

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE DU NOUVEAU-NÉ À TERME

Suivi des modifications				
N° version	Date de la validation	Rédaction	Relecture	Validation
1	28/02/2023	Dr Anne-Marie MAILLOTTE Dr Julie BERNARDOR Dr Camille FAUDEUX	Dr Caroline ROUSSET-ROUVIERE Dr Clotilde DES ROBERT	Comité scientifique

MENTION RESTRICTIVE : « Ce protocole de soins est proposé à titre indicatif, et ne saurait être opposable au cas où le praticien en charge du patient estimerait qu'une conduite différente serait plus appropriée, dans le cas général ou dans un cas particulier »

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

1. PHYSIOLOGIE

Durant la grossesse le calcium est transféré de la mère au fœtus via le placenta (régulation par la parathormone ou PTH). Les réserves sont constituées essentiellement au 3^{ème} trimestre.

A la naissance, le nouveau-né est brutalement coupé de tout apport maternel ce qui entraîne une hypocalcémie « physiologique » entre J2 et J4 avec la mise en route progressive d'une régulation autonome.

L'augmentation de la PTH néonatale débute à 12-24h de vie permettant une correction rapide de la calcémie.

2. OBJECTIFS

- Définitions des taux seuils
- Détermination de la population à risque
- Prise en charge d'une hypocalcémie
- Prise en charge d'une hypercalcémie
- Apports recommandés en vitamine D

3. VALEURS

Seule la fraction ionisée de la calcémie est physiologiquement active et devrait donc être la valeur de référence ; cependant sa valeur peut varier, notamment en fonction du pH sanguin (abaissée en cas d'alcalose) et sa valeur seuil est discutée.

La calcémie totale sera abaissée en cas d'hypoprotidémie*

**calcémie corrigée (mmol/L) = Calcémie mesurée (mmol/L) - 0,025(albuminémie (g/L) - 40)*

- **Hypocalcémie chez un nouveau-né avec un PN ≥ 1500g** : calcémie totale < 2 mmol/L quel que soit le terme ou Calcium ionisé < 1,1 mmol/L
- **Hypocalcémie chez un enfant avec un PN < 1500g** : calcémie totale < 1,75 mmol/L quel que soit le terme ou Calcium ionisé < 1 mmol/L
- **Hypocalcémie modérée** : 1,8-2 mmol/L
- **Hypocalcémie profonde** : < 1,8 mmol/L

- **Hypercalcémie** : > 2,75 mmol/L
- **Hypercalciurie** : calcium urinaire/créatininurie > 2,2 mmol/mmol ou 0,1 mmol/kg/j (sur les urines de 24h) pour un nourrisson de moins de 6 mois

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

4. PRISE EN CHARGE DE L'HYPOCALCÉMIE

a. Facteurs de risque d'hypocalcémie

- Contexte maternel :
 - Diabète insulino-requérant
 - Traitement par antiépileptiques
 - Carence en vitamine D
 - Hyperparathyroïdie
- Contexte fœtal et néonatal
 - Prématurité surtout < 33 SA
 - Hypotrophie avec PN < 1500g
 - Asphyxie périnatale
 - Nouveau-né macrosome de mère diabétique (surtout si allaitement artificiel)
 - Hypomagnésémie

b. Circonstances de découverte

- Découverte fortuite la plupart du temps
- Signes cliniques à type d'irritabilité neuro-musculaire (agitation, trémulations, convulsions), stridor en lien avec un laryngospasme, tachypnée, apnées, troubles du rythme, vomissements
- Tableau évocateur comme un syndrome de délétion 22q11

Le dosage de la calcémie est indiqué en cas de signe clinique évocateur d'hypocalcémie ou lors de la réalisation du dépistage biologique systématique (test de Guthrie) en cas de facteur de risque.

c. Hypocalcémie néonatale transitoire précoce < J5

- Elle est liée au sevrage brutal en calcium issu de la circulation maternelle
- Elle est une simple exagération de l'hypocalcémie physiologique des 3 premiers jours (Nadir J2, J4)
- Elle est rarement symptomatique
- Le contexte le plus fréquent : prématurité, RCIU, nouveau-né de mère diabétique, asphyxie

d. Hypocalcémie néonatale tardive > J7

- Souvent symptomatique
- Liée à une hypoparathyroïdie transitoire
- Aggravée ou révélée par
 - Un lait artificiel riche en phosphore
 - Une carence en Vitamine D en fin de grossesse
- En cas d'hypocalcémie rebelle penser à
 - Une hypomagnésémie, hypophosphorémie

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

- Une hypoparathyroïdie congénitale
- Un Syndrome de délétion 22q11
- Une hyperparathyroïdie maternelle

Dans ces cas il est nécessaire de réaliser un bilan étiologique chez la mère et chez l'enfant

- Chez la mère :
 - Sang : ionogramme, urée, créatinine, albumine, protides, calcium, phosphore, magnésium, PTH, 25-OHD, 1-25 (OH)₂D
- Chez l'enfant :
 - Sang : ionogramme, urée, créatinine, albumine, protides, bicarbonates, calcium, phosphore, magnésium, protides, PTH, 25-OH D, 1-25 (OH)₂D
 - Urine : ionogramme, calcium, phosphore, créatinine

e. Traitement

1- Préventif :

- Apports de Vitamine D chez la mère au 3^{ème} trimestre de la grossesse : 1000 UI/j ou une dose unique de 100 000 UI
- Allaitement maternel (lait de mère pauvre en phosphore)
- Apports en vitamine D chez le nouveau-né dès J1 (Cf. apports en vitamine D)

2- Curatif

1,80 ≤ calcémie sérique < 2 mmol/L : zone de vigilance

Vitamine D active UN-ALPHA® (1αOHD₃) : 5 gouttes/H12 48h en poursuivant l'apport de vitamine D native*

Contrôle de la calcémie entre H24 et H48

*Sterogyl® (ergocalciférol ou vitamine D₂) ; Zyma D® et Adrigyl® (cholécalfiérol ou vitamine D₃)

1,60 ≤ calcémie < 1,80 mmol/L : zone dangereuse

- Monitoring + transfert en néonatalogie ou soins intensifs
- Vitamine D active UN-ALPHA® 5 gouttes/kg/H12 en poursuivant l'apport de vitamine D native
- Si possible lait de mère
- Supplémentation en calcium ORAL avec gluconate de calcium (ampoule injectable 10% soit 0,22 mmol/ml) : 1 mmol/kg/j soit 4 ml/kg/j en 6 à 8 prises au moment des repas
- Contrôle de la calcémie entre H12 et H24 car absorption aléatoire

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Calcémie < 1,60 mmol/L : zone d'urgence

- Monitoring + transfert en soins intensifs ou réanimation néonatale
- Vitamine D active UN-ALPHA® 10 gouttes/kg/H12 + apports vitamine D native*
- Perfusion continue de gluconate de calcium (ampoule injectable 10%) : 1,2 mmol/kg/j soit 5 ml/kg/j à diluer dans du glucosé 5% : 1 ml de gluconate de calcium dans 10 ml de G5%
- Vérification régulière de la voie veineuse : **risque +++ de nécrose en cas d'extravasation**
- Contrôle de la calcémie entre H6 et H12
- Relai per os dès que possible

Convulsions hypocalcémiques :

- Monitoring + transfert en niveau 2b ou 3
- Bolus de gluconate de calcium IV (ampoule injectable gluconate de calcium à 10%) 1 ml/kg sur 15 mn (diluer dans 20 ml de G5%) à répéter après 10 mn si persistance des convulsions
- Puis perfusion continue (Cf. ci-dessus)
- Vérification régulière de la voie veineuse : **risque +++ de nécrose en cas d'extravasation**
- Contrôle de la calcémie à H6
- Associer supplémentation orale en vitamine D active et native dès que possible

Hypomagnésémie : Mg < 0,6 mmol/L

- Parfois associée à l'hypocalcémie
- Peut aggraver les symptômes
- Supplémentation par Chlorure de Mg (ampoule injectable 10%) : 0,3 mmol/kg/j soit 0,5 ml/kg/j IV ou per os

Cas particulier du nouveau-né prématuré (Cf. protocole troubles du métabolisme phosphocalcique du nouveau-né prématuré en cours de rédaction)

5. HYPERCALCÉMIE

a- Définition

Entre 2,75 et 3,4 mmol/L : enfant asymptomatique le plus souvent mais hypercalciurie possible avec risque de néphrocalcinose

> 3,4 mmol/L : apparition de symptômes à type d'anorexie, vomissement, constipation, polyurie avec déshydratation, hypotonie, HTA

> 4 mmol/L : troubles de la conscience, insuffisance rénale aigüe et troubles du rythme cardiaque, fracture, détresse respiratoire

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

b- Conduite à tenir

• Interrogatoire

- ATCD familiaux d'hypercalcémie, déroulement de la grossesse, état calcique maternel et supplémentation reçue en vitamine D native (type, posologie)
- Anomalies cardiaques et/ou rénales anténatales connues
- Terme, Poids de naissance
- Médicaments reçus (supplémentation vitaminique, diurétiques) : type et posologie, alimentation du nouveau-né

• Clinique

- Syndrome dysmorphique
- Détresse respiratoire, déformation thoracique
- Lésions de cystostéatonecrose
- État d'hydratation, perte de poids, croissance

• Bilan paraclinique

- Chez le nouveau-né (à ne proposer qu'à partir de 2,80 mmol/L)
 - ECG
 - Ionogramme, urée, créatinine, bicarbonates, protides, albumine, calcium, phosphore, magnésium, PTH, 25-OHD, 1-25 (OH)₂D, rapport calcium/créatinine urinaire, phosphore urinaire (calcul TRP*)
 - Échographie rénale : recherche d'une néphrocalcinose, grade 1-2-3 (Cf. annexe 2)
- Chez la mère
 - Ionogramme, urée, créatinine, bicarbonates, protides, albumine, calcium, phosphore, PTH, 25-OHD, 1-25 (OH)₂D, rapport calcium/créatinine urinaire, phosphore urinaire

** la détermination du taux de réabsorption tubulaire du phosphore (TRP) permet l'exploration de la capacité fonctionnelle rénale, en particulier tubulaire proximale, et du métabolisme phosphocalcique.*

• Orientation diagnostique : Cf. Annexe 1

- **PTH normale/basse**, calcémie modérément élevée
 - Calcémie physiologique plus élevée : prise de vitamine D maternelle
 - Cystostéatonecrose
 - Hypersensibilité à la vitamine D : calciurie très élevée avec 1.25 (OH)₂D augmentée ; risque de néphrocalcinose
 - Trisomie 21
 - Syndrome de Williams-Beuren : dysmorphie, cardiopathie
 - Intoxication : intoxication à la vitamine D

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

- **PTH élevée**, calcémie souvent élevée voire menaçante
 - **Mère** : hypocalcémie profonde : hyperparathyroïdie fœtale réactionnelle avec calcémie variable
 - **Fœtus** : cause génétique : mutation (homozygote ou hétérozygote) du Calcium Sensing Receptor (CaSR) pouvant être associée à une hypercalcémie menaçante ou modérée
- **Prise en charge thérapeutique**
 - **Formes légères : Calcémie entre 2,75 et 2,80 mmol/L** : suivi clinique et pas de contrôle sanguin si clinique normale
 - **Formes modérées : 2,8 < Calcémie < 3,2 mmol/L**
 - Arrêt de la vitamine D native
 - Vérification de l'hydratation et de la prise de poids
 - Contrôle mensuel de la calcémie et du rapport calciurie/créatininurie (normalisation attendue en 2 mois pour la calcémie et en 3-4 mois pour le rapport calciurie/créatininurie)
 - Réintroduction de la vitamine D d'abord à demi-dose quand le rapport calciurie/créatininurie est inférieur à 1 mmol/mmol puis à dose pleine lorsque le bilan est complètement normalisé. Contrôle à prévoir à J15-M1 et M3 d'évolution
 - **Formes sévères : Calcémie > 3,2 mmol/L**
 - Hospitalisation (+/- réanimation si symptomatique)
 - Hyperhydratation PO ou IV (éviter le NaCl 0,9% car favorise l'hypercalciurie)
 - Arrêt de la vitamine D native
 - ÉVITER LE LASILIX® (favorise la néphrocalcinose) : discussion au cas par cas
 - Bisphosphonates : Pamidronate de sodium 0,5 à 1 mg/kg en IVL sur 3 heures renouvelable 1 fois (effet maximum : 36 heures)
 - Discuter le traitement par Cinacalcet (Mimpara®) : dose de départ 0,2-0,5 mg/kg/j PO après avis endocrinopédiatrique ou néphropédiatrique
 - Si besoin : indication de dialyse à discuter
- **Néphrocalcinose** : Cf. protocole métabolisme phosphocalcique du nouveau-né prématuré

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

6. APPORTS DE VITAMINE D CHEZ LE NOUVEAU-NÉ :

Les recommandations concernant les apports de vitamine D chez l'enfant viennent d'être remises à jour et publiées en 2022 (Cf. protocole « Prescription de la vitamine D chez l'enfant »)

Chez le nouveau-né bien portant : apports minimum de 400 UI/j et maximum de 800 UI/j de vitamine D₂ ou D₃

Attention aux vitamines D naturelles ou aux compléments alimentaires

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

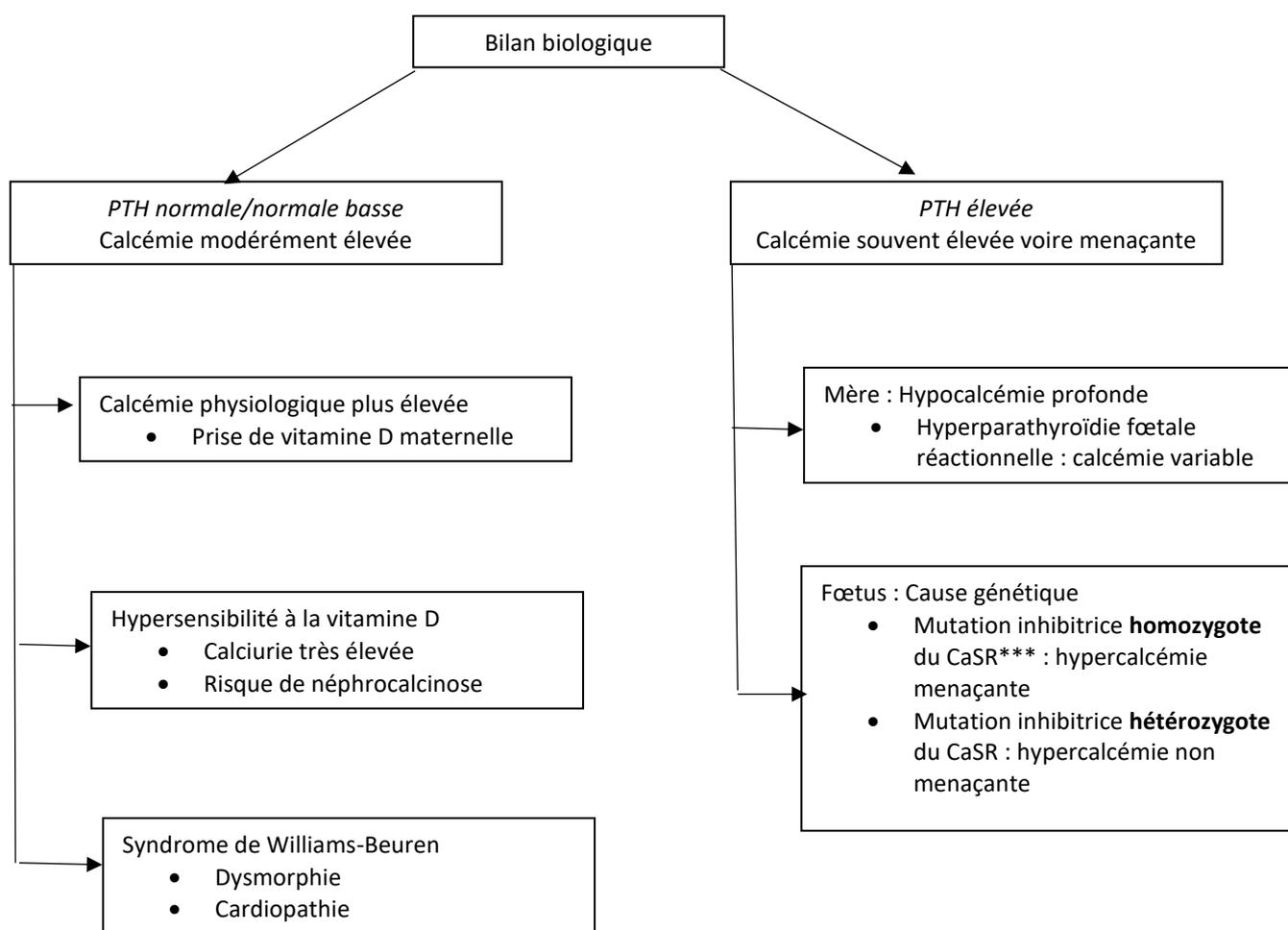
7. ANNEXES :

Annexe 1 : Orientation diagnostique des hypercalcémies néonatales

Bilan biologique :

Nouveau-né : Ionogramme, urée, créatinine, bicarbonates, protides, albumine, calcium, phosphore, magnésium, PTH*, 25-OHD, 1-25 (OH)₂D, rapport calcium/créatinine urinaire, phosphore urinaire (calcul TRP**)

Mère : Ionogramme, urée, créatinine, bicarbonates, protides, albumine, calcium, phosphore, PTH, 25-OHD, 1-25 OHD, rapport calcium/créatinine urinaire, phosphore urinaire



*PTH : hormone parathyroïdienne

** TRP : taux de réabsorption tubulaire du phosphore

*** CaSR : récepteur sensible au calcium

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Annexe 2 : La néphrocalcinose (grades)

L'échographie rénale est l'examen radiologique le plus sensible pour diagnostiquer la néphrocalcinose.

La néphrocalcinose peut être classée selon sa localisation sur le parenchyme rénal. Il existe 3 formes : médullaire, corticale ou mixte cortico-médullaire.

La néphrocalcinose médullaire, dite primaire, est la plus fréquente et correspond à 90% des cas. Elle est définie par une hyperéchogénicité anormale des pyramides. Dick et al. ont décrit 4 grades définis selon la topographie de l'hyperéchogénicité au niveau de la pyramide rénale :

- **Le grade 0** : aspect normal sans néphrocalcinose
- **Le grade 1** est le stade précoce : bordure hyperéchogène autour des pyramides, laissant le centre de la pyramide hypoéchogène
- **Le grade 2** : l'hyperéchogénicité envahit progressivement l'ensemble de la pyramide
- **Le grade 3** : la pyramide est franchement très échogène

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

8. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

Abrams SA. Neonatal hypocalcemia. UpToDate Apr 2022

Carpenter T. Etiology of hypocalcemia in infants and children. UpToDate Apr 2022

Monet-Didailler C et al. Néphrocalcinose de l'enfant. Néphrologie et Thérapeutique 17 (2021) : 58-66

Victoria J, Stokes V et al. Hypercalcemic disorders in Children. J Bone miner Res. 2017 Nov ; 32 (11) : 2157-2170

Bacchetta J, Edouard T et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations : A french expert consensus paper. Arch Pediatr. 2022 May;29(4):312-325

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

TROUBLES DU MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

9. DIFFUSION

Groupe de travail

Rapporteurs :

Dr Anne-Marie MAILLOTTE, pédiatre, Médecine néonatale CHU Nice

Participants :

Dr Julie BERNARDOR, néphropédiatre CHU Nice

Dr Camille FAUDEUX, néphropédiatre CHU Nice

Dr. Caroline ROUSSET-ROUVIERE, néphropédiatre APHM

Dr Clotilde Des Robert, pédiatre, Médecine néonatale APHM

Membres de droit du conseil scientifique

Pr André BONGAIN (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien CHU Nice

Dr Farid BOUBRED (et/ou suppléant) pédiatre réanimation néonatale APHM

Pr Florence BRETTELLE (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien APHM

Pr Bruno CARBONNE (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien CHPG Monaco

Pr Claude D'ERCOLE (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien APHM

Pr Jérôme DELOTTE (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien CHU Nice

Dr Sergio ELENI DIT TROLLI (et/ou suppléant) pédiatre réanimation néonatale CHU Nice

Dr Catherine GIRE (et/ou suppléant) pédiatre néonatalogie APHM

Pr François POINSO (et/ou suppléant) pédopsychiatre APHM

Membres consultatifs du conseil scientifique

Dr Julie BLANC Gynécologue obstétricien APHM

Dr Joël NGUYEN Chef de service de pédiatrie néonatalogie CH Grasse

Dr Jean-Claude PICAUD Ancien chef de service de néonatalogie CHPG Monaco

Audrey REYNAUD Responsable des affaires scientifiques SOS PREMA

Dr Sophie TARDIEU PH santé publique, Chargée de mission Structure Régionale d'Appui PASQUAL

Dr Cynthia TRASTOUR Gynécologue obstétricien CHU Nice

Dr Philippe TRUC Responsable service médecine néonatale CH Toulon