

Une cause à connaître

Hypocalcémie persistante

Félix Decker^a, médecin diplômé; Enrico Russo^a, médecin diplômé; Prof. Dr méd. Olivier Lamy^{a,b}Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Centre Interdisciplinaire des Maladies Osseuses (CIMO)

Description du cas

Un patient de 67 ans est hospitalisé pour un malaise sans perte de connaissance, pour des douleurs abdominales, des douleurs musculo-squelettiques connues et stables, ainsi que pour une sensation de «vision noire» en position couchée. Le patient est hypotendu et tachycarde, sans état fébrile. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire et une cholestase. Un sepsis est suspecté, motivant une tomодensitométrie (TDM) thoraco-abdominale. Elle démontre des infiltrations ostéocondensantes multifocales de l'ensemble des structures osseuses et des adénopathies iliaques externes bilatérales (fig. 1), compatibles avec une néoplasie prostatique.

L'atteinte osseuse ostéocondensante et ganglionnaire inguinale représentent les deux atteintes les plus fréquentes de métastases prostatiques [1, 2]. L'antigène prostatique spécifique (PSA) est à 167 µg/l (norme: <4,2 µg/l). La calcémie est normale.

L'indication à un traitement par acide zolédronique est retenue, au vu de multiples métastases osseuses. Quatre jours après l'administration, une hypocalcémie sévère est constatée.

Question 1

Quel examen complémentaire est le moins pertinent dans la situation actuelle?

- a) Un profil électrolytique
- b) Dosage de la vitamine D
- c) Dosage de la parathormone (PTH)
- d) Dosage de la «parathyroid hormone-related protein» (PTHrp)
- e) Une gazométrie

La PTHrp est sécrétée par les cellules mésenchymales et participe à la croissance osseuse en agissant sur un récepteur commun avec la PTH [3]. Certaines tumeurs, dont les plus typiques sont les carcinomes mammaires, rénaux et épidermoïdes [4], peuvent induire une hypersécrétion de PTHrp provoquant une hypercalcémie, ce qui n'est pas le cas dans notre situation.

Un profil électrolytique est nécessaire afin de rechercher une hypomagnésémie qui peut induire une diminution de la sécrétion de PTH [5]. En outre, il est nécessaire d'exclure des troubles électrolytiques surajoutés.

La vitamine D occupe une place centrale dans l'homéostasie phospho-calcique. Synthétisée dans la peau et transformée en 25-OH vitamine D dans le foie, elle devient «active» sous forme de 1-25-OH vitamine D au niveau rénal. Sur un bilan biologique, c'est la 25-OH (dite «inactive», malgré son effet sur la PTH) qui est dosée car sa demi-vie est plus longue que la

1,25-OH (environ 15 jours contre environ 10 heures de demi-vie plasmatique). La PTH active la production de 1,25-OH par action sur le rein. La 1,25-OH stimule l'absorption intestinale de calcium, diminue l'excrétion rénale de calcium et stimule la production du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23). Les effets de la 1,25-OH sont balancés par des feedback négatifs (fig. 2).

L'équilibre acido-basique influence la liaison du complexe calcium-albumine (dosée systématiquement lors d'un bilan biologique calcique). L'acidose la réduit alors que l'alcalose la majore [6]. La détermination du calcium ionisé, reflet de la partie «libre» du calcium et dosé par gazométrie, constitue le gold-standard diagnostique d'une hypocalcémie.

La PTH nous oriente vers l'étiologie de l'hypocalcémie. Lorsqu'elle est associée à une hyperparathyroïdie, cela indique une importante stimulation de production de PTH en

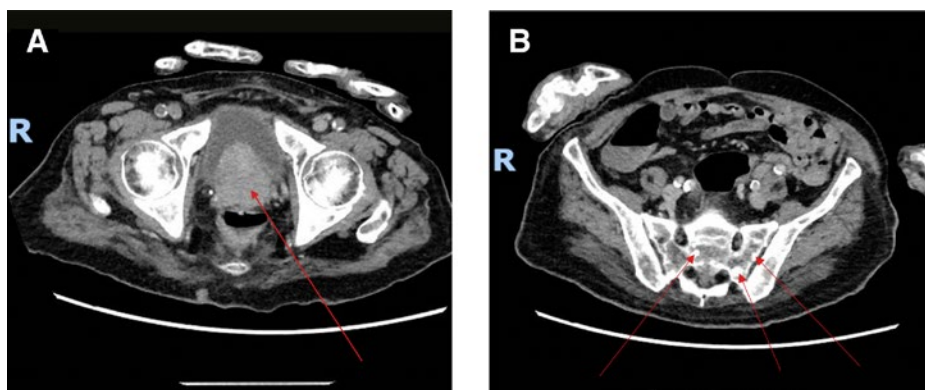


Figure 1: Tomodensitométrie, coupes axiales: **A)** Prostate de taille augmentée, mesurée à 48 × 47 mm; **B)** infiltrations ostéocondensantes multifocales de l'ensemble des structures osseuses, prédominant sur le squelette axial.

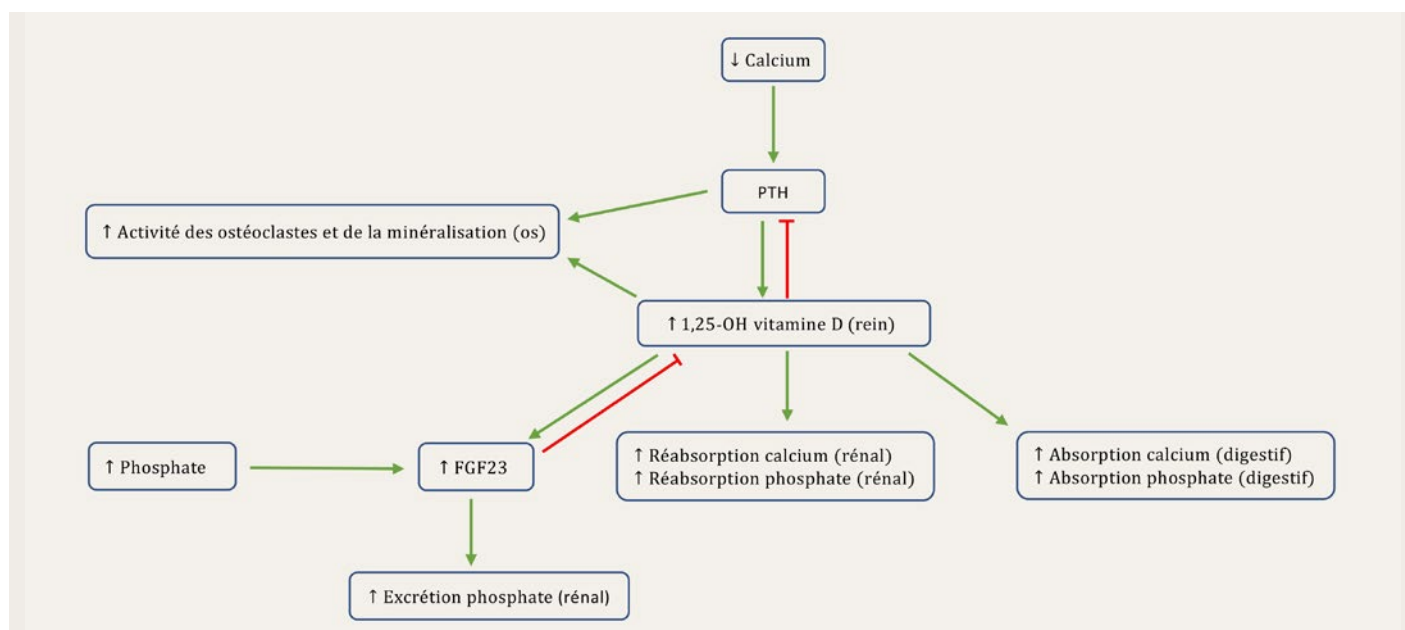


Figure 2: Régulation physiologique de la calcémie et de la phosphatémie. FGF23: facteur de croissance des fibroblastes 23 ; PTH: parathormone.

réponse à des taux sériques de calcium (et de 25-OH) abaissé(s). Dans le cas contraire, une hypoparathyroïdie indiquerait un dysfonctionnement des glandes parathyroïdiennes ou de la régulation de la PTH (hypomagnésémie p.ex.).

Nous objectivons une hypocalcémie avec une 25-OH effondrée ainsi qu'une hyperparathyroïdie secondaire et une hypophosphatémie (tab. 1). Le patient ne présente aucun signe clinique d'hypocalcémie. À l'électrocardiogramme, l'intervalle QT est de 470 ms.

Question 2

Au vu des résultats obtenus, quel traitement proposeriez-vous?

- Substitution calcique per os seule
- Calcitrol (1,25-vitamine D) seule
- Substitution calcique per os et intraveineuse
- Substitution calcique per os et intraveineuse + calcitrol
- Substitution calcique per os et intraveineuse + calcitrol + magnésium

Le traitement dépend de la sévérité et de la cause. Une voie intraveineuse est initiée en cas

de signe clinique, d'intervalle QT prolongé ou, chez les patientes et patients asymptomatiques, d'une calcémie <1,9 mmol/l [7, 8]. Les deux derniers points étant présents chez notre patient, il reçoit une substitution calcique intraveineuse ainsi que d'apport per os. La 25-OH étant effondrée, une dose de charge de 300 000 UI est administrée. De plus, un apport par calcitrol (1,25-OH) à une dose initiale de 0,5 µg/j est introduite au vu de son effet bénéfique sur la calcémie et la phosphatémie

L'hypomagnésémie étant une cause fréquente d'hypocalcémie, elle doit être traitée.

Tableau 1: Bilan biologique du patient avant et après administration d'acide zolédronique

	Résultats avant l'administration	Résultats 4 jours après l'administration	Valeurs de référence
Sodium [mmol/l]	144	137	135–145
Potassium [mmol/l]	3,5	3,3	3,5–4,6
Calcium total [mmol/l]	2,33	1,52	2,15–2,55
Calcium corrigé [mmol/l]	2,28	1,42	2,10–2,50
Calcium ionisé [mmol/l]	1,18	0,93	1,12–1,32
Magnésium [mmol/l]	0,67	0,7	0,65–1,10
Phosphate [mmol/l]	1,3	0,48	0,8–1,40
Créatinine [µmol/l]	67	64	62–106
Albumine [g/l]	32	31	35–52
25-OH vitamine D [µg/l]	Non-mesurée	<2,5	8,8–44,2
Parathormone [ng/l]	Non-mesurée	327	10–70
pH	7,35	7,42	7,35–7,45

Quel est votre diagnostic?

Une hypophosphatémie est également retrouvée (phosphatémie à 1,30 mmol/l au bilan biologique initial). Il s'agit un effet secondaire «très fréquent» (>1/10 selon le compendium). Une substitution est donc mise en place.

L'évolution favorable permet un relais par os seul des substitutions. Dans un second temps, le suivi électrolytique met en évidence une nouvelle hypomagnésémie puis une hypophosphatémie avec une hypocalcémie jusqu'à 1,14 mmol/l, malgré la reprise d'une thérapie intraveineuse. Le patient ne présente à nouveau aucune clinique.

Question 3

Quel est l'origine de cette nouvelle péjoration de la calcémie?

- a) Substitution en phosphate
- b) Substitution en magnésium
- c) Substitution en vitamine D
- d) Effet «rebond» par arrêt de la substitution IV
- e) Péjoration oncologique

Une origine secondaire à la perfusion de potassium-phosphate est retenue. L'apport «massif» de phosphate sérique diminue les taux plasmatiques de calcium en formant des complexes. La quantité de phosphate à perfuser dépend du degré d'hypophosphatémie, du poids du patient et de la fonction rénale [9]. Le débit doit également être respecté pour ne pas dépasser les capacités d'élimination rénale.

Notons qu'une origine médicamenteuse doit toujours être évoquée. Les inhibiteurs de la pompe à proton ou la corticothérapie sont des exemples typiques de troubles électrolytiques iatrogènes.

L'évolution de la calcémie corrigée et de la phosphatémie du patient selon les périodes de substitution est présenté dans la figure S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne.

Question 4

Par quel mécanisme la durée si importante de l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie est-elle influencée?

- a) Erreur de prescription récurrente
- b) Interprétation erronée du laboratoire menant à erreur de mesure récurrente
- c) Interaction médicamenteuse prolongeant l'effet de l'acide zolédronique
- d) Syndrome d'avidité osseuse
- e) Syndrome de lyse tumoral

La présence de métastases ostéocondensantes stimule l'activité ostéoblastique et mène à une consommation accrue des éléments minéraux participant à la formation osseuse. On parle de syndrome d'avidité osseuse («hungry bone syndrome») [10]. Il est plus typiquement rencontré post-parathyroïdectomie. La diminution brutale de la PTH fait basculer la balance

du côté de l'activité ostéoblastique entraînant une diminution de la calcémie et de la phosphatémie.

Dans notre cas, le phénomène est couplé à l'activité de l'acide zolédronique. Ce médicament est donné toutes les 3–4 semaines, mais sa demi-vie osseuse dure plusieurs mois. L'avidité osseuse est reflétée par une importante élévation des marqueurs du remodelage osseux, avec un marqueur de formation le «procollagen type 1 N-terminal propeptide» (P1NP) à 1729 µg/l (norme: 15–78 µg/l), bien plus élevé, proportionnellement que le marqueur de résorption osseuse, les bêta-crosslaps >6000 ng/l (norme <573). Cela amène à se questionner sur la balance risque-bénéfice lors de l'utilisation de l'acide zolédronique en présence d'une quantité aussi importante de métastases ostéocondensantes.

Discussion

L'hypocalcémie iatrogène sur prise de bisphosphonates, essentiellement pour les formes intraveineuses, est un effet indésirable «fréquent» (moins de 1/10 cas mais plus de 1/100 cas selon

le compendium). Le plus souvent, elle est transitoire et de degré léger à modéré. Un bilan de l'ensemble des facteurs de risque d'hypocalcémie iatrogène sur traitement de bisphosphonates est donc nécessaire avant son initiation (tab. 2).

Bien que l'effet des bisphosphonates ne soit pas encore bien connu, il semble qu'ils augmentent la minéralisation osseuse par stimulation de l'activité ostéoblastique [11, 12]. Notre patient présente des métastases ostéoblastiques, dans lesquelles une minéralisation accrue est constatée résultant en une importante consommation de calcium au niveau osseux, provoquant ainsi une hypocalcémie [12].

Ce qui attire particulièrement notre attention est que la 25-OH vitamine D était indosable (<2,5 µg/l, cible idéale environ 30). Cette carence va donc favoriser une hypocalcémie induite par les bisphosphonates. Le dosage ainsi que la substitution en calcium et vitamine D sont donc impératifs avant traitement par acide zolédronique [13], mais ne sont pas systématiquement réalisés [14].

Cliniquement, notre patient n'a présenté aucun symptôme d'hypocalcémie (tab. 3) et ne

Tableau 2: Facteurs de risque d'hypocalcémie sur traitement par bisphosphonate

Déficit en vitamine D

Hypomagnésémie

Métastases ostéoblastiques

Insuffisance rénale

Dénutrition / malabsorption

Traduit et reproduit de [14]: Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Mueller B, Schuetz P, Borm K. Bisphosphonate induced hypocalcaemia - Report of six cases and review of the literature. Swiss Med Wkly. 2014;144:w13979. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2014.13979>. ©2014 EMH Swiss Medical Publishers Ltd., published under a CC BY-NC-SA 4.0 license, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

Tableau 3: Symptômes et signes d'hypocalcémie

Symptômes	Signe clinique	Autre
Paresthésies aux extrémités (membres supérieurs > inférieurs) et/ou péri-buccales	Signe de Chvostek (percussion du nerf facial)	Allongement du QT à l'ECG
Crampes musculaires	Signe de Trousseau (main d'accoucheur)	
Tétanie		
État confusionnel, hallucination		
Crise d'épilepsie		
Laryngospasme, bronchospasme		
ECG: électrocardiogramme.		

rapportait que des symptômes aspécifiques tels que la fatigue. La substitution calcique doit être finement monitorée. Tout élément primaire ou secondaire à la régulation calcique doit être surveillé durant la substitution et l'ensemble des électrolytes porte sa part de responsabilité.

Finalement, il est primordial de s'assurer de la compliance au traitement. De même, les modalités d'utilisation d'une perfusion intraveineuse doivent être maîtrisées par l'équipe médicale afin d'éviter un surdosage ou un traitement insuffisant.

En résumé, l'utilisation de bisphosphonates à haute dose doit être monitorée sur le plan biologique, de manière stricte. Un dosage préalable de la vitamine D est impératif.

Réponses

Question 1: d. Question 2: e. Question 3: a.
Question 4: d.

Correspondance

Félix Decker
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
decker.felix[at]gmail.com

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Remerciements

Les auteurs remercient le service de radiodiagnostic et radiologie-interventionnelle du CHUV pour la mise à disposition de matériel d'image et du compte rendu radiologique.

Références

- 1 Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984;54(12):3078–84.
- 2 Jeffree GM, Price CH, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer*. 1975 Jul;32(1):87–107.
- 3 Kronenberg HM. PTHrP and skeletal development. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068(1):1–13.
- 4 Powell GJ, Southby J, Danks JA, Stillwell RG, Hayman JA, Henderson MA, et al. Localization of parathyroid hormone-related protein in breast cancer metastases: increased incidence in bone compared with other sites. *Cancer Res*. 1991;51(11):3059–61.
- 5 Chase LR, Slatopolsky E. Secretion and metabolic efficacy of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974 Mar;38(3):363–71.
- 6 Goltzman D. Etiology of hypocalcemia in adults. *Up-to-date*. 2013;12–5.
- 7 Thakker RV. Hypocalcemia: Pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th edition. American Society of Bone and Mineral Research; 2006;35:213.
- 8 Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298–302.
- 9 Liams G, Milonis HJ, Elisaf M. A review of drug-in-

- duced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(6):635–42.
- 10 Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(4):250–5.
 - 11 Breen TL, Shane E. Prolonged hypocalcemia after treatment with zoledronic acid in a patient with prostate cancer and vitamin D deficiency. *J Clin Oncol*. 2004;22(8):1531–2.
 - 12 Ho JW. Bisphosphonate stimulation of osteoblasts and osteoblastic metastasis as a mechanism of hypocalcaemia. *Med Hypotheses*. 2012;78(3):377–9.
 - 13 Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V, et al.; Panel Members; European Society for Medical Oncology. Prostate cancer: ESMO consensus conference guidelines 2012. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1141–62.
 - 14 Kreutle V, Blum C, Meier C, Past M, Müller B, Schütz P, et al. Bisphosphonate induced hypocalcaemia – report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2014 Jun;144(June):w13979.

L'annexe est disponible sur
<https://doi.org/10.4414/fms.2023.09142>.



Félix Decker, médecin diplômé
Service de médecine interne,
Centre hospitalier universitaire vaudois
(CHUV), Lausanne