De haut en bas, le calcium dans tous ses états

Thomas EDOUARD

Unité d'Endocrinologie, Maladies Osseuses et Génétique
Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphate
(Pr JP Salles)

Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse

Déclaration d’intérêt

- Absence de conflit d’intérêt pour cette présentation

Garçon de 2 ans adressé pour convulsion sans fièvre

- 5ème enfant d'une fratrie de 6
- Parents non apparentés d'origine africaine, en bonne santé
- Confié à l'ASE depuis 2 semaines pour négligence parentale

- Grossesse normale, accouchement à terme par voie basse, eutrophe
- Pas de pathologie néonatale

- Retard de développement moteur
  - à 2 ans ne tient pas assis seul, ne se met pas debout

- Retard statural à -2,5 DS

Bilan réalisé aux urgences

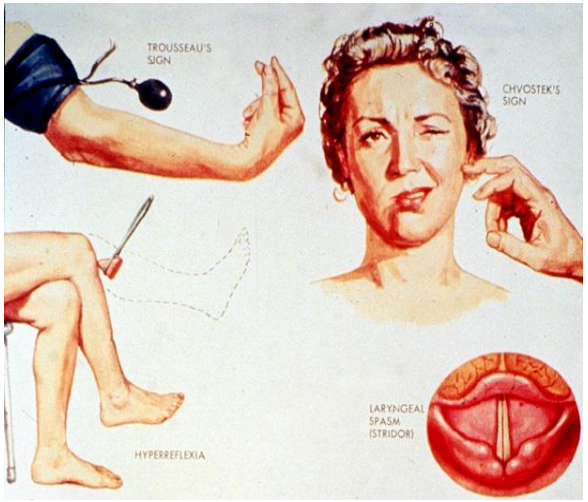
- Bilan sanguin prélevé : NFS, CRP, ionogramme, bilan phosphocalcique
- Glycémie capillaire normale
- Gaz du sang :
  - Natrémie : 139 mmol/l, kaliémie : 3,8 mmol/l
  - Calcémie ionisée : 0,7 mmol/l ➢ **Hypocalcémie sévère**

	Calcémie totale (mmol/l)	Calcémie ionisée (mmol/l)
Normale	2,2 – 2,6	1,1 – 1,3
Hypocalcémie	< 2,2	< 1,1
Hypocalcémie sévère	< 1,8	< 0,9

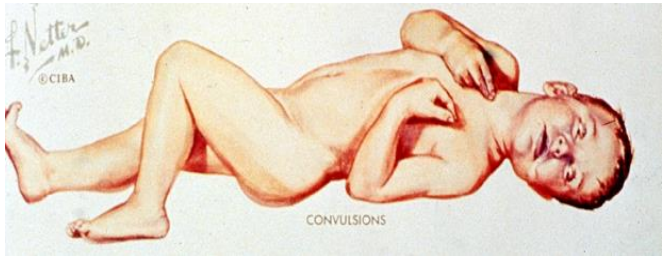
- Calcémie ionisée (Ca^{2+}) ≈ ½ calcémie totale (Ca)
- Calcémie corrigée :
  - Ca corrigée [mmol/l] = Ca mesurée [mmol/l] – 0,025 x (albuminémie [g/l] – 40)
  - Ca corrigée [mmol/l] = Ca mesurée [mmol/l] / ((protidémie [g/l] / 160) + 0,55)

Signes cliniques de l'hypocalcémie

Diminution du tonus musculaire
et retard des acquisitions motrices



Hyperexcitabilité nerveuse

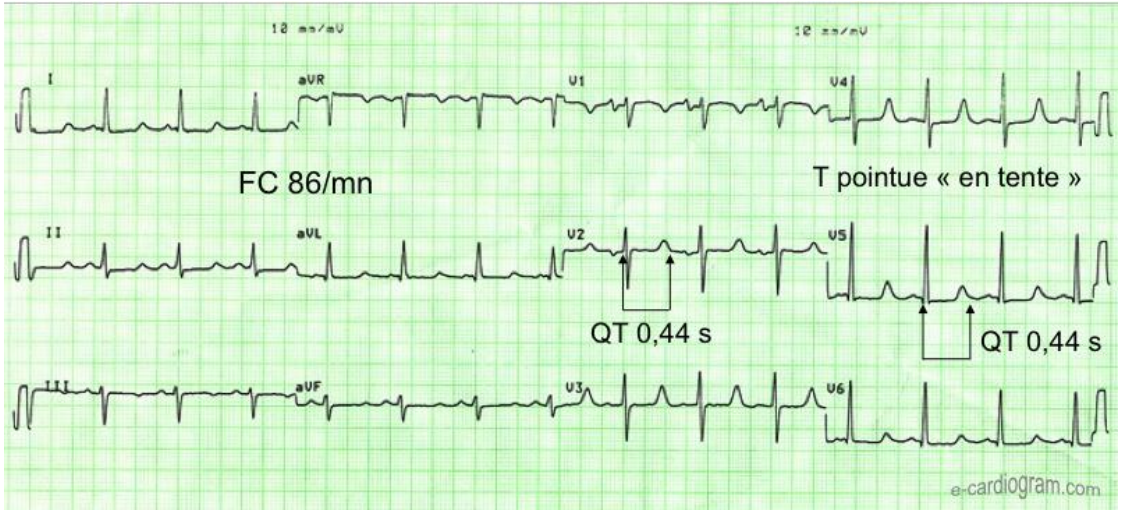


Convulsions

Dépendent de la rapidité d'installation,
de la durée et de la gravité de l'hypocalcémie

Quels examens réalisez-vous en urgence ?

- **ECG** : allongement du QT ++ (QTc > 0,42)
  - Plus rare : ondes T pointues ("en tente"), aplaties ou inversées
  - Bloc et fibrillation ventriculaire



- **Radiographie de thorax :**
  - Rapport cardiothoracique : augmenté si cardiopathie dilatée
  - (« bouchons de champagne » dans le rachitisme)
  - ➢ **Échographie cardiaque** dans un second temps

Quels examens réalisez-vous en urgence ?

- **Bilan sanguin et urinaire :**
  - Ionogramme sanguin avec créatininémie, réserve alcaline
  - Protidémie, albuminémie

  - Calcémie totale et ionisée, phosphorémie, phosphatases alcalines, magnésémie
  - PTH, 25-hydroxy-vitamine D

  - Rapport calcium / créatinine urinaire sur une miction

  - *1,25(OH)$_2$ vitamine D ne fait pas partie du bilan de première intention* ++

Quel traitement d’urgence proposez-vous en urgence ?

Quel traitement d'urgence proposez-vous en urgence ?

Si Ca < 1,8 mmol/l et/ou convulsions et/ou troubles du rythme cardiaque

- **Gluconate de calcium 10% voie IV**

Si Ca > 1,8 mmol/l et asymptomatique

- **Calcium voie orale**

+ 1α(OH)D (alfacalcidol, un-alpha®)

(efficace que si calcium oral)

- **Le traitement d'entretien dépend de la cause ++**

Quel traitement proposez-vous en urgence ?

Si Ca < 1,8 mmol/l et/ou convulsions et/ou troubles du rythme cardiaque: voie IV ++

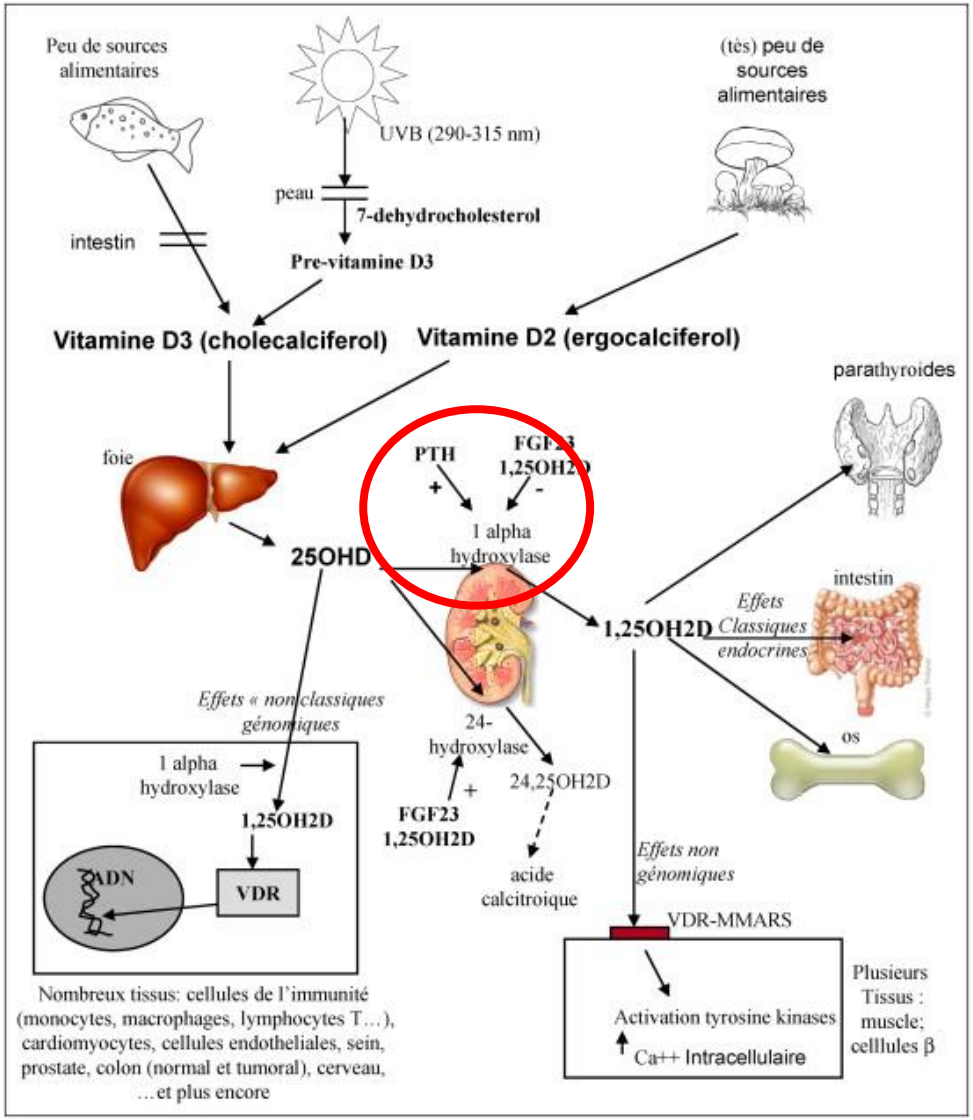
- Scope et saturomètre
- **Gluconate de calcium 10%**
  - Ampoule (10 ml = 1 g gluconate de calcium = 90 mg Ca^{2+}) à diluer au 1/10ème
  - Dose de charge en IV lente de 15 minutes :
    - 0.5 ml/kg de gluconate de calcium soit 5 ml/ [illegible] olution diluée
    - Max. : 10 ml (une ampoule) de gluc [illegible] um soit 100 ml de la solution diluée
  - Puis dose d'entretien :
    - 100 ml/m^2/j de gluc [illegible] um soit 1 l/m^2/j de la solution diluée
    - Max. 150 ml = 15 am [illegible] es
- **1α(OH)D (alfacalcidol, un-alpha®)**
    - < 3 ans : 1 µg (10 gouttes) /j, 3-12 ans : 2 µg /j, > 12 ans : 4 µg /j
- Une ampoule de **vitamine D** 100,000 UI

Protocole POSU

Si Ca > 1,8 mmol/l et asymptomatique

- **Calcium oral:** 40 à 60 mg/kg/jour en une ou 2 prises
- **1α(OH)D (alfacalcidol, un-alpha®) :** 1 à 4 µg/jour (10 à 40 gouttes)
- Une ampoule de **vitamine D** 80 à 100,000 UI

Pourquoi la vitamine D active ?



Souberbielle et al, La presse médicale. 2003

Interrogatoire et examen clinique: signes à visée étiologique

Antécédents familiaux et personnels :

- Consanguinité, pathologie du métabolisme phosphocalcique
- Supplémentation en vitamine D
- Croissance staturo-pondérale
- Retard de développement psychomoteur, diminution des performances scolaires

Examen clinique :

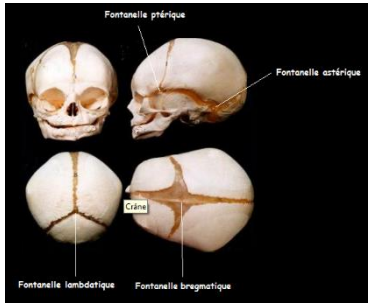
- Signes squelettiques (recherche de signes de rachitisme) :
  - Retard statural
  - Craniotabès, fontanelle antérieure large ou non fermée
  - Bourrelets métaphysaires (poignets, genoux et chevilles), chapelet costal
  - Déformation des membres inférieurs (*genu varum*, *genu valgum* ou coup de vent)

- Dysmorphie (syndrome microdélétion 22q11.2)
- Alopécie (anomalie du récepteur à la vitamine D)
- Visage lunaire, brachymétacarpie, obésité (pseudohypoparathyroidie)
- Candidose chronique, anomalies dentaires, dystrophie ectodermique (syndrome APECED)

Les signes de rachitisme

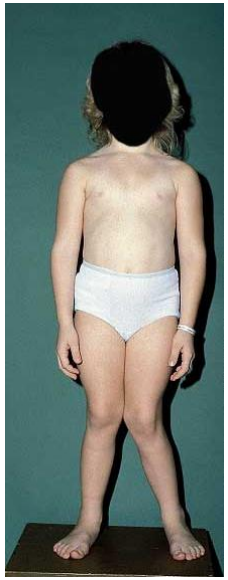
Craniotabès

Et retard de fermeture des fontanelles



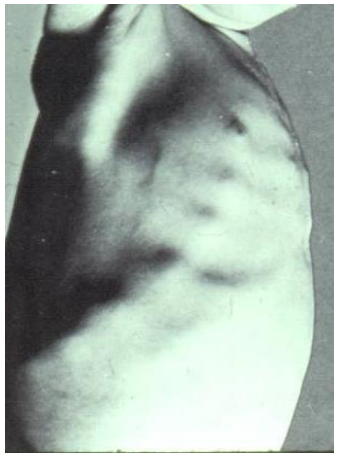
Genu Varum

Genu Valgum



Coup de vent

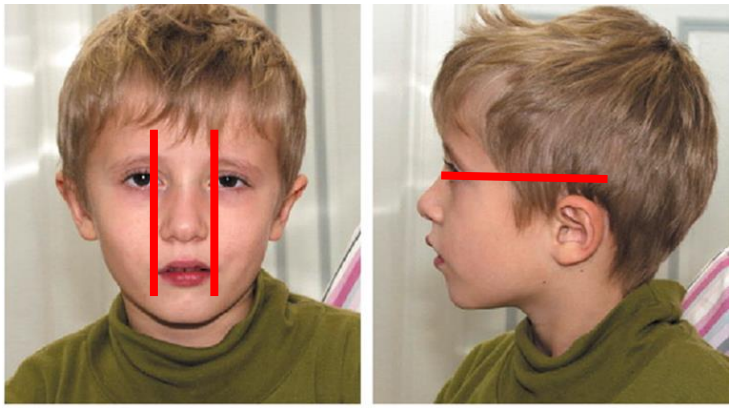
« chapelet costal »



« bourrelets métaphysaires »

Les syndromes

Microdélétion 22q11.2



Rauch, J Med Genet. 2005

Pseudo-hypoparathyroidie

Wilson, J Med Genet. 1994

Alopécie
(Résistance vitamine D)

Malloy, Mol Cell Endo 2011

Chez notre patient, examen clinique

- **Au niveau neurologique :**
  - Signe de Chvostek positif
  - ROT vifs, polycinétiques de façon bilatérale
  - Retard des acquisitions : station assise non acquise, babillage canonique sans mot (QD <50)

- **Au niveau osseux :**
  - Fontanelle antérieure non fermée
  - Bourrelets métaphysaires au niveau des genoux, poignets, chevilles
  - Chapelet costal
  - Déformation en varus du tibia droit

Chez notre patient, bilan biologique

- Calcémie totale : 1,31 mmol/l [N : 2,2-2,6]
- Phosphorémie : 1,45 mmol/l [N : 1,2-1,6]
- PAL : 4 938 UI/l [N : 87-281]
- 25-OHD : 5 ng/ml [N >20]
- PTH : 378 pg/ml [N : 15-65]

- Calciurie : < 0,2 mmol/l

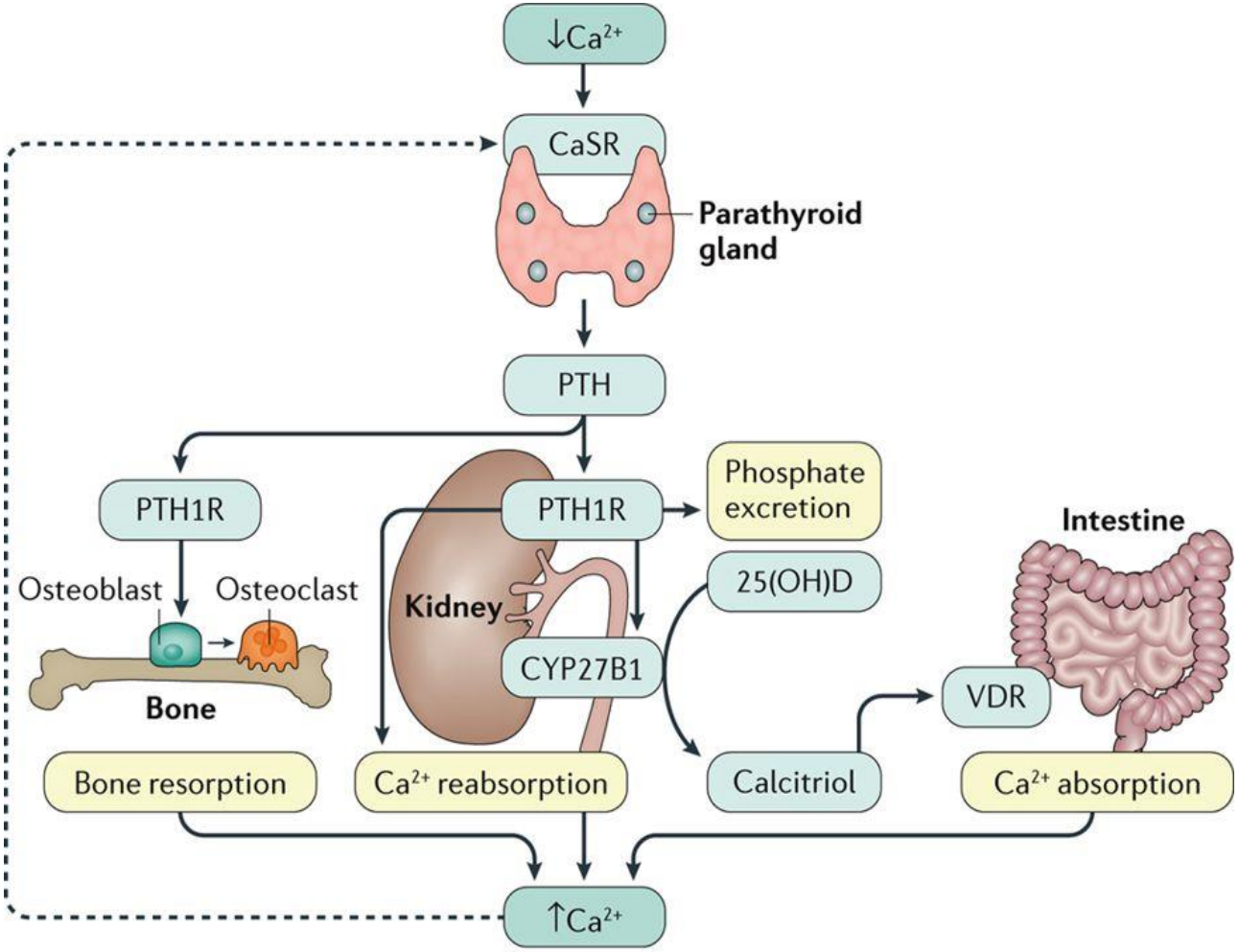
➢ **Rachitisme par carence en vitamine D avec hyperparathyroïdie secondaire**

Statut en vitamine D et en calcium

	Vitamine D (25OHD)	Apports calciques
Suffisance	> 20 ng/ml (50 nmol/l)	> 500 mg
Insuffisance	12-20 ng/ml (50-30 nmol/l)	300-500 mg
Déficit	< 12 ng/ml (30 nmol/l)	<300 mg

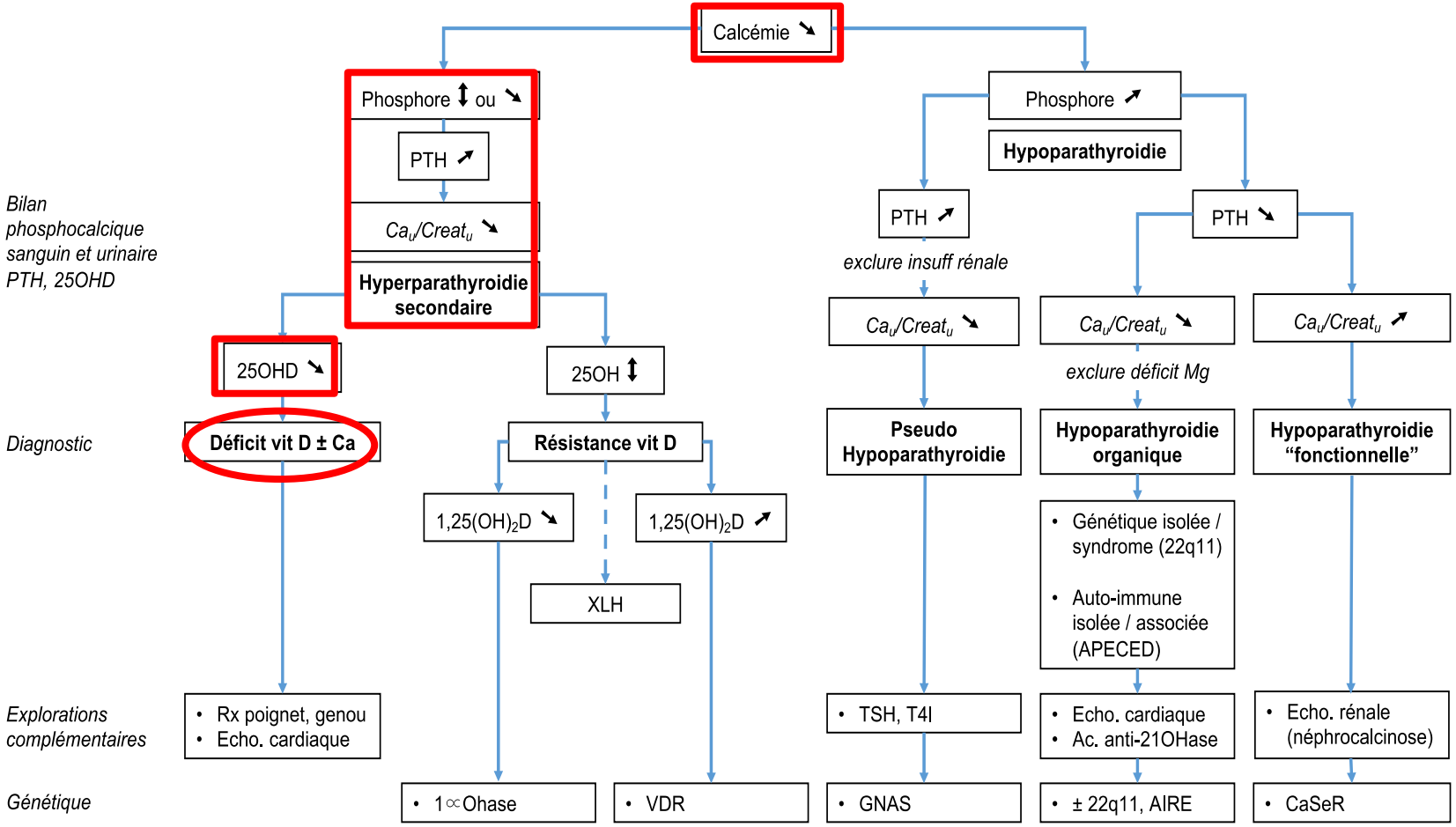
Munns, JCEM. 2016

Métabolisme phosphocalcique



Mannstadt, Nat Rev. 2017

Diagnostic étiologique d'une hypocalcémie



Chez notre patient, radiographies

Rx normal

Rachitisme

- Elargissement des métaphyses avec spicule latéral, aspect en cupule « toit de pagode »
- Aspect irrégulier et flou des contours
- Elargissement de la plaque de croissance
- Fractures d’allures anciennes

Chez notre patient, radiographies

- Transparence excessive et diffuse des pièces osseuses
- Corticales amincies

Echographie cardiaque

➢ **Cardiopathie dilatée**

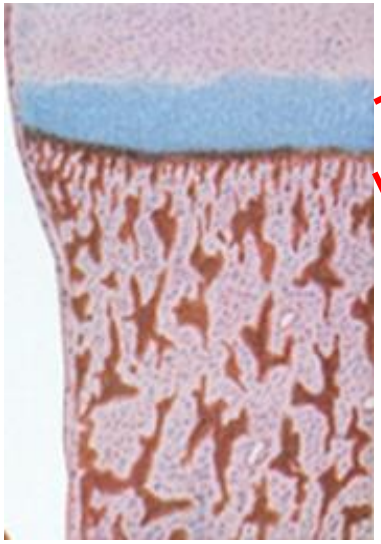
Qu’est ce que le rachitisme ?

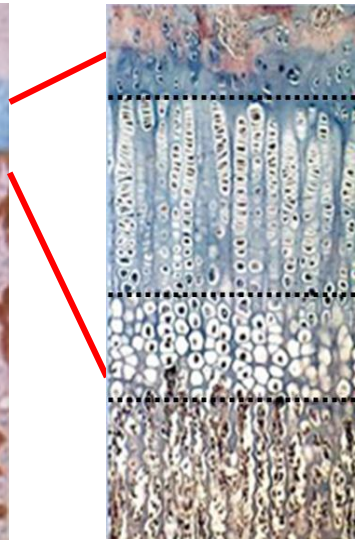
Rachitisme / Ostéomalacie

= anomalie de minéralisation de la plaque de croissance et de l’os

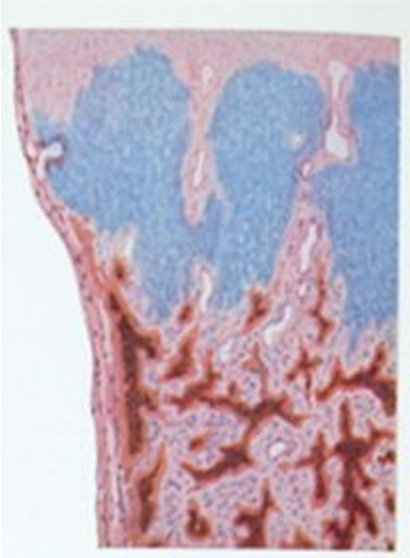
Le rachitisme,
une anomalie de minéralisation de la plaque de croissance

Plaque normale





Rachitisme

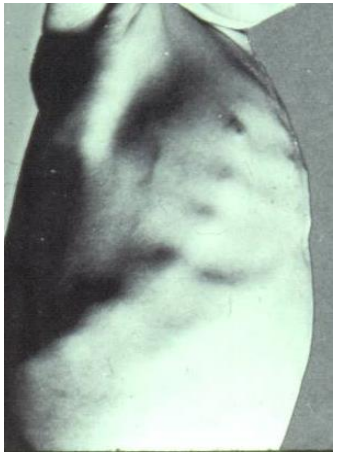


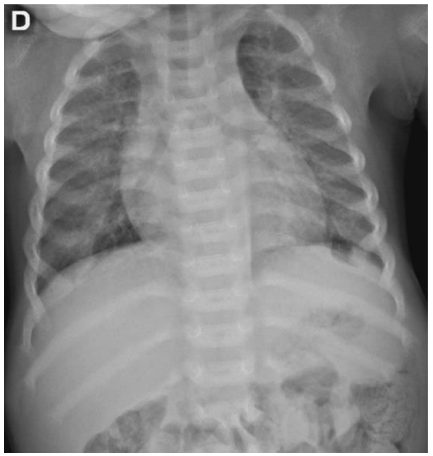
Les signes de rachitisme/ostéomalacie

- Surtout au niveau des plaques de croissance les plus actives

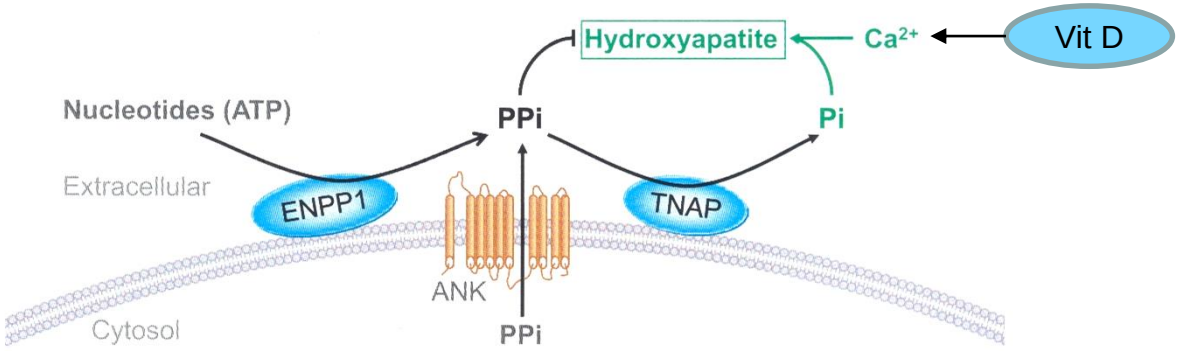
Jonction costo-chondrales **Poignets** **Genoux**

« chapelet costal » **« bourrelets métaphysaires »**





Les causes de rachitisme

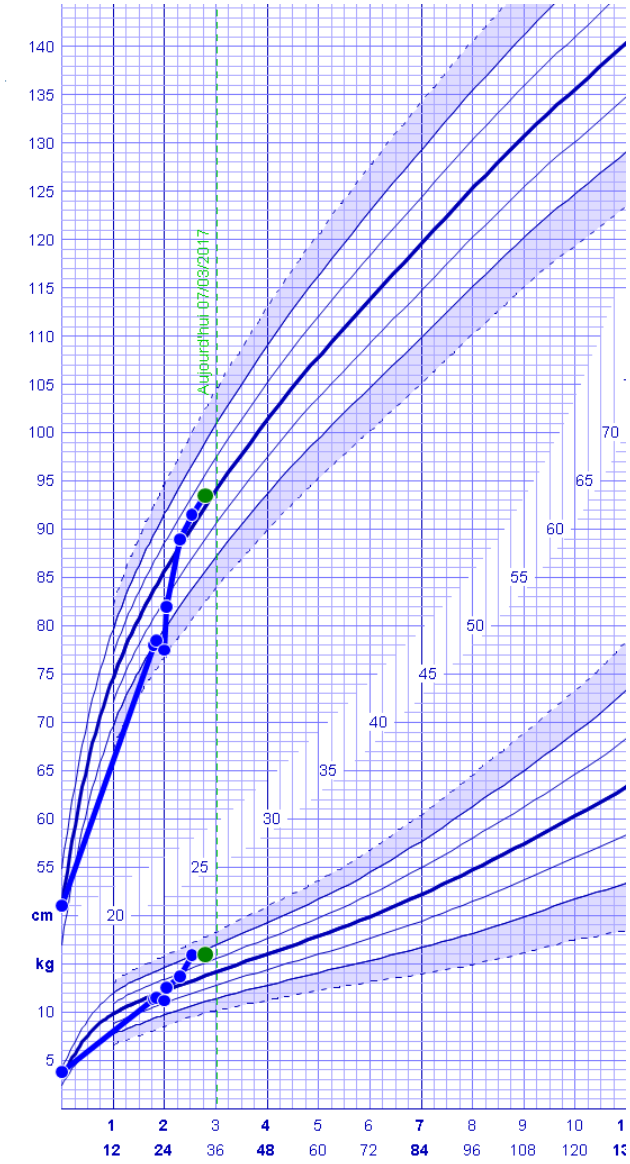


- **Manque des constituants (calcium et phosphore)**
  - Rachitisme calcipénique
  - Rachitisme hypophosphatémique

- **Manque des fournisseurs (vitamine D)**
  - Déficit en vitamine D
  - Anomalie du métabolisme de la vitamine D

- **Anomalie de déposition minérale (TNAP)**
  - Hypophosphatasie

Évolution sous traitement par vitamine D



- Accélération de la vitesse de croissance
  - 15 cm en un an
- Amélioration du développement psychomoteur
  - après 6 mois se met debout et marche sans aide
- Cardiopathie stable à 3 et 6 mois

Évolution radiologique

Au diagnostic

Après 4 mois de traitement

Enquête familiale

		Normes	Frère 1	Frère 2	Sœur 1	Frère 3	Cas index	Sœur 2	Mère
Age (ans)			5,7	4,5	4,5	3,2	2	0,7	33
Taille (DS)			1,7	2,5	0	-0,6	-2,0	-2,3	1,2
IMC (DS)			0,0	-0,2	0,2	2	1,4	0,5	0,0
Calcémie (mmol/L)		2,25-2,75	2,4	2,3	1,7	2,2	1,3	2,2	2,3
Phosphatémie (mmol/L)		1,1-1,95	1,7	1,1	1,4	1,4	1,4	0,8	1,0
Phosphatases alcalines (UI/L)		87-281	181	529	1487	706	4938	2063	51
25 OH vitamine D (ng/ml)		> 20	5	4	5	<3	5	6	5
PTH (pg/ml)		15-65	91	306	827	376	378	436	118
Calcium/créatinine urinaire		> 0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	ND
Signes osseux			-	±	+	+	++	++	-
Retard moteur			-	-	-	-	+	+	-
Cardiomyopathie dilatée	DTDVG (DS)	± 2	1,7	0,4	1	0,1	3,7	1,6	ND
	FEVG (%)	> 55	> 55	> 55	> 55	> 55	50	> 55	

CMD : cardiomyopathie dilatée ; DTDVG : diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; IMC : indice de masse corporelle ; ND : non déterminé

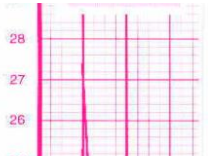
Conclusion hypocalcémie

- Plus fréquente aux périodes de forte croissance (nourrisson et adolescent)
- Signes cliniques variables / rapidité d'installation, durée et intensité
- Urgence thérapeutique :
  - complications neurologiques (convulsions)
  - cardiaques (cardiopathie dilatée, troubles du rythme et mort subite)
  - respiratoires (laryngospasme)
- Traitement d'urgence repose sur l'apport de calcium (IV ou per os)
  + forme active de la vitamine D (un-alpha®)
- Au décours de la phase aigüe, le traitement d'entretien dépend de l'étiologie

Conclusion rachitisme

- Augmentation récente d' incidence en Europe et en Amérique du nord
  - Incidence annuelle ≈ 3 / 100 000 enfants tout âge confondu et ≈ 6 / 100 000 chez moins de 3 ans
- Conséquences graves en terme de mortalité et morbidité
  - Cardiaques, Neurologiques, respiratoires, squelettiques
- Causes multifactorielles
- Evaluation de toute la famille en cas de diagnostic de rachitisme chez un enfant
- Prévention repose sur la supplémentation en vitamine D ++

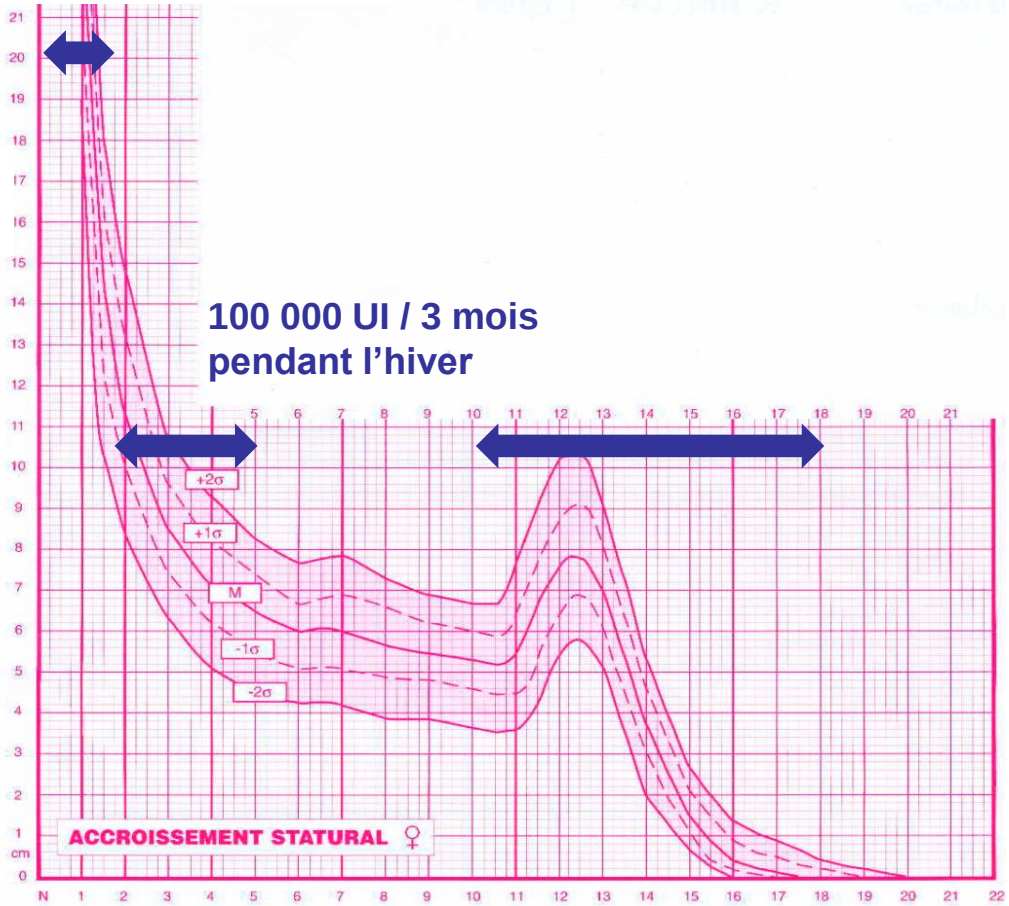
Recommandations de supplémentation en vitamine D



Prématuré : 800-1000 UI
Nourrisson au sein : 1000-1200 UI
Nourrisson au bib : 400-800 UI

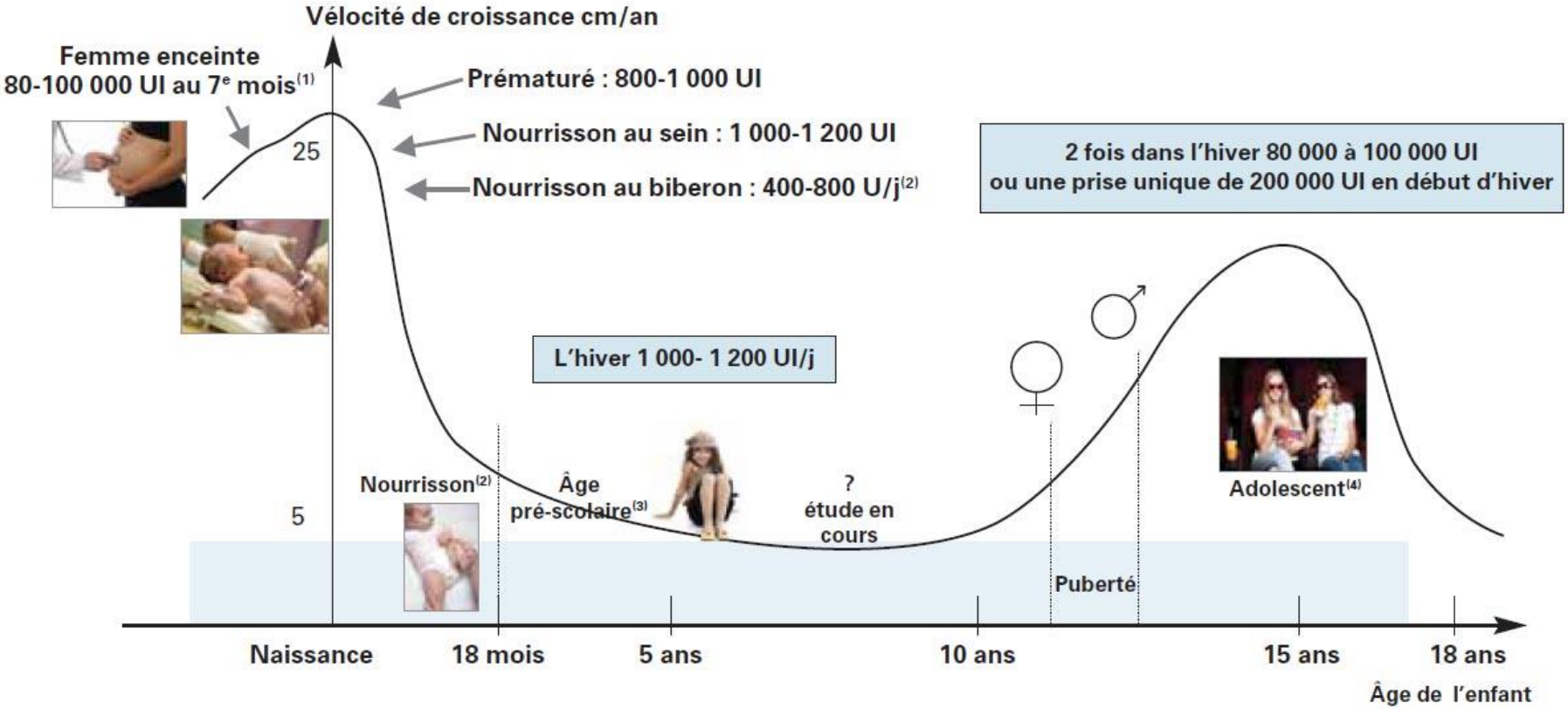
Femme enceinte :
80-100 000 UI au 7ème mois

100 000 UI / 3 mois
pendant l'hiver



18 mois **5 ans** **10 ans** **18 ans**

Recommandations de supplémentation en vitamine D



(1) Consensus du Collège des gynécologues obstétriciens (1998) et recommandations du Comité de Nutrition (1995).
(2)Recommandations du Comité de Nutrition et du groupe Calcium de la Société Française de Pédiatrie (1993).
(3) Circulaires ministérielles de 1963 et 1971 restant applicables à cet âge.
(4) Recommandations du Groupe Calcium de la société Française de Pédiatrie (1998).

Fille de 14 ans adressé pour douleur hypogastrique

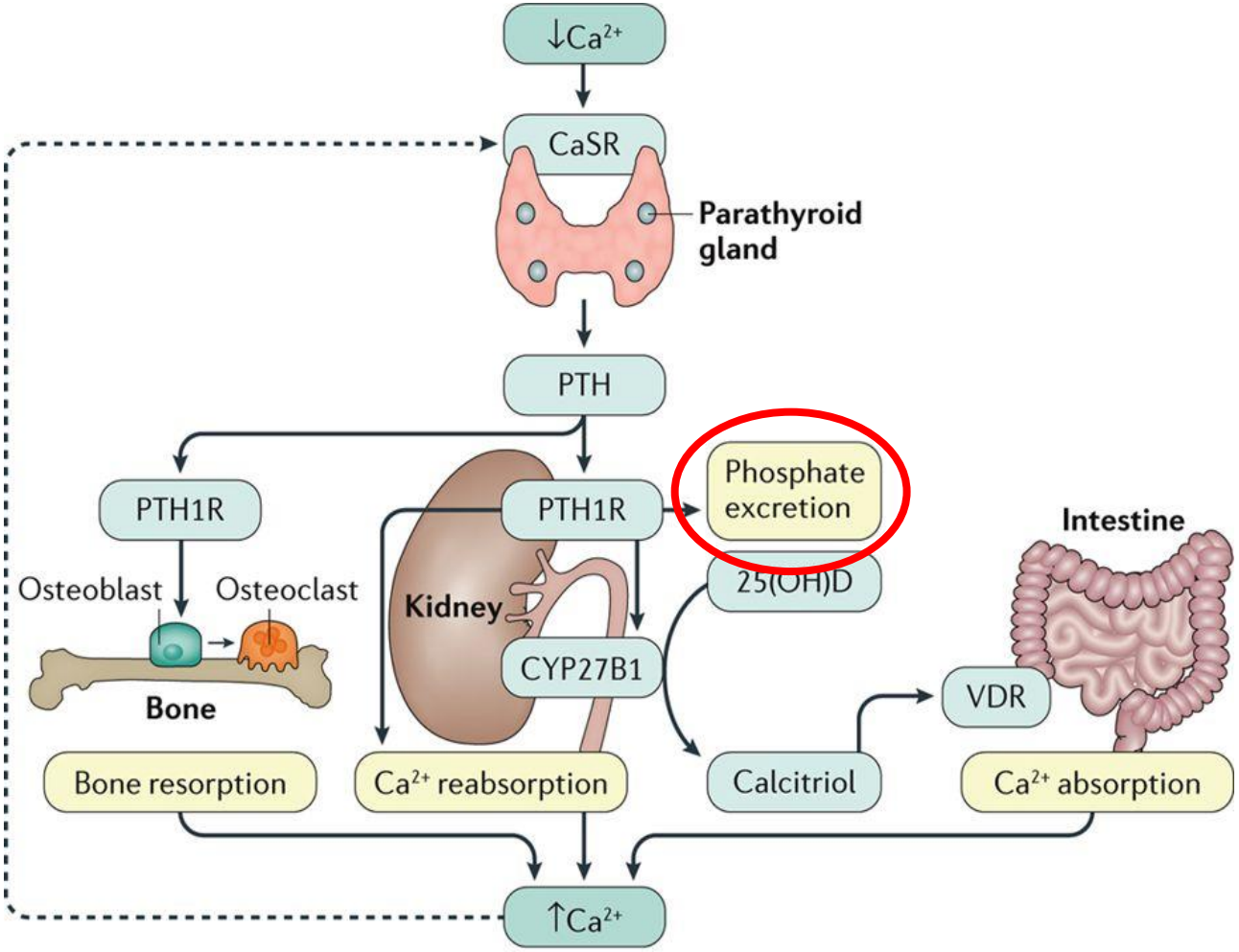
- Examen clinique notamment abdominal normal
- ASP normal, bandelette urinaire négative

- Bilan sanguin :
  - Calcémie : 3,22 mmol/l (N: 2,2 - 2,6) et phosphorémie : 0,67 mmol/l (N: 0,9-1,6)

➢ **Hypercalcémie / hypophosphorémie sur hyperparathyroïdie**

Hypercalcémie	Calcémie totale (mmol/l)	Calcémie ionisée (mmol/l)
Légère	2,6 – 3,0	1,31 – 1,50
Modérée	3,1 – 3,7	1,51 – 1, 85
Grave	> 3,7	> 1,85

Métabolisme phosphocalcique



Mannstadt, Nat Rev. 2017

Signes en rapport avec l'hypercalcémie

Peu spécifiques ++

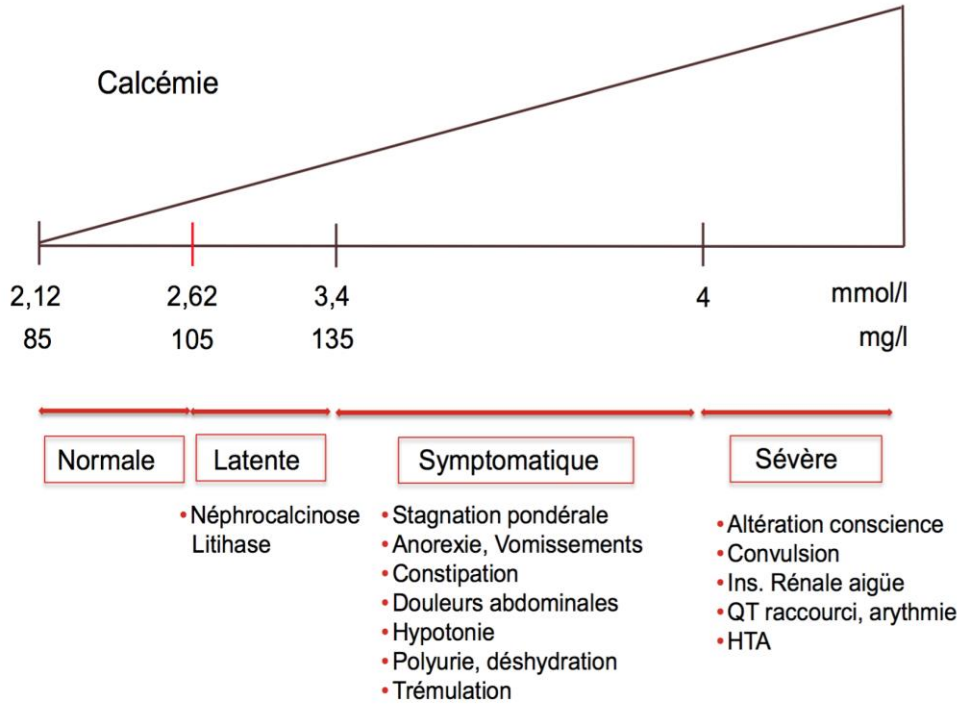
- **Chez le nourrisson :**
  - Stagnation pondérale, déshydratation avec diurèse conservée
  - Dans les formes graves, altération de la vigilance, hypotonie, convulsions

- **Chez le grand enfant :**
  - Anorexie, vomissements, constipation, douleurs abdominales (présentation fréquente : contrôle de la calcémie nécessaire en cas de crise inexpliquée)
  - Asthénie, agitation, altération de la vigilance, convulsions, coma
  - Polyurie-polydipsie, déshydratation, collapsus

- **Signes cardiaques :**
  - Tachycardie, HTA
  - Troubles du rythme

Signes en rapport avec l'hypercalcémie

Dépendent de la rapidité d'installation, de la durée et de la gravité de l'hypercalcémie

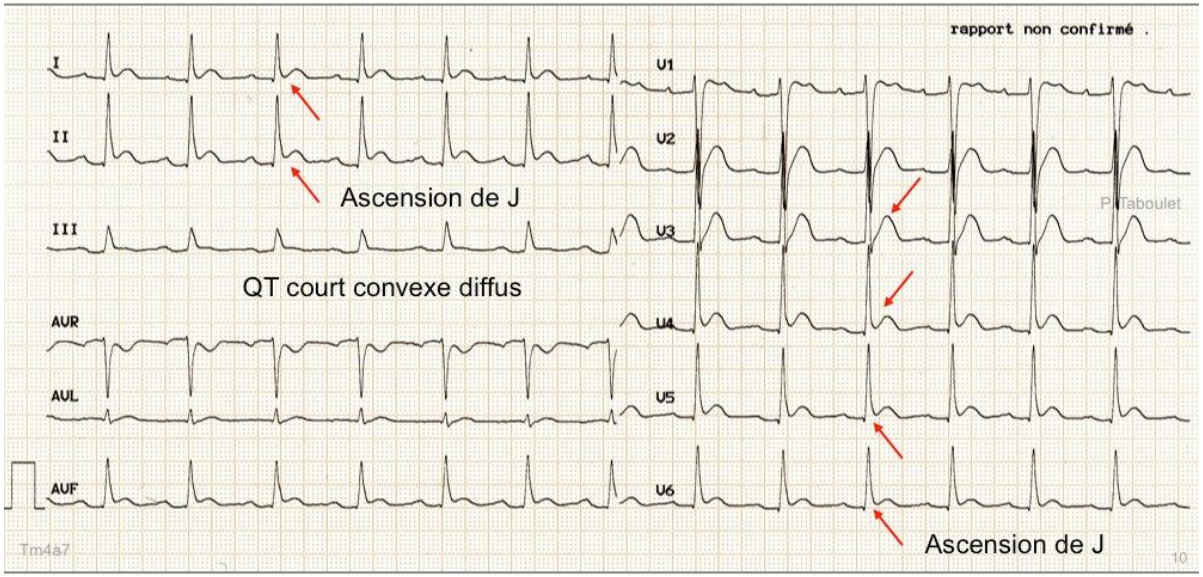


Mallet E. Hypercalcémie. Pap-pédiatrie 2009. (http://www.pap-pediatrie.com/)

Quels examens réalisez-vous en urgence ?

- **ECG** : raccourcissement du QT ++
  - Risque de tachycardie ventriculaire

Ascension du point J, absence de segment ST, onde T large
et l'intervalle QT court



Quel traitement d'urgence proposez-vous en urgence ?

Mesures non spécifiques

- **Arrêt de la vitamine D**
- **Limitation des apports calciques : < 400 mg/jour (50% AJR), Locasol®**
- **Hyperhydratation orale ou IV 3 l/m^2/j (150 ml/kg/j)**

Si Ca < 3,2 mmol/l et bien tolérée

- **Pas de traitement en urgence**

Si Ca > 3,2 mmol/l ou mal tolérée

- **Biphosphonates IV**

- Diurétiques à proscrire car aggravent la déshydratation et la néphrocalcinose
- Corticothérapie (inhibition de l'absorption du calcium) peu utilisée

- **Le traitement d'entretien dépend de la cause ++**

Les biphosphonates

- Diminue la résorption osseuse en inhibant les ostéoclastes

- **Pamidronate (Aredia®)**
  - 0,5 mg/kg si < 2 ans ou 1 mg/kg (max. 60 mg) si ≥ 2 ans
  - En IVL de 3-4 heures, à diluer dans du NaCl 0,9% (conc. max. 0,1 mg/ml)
  - Ex. : 25-40 mg dans 500 ml, 12-25 mg dans 250 ml, < 12 mg dans 125 ml

- Baisse rapide (délai de 24 heures) du niveau de calcémie, répéter 3 jours de suite si besoin

- Réaction fébrile fréquente dans les 24 heures suivant la première perfusion

Interrogatoire et examen clinique: signes à visée étiologique

Antécédents familiaux et personnels :

- Consanguinité
- Antécédents familiaux
  - Lithiase rénale
  - Pathologie du métabolisme phosphocalcique

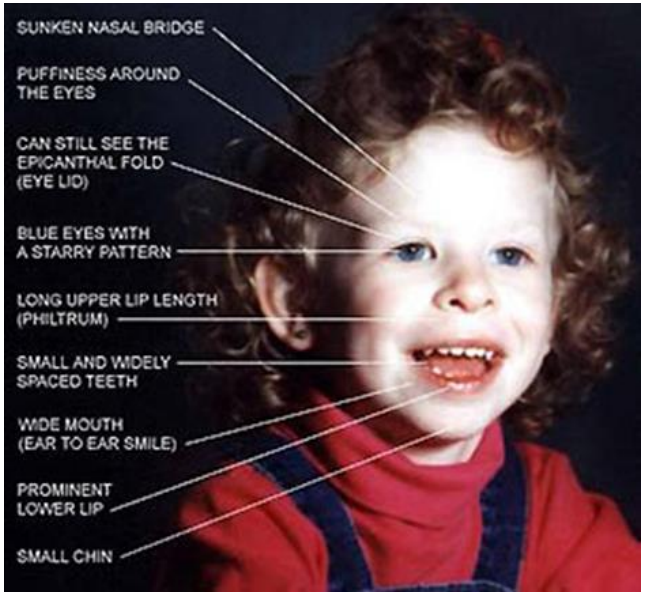
- Supplémentation en vitamine D
- Croissance staturo-pondérale
- Contexte clinique évocateur : tumeur, hémopathie (lymphocytose maligne), syndrome d'activation macrophagique et du système réticuloendothélial (infection chronique [tuberculose], sarcoidose), immobilisation prolongée

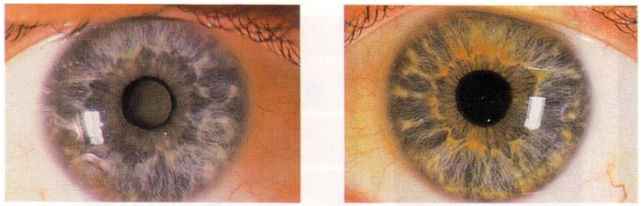
Examen clinique :

- Dysmorphie et/ou souffle cardiaque (syndrome de Williams et Beuren)

Syndrome de Williams-Beuren

- 1/7,500 naissances (sporadique)
- Signes faciaux
- Cardiopathie (70%)
  - sténose aortique supravalvulaire
- Retard mental, « cocktail party syndrome »
- Anomalies endocriniennes:
  (hypercalcémie, intolérance au glucose,
  hypothyroïdie, retard statural)





Chez notre patiente

- **Antécédents familiaux :**
  - Lithiases rénales : père, grand-père paternel
  - Tumeur maligne pancréatique : grand-père paternel
  - kystes rénaux : grand-mère paternel

- **Antécédents personnels:**
  - Asthme d'effort
  - Fracture du poignet après traumatisme au rugby, entorses
  - Ligamentoplastie des ligaments croisés

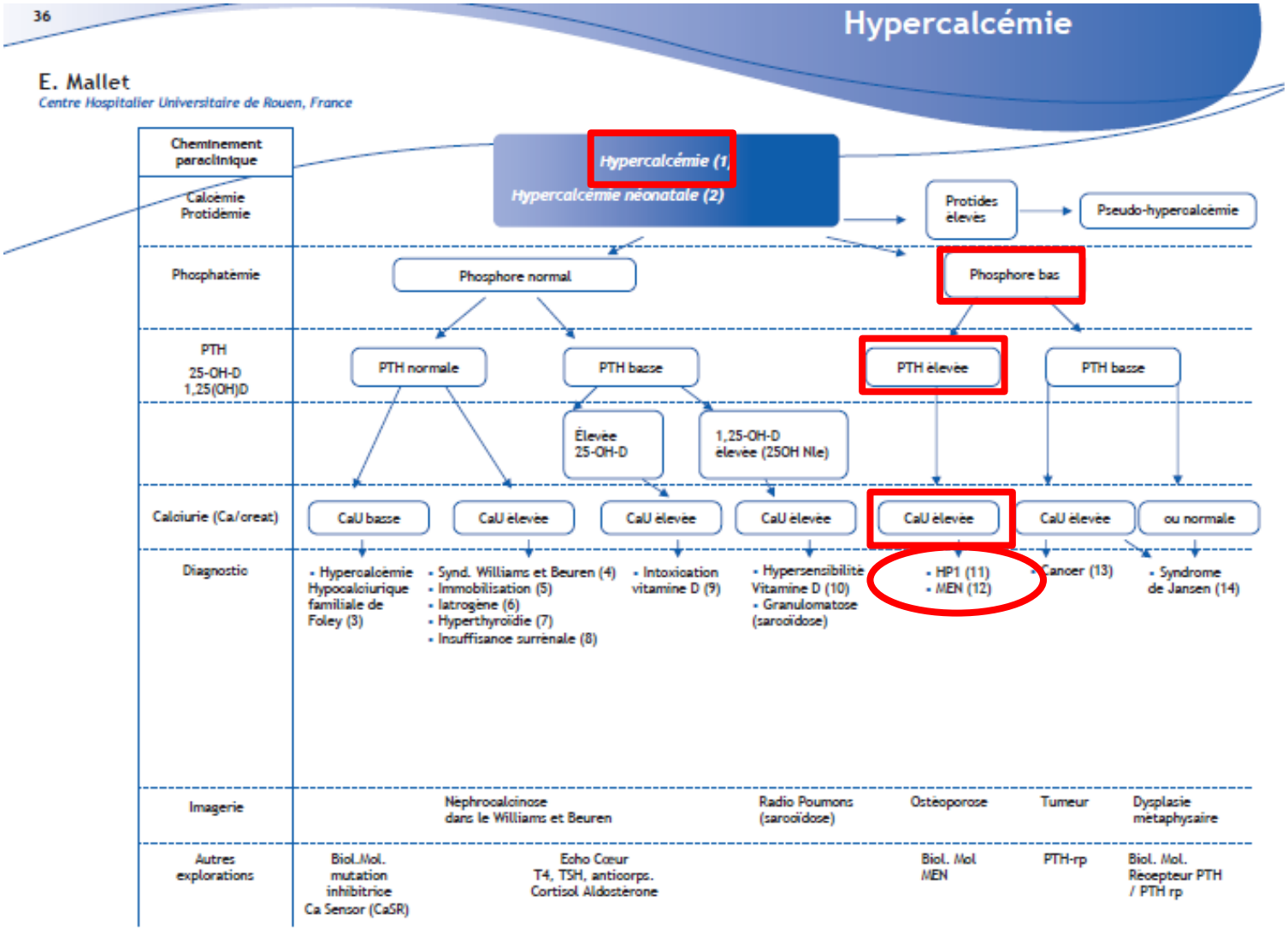
Chez notre patiente, bilan biologique

- Calcémie totale : 3,22 mmol/l [N : 2,2-2,6]
- Phosphorémie : 0,67 mmol/l [N : 1,2-1,6]
- PAL : 4 938 UI/l [N : 87-281]
- 25-OHD : 14 ng/ml [>30]
- PTH : 217 pg/ml [N : 15-65]

- Calciurie /créatine : 1,4 mmol/l/mmol/l

➢ **Hypercalcémie par hyperparathyroïdie**

Diagnostic étiologique d'une hypercalcémie



© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. Avec le soutien institutionnel de Blédina

Bilan du retentissement (à distance)

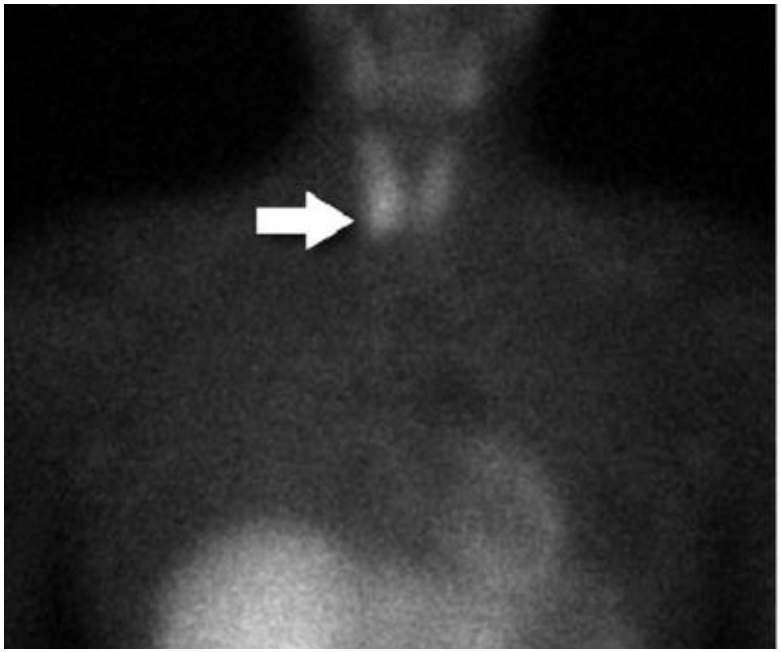
- **Radiographie du poignet gauche**
  - Défauts de minéralisation
  - Signes de résorption osseuse (hyperparathyroïdie)
- **Ostéodensitométrie**
  - Densité minérale osseuse rachis et corps entier

Taguchi, NEJM 2014

- **Echographie rénale**
  - recherche de néphrocalcinose ++

Bilan étiologique

- **Echographie parathyroïdienne**
  - Recherche d’adénome



- **Scintigraphie parathyroïdienne au MIBI**

Chez notre patiente

- **Radiographies du squelette :** absence de lésion osseuse radio-visible
- **Ostéodensitométrie :** densité minérale osseuse basse
- **Echographie rénale:** néphrocalcinose

- **Echographie parathyroïdienne :**
  - formation nodulaire tissulaire 12x6x4mm parathyroïde supérieure gauche
- **Scintigraphie parathyroïdienne :** absence d'hyperfixation des parathyroïdes

➢ **Adénome parathyroïdien : chirurgie**

➢ **Mutation du gène de la NEM1**

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

Atteintes	Dépistage
Hyperparathyroïdie	Calcémie, PTH Echographie cervicale et scintigraphie
Adénome hypophysaire	IRM hypothalamo-hypophysaire Prolactine, IGF1
Insulinome	Glycémie à jeun + insuline
Tumeur du pancréas non sécrétante	Scanner ou IRM abdominale Chromogranine A
Tumeur des surrénales (carcinome)	IRM abdominale
Tumeur thymique (rare mais grave)	Radiographie pulmonaire

Conclusion hypercalcémie

- Signes cliniques variables / rapidité d'installation, durée et intensité
- Urgence thérapeutique / troubles du rythme cardiaque
- Dans les formes sévères et/ou symptomatiques,
  Traitement d'urgence = hyperhydratation + biphosphonates
  - Diurétiques à proscrire car aggravent la déshydratation et la néphrocalcinose
- Au décours de la phase aigüe, le traitement d'entretien dépend de l'étiologie
- Chez le grand enfant, elle peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie qui doit faire rechercher une néoplasie endocrinienne multiple