sexe serait liée à la taille de l'échantillon plus importante de ces deux séries.[3,4]

-Age : les personnes âgées de plus de 50 ans étaient les plus représentées (46%) car au-delà de 50 ans les manifestations douloureuses ostéoarticulaires sont plus expressives.

-Profession : les ménagères étaient les plus représentées, cela peut être en rapport avec les tâches domestiques antérieures (femmes au foyer).

Aspects cliniques :

- La rachialgie était le plus fréquent motif d'hospitalisation.

- L'hypertension artérielle était l'antécédent médical le plus fréquent soit 22,7%.

- L'adénome de la prostate constituait 9,1% des cas ; ceci confortait la corrélation entre l'hypercalcémie et les cancers solides voire la prostate.

- Les signes généraux ont été rapportés dans 77,3% des cas.

Ils ont été par ordre de fréquence : l'amaigrissement (32%), la fièvre (23%), le syndrome polyuropolydypsique (14%), l'asthénie (4%) et la dyspnée d'effort (4%).

Dans 23%, il n'y avait aucune manifestation générale.

Dans la littérature, les signes généraux sont retrouvés dans 70 et 91%. [4,5]

Aspects paracliniques

- **Biologie**

-La calcémie était légère, modérée et sévère dans respectivement 54,5 ; 31,81 et 13,63%.

- L'altération de la fonction rénale a été notée chez 50% des patients. Il s'agissait d'une IR modérée (27,3%), une IR sévère (63,7%), et une IR terminale (9%).

- L'uricémie était normale dans 54% de notre série.

-Le bilan hépatique réalisé normal ou perturbé. Les PAL étaient augmentées dans 9,1%. Les transaminases (ALAT et ASAT) étaient normales dans 59.5% des cas.

-L'ionogramme sanguin et urinaire était quasi-normal. Cela s'expliquerait par le fait que l'hypercalcémie était légère dans notre série. Cependant l'ionogramme sanguin a montré 1 cas d'hypernatrémie, 3 cas d'hyperkaliémie et 2 cas d'hyperchlorémie. Guarrigues en France et Ben Abdelhafidh en Tunisie ont rapporté respectivement 81,5% et 68,8% d'hypercalcémie modérée. [4,6]

Matsumoto R. et al au Japon, dans une étude ont soupçonné aussi l'eau de piscine inhalée capable de modifier l'ionogramme. [19]

-L'EPS réalisée chez 12 patients a montré un pic monoclonal dans 53,3%, un pic polyclonal (37%) et était normal dans 8,3% des cas.

-L'IEP sérique réalisée chez 5 patients ont montré la présence d'IgG dans 4 cas et normal dans 1 cas. Par contre l'IEP urinaire réalisée révèle des chaînes Kappa dans 4 cas et normal dans 1 cas.

Le myélome multiple est diagnostiqué chez 18,2% des patients avec un

myélogramme anormal.

- L'anémie était normocytaire hypochrome dans 27,3% des cas.
- Il y a avait un syndrome inflammatoire biologique (Vs élevée et CRP augmentée) dans 50% des cas.

- **Imagerie**

- Dans notre série, les tassements vertébraux lombaires et dorsaux (T10 à T12) ont été retrouvés chez 18,2% des patients. L'ostéorésorption est une conséquence de l'activité ostéoclastique.
- La TDM dorsolombaire a objectivé un tassement de L4 et L5 et un rétrolystésis de L5 /S1). Les TDM thoraco-abdominale et abdomino-pelviennne réalisées objectivèrent respectivement des métastases pulmonaires et une tumeur vésicale.
- Les spondylarthroses et les ostéolyses ont représentées 9,1% à la myéloTDM.
- Une échographie thyroïdienne a objectivée un nodule thyroïdien avec des calcifications.
- la tachycardie volémique à l'ECG était retrouvée chez 18,2% des patients.

- ♦ **Le diagnostic étiologique**

Le myélome multiple était la première cause avec 40,8%. En Tunisie Frigui et al ont retrouvé une prédominance des tumeurs solides[20].

En France, Garrigues a rapporté une prédominance de l'hyperparathyroïdie primaire.[4]

Cette disparité peut s'expliquer par le cadre de l'étude de ces séries tunisienne et française qui était un service de médecine interne. Secondairement, les infections mycobactériennes suivent avec 27,3%.

Une série nigériane a rapporté une fréquence de l'hypercalcémie chez 27% des nouveaux cas de tuberculose.[5]

La fréquence de l'hypercalcémie dans les granulomatoses a été souvent rapportée.[6, 11]

◆ **Traitement**

Il était symptomatique avec une réhydratation(2-10litres/jour) pour tous les patients, les corticoïdes(5-20mg/jour), les bisphosphonates(30-90mg), les antalgiques, les AINS etétiologiqueadapté à l'affection (protocole ALEXANIAN pour le myélome).

◆ **Evolution**

Dans notre série ; 31,8% étaient améliorés et suivis en consultation externe programmée. Nous avons enregistré 34,6% de décès dans un contexte de choc hypovolémique et de détresse respiratoire.

4-CONCLUSION

Au terme de cette étude portant sur sept ans, l'hypercalcémie est fréquente au cours des hospitalisations dans le service de Rhumatologie au CHU du Point G. Un syndrome douloureux ostéo-articulaire en est la principale circonstance de découverte.

Le myélome multiple est la principale cause ; ailleurs il s'agit de tumeur solide(tumeur vésicale) avec des métastases osseuses, de la goutte et de l'hyperthyroïdie.

Le traitement est basé sur la réhydratation et les bisphosphonates. Les calcimimétiques sont peu utilisés. Le choc hypovolémique avec détresse respiratoire reste la principale complication expliquant la forte létalité.

5. RECOMMANDATIONS

Au Gouvernement, au Ministère de la santé et de l'hygiène publique

- Rehausser le plateau technique des laboratoires des CHU en rendant possible les dosages des éléments du bilan phosphocalcique.
- Construire un nouveau service de Rhumatologie adéquat.
- Encourager la formation de Rhumatologues.

Au personnel médical:

- Informier et sensibiliser les patients sur les risques de l'hypercalcémie en cas d'apport calcique non prescrit.
- Systématiser le dosage de la calcémie dans le bilan inflammatoire ou non.

Aux malades:

- Consulter rapidement pour les douleurs ostéo-articulaires et/ou les signes inhabituels de fatigabilité et persistants.

1. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **BERRADY R.** conduite à tenir devant une hypercalcémie.
Amether 2009;1:51-55
2. **Hypercalcémies.** Collège français des enseignants de rhumatologie.
Document disponible en ligne, consulté le 22 octobre 2013 sur www.univ-nantes.fr/rhumatologie
3. **ARLET P, LAROCHE M, SAILLER L.** orientation diagnostique devant une hypercalcémie.
Document disponible en ligne consulté le 15-07-2013 sur www.medecine.ups-tlse.fr
4. **GARRIGUESA P, TUGLERA MH, GIELYA C, JOCKEYA F,** et coll.
Profil des hypercalcémies rencontrées dans un service de médecine interne : étude rétrospective menée de 2006 à 2010.
Rev Med 2011;32:358.
5. **DOSUMU EA, MOMO JA.** Hypercalcemia in patient newly diagnosis tuberculosis in abuja.
Can RespirJourn. 2006; 13:83-87
6. **BEN ABDELHAFIDH, KSIBI I, LAABIDI J, M'SADEK F.** et al. Hypercalcemias : profil clinique et étiologique à propos de 121 cas.
Document disponible en ligne consulté le 10-03-2013 sur www.snfi.org
7. **BERGWITZ C, JUPNERH.**
Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF-23.
AnnuRev Med 2010 ; 61 :91-104
8. **SHIMADA T¹, MIZUTANI S, MUTO T, YONEYA T** et al.
Cloning and characterisation of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. ProcNatlAcadSci2001; 98 (11):6500-5
9. **GATTINENI J, BATES C, TWONBLEY K** et al. FGF-23 decreases renal Napi 2a and Napi 2c expression induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1.
Am Journ.Physiol Renal 2009;297:F282-91

10. HOULLIER P.

Le récepteur du calcium: un rôle central dans le métabolisme calcique.
Med Nucl 2009; 33:39-45

11. FULEIHAN GEH, BROWN EM, HEALTH III H.

Familial Benign Hypocalcaemic Hypercalcaemia and neonatal hyperparathyroidism.
Principle of bone biology. 3rd ed; 2008, p. 1327-44.

12. ARNOLD A, MARX SJ. Familial hyperparathyroidism. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.

7th ed. Ed Rosen CJ; 2008, p. 361-6.

13. CHRISTENSEN SE, NISSEN PH, VESTERGAARD P, et al. Familial hypocalcaemic hypercalcaemia: a review.

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18: 359-70.

14. NEER RM, ARNAUD CD, ZENCHEDA JR, PRINCE R et al.

Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in post-menopausal women with osteoporosis.

N Engl J Med 2001; 344: 1434-41.

15. JACOBS TP, BIERZIKIAN JP. Clinical review: rare causes of hypercalcaemia.

J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6316-22.

16. NAKAJIMA K, TAMAI M, OKANIWA S, NAKAMURA Y et al.

Humoral hypercalcaemia associated with gastric carcinoma secreting parathyroid hormone: a case report and review of the literature.
Endocr Journ 2013; 60 (5): 557-562

17. YILMAZ R, KUNDAK A, SEZER T, ÖZER S. et al. Idiopathic infantile hypercalcaemia or an extrapulmonary complication of tuberculosis?

Tuberk Toraks 2013; 61(1): 43-46

18. SKALOVA S, CERNA L, BAYER M, KUTILEK S. et al.

Intravenous Pamidronate in the Treatment of Severe Idiopathic Infantile Hypercalcaemia.

Iranian journal of kidney disease 2013; 7:160-4

19.MATSUMOTO R, YAMADA G, AMANO A, YAMADA T. et al.

Hypercalcemic crisis resulting from near drowning in an indoor public bath.

Am Journ, Case Rep, 2013; 14: 210-212.

20.FRIGUI M, KADDOUR N, KOUBAA M, BEN SALAH R. et al.

Profil épidémiologique, clinique et étiologique des hypercalcémies en milieu de
médecine interne : à propos de 55 cas.

Document disponible en ligne, consulté le 15 septembre 2013 sur www.sfr.org

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !