



Research Paper

L'hypercalcémie chez les patients atteints de myélome : à propos de 61 cas au centre hospitalo-universitaire Mohamed VI de Tanger

Nasfi Abdelmalek ⁽¹⁾, El Boutahiri Imane⁽²⁾, Ammour Abdesselam ⁽¹⁾,

Pr Reguragui Safae^(1,2), Pr. Khalki Hanane ^(1,3)

⁽¹⁾ Laboratoire de Biochimie, CHU Mohammed VI Tanger

⁽²⁾ Service d'hématologie clinique, CHU Mohammed VI Tanger

⁽³⁾ Faculté de médecine et de pharmacie de Tanger, Université Abdelmalek Essaâdi-Maroc

Résumé :

Introduction : L'hypercalcémie est une complication fréquente de myélome caractérisée par une élévation de la concentration du calcium sérique dans le sang, sa pathogénèse reste inconnue vu la diversité des mécanismes, elle peut entraîner des complications rénales, cardiaques, neurologiques et des atteintes osseuses.

Objectif : L'objectif de notre étude est de décrire le profil épidémiologique, biologique, clinique et évolutif chez les patients myélomateux qui ont présenté une hypercalcémie.

Matériels et méthodes : nous avons étudié les patients atteints de myélome qui ont été initialement diagnostiqués et suivis au niveau du service d'hématologie clinique au CHU Mohammed VI de Tanger entre 2020 et mars 2023 ; 61 patients ont été inclus dans une étude transversale.

Résultats : un total de 61 patients ont présenté un myélome a été inclus, Le sous-type le plus fréquent était l'IgG de type Kappa observé chez 50 % des cas, L'âge moyen des patients était de 59 ans ± écart type est à 9,20. Le Sex-ratio M/F était de 1,34.

Parmi les variables biologiques, l'hypercalcémie a été constatée chez 26,7 % des cas avec une concentration moyenne du calcium sérique de 99,46 mg/l, 86,60 % des patients présentaient une anémie. La thrombopénie a été marquée chez 13,11 % des cas, et la vitesse de sédimentation était élevée chez 90 % des cas avec une moyenne de 85,53 mm, en outre 40 % des patients présentaient une hypoalbuminémie. Une insuffisance rénale a été documentée chez 21 patients soit 33,9 % de la cohorte.

Cliniquement, plus que la moitié (53,3%) des patients présentaient des signes généraux, ainsi que 80,3 % des cas avaient une atteinte osseuse, en outre 14,8 % des cas avec une atteinte musculaire, tandis que 5 patients avec un troubles de rythme cardiaque, et 2 patients avec des signes neuropsychiques. Le traitement de l'hypercalcémie a consisté en une hyperhydratation chez 42,6% des cas, tandis que 36,1% des cas ont reçu des bisphosphonates, de plus 9 patients ont nécessité d'une épuration extrarénale. L'évolution clinique était défavorable chez un seul patient, par contre une évolution favorable a été notée chez 27,9 % des cas.

Conclusion : notre étude met en évidence la fréquence et la gravité de l'hypercalcémie chez les patients atteints de myélome, ainsi que ses conséquences cliniques. La prise en charge de l'hypercalcémie doit être une priorité dans la prise en charge des patients atteints de myélome, afin de prévenir les complications associées et d'améliorer leur pronostic.

Mots-clés : Hypercalcémie, myélome, atteintes osseuses.

Received 14 Jan., 2024; Revised 24 Jan., 2025; Accepted 26 Jan., 2025 © The author(s) 2025.

Published with open access at www.questjournals.org

I. Introduction :

Le myélome est une tumeur maligne hématologique due à la prolifération clonale des plasmocytes, il représente 18 % des hémopathies malignes et 1,8 % de tous les cancers, et le plus fréquent sur l'os comme site d'affection, avec 80 % des patients souffrent d'une résorption osseuse progressive. [1] L'atteinte osseuse est une cause majeure de morbidité au cours de l'évolution du myélome. Elle est responsable de douleurs chroniques, de fractures pathologiques, de compression médullaire et d'hypercalcémie. [2][3]

L'hypercalcémie est une complication courante de myélome symptomatique observée chez environ 15 % des patients nouvellement diagnostiqués.[4] La réalité de l'hypercalcémie doit tout d'abord être affirmée. La calcémie totale est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/L (88-104 mg/l). Un taux augmenté de protéines ou d'albumine (par exemple en cas de déshydratation, au cours du myélome multiple ou de la maladie de Waldenström) peut modifier le taux de calcium total mesuré. Il est alors important de calculer la calcémie corrigée. Une hypercalcémie pourra être discrète si le taux de calcium plasmatique est compris entre 2,63 et 3 mmol/L, modérée entre 3 et 3,5 mmol/L, sévère si supérieure à 3,5 mmol/L et comportant alors un risque vital.[5] Une hypercalcémie peut être asymptomatique et retrouvée de façon fortuite à l'occasion de la réalisation d'un bilan biologique ou recherchée lors du bilan d'une affection néoplasique.[6] Par ailleurs c'est l'existence de signes cliniques qui amènera à doser la calcémie. Ces signes cliniques sont variables et nombreux ; une hypercalcémie pouvant être responsable de troubles digestifs, neuropsychiques, cardiaques, d'une polyurie avec amaigrissement et déshydratation.[7] Des études supplémentaires ont montré que l'hypercalcémie est une cause importante de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de myélome parallèlement elle est associée à un doublement du risque de mortalité précoce.[4] [9] Les signes cliniques seront plus marqués selon l'importance de l'hypercalcémie.[10]

Concernant la prise en charge de l'hypercalcémie chez les patients myélomateux est basée principalement sur l'hydratation, les bisphosphonates et l'épuration extrarénale.[11]

Notre étude est une étude transversale descriptive d'une série de 61 patients atteints de myélome, qui a pour but de décrire le profil épidémiologique, biologique, clinique et évolutif chez ceux qui ont présenté une hypercalcémie.

II. Matériels et méthodes :

On a mené une étude transversale d'une série de 61 patients atteints de myélome ayant développé une hypercalcémie sur une période de 3 ans (2020-2023). Nos patients ont été colligés au service d'hématologie adulte du CHU Mohammed VI de Tanger et rapportés sur des fiches d'exploitations qui comprenaient les données épidémiologiques (âge, sexe, sous-type de myélome), biologiques (calcémie, taux d'hémoglobine, albuminémie, créatinémie,...), cliniques (atteints osseux, signes généraux, atteints musculaires, troubles de rythme cardiaque...), thérapeutiques (hydratation, bisphosphonates, épuration extrarénale) et évolutifs (favorable, défavorable).

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 21.0.

Pour l'analyse descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et l'écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

Pour l'analyse comparative, les moyennes des variables quantitatives de distribution normale ont été comparées en utilisant le test de Mann-Whitney pour les échantillons indépendants. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test CHI2.

Pour tous les tests réalisés une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

III. Résultats :

Dans le cadre de notre étude, un total de 61 patients ont présenté un myélome a été inclus. Le sous-type le plus fréquent était l'IgG de type Kappa observé chez 50 % des cas, suivi de l'IgG de type lambda et du myélome à chaîne légère Kappa représentant 17,31 % des cas, les autres sous-types comprenaient l'IgA de type lambda, les chaînes légères lambda et l'IgA de type Kappa représentaient respectivement 9,62 % ; 3,85% et 1,92 % . (Figure 1)

L'âge moyen des patients était de 59 ans \pm écart type est à 9,20 avec une fourchette allant de 36 ans à 81ans, le sexe Ratio M/F était de 1,34.

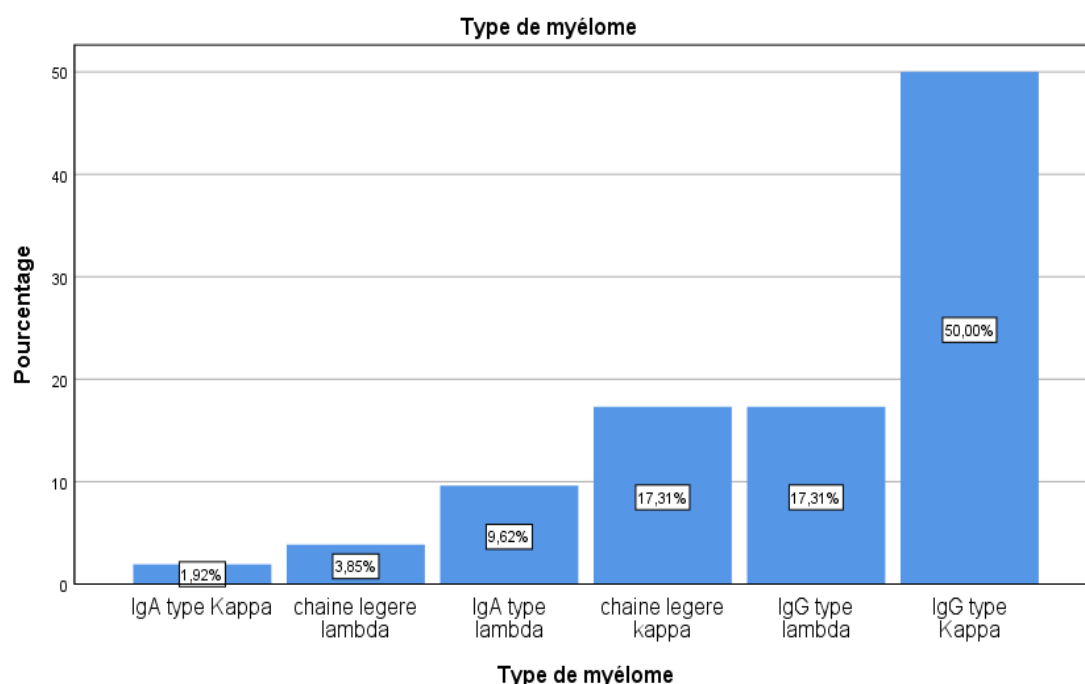


Figure 1 : répartition du pourcentage des sous-types de myélome

Concernant les variables biologiques étudiées, L'hypercalcémie a été constatée chez 26,7 % des cas avec une concentration moyenne du calcium sérique de 99,46 mg/l, L'hémoglobine moyenne des patients était de 9,30 g/dl, avec 86,60 % des patients présentant une anémie. Une corrélation significative a été observée entre la calcémie et le taux d'hémoglobine $P=0,029$, la thrombopénie a été marquée chez 13,11 % des cas, et la vitesse de sédimentation était élevée chez 90 % des cas avec une moyenne de 85,53 mm, en outre 40 % des patients présentaient une hypoalbuminémie. Une insuffisance rénale a été documentée chez 21 patients soit 33,9 % de la cohorte. Les taux moyens de la créatinémie et d'urée étaient respectivement 11,05 mg/l et 0,56 g/l. On note une corrélation significative entre l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale avec une $P=0,001$. (Tableau 1)

	N	Minimum	Maximum	Moyenne		Ecart type
	Statistiques	Statistiques	Statistiques	Statistiques	Erreur standard	Statistiques
calcémie (mg/l)	57	78,6	148,4	99,46	2,11	15,97
VS (mm)	46	5	160	85,53	7,26	49,27
Albuminémie (g/l)	57	13,38	46,09	36,2	0,91	6,91
Urée (g/l)	61	0,18	2,95	0,56	0,05	0,44
taux d'hb (g/dl)	61	5,1	15	9,3	0,32	2,56
plaquettes	61	11000	954000	231868,85	20377,78	160454,83
Créatinine (mg/l)	59	4,46	88,55	11,05	4,662	20,32

Tableau 1 : analyses descriptives des variables biologiques

Parmi les manifestations cliniques qu'on a exploitées, plus que la moitié (53,3%) des patients présentaient des signes généraux, ainsi que 80,3 % des cas avaient une atteinte osseuse, généralement caractérisée par des douleurs osseuses et des fractures pathologiques. Aucun lien significatif n'a été observé entre l'hypercalcémie et le syndrome osseux ($P=0,46$), en outre 14,8 % des cas avec une atteinte musculaire, tandis que 5 patients étaient atteints de troubles de rythme cardiaque, dont un cas de fibrillation auriculaire (ACFA), et 2 patients avec des signes neuropsychiques.

La prise en charge de l'hypercalcémie chez nos patients atteints de myélome, environ 42,6% patients ont bénéficié d'une hydratation, tandis que 36,1% cas ont reçu des bisphosphonates, de plus 9 patients ont nécessité d'une épuration extrarénale en raison d'une hypercalcémie grave nécessitant une intervention immédiate pour éliminer l'excès de calcium dans le sang.

L'évolution clinique était défavorable chez un seul patient, tandis qu'une évolution favorable a été noté chez 27,9 % des cas, le reste des patients n'avaient plus d'hypercalcémie.

IV. Discussion :

Dans notre étude portant sur 61 patients atteints de myélome nous avons observé une diversité de profils cliniques et biologiques, les sous-types de myélome étaient variés avec une prévalence significative d'IgG type Kappa correspondant aux résultats d'autres études qui suggèrent que certains sous-types de myélome, tels que l'IgG type Kappa sont associés à une grande production de paraprotéine, ce qui pourrait expliquer l'hypercalcémie observée dans ces cas. [13][17]

La physiopathologie principale de l'hypercalcémie chez les patients atteints de myélome peut être le résultat de plusieurs mécanismes notamment la destruction osseuse due à la prolifération des cellules myélomateuses et la libération des cytokines inflammatoires que l'interleukine-6 (IL-6), et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), qui favorisent la croissance et la survie des cellules myélomateuses tout en stimulant la destruction osseuse et libère également du calcium dans le sang par un mécanisme de résorption sous l'impact d'un médiateur le RANKL (ligand du récepteur activator of nuclear factor-kappa B), qui favorise la résorption osseuse en activant les ostéoclastes. [4] [6]

Dans notre étude l'incidence de l'hypercalcémie était de 26,7%. Ce résultat rejoint les données de la littérature dans une étude tunisienne M.Brahem et al. qu'ils ont trouvé une incidence de 23,4 %. [12]

Une autre étude de Buege et al. en 2019 qui ont fait une comparaison entre le calcium corrigée et le calcium ionisé pour identifier une hypercalcémie chez les patients atteints de myélome, ils ont déduis que le calcium ionisé est plus spécifique dans la détection de l'hypercalcémie. Cependant, des analyses supplémentaires sont nécessaires pour mieux quantifier l'impacte clinique de la liaison du calcium aux paraprotéines. [16]

L'anémie constatée chez 86,60 % des patients dans notre étude est une complication très courante du myélome et peut faire le résultat de divers mécanismes notamment la suppression de l'érythropoïèse liée à la maladie. [17] Sa corrélation significative avec la calcémie souligne l'importance de surveillance des paramètres biologiques dans la prise en charge des patients atteints de myélome, ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature qui ont mis en évidence des liens étroits entre les déséquilibres métaboliques, l'anémie et l'hypercalcémie. [6][18]

Dans notre étude, l'insuffisance rénale est fréquente chez les patients atteints de myélome et sa prévalence était élevée de façon significative en association avec l'hypercalcémie, par contre une étude observationnelle de Cheng *et al. en 2021* a montré qu'il existait une relation non linéaire entre le taux de calcium sérique et la présence d'insuffisance rénale chronique chez les patients atteints de myélome. un taux de calcium de base élevé prédisait le décès, mais ne prédisait pas l'apparition d'insuffisance rénale chronique terminale chez les patients avec un myélome suivis pendant plus de 6 mois. [9]

En ce qui concerne les signes cliniques, l'atteintes osseuses était fréquent reflétant l'impact majeur du myélome sur le squelette, tel qu'observé dans une étude de Li Bao et al. en CHINE (2020) sur les patients atteints de myélome symptomatique a montré que l'hypercalcémie est associée à une mauvaise survie et provoquée par multiples facteurs ayant des effets humoraux et une destruction osseuse locale. [15]

La prise en charge d'hypercalcémie chez les patients atteints de myélome repose sur plusieurs approches, d'abord traité la cause et réduire la charge de la tumeur incluent la chimiothérapie (MPT ou VMP), la thérapie ciblée, l'autogreffe des cellules souches, les inhibiteurs sélectifs du protéasome entraînent un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. [12] Le choix entre ces différents traitements dépend de l'âge du patient, des comorbidités et du pronostic du myélome (score ISS et cytogénétique). [19] La réhydratation intraveineuse est souvent nécessaire pour corriger la déshydratation due à une polyurie accrue. [11] Elle permet également de réduire la concentration sérique de calcium en favorisant son excrétion rénale. Les bisphosphonates, tels que le pamidronate, clodronate ou le zolédronate, sont souvent administrés pour inhiber la résorption osseuse excessive et réduire la libération de calcium dans le sang, Ils ont également un effet antalgique sur les douleurs associées au myélome. [20] Dans les cas compliqués d'hypercalcémie par une insuffisance rénale le recours à une épuration extrarénale peut être nécessaire pour éliminé le calcium en excès dans le sang. [6]

Conformément aux recommandations cliniques actuelles, ces stratégies thérapeutiques sont cohérentes avec nos pratiques courantes dans la gestion de l'hypercalcémie associée au myélome chez nos patients.

Enfin, l'évolution clinique dans notre étude suggère que la majorité des patients ont bien répondu au traitement et ont vu leur hypercalcémie résolue. Cependant, il convient de noter que le pronostic peut varier en fonction de nombreux facteurs, y compris la sévérité du myélome au moment du diagnostic et la réponse au traitement. [6][9]

V. Conclusion :

Cette étude fournit des résultats cohérents avec les données de la littérature et confirme que l'hypercalcémie est une complication métabolique très courante du myélome, mais sa pathogenèse reste floue vu la diversité de mécanismes sous-jacents, elle met en évidence l'importance de la surveillance biologique régulière après la mise en place des mesures thérapeutiques appropriées pour optimiser les résultats cliniques chez les patients atteints de myélome.

Bibliographie :

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, et A. Jemal, « Cancer statistics, 2019 », *CA A Cancer J Clin*, vol. 69, n° 1, p. 7-34, janv. 2019, doi: 10.3322/caac.21551.
- [2] B. O. Oyajobi, « Multiple myeloma/hypercalcemia », *Arthritis Res Ther*, vol. 9, n° Suppl 1, p. S4, 2007, doi: 10.1186/ar2168.
- [3] I. Charlot-Lambrecht, J.-H. Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, et J.-P. Eschard, « Myélome multiple », *EMC - Appareil locomoteur*, vol. 6, n° 4, p. 1-12, janv. 2011, doi: 10.1016/S0246-0521(11)57251-1.
- [4] F. Zagouri et al., « Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies », *Eur J Haematol*, vol. 99, n° 5, p. 409-414, nov. 2017, doi: 10.1111/ejh.12923.
- [5] F. Debais, « Diagnostic des hypercalcémies « non hyperparathyroïdiennes » », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 79, n° 4, p. 227-232, sept. 2012, doi: 10.1016/j.monrhu.2012.07.007.
- [6] N. Asonitis, A. Angelousi, C. Zafeiris, G. I. Lambrou, I. Dontas, et E. Kassi, « Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature », *Horm Metab Res*, vol. 51, n° 12, p. 770-778, déc. 2019, doi: 10.1055/a-1049-0647.
- [7] P. Houillier, G. Maruani, et M. Briet, « Hypercalcémies extraparathyroïdiennes », *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, vol. 3, n° 1, p. 1-11, janv. 2006, doi: 10.1016/S1155-1941(06)29077-2.
- [8] M. H. Vieillard, I. Gerot-Legroux, et B. Cortet, « Hypercalcémie de l'adulte », *EMC - Appareil locomoteur*, vol. 4, n° 3, p. 1-10, janv. 2009, doi: 10.1016/S0246-0521(09)44926-X.
- [9] J. Cheng et al., « Association of serum calcium levels with renal impairment and all-cause death in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a cross-sectional, longitudinal study », *Nutr Metab (Lond)*, vol. 18, n° 1, p. 19, déc. 2021, doi: 10.1186/s12986-020-00525-0.
- [10] D. Goltzman, « Nonparathyroid Hypercalcemia », in *Frontiers of Hormone Research*, vol. 51, M. L. Brandi, Éd., S. Karger AG, 2019, p. 77-90. doi: 10.1159/000491040.
- [11] M. Chakhtoura et G. El-Hajj Fuleihan, « Treatment of Hypercalcemia of Malignancy », *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 50, n° 4, p. 781-792, déc. 2021, doi: 10.1016/j.ecl.2021.08.002.
- [12] M. Brahem et al., « Myélome multiple : étude descriptive de 94 cas », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 36, p. A139-A140, déc. 2015, doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.087.
- [13] « CARACTERISTIQUES DU MYELOME MULTIPLE DU NOIR AFRICAINE. EXPERIENCE DE LA COTE D'IVOIRE », *Médecine d'Afrique Noire*, 2000.
- [14] E. Shane et D. Irani, « Chapter 26. Hypercalcemia: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, and Management », 2006.
- [15] L. Bao et al., « Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients », *Cancer Med*, vol. 9, n° 23, p. 8962-8969, déc. 2020, doi: 10.1002/cam4.3594.
- [16] M. J. Buege et al., « Corrected calcium versus ionized calcium measurements for identifying hypercalcemia in patients with multiple myeloma », *Cancer Treatment and Research Communications*, vol. 21, p. 100159, 2019, doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100159.
- [17] A. Bouatay et al., « Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic », *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 28, n° 1, p. 30-35, févr. 2013, doi: 10.1016/j.immbio.2012.09.001.
- [18] D. M. M. Diop, D. P. S. Toure, et M. M. Ndiaye, « SECRETAIRES SCIENTIFIQUES ».
- [19] I. Charlot-Lambrecht, J.-H. Salmon, L. Gagneux-Lemoussu, P. Brochot, et J.-P. Eschard, « Myélome multiple », *EMC - Appareil locomoteur*, vol. 6, n° 4, p. 1-12, janv. 2011, doi: 10.1016/S0246-0521(11)57251-1.
- [20] P. Reagan, A. Pani, et M. H. Rosner, « Approach to Diagnosis and Treatment of Hypercalcemia in a Patient With Malignancy », *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 63, n° 1, p. 141-147, janv. 2014, doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.025.