



# Protocole régional de prise en charge des hypo et hypercalcémies néonatales

Juin 2013

Eve Goulois (CHG Rodez)

Sandrine Costes (Clinique Sarrus Teinturiers - Toulouse)

# Interactions calciques materno-foetales

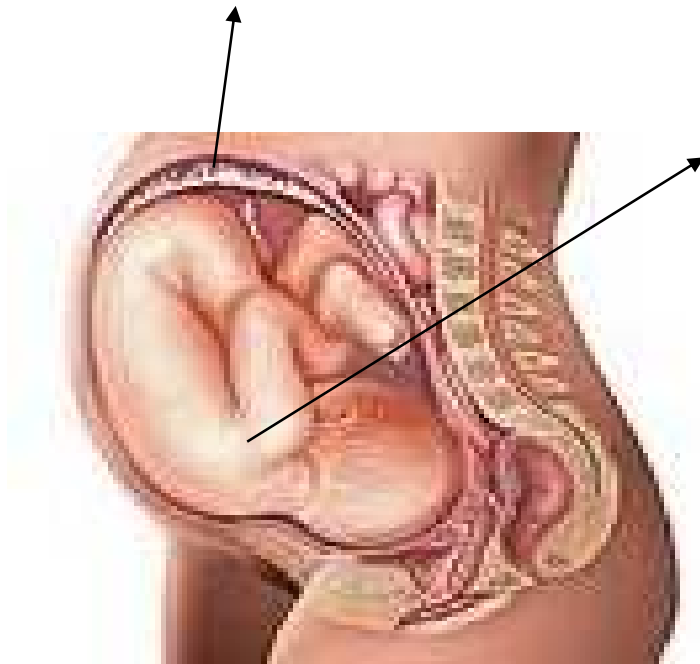


## Acquisition du calcium

- ★ Minéralisation du squelette
- ★ Maintien du contenu extra-cellulaire nécessaire aux échanges

# Calcémie fœtale

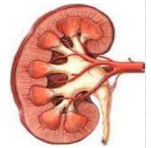
Transport actif transplacentaire



Squelette fœtal



excrétion/réabsorption rénale



Déglutition du LA



Rôle principal du **PTHrp** foetal

Inhibition de la PTH par le CasR  
Taux bas de 1,25 OH-D

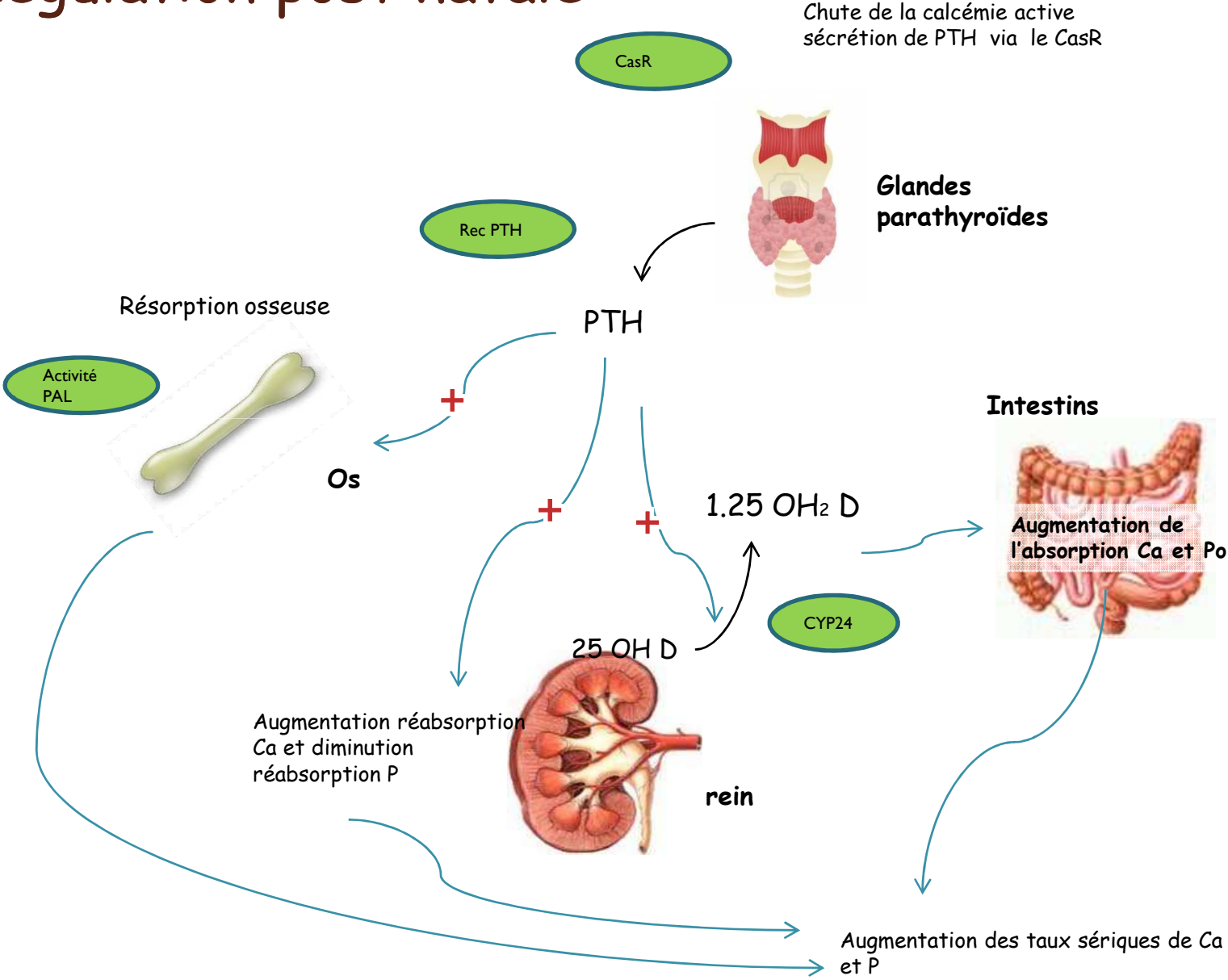
Fœtus humain :

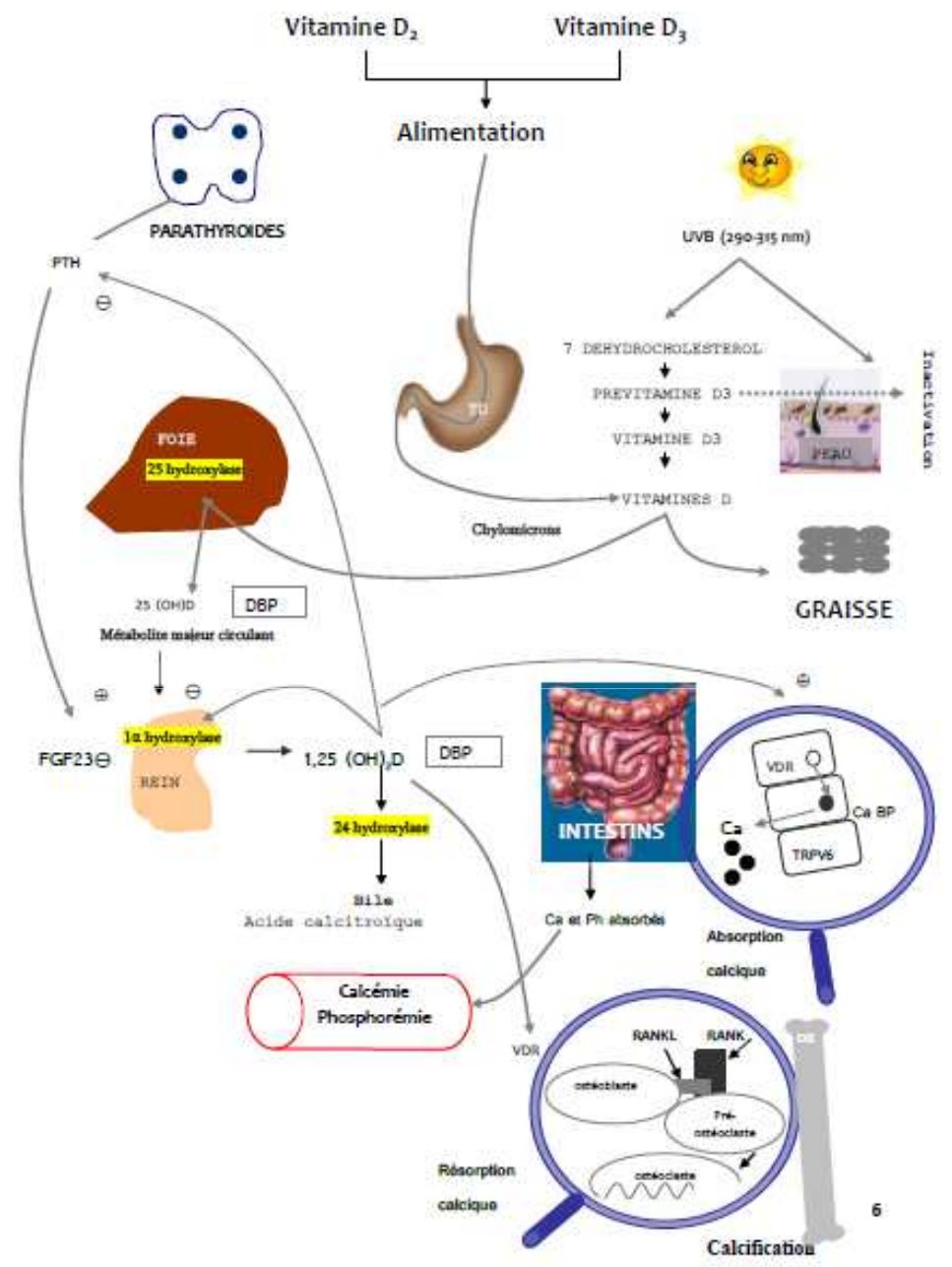
21 g de Calcium dont 80 %  
durant le dernier trimestre

# Naissance

- Arrêt des apports maternels
  - Absorption intestinale
  - Réserve calcique squelettique
  - Modifications des mécanismes régulateurs
- 
- Baisse de la calcémie dans les 24h avec nadir physiologique
  - Stimulation PTH
  - Stimulation vitamine D

# Régulation post natale







# HYPOCALCEMIE



## DEFINITION: Calcémie normale

**Calcémie totale normale =  $2,38 \pm 0,08$  mmol/l**

quel que soit l'âge

mais à interpréter selon protidémie, pH

activité biologique  $\leftrightarrow$  calcium ionisé

$\nearrow$  pH accroît les sites de fixation du Ca et  $\searrow \searrow$  Ca ionisé

Ca corrigée =

$$\frac{\text{Ca mesurée}}{0,55 + (\text{protides}/160)}$$

*ou*

$$\text{Ca mesurée} + 0,025 (40 - \text{albumine})$$



# DEFINITION: Hypocalcémie



**CALCIUM TOTAL < 2,2 mmol/l**

Hypocalcémie sévère < 1,6 mmol/l



**CALCIUM IONISE < 1,22 mmol/l**

(prématurés)

# PHYSIOPATHOLOGIE

## Hypocalcémie néonatale précoce < J5

Transitoire, peu symptomatique

Facteurs favorisants: prématurité, RCIU, détresse vitale, NN de mère diabétique

Accentuation des phénomènes physiologiques

↗ sécrétion retardée ou insuffisante de PTH

↗ sécrétion exagérée de calcitonine

↗ Hypomagnésémie

## Hypocalcémie néonatale tardive > J5

Parfois persistante

Résistance relative du rein à la PTH

Rôle de l'hyperphosphatémie (laits), de l'hypercalcémie ou de la carence en vitamine D maternelles

Syndromes génétiques

# POPULATIONS A RISQUE

- ◇ **Asphyxie périnatale, détresse vitale**
- ◇ **Prématurité**
- ◇ **RCIU**
- ◇ **Causes maternelles**
  - diabète (surtout si mauvais équilibre)
  - hypercalcémie
  - carence en vitamine D
  - traitement anticonvulsivant par phénytoïne, phénobarbital

# AUTRES ETIOLOGIES

◆ **Causes métaboliques:** Hypomagnésémie, Hyperphosphatémie

◆ **Causes génétiques:**

◆ Hypoparathyroïdie congénitale

↗ Mutation activatrice du gène codant pour CaSR (AD)  
(hypocalcémie, calciurie conservée, PTH ↓)

↗ Agénésie ou dysgénésie parathyroïdienne

Micro-délétion 22q1.1 (Di-George / Sd vélocardiofacial)

Mutation GCMB

Mutation GATA 3 = Sd HDR (Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia)

Mutation TCFE = Sd HRD (Hypoparathyroidism, Retardation, Dysmorphism)

Mutation TBCE (Sd de Kenny-Caffey et Sanjad-Sakati)

◆ Pseudohypoparathyroïdie (gène GNAS)

◆ **Causes Iatrogènes:** apports inadaptés, traitements anti-épileptiques, alcalinisation, traitements anti-hypercalcémiques, kétoconazole

# CLINIQUE

souvent asymptomatique

Signes cliniques ⇨ dosage Calcémie

Intensité des signes cliniques non corrélée à la sévérité de l'hypocalcémie, mais à sa vitesse d'installation

- irritabilité neuro-musculaire : agitation, trémulations, excitation, convulsions
- stridor, laryngospasme
- apnées, tachypnée
- vomissements
- accès de cyanose
- troubles cardiaques : tachycardie, allongement du QT, ondes T plates, torsades de pointes, cardiopathie hypokinétique, mort subite

# DOSAGE DE LA CALCEMIE:

- En cas de signes cliniques évocateurs d'hypocalcémie
- En cas de suspicion de pathologie génétique associée à une hypocalcémie
- A J3 avec le Guthrie pour les nouveau-nés de mère diabétique insulinée recevant une supplémentation prophylactique

# BILAN ETIOLOGIQUE de 1<sup>ère</sup> intention

↪ Si **calcémie < 1,6 mmol/l** ou **hypocalcémie trainante**

Nouveau-né

SANG

Calcium total et ionisé  
Magnésium, Phosphore  
Ionogramme, Glucose  
protides, albumine, créatinine  
PTH  
25(OH)D (D3 et D2)

URINES  
(1 miction)

Calcium, Créatinine

Mère

Calcium, Phosphore  
PTH, 25(OH)D (D3 et D2)

avant  
traitement  
si possible



# BILAN ETIOLOGIQUE complémentaire

↪ Si hypocalcémie prolongée ou signes d'appel spécifiques

Nouveau-né 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

ionogramme urinaire complet (Ca, Ph, Mg, Urée, Créat)

radiographie thoracique et des membres

étude génétique (CATCH 22, gène CaSR,...)

Parents

bilan phosphocalcique complet + étude génétique

± autres examens selon orientation après 1<sup>er</sup> bilan

# PREVENTION : recommandations

## ⇒ **Grossesse**

supplémentation des femmes enceintes

= 80 000 à 100 000 UI de vit D au début du 7<sup>ème</sup> mois

## ⇒ **Naissance**: alimentation précoce < H1

supplémentation en vit D des nouveau-nés dès J1

➤ allaitement maternel = 1000 à 1200 UI/j

➤ lait enrichi en VitD3 = 600 à 800 UI/j

## ⇒ **Nutrition parentérale**

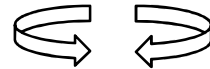
apports en - calcium-élément = 30 à 50 mg/kg/j

- vitamine D

# PREVENTION : en pratique...

## Problématique :

Données physiopathologiques et pharmacocinétiques



Sortie de maternité non retardée

## Proposition pour le protocole :

- ↪ Néonatalogie: supplémentation en vit D de tous les enfants, en association à des apports calciques adéquats
- ↪ Maternité: cibler les populations à risque
- ↪ Vitamine D ou dérivés hydroxylés ?

# Vitamine D et dérivés hydroxylés

	Vitamine D	25(OH)D3	1 $\alpha$ (OH)D3	1,25(OH) <sub>2</sub> D3
Biodisponibilité	75 à 80%	70 à 80%	70 à 80%	70 à 80%
Pic sérique	↗25(OH)D3: fonction de la dose et de la durée (<40% absorbés à 6h)	4 à 8h en dose de charge PO 6 semaines en doses/j PO	< 12h	1 à 7h
$\frac{1}{2}$ vie plasmatique	5 j	10 à 20 j	24h	4 à 8h
Equivalence d'activité	1000 $\mu$ g ?	100 $\mu$ g	2 $\mu$ g	1 $\mu$ g
Spécialité commerciale	ZYMA D <sup>®</sup> STEROGYL <sup>®</sup> UVESTEROL D <sup>®</sup>	DEDROGYL <sup>®</sup>	UN-ALFA <sup>®</sup>	ROCALTROL <sup>®</sup>
Concentration	1 $\mu$ g = 40 UI	5 $\mu$ g/goutte	0,1 $\mu$ g/goutte	0,25 $\mu$ g/capsule

# PREVENTION CIBLEE en MATERNITE

## Définition des populations à risque :

- AG < 37 SA
- PN < 2500 g
- Hypoxémie périnatale, détresse vitale, infection sévère
- NN de mère → diabétique  
→ carencée en vit D  
→ traitée par phénytoïne ou phénobarbital

**En maternité : UN-ALFA® (0,1µg/goutte)**

= 1 goutte/kg/12h de J1 à J3 (couvrir le nadir)

contrôle calcémie à J3 avec le Guthrie uniquement  
pour les nouveau-nés de mère diabétique insulinée

**A la sortie de maternité : supplémentation en Vitamine D (cf reco)**

# TRAITEMENT: Quelles modalités

➤ **Indications**

Calcémie < 2 mmol/l

Hypocalcémie symptomatique

➤ **Supplémentation calcique**

PO  $\geq$  1,6 mmol/l

IV < 1,6 mmol/l

➤ **Supplémentation vit D**

1 $\alpha$ (OH)D3 = 1 à 8  $\mu$ g/j

➤ **Objectif thérapeutique**

Calcémie  $\geq$  2 mmol/l

# TRAITEMENT: hypocalcémie modérée

**$2 \leq \text{Calcémie} < 2,2 \text{ mmol/l}$**

simple surveillance / vérifier apports alimentaires ou parentéraux

**$1,8 \leq \text{Calcémie} < 2 \text{ mmol/l}$**

↪ **Gluconate de Calcium 10% = 4 ml/kg/j en 6 à 8 prises PO**

↪ **UN-ALFA® (0,1µg/goutte) = 5 gouttes x 2/j pendant 48h**

**$1,6 \leq \text{Calcémie} < 1,8 \text{ mmol/l}$**

↪ **Gluconate de Calcium 10% = 6 à 8 ml/kg/j en 6 à 8 prises PO**

↪ **UN-ALFA® (0,1µg/goutte) = 10 gouttes x 2/j pendant 48h**

+ Contrôle de la Calcémie entre H24 et H48



# TRAITEMENT: hypocalcémie sévère

Calcémie < 1,6 mmol/l ou Selon la symptomatologie

Transfert en néonatalogie + scope / Limiter les apports en phosphore  
Corriger une hypomagnésémie < 0,6 mmol/l  $\Rightarrow$  10 à 20 mg/kg IVL  $Mg^{2+}$

- $\Rightarrow$  **GLUCONATE de CALCIUM 10% IV** (10ml = 89,4mg Ca-élément)
  - ♦ dose de charge = **0,5 ml/kg IVL 15'** (= 4,5 mg/kg / max=20mg/kg)  
si convulsions ou troubles cardiaques
  - ♦ perfusion = **50 à 80 mg/kg/j IVC**  
dilution 1/10<sup>ème</sup> dans G5% ou NaCl 0,9% (volume max = 10% poids)  
puis PO dès Ca  $\geq$  1,8 et tolérance clinique
- $\Rightarrow$  **UN-ALFA<sup>®</sup> = 20 gouttes x 2/j**  
stop dès Ca  $\geq$  2 mmol/l (maximum 5j)

+ Contrôle de la calcémie entre H6 et H12, puis H24



# **HYPERCALCEMIE**

# DEFINITION: Hypercalcémie

⇒ **CALCIUM TOTAL > 2,75 mmol/l**

Hypercalcémie sévère > 3.2 mmol/l

⇒ **CALCIUM IONISE > 1,35 mmol/l**

rare en période néonatale mais potentiellement grave

# Hypercalcémie

souvent asymptomatique

**Signes cliniques peu spécifiques** corrélés à l'étiologie et au degré de l'hypercalcémie

- Anorexie, vomissements, difficulté d'alimentation, stagnation pondérale
- constipation (rarement diarrhée)
- polyurie, déshydratation
- HTA, troubles de la conduction cardiaque
- irritabilité, trouble de la conscience voire coma

# Hypercalcémie

## Interrogatoire :

- ATCD familiaux d'hypercalcémie, grossesse, état calcique maternel et supplémentation reçue
- Terme, mensurations
- Médicaments reçus et alimentation

## Examen clinique

- Syndrome dysmorphique,
- anomalie cardiaque ou rénale,
- détresse respiratoire, déformation thoracique,
- lésions de cytotéatonecrose

# BILAN ETIOLOGIQUE de 1<sup>ère</sup> intention

↪ Si **calcémie >2.8 mmol/l** ou **hypercalcémie trainante**

## Nouveau-né

### SANG

Calcium total et ionisé  
Phosphore  
protides, albumine, créatinine  
PTH  
25(OH)D (D3 et D2), 1-25(OH)<sub>2</sub>D

### URINES (1 miction)

Calcium, Créatinine

## Mère

Calcium, Phosphore  
PTH, 25(OH)D (D3 et D2)

# BILAN ETIOLOGIQUE complémentaire

↪ Si hypercalcémie prolongée ou signes d'appel spécifiques

Nouveau-né PAL

ionogramme urinaire complet (Ca, Ph, Mg, Urée, Créat)

échographie rénale, cardiaque

radiographie thoracique et osseuse

étude génétique (Williams Beuren, CYP, gène CaSR,...)

Parents bilan phosphocalcique complet + étude génétique

± autres examens selon orientation après 1<sup>er</sup> bilan



**Hypercalcémie néonatale**

Bilan biologique néonatal

Bilan phosphocalcique maternel

PTH normale ou basse  
calcémie modérément élevée

**Calcémie physiologique plus élevée**  
Prise de vitamine D maternelle

**Hypersensibilité à la Vitamine D**  
Calciurie très élevée  
Risque de néphrocalcinose

**Syndrôme de Williams-Beuren**  
Dysmorphie  
Cardiopathie

**Iatrogène**  
Intoxication vitamine D  
Carence en phosphore  
Diurétiques thiazidiques

**Cytostéatonécrose** (hypercalciurie, PTH $\downarrow$ )

**Chondrodysplasie de Jansen**

PTH élevée  
calcémie souvent élevée

**Hypocalcémie maternelle profonde**  
Hyperparathyroïdie fœtale réactionnelle  
Calcémie variable

**Hyperparathyroïdie néonatale**  
PTH  $\uparrow$ , P $\downarrow$   
Mutation inhibitrice du CaSR  
Homozygote : hypercalcémie menaçante  
Hétérozygote : hyperCal non menaçante

# TRAITEMENT: hypercalcémie

Calcémie < 2,8 mmol/l

Suivi clinique ( prise de poids, trémulations, troubles digestifs)  
Pas de contrôle sanguin en l'absence de signes cliniques

2,8 < Calcémie < 3 mmol/l et nouveau né asymptomatique

Bonne hydratation

Dosage rapport **Ca u / créat u**


- ❖ si < 2 : pas de suivi particulier - contrôle calcémie à 3 mois
- ❖ si > 2 : arrêt supplémentation vitamine D  
dosage calcium urinaire / créat urinaire tous les 15j  
réintroduction vit D dès que Ca/créat < 2 avec contrôle j15,  
j30 et M 3 post reprise

Si rapport Ca/créat u effondré (< 0,1) pensez aux mutations du CaSR

# TRAITEMENT: hypercalcémie élevée

Calcémie > 3-3.2 mmol/l

ou symptomatologique

- ↪ Hospitalisation
- ↪ arrêt supplémentation vitamine D
- ↪ limitation des apports ( privilégier allaitement maternel) ou discuter lait pauvre en Ca et vitD ( Locasol \*)
- ↪ Hyperhydratation per os ou IV : NaCl 0,9%
- ↪ diurétiques : furosémide 
- ↪ Biphosphonate : Pamidronate : 0,5 à 2 mg /kg/j
- ↪ Parathyroïdectomie

+ Contrôle de la Calcémie