

# L'HYPERCALCÉMIE

---

En oncologie et soins palliatifs

- 
- ❑ La plus fréquente des urgences oncologiques
  - ❑ Anomalie métabolique la plus fréquente
  - ❑ Se présente chez 10 à 20% des patients avec diagnostic de cancer
  - ❑ Délai moyen d'apparition au cours de l'évolution est de 26 mois

- 
- ❑ Réversible dans la majorité des cas
  - ❑ Habituellement elle est une complication d'une maladie avancée
  - ❑ Si non traitée rapidement: 50% de décès par: insuffisance rénale, coma et arrêt cardiaque
  - ❑ 50% de décès dans le mois suivant le Dx
  - ❑ 75% de décès dans les trois mois suivant le Dx

# Le Calcium: Rôle

---

- Transmission neuronale
- Stabilité membranaire
- Structure osseuse
- Coagulation sanguine
- Fonction cellulaire

- 
- C'est le calcium ionisé qui est métaboliquement actif et donc responsable de la physiologie normale et des répercussions cliniques d'une anomalie de la calcémie

# Calcium: distribution

---

- 47% = libre ou ionisé
- 43% = lié aux protéines dont : 80% lié à l'albumine et 20% lié aux globulines
- 10% sous forme de complexes: lactate, sulfate, bicarbonate, citrate, phosphate.

# Mesure de la calcémie:

---

## Calcium ionisé:

- Nécessite des électrodes spécifiques
- Nécessite prélèvement sans stase, en condition anaérobie et transport rapide
- Les résultats sont donnés selon le laboratoire :
  - par rapport au pH ajusté
  - par rapport au pH réel du patient (cliniquement significatif)

# CONDITIONS CLINIQUES OÙ LA MESURE DU $\text{Ca}^{++}$ est préférable:

---

- ❑ Transfusions massive de sang ou plasma frais congelé contenant des citrates
- ❑ Dysfonction hépatique ou rénale
- ❑ Patients instables (critically ill)
- ❑ Hyper parathyroïdie lorsque le calcium total est normal
- ❑ Myélome multiple et gammopathie monoclonale dans lesquelles le taux sérique de protéines est élevé d'où une diminution de la proportion de calcium ionisé

# Problème acido-basique: cliniquement significatif pour la calcémie: - fréquent

---

- ❑ Acidose : resp, métabolique, mixte
- ❑ Alcalose: chez le patient sans problème pulmonaire elle est le plus souvent respiratoire
- ❑  $\downarrow\text{pH} \rightarrow \downarrow\text{Alb-Ca}$  et  $\uparrow\text{Ca}^{++}$
- ❑  $\uparrow\text{pH} \rightarrow \uparrow\text{Alb-Ca}$  et  $\downarrow\text{Ca}^{++}$
- ❑  $\downarrow\text{pH}$  de 0.1 =  $\uparrow\text{Ca}^{++}$  de 0.1mmol/L

# Albuminémie: anomalie plus fréquente en oncologie

---

- $\downarrow$  Albumine =  $\downarrow$  Alb-Ca
- Donc si on mesure le calcium total il faut corriger pour l'albuminémie
- Différence de 0.18 à 0.25 mmol/L/ gr. d'albumine
- $C_{ac} = C_{am} + (.02(40 - \text{albumine}))$

# La PTH: peptide de 84 a. aminés

---

- Activité contrôlée par la  $[Ca^{++}]$
- Les cellules parathyroïdiennes répondent à la diminution du  $Ca^{++}$  par trois voies
  - $\downarrow Ca^{++} = \uparrow$  taille et nombre de cellules PTH
  - $\downarrow Ca^{++} = \uparrow$  la synthèse de PTH en 1 à 2 jours
  - $\downarrow Ca^{++} =$  libération de la pro-PTH en quelques secondes.

# PTH (suite):

---

- La PTH agit directement sur les os et les reins et indirectement sur le tractus digestif
- Os:
  - Libération de  $\text{Ca}^{++}$  et de  $\text{PO}_4^-$  dans l'espace extra-cellulaire
  - Agit directement sur les ostéoblastes qui vont agir sur les ostéoclastes résultant en une résorption nette

# PTH (suite):

---

## □ Rénal:

- ↑ réab. du  $\text{Ca}^{++}$  et du  $\text{Mg}^{++}$  à partir du filtrat glomérulaire
- ↑ excrétion de  $\text{PO}_4^{--}$  et de bicarbonates d'où ↓ pH → ↓ liaison alb-Ca = ↑  $\text{Ca}^{++}$
- Active l'α-1 hydroxylase qui est responsable de la dégradation de la vitamine D en son métabolite actif la 1,25, (OH)<sub>2</sub>D

# PTH (suite):

---

## □ Digestif:

- L'↑ de  $1,25,(\text{OH})_2\text{D}$  = ↑ Absorption intestinale de calcium
- Note: les glucocorticoïdes modulent l'absorption intestinale du calcium en agissant sur la production de  $1,25(\text{OH})_2\text{Vit D}$  au niveau du rein

## PTH (suite):

---

- Donc, l'action hypercalcémique sur les os et hypocalciurique sur les reins résulte en une augmentation de la calcémie. L'augmentation de l'excrétion de  $\text{PO}_4^-$  empêche la formation de complexe  $\text{CaPO}_4$ .

# Etiologie et facteurs de risque de l'hypercalcémie en oncologie

---

## □ Étiologies les plus fréquentes:

- Hyperparathyroïdie primaire et cancer sont responsables d'environ 80 à 90% des hypercalcémies
- Médicamenteuses ex.: diurétiques thiazidiques:  $\uparrow$  Ca T et  $\text{Ca}^{++}$ , autres; lithium, théophylline, Vit. A et D, Tamoxifene et autres anti-oestrogènes

# Hypercalcémie:

---

- Facteurs de risque principaux:
  - Immobilité
  - Déshydratation
  - Anorexie
  - Nausées et Vomissements
  - Ins. Rénale
  - Thérapie hormonale (œstrogène)
  - Diurétiques (thiazidiques), tamoxifen
  - Suppléments vitaminiques A et D

# Incidence:

---

- ❑ 10 à 20% des patients avec diagnostic de cancer
- ❑ Survient chez environ 50% des patients avec myélome multiple ou cancer du sein
- ❑ 10 à 15% surviennent en l'absence de métastases osseuses
- ❑ Vu l'incidence des cancers, environ 33% sont retrouvées chez les patients avec un cancer du poumon ou du sein
- ❑ Il semble que dans le cancer du sein elle ne survient que si il y a métastases osseuses, sec. à la production de cytokines activant les ostéoclastes

# Cancers fréquemment associés à l'hypercalcémie:

---

- ❑ Pulm. non « oat cell »: carcinome épidermoïde (12 à 35%)
- ❑ Myélome multiple (20 – 40%)
- ❑ Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (3 à 25%)
- ❑ Sein associés à métastases osseuses (30 à 40%)
- ❑ Hypernéphrome
- ❑ Pancréas
- ❑ Ovaire
- ❑ Hodgkin et autres lymphomes ( à cell. T, B)

# Cancers rarement associés à l'hypercalcémie:

---

- « oat cell » pulmonaire
- Colon
- Utérus
- Prostate
- Estomac
- Voies biliaires

# Physiopathologie dans le cancer

---

## □ Ostéolyse:

- Effet local des métastases osseuses: ostéolyse
- Cet effet local se fait par médiation humorale locale secondaire à la libération de TGF bêta elle-même secondaire à la destruction de la matrice osseuse par les métastases. La TGF stimule la production d'une PTH-rp locale agissant sur les ostéoclastes d'où ostéolyse et installation d'un cercle vicieux.
- L'activité osseuse ostéoblastique provoque une augmentation de la phosphatase alcaline et captation à scintigraphie osseuse. (à compléter par mécanisme)
- sein, rein, prostate, myélome multiple

# Physiopathologie dans le cancer

---

## □ Particularités:

- Les myélomes multiples se caractérisent par des lésions osseuses ostéolytiques. La scintigraphie osseuse sera souvent négative et cela s'explique par la suppression de l'activité ostéoblastique et par conséquent une phosphatase alcaline normale.

Note: L'augmentation de la phosphatase alcaline d'origine osseuse résulte de l'activité ostéoblastique (ABC's or interpretive laboratory data 4 édition Seymour Bakerman).

# Physiopathologie dans le cancer

---

## □ Humorale:

- Production de parathormone-rp (PTH related-protein) par certaines tumeurs (= hypercalcémie humorale) et non d'une PTH ectopique:

- carcinome épidermoïde, aussi retrouvée dans peau normale, le placenta, l'utérus gravide et la glande mammaire lors de l'allaitement
- Cytokines (TGF, TNF, Il 1 et 6) qui potentialisent la PTH-rp

## □ Production de vitamine D:

- lymphome, myélome

# Physiopathologie de l'insuffisance rénale reliée à l'hypercalcémie:

---

- Augmentation de  $\text{Ca}^{++}$  dans les tubules rénaux (t.b.) = dysfonction
- Dysfonction des t.b. = ↓ capacité rénale de concentrer les urines d'où polyurie et déshydratation = ↓ volume circulant = ↓ TFG = ↓ excrétion du calcium.

- 
- Hypoalbuminémie = hypocalcémie relative,
  - L'augmentation du calcium ionisé secondaire à l'hypoalbuminémie entraîne une suppression de la PTH d'où diminution du calcium ionisé à son niveau physiologique et donc homéostasie
  - Si sécrétion de PTH-rp il y aura donc une hausse continue du  $\text{Ca}^{++}$  et donc hypercalcémie.

# Manifestations cliniques:

Systeme	Hypercalcémie légère: < 3.0	Hypercalcémie modérée: 3.0-3.4	Hypercalcémie sévère: > 3.4
Gastro-intestinal	Anorexie, N° V° douleur abdominale	Idem plus constipation et distension abd.	Idem plus iléus
Neuro-musculaire	Faiblesse, fatigue léthargie, dépression, diff. de concentration hyporéflexie	Confusion, délirium, psychose, sommolence, irritabilité, augm. faiblesse musculaire et douleur osseuse	Convulsion, stupeur, coma et décès. Faiblesse musculaire profonde, hypotonie, ataxie et Fx pathologique
Rénal	Polyurie, polydipsie, nycturie,	Déshydratation, calculs rénaux rares	Insuffisance rénale, azotémie oligurie
Cardio-vasculaire	Hypertension possible	Bradycardie, ↑ PR, ↓QT, arythmie supra et ventr.	Arythmies malignes, arrêt cardiaque et décès

# Manifestations cliniques

---

- En soins palliatifs, la sévérité des manifestations cliniques n'est pas toujours clairement reliées au degré d'hypercalcémie.
- Dans la majorité des cas, il apparaîtra d'abord de la léthargie et malaise diffus, suivi de soif, nausée, constipation. Les manifestations cardiaques et neurologiques suivront.

# Manifestations cliniques:

---

- Le décès survient généralement par insuffisance rénale aiguë et par arythmie.

# Traitement de l'hypercalcémie:

---

## □ Principes décisionnels:

- Hypercalcémies légères non ou peu Sx ne sont pas traitées d'emblées
- Présence et sévérité des symptômes
- Condition du patient (phase terminale ou non, grabataire etc.) et capacité à traiter la cause sous-jacente (cancer).
- Réversibilité attendue de l'hypercalcémie
- Résultat attendu si on la corrige
- Geste thérapeutique médicalement indiqué? Ce geste est-il proportionnel à la condition du patient?

---

## □ Principes décisionnels (suite):

- Quels sont ou étaient les désirs du patient?
- Quels sont les objectifs des soignants?
- Est-ce que le traitement va maintenir ou améliorer la qualité de vie du patient?
- Principes éthiques (autonomie, bienfaisance, non malfaisance et justice)

# Objectifs du traitement:

---

- Augmentation de l'excrétion rénale:
  - S'assurer d'avoir la meilleure fonction rénale possible: éliminer les médicaments néphrotoxiques, état d'hydratation optimale
- Diminution de la résorption osseuse:
  - Calcitonine
  - Biphosphonates
  - Glucocorticoïdes
- Traitement de la cause sous-jacente.

# Calcémie < 3.0 et asymptomatique

---

- Hydratation p.os
- Cesser les médicaments néphrotoxiques
- Mobiliser le patient
- Pas de diète restreinte en sel

# Calcémie < 3.0 et symptomatique

---

- Hydratation i.v./s.c.
- Biphosphonates (pamidronate 60 – 90 mg. Acide zolédronique 4 mg.)
- Le traitement peut se faire en externe selon l'état du patient
- Diurétiques: controversé risque d'aggraver l'insuffisance rénale, l'↑ de la natriurèse = ↑ calciurèse

# Calcémie > 3.0 peu symptomatique

---

- Hydratation
- Biphosphonates : pamidronate 60 – 90 mg en 3-4 hres ou acide zolédronique 4 mg en 15 mn

# Calcémie > 3.0 symptomatique, et calcémie >3.4 (sévère)

---

- ❑ Hydratation i.v. vigoureuse selon fonction rénale et cardio-vasculaire
- ❑ Diurétiques à envisager après la réhydratation
- ❑ Bloquer la résorption osseuse: calcitonine et biphosphonates
- ❑ Corticostéroïdes

# L'hydratation:

---

- Tous les patients sont déshydratés
  - Cf plus haut pour calcémie < 3.0 et peu Sx
  - NaCl 0.9% 250 à 500ml/hre (2 à 4 litres de soluté dans les 24 premières heures, environ 6 litres en 48 heures ce qui correspond à un débit moyen de 125 cc/hre)
  - Augmentation du débit rénal: ↑ natriurèse, ↑ la calciurèse par échange au niveau du tubule distal
  - Début d'action: 12 à 24 hres = rapide
  - Diminution de la calcémie de 0.5mmol/l

# L'hydratation (suite):

---

- Nécessite suivi: Créatinine, BUN,  $Mg^{++}$ ,  $K^+$
- à ajuster selon condition du patient: insuffisance rénale, dialyse, insuffisance cardiaque
- Peut se faire par voie i.v./s.c. à maintenir jusqu'à ce que le patient soit capable de s'hydrater p.os et correction de l'hypokaliémie

# La médication: Calcitonine (petide de 32 a.a.)

---

- ❑ Calcimar (calcitonine de saumon  $t_{1/2}$  + longue que l'humaine, origine des cellules para folliculaires thyroïdiennes et retrouvées aussi dans les parathyroïde et le thymus)
- ❑ Au niveau rénal elle ↓ la réabsorption du calcium, des phosphates et du sodium
- ❑ ↓ la résorption osseuse, par ↓ action des ostéoclastes
- ❑ Utile même si insuffisance rénale et cardiaque

# Calcitonine:

---

- 200 UI/ ml
- Test cutané:
  - .05ml = 10 UI
  - Compléter à 1ml avec NaCl 0.9%, bien mélanger = 10 UI/ml
  - Jeter 0.9 ml
  - Injecter 0.1ml ~ 1 UI intradermique ou sous-cutané face interne de l'avant-bras
  - Réaction 15 mn après l'injection: + si érythème plus que léger ou papule

# Calcitonine:

---

- Administration régulière peut entraîner hypocalcémie et tétanie
- Dose: 2 à 8 U s.c./I.M. toutes les 6 à 12 hres: (si vol. > 2 ml = plrs sites)
  - Protocole suggéré CPS:
  - 4UI/kg q 12 hres
  - Après 2 jours si réponse insuffisante: ↑ à 8 UI/kg q 12 hres X 2 jours puis si insuffisant ↑ à 8 UI/kg q 6 heures

# Calcitonine:

---

- ❑ Agit rapidement en 1 à 4 hres
- ❑ Durée: 6 à 8 hres
- ❑ Si injection q 12 hres maintient l'abaissement pour 5 à 8 jours le temps que les autres traitements agissent
- ❑ Diminution de la calcémie de 0.5mmol/l
- ❑ Risque de tachyphylaxie

# Les biphosphonates:

---

- ❑ Sont caractérisés par une liaison P-C-P qui leur donne une stabilité importante
- ❑ Inhibent l'action des ostéoclastes en se fixant à la matrice osseuse et sont incorporés aux ostéoclastes durant la résorption ce qui neutralise l'effet de ceux-ci et diminue la résorption osseuse. Ils semblent de plus inhiber leur production et provoquer leur apoptose.
- ❑ L'acide zolédronique aurait de plus des effets antitumoraux.

# Les biphosphonates

---

- ❑ Potentiellement néphrotoxique = prudence en cas d'insuffisance rénale irréversible ou ils sont contre indiqués
- ❑ Pamidronate (Aredia): 60 à 90 mg I.V. en 3 à 4 heures dans 250 à 500 ml de NaCl 0.9%
- ❑ Acide zolédronique (Zometa): 4 mg I.V. en 15 mn dans 50 ml de NaCl 0.9%

# Biphosphonates:

---

- ❑ Début d'action: lent en environ 48 hres
  - ❑ Effet maximal: 5 à 7 jours
  - ❑ Diminution calcémie: 1.0 mmol/l
  - ❑ Durée d'action environ 30 jours
- 
- ❑ L'acide zolédronique serait plus puissant que le pamidronate et agirait plus rapidement. Il pourrait être le premier choix devant le pamidronate dans le traitement de l'hypercalcémie.
  - ❑ La vitesse d'administration du pamidronate doit être évaluée en fonction de l'indication clinique: ex.: adjuvant à la chimiothérapie dans les cancers à haut potentiel de métastases osseuses (sein, prostate) et déjà métastatiques, en prévention de l'hypercalcémie, en traitement de l'hypercalcémie et doit tenir compte de l'état d'hydratation du patient et de la fonction rénale. Ainsi, si les conditions sont optimales, par exemple: patiente avec cancer du sein métastatique osseux sans histoire d'hypercalcémie, avec fonction rénale normale et état d'hydratation optimale, il pourrait être administré en 1 heure par rapport au patient avec hypercalcémie, traité à domicile et insuffisant rénal ou une administration en 3 à 4 heures peut être préférable et plus sécuritaire.

- 
- ❑ L'acide zolédronique serait plus puissant que le pamidronate et agirait plus rapidement. Il pourrait être le premier choix devant le pamidronate dans le traitement de l'hypercalcémie.
  - ❑ La vitesse d'administration du pamidronate doit être évaluée en fonction de l'indication clinique: ex.: adjuvant à la chimiothérapie dans les cancers à haut potentiel de métastases osseuses (sein, prostate) et déjà métastatiques, en prévention de l'hypercalcémie, en traitement de l'hypercalcémie et doit tenir compte de l'état d'hydratation du patient et de la fonction rénale. Ainsi, si les conditions sont optimales, par exemple: patiente avec cancer du sein métastatique osseux sans histoire d'hypercalcémie, avec fonction rénale normale et état d'hydratation optimale, il pourrait être administré en 1 heure par rapport au patient avec hypercalcémie, traité à domicile et insuffisant rénal ou une administration en 3 à 4 heures peut être préférable et plus sécuritaire.

# Biphosphonates:

---

- Sont aussi utilisés dans les cas de douleurs osseuses sans hypercalcémie
- Utiles pour ralentir la progression des métastases dans les cancers du sein

# Corticostéroïdes:

---

- ❑ Effet direct sur la tumeur
- ❑ Principalement lymphome et sein hormonodépendant
- ❑ Utiles lorsque les biphosphonates ne peuvent être utilisés: insuffisance rénale
- ❑ Potentialisent et prolongent l'effet de la calcitonine surtout si néo-hématologique et myélome multiple

# Corticostéroïdes;

---

- ❑ Délai d'action 3 à 5 jours.
- ❑ Hydrocortisone 250 à 500 mg i.v.
- ❑ Prednisone 20 à 100 mg die ou équivalent
- ❑ Décadron 4 à 12 mg pos ou s.c. die à bid

# Prévention de l'hypercalcémie

---

- Traiter le cancer
- État d'hydratation optimal
- Éviter les médicaments néphrotoxiques
- Favoriser la mobilisation des patients
- Éviter les diurétiques thiazidiques

# Références:

---

- ❑ 1-Bakerman's ABC's of interpretative Laboratory Data Fourth édition 2002 pp 119-123
- ❑ 2- Blackburn R. L'hypercalcémie dans tous ses états. Le médecin du Québec. Volume 40, numéro 12, décembre 2005
- ❑ 3-Doyle Hanks and MacDonald, Oxford textbook of palliative medicine, second edition 1998, pp710-713
- ❑ 4-Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, ninth edition 1996, pp1536-1538
- ❑ 5- Marchand R. L'hypercalcémie traitement ambulatoire ou à domicile. Le médecin du Québec, volume 34, numéro 5, mai 1999
- ❑ 6-CPS 2005