

[Une situation d'urgence oncologique](#)

Hypercalcémie maligne

Dr méd. Catharina Balmelli^a, Dr méd. Silvia Hofer^b, Dr méd. Katrin Conen^a

^a Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel; ^b Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital

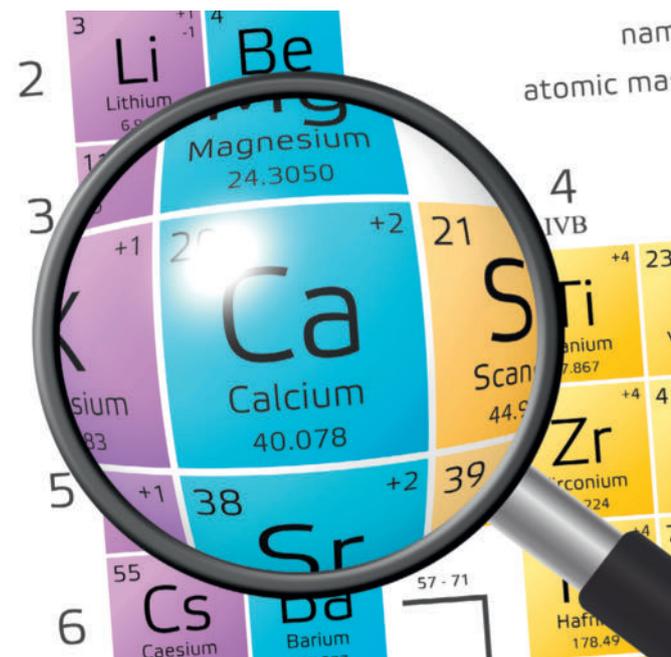
Une hypercalcémie maligne peut survenir dans le cadre de toutes les entités tumorales et son incidence s'élève à 10–30%. Les symptômes cliniques sont généralement non spécifiques et compte tenu de la multimorbidité associée au cancer, ils ne sont pas toujours faciles à classer. Même si l'incidence a vraisemblablement diminué de nos jours en raison de l'initiation précoce de traitements antirésorptifs en cas de métastases osseuses, l'hypercalcémie maligne reste une situation d'urgence oncologique.

Introduction

L'hypercalcémie maligne a été décrite pour la première fois en 1921 et elle est définie par une concentration sérique accrue de calcium associée à une tumeur maligne concomitante. La littérature rapporte une incidence de l'hypercalcémie maligne d'env. 10–30%, ce qui en fait l'une des complications métaboliques d'origine tumorale les plus fréquentes [1, 2]. Alors que l'incidence de l'hypercalcémie maligne était plus élevée il y a quelques années encore, il est admis qu'elle a considérablement baissé aujourd'hui [2–4], ce qui est avant tout attribuable à l'initiation précoce des bisphosphonates et du dénosumab en cas de mise en évidence de métastases osseuses. Les recommandations internationales publiées par la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) [5] et par la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) [6] préconisent l'initiation d'un traitement antirésorptif dès détection des métastases osseuses, l'objectif étant de diminuer l'incidence des complications osseuses («skeletal-related events», SRE), qui sont regroupées comme critère d'évaluation dans les études réalisées en vue de l'homologation des médicaments antirésorptifs. Le cancer de la prostate hormono-sensible constitue une exception, car l'initiation précoce de médicaments antirésorptifs n'apporte pas de bénéfice dans cette indication. Les complications osseuses englobent les fractures pathologiques, les compressions médullaires, la nécessité d'une radiothérapie ou d'une opération au niveau des os et justement aussi l'hypercalcémie maligne. Dans ce contexte, une incidence de l'hypercalcémie maligne d'env. 10% est rapportée dans la littérature [7, 8]. Ainsi, même si une réduction générale de l'incidence des hypercalcémies malignes peut être admise, ces hyperglycémies restent



Catharina Balmelli



toujours présentes et doivent être considérées comme une urgence oncologique pouvant s'avérer fatale en l'absence de traitement approprié. En principe, une hyperglycémie maligne peut survenir dans le cadre de toutes les affections tumorales [2, 3]. Celles qui en sont le plus souvent à l'origine sont présentées dans le tableau 1.

La mise en évidence d'une hypercalcémie maligne chez les patients cancéreux est associée à un pronostic défavorable. Une ancienne étude a montré qu'env. 50% de ces patients décédaient en l'espace de 30 jours [9]. Les patients sont victimes d'altérations mentales progressives allant jusqu'au coma, ainsi que d'une insuffisance rénale.

Tableau 1: Maladie tumorale et fréquence de survenue d'une hypercalcémie maligne.

Maladie tumorale	Fréquence (%)
Tumeurs pulmonaires	25
Carcinome mammaire	20
Myélome multiple	10
Tumeurs de la tête et du cou	8
Tumeurs du tractus urogénital	8
Carcinome œsophagien	6
Tumeurs gynécologiques	5
Lymphomes	4-5

Pathogénèse

La cause de l'hypercalcémie maligne est multifactorielle. On distingue quatre types:

1. Le plus souvent (80% des cas), il se produit une synthèse paranéoplasique de peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne («parathormon-related peptid», PTHrP) [1]. Dès lors, ce type d'hypercalcémie maligne est appelé «hypercalcémie humorale maligne». Le PTHrP est sécrété par les cellules tumorales et possède une structure similaire à l'hormone parathyroïdienne. Il se lie à un récepteur commun et entraîne son activation. Par conséquent, les altérations biochimiques et cliniques qui en résultent sont très largement comparables à celles de l'hyperparathyroïdie primaire. L'hypercalcémie est alors provoquée par des actions semblables à celles de l'hormone parathyroïdienne sur les os (résorption osseuse accrue) et sur les reins (rétention calcique accrue). En particulier dans le cas des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes à cellules rénales, l'hypercalcémie se développe par le biais de cette action humorale et ce, même en l'absence de métastases osseuses.
2. Les métastases osseuses ostéolytiques sont une autre cause de survenue d'une hypercalcémie. La dégradation accrue du calcium osseux est provoquée par une hypersécrétion de cytokines à effet lytique osseux, en particulier d'interleukine 1, de facteur de nécrose tumorale (TNF), d'interleukine 6 et de facteur de croissance transformant (TGF). Ce mécanisme pathologique présuppose de multiples lésions os-

seuses, typiquement dans le cadre de carcinomes mammaires, de myélomes et de lymphomes [2, 4].

3. Une hypercalcémie maligne peut également être induite par une hypersécrétion de 1,25-dihydroxycholecalciférol, encore appelé 1,25-dihydroxyvitamine D. Il s'agit de la forme biologique active de la vitamine D dans l'organisme. Cette hypersécrétion s'observe avant tout chez les patients présentant un lymphome. Tout comme en cas de sarcoidose, le mécanisme physiopathologique implique une production extrarénale accrue de 1,25-dihydroxycholecalciférol. L'hypercalcémie résulte d'une absorption intestinale accrue du calcium, ainsi que d'une résorption osseuse augmentée suite à l'activation des ostéoclastes [2, 4]. Il en résulte des conséquences thérapeutiques, car cette forme d'hypercalcémie répond bien à l'administration de glucocorticoïdes (cf. Traitement).
4. Dans de très rares cas, l'hypercalcémie est la conséquence d'une production ectopique d'hormone parathyroïdienne véritable par les cellules tumorales. Dans la littérature, des cas isolés ont été décrits dans le cadre de diverses affections tumorales, sans fréquence accrue pour un type de cancer particulier [10, 11].

Symptômes

Les symptômes organiques qui peuvent se manifester sont présentés dans le tableau 2 et se distinguent peu de ceux d'une hyperparathyroïdie primaire. La plupart des symptômes ne sont pas spécifiques et ne sont pas toujours faciles à interpréter dans le contexte global d'une affection maligne complexe, à un stade avancée. Les patients se plaignent de fatigue, soif, polyurie, nausées, vomissements, douleurs abdominales diffuses et constipation, mais également de troubles de la conscience et de désorientation. Dans le pire des cas, l'hypercalcémie maligne donne lieu à un coma et/ou à une insuffisance rénale aiguë. Les premiers symptômes apparaissent généralement à partir de concentrations sériques de calcium >2,7 mmol/l et des symptômes sévères font habituellement leur apparition à partir de valeurs >3,5 mmol/l. Un tel état est également appelé «crise hypercalcémique» et constitue une situation aiguë où le pronostic vital est engagé.

Tableau 2: Symptômes organiques de l'hypercalcémie maligne.

Symptômes gastro-intestinaux	Inappétence, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, pancréatite, ulcère peptique
Symptômes rénaux	Polyurie, polydipsie, nycturie, exhémie
Symptômes cardiaques	Arythmies, raccourcissement de l'intervalle QT à l'ECG, hypertension artérielle
Symptômes neurologiques	Fatigue, adynamie, faiblesse musculaire, hyporéflexie, confusion, trouble du comportement, dépression, troubles de la conscience, coma

Il a été décrit que les symptômes neurologiques et rénaux étaient avant tout corrélés avec les concentrations croissantes de calcium. Toutefois, la sévérité des symptômes dépend également de l'évolution temporelle (augmentation rapide vs. augmentation lente sur plusieurs semaines), de l'âge (détérioration précoce des symptômes neurologiques en cas d'hypercalcémie légère chez les patients âgés avec limitations neurocognitives préexistantes) et des traitements concomitants (prise concomitante de sédatifs ou de neuroleptiques) [2, 4].

Diagnostic

La pose du diagnostic repose non seulement sur l'anamnèse (médicaments [en particulier thiazides, vitamine D, calcitriol et lithium], maladies granulomateuses, hyperparathyroïdie primaire ou tertiaire en cas d'insuffisance rénale chronique, hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne) et sur l'examen physique, mais également sur la mesure du calcium, et éventuellement aussi du calcium ionisé. En complément, il est recommandé de réaliser une gazométrie veineuse et un dosage du phosphate, du potassium, du magnésium

et de la créatinine. Pour le diagnostic différentiel de l'hypercalcémie maligne, il convient de déterminer les concentrations d'hormone parathyroïdienne, de PTHrP et de vitamine D ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$) conformément à l'algorithme proposé dans la figure 1. Une concentration accrue de PTHrP associée à une concentration normale-basse d'hormone parathyroïdienne suggère une hypercalcémie humorale maligne. Les hypercalcémies associées à une ostéolyse se caractérisent généralement par des concentrations d'hormone parathyroïdienne faibles, par des concentrations de PTHrP indétectables et par des concentrations de vitamine D supprimées. A l'inverse, des concentrations accrues de vitamine D associées à des concentrations faibles d'hormone parathyroïdienne et à des concentrations indétectables de PTHrP sont évocatrices d'une synthèse ectopique de vitamine D. Outre le diagnostic de laboratoire, il convient de réaliser un ECG afin d'exclure un raccourcissement de l'intervalle QT, un bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré et des arythmies. Le cas échéant, un diagnostic d'imagerie doit être réalisé afin de mettre en évidence des lésions osseuses (radiographie conventionnelle, tomodensitométrie et/ou imagerie par résonance magnétique).

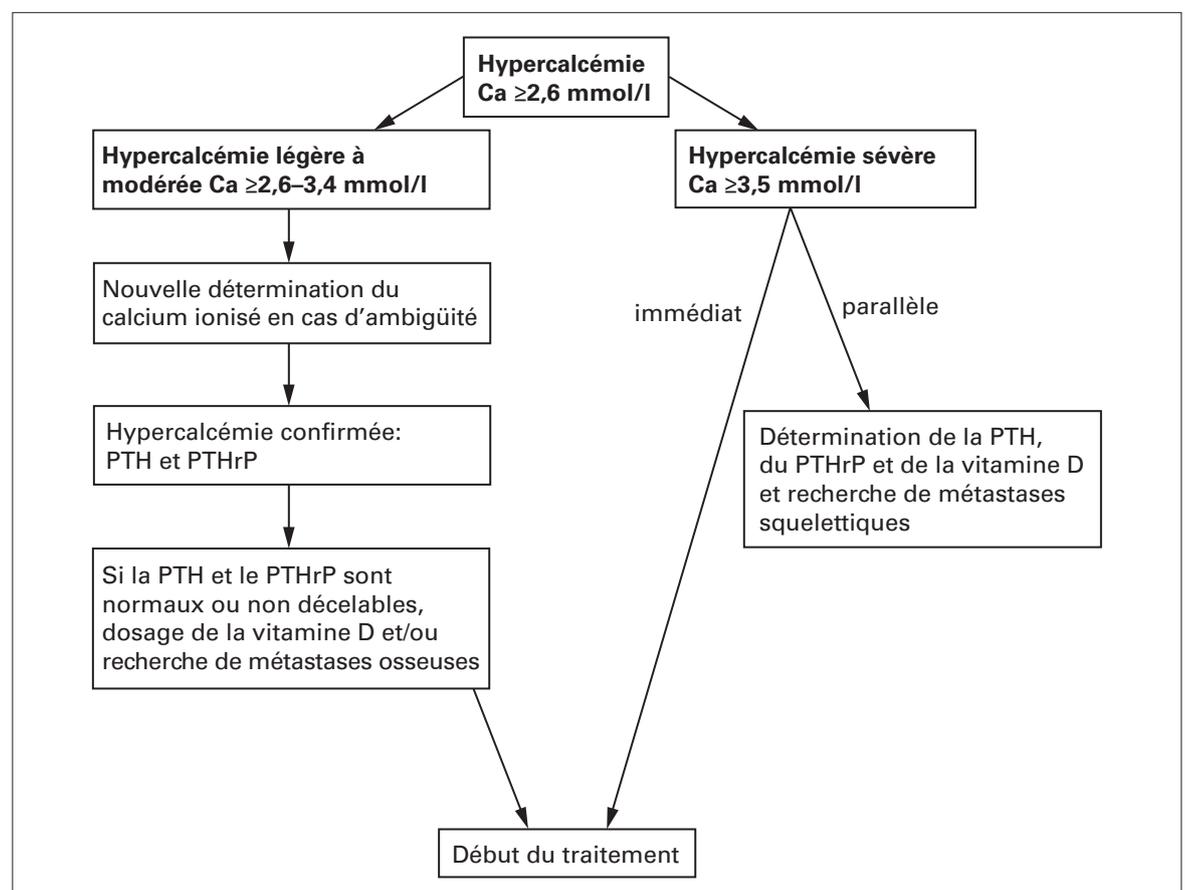


Figure 1: Algorithme diagnostique en cas de suspicion d'hypercalcémie maligne.

Abréviations: Ca = calcium, PTH = hormone parathyroïdienne, PTHrP = peptide apparenté à la PTH

Une particularité majeure dans le cadre du diagnostic différentiel réside dans la présence concomitante d'une hyperparathyroïdie et d'une hypercalcémie maligne, situation observée chez env. 10% de tous les patients avec hypercalcémie maligne et qui se caractérise par un taux anormalement élevé d'hormone parathyroïdienne. Ces patients présentent généralement une hypercalcémie légère et chronique, qui peut avec le temps donner lieu à des symptômes aigus, ce qui évoque une hypercalcémie maligne associée à tumeur maligne [12].

Considérations thérapeutiques

En principe, le médecin traitant doit garder à l'esprit que le traitement antihypercalcémique seul a uniquement un effet à court terme et n'a pas d'impact sur la survie du patient cancéreux. Par conséquent, le traitement oncologique spécifique devrait toujours être envisagé en premier lieu et si possible, être initié immédiatement. S'il y a des chances réalistes de pouvoir influencer le pronostic d'une affection maligne, le traitement antihypercalcémique est d'une grande utilité pour le contrôle à court terme de la situation jusqu'à l'entrée en action du traitement oncologique spécifique. S'il n'y a plus d'espoir, la non-administration ou l'inter-

ruption d'un traitement antihypercalcémique déjà commencé représente une façon de procéder opportune et humaine, ce qui peut aboutir au coma ou au décès du patient. Précisément dans le contexte actuel du traitement précoce par agents antirésorptifs en cas de métastases osseuses, une telle «abstention» thérapeutique devrait toujours être évaluée de manière ciblée face à une situation de cancer en phase terminale.

Globalement, il convient de distinguer trois degrés de sévérité de l'hypercalcémie [3]:

- légère: calcium: 2,6–2,9 mmol/l;
- modérée: calcium 3,0–3,4 mmol/l;
- sévère: calcium >3,5 mmol/l.

En cas d'hypercalcémies légères, un traitement oncologique spécifique et des mesures de soutien devraient être initiés le plus rapidement possible. Pour les hypercalcémies modérées et sévères, des stratégies thérapeutiques antirésorptives sont en outre indiquées (voir ci-dessous).

Stratégies thérapeutiques en détail

La prise en charge optimale d'une hypercalcémie maligne repose sur différents piliers thérapeutiques et est expliquée dans les lignes qui suivent. Le tableau 3 fournit un résumé.

Tableau 3: Approches thérapeutiques de l'hypercalcémie maligne (modifié d'après [2]).

Intervention	Dose
Hydratation ou calciurie	
Expansion volémique	NaCl 0,9% i.v. 200–500 ml/heure, en fonction de la fonction cardiovasculaire et rénale du patient
Furosémide	20–40 mg i.v., après réhydratation
Supplémentation en phosphate	
PO ₄ par voie orale	En cas de PO ₄ sérique <0,97 mmol/l
Médicaments de première ligne	
Bisphosphonates intraveineux	– Pamidronate 60–90 mg i.v. toutes les 3–4 semaines ou: – Zolédronate 4 mg i.v. toutes les 3–4 semaines
Dénosumab	120 mg s.c. 1x/semaine pendant 4 semaines, puis mensuellement (pas d'autorisation en Suisse)
Médicaments de seconde ligne	
Glucocorticoïdes	Prednisone 60 mg/jour p.o. pendant 10 jours
Calcitonine	4 UI/kg de poids corporel s.c. toutes les 12 heures
Approches de soutien	
Arrêt de l'apport en calcium exogène	
Arrêt des sédatifs	
Hémodialyse	En cas d'insuffisance rénale sévère et/ou d'insuffisance cardiaque sévère
Traitement oncologique spécifique	Initier dès que possible un traitement oncologique ciblé pour contrôler l'affection de base
Renoncement au traitement	A discuter chez les patients cancéreux au stade terminal sans option thérapeutique pour l'affection de base

Traitement oncologique spécifique

En premier lieu, il convient de planifier l'initiation la plus imminente possible d'un traitement oncologique spécifique.

Mesures de soutien

Le traitement antihypercalcémique ciblé devrait d'abord débiter par des mesures de soutien. Lors de l'évaluation des traitements concomitants, il convient d'arrêter spécifiquement la prise de substances favorisant l'augmentation des concentrations de calcium, tels que les suppléments de calcium, le lithium, la vitamine D et les diurétiques thiazidiques. Si le patient est nourri par voie parentérale, une nutrition parentérale sans calcium devrait être débutée. En cas d'utilisation de sédatifs et d'analgésiques à action sédatrice, il convient d'évaluer la possibilité de passer à des médicaments ayant un effet sédatif moindre afin de stabiliser l'état mental du patient. Etant donné que l'hypophosphatémie est une manifestation fréquemment associée à l'hypercalcémie maligne et qu'elle peut encore davantage l'aggraver, la concentration de phosphate doit être déterminée régulièrement, en veillant à ce qu'elle reste comprise entre 0,98 et 1,0 mmol/l (supplémentation en phosphate par voie orale, par ex. avec Phoscap® Capsules dont la teneur en phosphate par capsule s'élève à 288 mg = 3 mmol de phosphate inorganique).

Expansion volémique

La substitution volémique constitue un autre pilier thérapeutique dans la stratégie antihypercalcémique, car l'hypercalcémie provoque une déshydratation par le biais d'un effet de concentration au niveau rénal (diabète insipide néphrogénique). Par conséquent, une solution de NaCl à 0,9% doit être administrée par voie parentérale. L'objectif est d'augmenter le débit de filtration glomérulaire et ainsi, de favoriser l'excrétion rénale de calcium dans le glomérule et d'inhiber la réabsorption de calcium au sein du néphron proximal (effet calciurétique du chlorure de sodium). L'administration intraveineuse de 200–500 ml de NaCl à 0,9%/heure constitue un schéma d'hydratation usuel, en l'absence de contre-indications. En cas d'hypercalcémies malignes sévères avec déshydratation considérable et absence de comorbidités, il est possible d'administrer par perfusion 4–6 l de solution de NaCl à 0,9% au cours des premières 24 heures [13].

Furosémide

Après la stabilisation de la filtration glomérulaire et de l'équilibre volémique du patient, il convient d'utiliser le diurétique de l'anse furosémide, qui réduit la réabsorption du calcium rénal dans l'anse de Henlé [14]. Le furosémide devrait uniquement être utilisé en cas d'équilibre

volémique correct, car une déshydratation supplémentaire aurait un impact négatif sur l'hypercalcémie. Les diurétiques thiazidiques devraient impérativement être évités en raison de leur effet d'épargne calcique.

Traitement antirésorptif

Bisphosphonates

En cas d'hypercalcémie maligne, le traitement antirésorptif ciblé par bisphosphonates est associé au plus grand bénéfice thérapeutique, confirmé dans les études. Etant donné que seule une faible quantité du principe actif est absorbée lors de l'administration par voie orale, l'administration par voie intraveineuse doit être privilégiée. Les bisphosphonates exercent leur effet antihypercalcémique en bloquant la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes [15].

En cas d'hypercalcémie maligne, le traitement antirésorptif ciblé par bisphosphonates est associé au plus grand bénéfice thérapeutique, confirmé dans les études.

En raison de leur puissance élevée, le pamidronate et le zolédronate sont les deux bisphosphonates de choix [16]. Le zolédronate présente l'avantage de nécessiter une plus courte durée de perfusion (15 minutes vs. 2 heures). En revanche, le pamidronate est moins onéreux, bien que différentes formes génériques du zolédronate soient désormais commercialisées (env. 90 CHF vs. 150 CHF). Une efficacité a également été décrite pour l'ibandronate et le clodronate [9, 17, 18]. Ces deux substances sont toutefois uniquement autorisées pour des indications limitées en Suisse (pas autorisées pour l'hypercalcémie maligne).

Le traitement par bisphosphonates devrait être initié le plus rapidement possible. Le début d'action des bisphosphonates intervient uniquement après 2 à 4 jours. En règle générale, un nadir de la concentration de calcium est obtenu 5 à 7 jours après l'initiation du traitement [19], avec une nouvelle augmentation du calcium après 1 à 3 semaines. Le nadir médian de calcium mesuré sous traitements par zolédronate et pamidronate s'élevait à respectivement 2,4 et 2,6 mmol/l, ce qui est loin d'être excellent. Le traitement devrait être répété toutes les 3–4 semaines.

La situation s'avère problématique pour les patients présentant une insuffisance rénale qui, comme mentionné ci-dessus, se développe fréquemment en cas d'hypercalcémies. Les bisphosphonates devraient être administrés avec prudence en cas de limitation de la fonction rénale. D'après l'information professionnelle, le traitement par zolédronate n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine

<30 ml/min. L'ostéonécrose de la mâchoire, une complication grave du traitement à long terme par bisphosphonates dont la fréquence s'élève à 1%, est probablement insignifiante dans le présent cas de figure en raison de la courte durée de traitement, de quelques mois seulement.

Dénosumab

Le dénosumab pourrait constituer un nouveau traitement de l'hypercalcémie maligne [20, 21]. L'anticorps monoclonal humain dénosumab a été autorisé en 2010 pour le traitement de l'ostéoporose et pour la prévention des complications osseuses en cas de tumeurs solides et de métastases osseuses. En Suisse, le texte d'autorisation de mise sur le marché comporte une limitation pour les maladies mentionnées ci-dessus, de sorte que le dénosumab n'est formellement pas admis par les caisses pour le traitement de l'hypercalcémie maligne.

Le dénosumab est un anticorps dirigé contre le RANKL («receptor activator of nuclear factor- κ B ligand»). Il inhibe de manière ciblée la maturation, l'activation et la fonction des ostéoclastes. Dans les études conduites en vue de l'homologation du dénosumab, qui ont comparé son efficacité à celle du zolédronate pour la prévention des complications osseuses, le taux d'hypercalcémies malignes était nettement plus élevé sous zolédronate que sous dénosumab (incidence de 10% vs. 6%) [22]. Des études de cas ont même rapporté un effet antihypercalcémique en cas d'hypercalcémie maligne après échec d'un traitement préalable par bisphosphonates. Dans une étude prospective et contrôlée de phase II, qui a été récemment publiée, 33 patients atteints d'hypercalcémie maligne qui étaient réfractaires aux bisphosphonates ont été traités par dénosumab [21]. Les patients ont reçu 120 mg de dénosumab (Xgeva®) par voie sous-cutanée une fois par semaine durant 4 semaines, puis des injections mensuelles. Cette étude a montré une diminution du calcium sérique en moyenne 9 jours après le début du traitement. La durée médiane de réponse s'élevait à 104 jours. Le traitement par dénosumab est associé à un risque d'ostéonécrose de la mâchoire similaire à celui des bisphosphonates. Une hypocalcémie sévère, qui est une complication redoutée révélée par les études en vue de l'homologation du médicament, n'a pas été observée chez les 33 patients atteints d'hypercalcémie maligne traités par dénosumab. Deux des 33 patients sous dénosumab ont uniquement présenté une hypocalcémie légère et ne nécessitant pas de traitement.

Dans la mesure où le dénosumab n'est pas métabolisé par les reins, il peut être recommandé sans restriction chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Nous estimons malgré tout que la prudence est de mise en

cas d'hypercalcémie maligne et qu'une réduction de la dose doit éventuellement être envisagée, car le risque d'hypocalcémie s'avère accru chez les patients souffrant d'insuffisance rénale en cas de perturbation de l'homéostasie calcique [23].

Calcitonine

La calcitonine entraîne la baisse la plus rapide du calcium, avec une réponse observée en l'espace de 12–24 heures [24]. Néanmoins, les effets obtenus sont souvent minimes et de courte durée [25]. La calcitonine abaisse le calcium sérique par inhibition des ostéoclastes et par renforcement de l'excrétion du calcium par les reins. Une dose initiale de 4 UI/kg de poids corporel est injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire et répétée toutes les 12 heures jusqu'à ce qu'une baisse du calcium puisse être mesurée. En cas de non-réponse, la dose peut être augmentée à court terme jusqu'à atteindre 8 UI/kg toutes les 6 heures [26]. La calcitonine peut également être utilisée en cas d'insuffisance rénale. Les effets indésirables fréquents incluent nausées, vomissements, flush et vertiges.

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont utiles en cas d'hypercalcémies malignes avec des valeurs élevées de 1,25-dihydroxycholecalciférol, comme par ex. en cas de lymphomes [27]. Leur action réside dans l'inhibition de la conversion, déclenchée par la 1- α -hydroxylase, de la 25-hydroxyvitamine D (calcidiol) en forme active 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol), ce qui entraîne une inhibition de la résorption intestinale du calcium. Malgré l'absence d'études randomisées, l'administration de prednisone orale à la dose de 60 mg/jour pendant 10 jours est recommandée. La durée moyenne jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique s'élève à 1 semaine. Les effets indésirables pertinents qui doivent être pris en compte sont une immunosuppression supplémentaire et l'hyperglycémie.

Hémodialyse

La réalisation d'une hémodialyse en cas d'hypercalcémie maligne faisait partie des premières mesures antihypercalcémiques ciblées. Elle est efficace [28, 29] mais, depuis l'utilisation des bisphosphonates, elle est uniquement encore recommandée chez des patients sélectionnés, qui présentent une maladie tumorale associée à un bon pronostic, mais avec une insuffisance rénale aiguë ou chronique sous-jacente. Si une hydratation agressive n'est pas possible chez ces patients et si d'autres traitements, tels que les bisphosphonates, sont difficiles à utiliser, la dialyse peut constituer une approche thérapeutique efficace.

Correspondance:
Dr méd. C. Balmelli
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
catharina.balmellicattelan
[at]usb.ch

Exemple de cas

Une patiente post-ménopausée de 54 ans atteinte d'un carcinome mammaire avec métastases étendues s'est présentée en août 2015 à notre consultation ambulatoire d'oncologie.

En 2014, un carcinome mammaire lobulaire infiltrant peu différencié du côté gauche pT2 pN1a (1/3) (sn) L1 V0 Pn1 R0 G3 avait été diagnostiqué; les récepteurs hormonaux étaient positifs, HER-2/neu était négatif et la valeur Ki-67 s'élevait à 30%. A l'issue d'une mastectomie gauche, la patiente a reçu une chimiothérapie adjuvante composée de quatre cycles de doxorubicine et cyclophosphamide, suivis de tamoxifène en raison d'une intolérance au létrozole. Un an plus tard, alors que la patiente était sous traitement anti-hormonal adjuvant par tamoxifène, une récurrence du carcinome mammaire peu différencié dans la paroi postérieure de la vessie a été confirmée par analyse histologique; les examens d'imagerie ont révélé des métastases osseuses, ainsi que des métastases rétropéritonéales et mésorectales. Une chimiothérapie palliative par paclitaxel à la dose hebdomadaire de 80 mg/m² et un traitement antirésorptif par dénosumab (Xgeva®) ont été initiés. Après six administrations de paclitaxel à un rythme hebdomadaire, une progression tumorale a été observée. La chimiothérapie par paclitaxel a été complétée par de la carboplatine AUC2 hebdomadaire et le dénosumab a continué à être administré toutes les 4 semaines.

L'essentiel pour la pratique

- L'hypercalcémie associée aux tumeurs malignes est le plus souvent (80% des cas) la conséquence d'une production paranéoplasique de peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP). Les altérations biochimiques et cliniques sont très largement comparables à celles de l'hyperparathyroïdie primaire. L'hypercalcémie est causée par des actions semblables à celles de l'hormone parathyroïdienne sur les os (résorption osseuse accrue) et sur les reins (rétention calcique accrue). Les autres causes incluent les métastases osseuses, la production extrarénale accrue de 1,25-dihydroxycholecalciférol dans le contexte paranéoplasique et la production ectopique d'hormone parathyroïdienne véritable par les cellules tumorales.
- Les symptômes de l'hypercalcémie maligne ne sont pas spécifiques et incluent fatigue, soif, polyurie, nausées, vomissements, douleurs abdominales diffuses et constipation, mais également troubles de la conscience et désorientation. Dans le pire des cas, l'hypercalcémie maligne donne lieu à un coma et/ou à une insuffisance rénale aiguë. Les premiers symptômes apparaissent généralement à partir de concentrations sériques de calcium >2,7 mmol/l et des symptômes sévères font habituellement leur apparition à partir de valeurs >3,5 mmol/l (situation également appelée «crise hypercalcémique»). Les patients âgés, notamment s'ils présentent des comorbidités, peuvent déjà devenir symptomatiques en cas de concentrations de calcium légèrement accrues.
- Le traitement de l'hypercalcémie maligne cible d'une part la tumeur sous-jacente et d'autre part, il vise à abaisser la calcémie (suppression des sources de calcium, hydratation, furosémide, bisphosphonates par voie intraveineuse, calcitonine, stéroïdes).

Dans les 4 semaines qui ont suivi, la patiente a présenté une détérioration aiguë de son état général, avec céphalées, troubles de la marche, vertiges, fatigue croissante et sensation d'oppression abdominale croissante, accompagnée d'une hypercalcémie progressive (calcium corrigé par l'albumine 3,54 mmol/l) et d'une ascite dans le cadre de la progression tumorale. La patiente a fait l'objet d'une ponction d'ascite et d'une substitution volémique en urgence et, par la suite, d'une diurèse forcée par furosémide. Malgré l'administration de Zometa® 4 mg (bisphosphonate) (au total 2x) et de calcitonine, l'hypercalcémie n'a pas pu être contrôlée, avec une augmentation très rapide des valeurs de calcium corrigé par l'albumine, dépassant 4,3 mmol/l. La patiente était de plus en plus assoupie et somnolente.

En accord avec les proches et dans le respect de la volonté de la patiente, une stratégie de «*best supportive care*» a été adoptée et la patiente est décédée peu de temps après.

Résumé et discussion du cas

Notre exemple de cas montre qu'une hypercalcémie maligne peut se manifester par des symptômes non spécifiques et qu'en dépit d'un traitement antirésorptif dans le cadre de métastases osseuses, elle peut se manifester à un stade pathologique tardif. Dans le cas de notre patiente avec cancer à un stade avancé, l'hypercalcémie n'était plus contrôlable.

Perspectives

L'hypercalcémie maligne reste une complication au pronostic défavorable des affections malignes et son pronostic peut uniquement être influencé par le contrôle du processus tumoral. Etant donné que 80% de toutes les hypercalcémies malignes sont déclenchées par la production ectopique de PTHrP, le développement d'un anticorps spécifiquement dirigé contre le PTHrP demeure une approche très intéressante pour l'avenir. Dans un modèle murin d'hypercalcémie maligne, une correction rapide et durable de l'hypercalcémie a pu être obtenue au moyen d'un anticorps PTHrP antihumain humanisé [30]. Ces données montrent que le PTHrP représente une cible prometteuse pour le développement supplémentaire de nouveaux modèles dans le traitement de l'hypercalcémie maligne dépendante du PTHrP.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Crédit photo

Photo p. 1012: © Andrianocz | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.