

METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

ASPECTS PRATIQUES (CHEZ L'ADULTE)

JL SCHLIENGER
Service de Médecine Interne, Endocrinologie et Nutrition
HOPITAL DE HAUTEPIERRE
67098 STRASBOURG CEDEX

Objectifs

Fournir les clés d'interprétation des principales anomalies du métabolisme phosphocalcique et élaborer une stratégie diagnostique simple. Enoncer les grands principes des traitements de l'hyper- et de l'hypocalcémie. Connaître les éléments de surveillance et d'adaptation des traitements.

Introduction

La régulation du métabolisme phospho-calcique est sous la dépendance d'un double système hormonal composé d'une part de la parathormone et d'autre part de la vitamine D synthétisée dans la peau et transformée en substance active dans le foie et le rein. Ces deux systèmes assurent l'homéostasie calcique en jouant sur l'absorption du calcium digestif, sur l'excrétion urinaire du calcium et sur la mobilisation - à la demande - à partir de l'os. Ils visent à élever la calcémie. La calcitonine sécrétée par les cellules parafolliculaires C de la thyroïde a un effet hypocalcémiant et hypophosphatémiant (ne se dose pas dans ce contexte). Les métabolismes du phosphore et du calcium sont étroitement liés et régulés par les mêmes hormones.

99 % du calcium et du phosphore se trouvent dans le squelette (et les dents) sous forme d'hydroxy-apatite phosphocalcique et 1 % dans le milieu intérieur dont 0,9 % dans les cellules

L'exploration du métabolisme phospho-calcique

Tableau I : pathologie du métabolisme phosphocalcique

Hypercalcémie	Ca > 2,6 mmol	Hyperparathyroïdie I Ostéolyse Excès de vit D3
Hypocalcémie	Ca < 2,1 mmol	Tétanie
Hyperphosphorémie	Ph > 1,44 mmol	Atteinte rénale Dysfonctionnement de la parathyroïde Pathologie osseuse
Hypophosphorémie	Ph < 0,80 mmol	Situations critiques Pas de pathologie intrinsèque
Ostéopathie		Ostéoporose Ostéomalacie Paget

Les acteurs principaux

* **Calcémie totale** 2,2 – 2,6 mmol/l (88 – 104 mg/ml)

Seule la calcémie ionisée (non liée aux protéines ~ 50 %) est régulée.

La calcémie totale est une approche acceptable à condition de s'assurer que l'albuminémie à laquelle elle est liée est normale.

La calcémie peut être corrigée par l'équation :

$$\text{Ca (mmol/l)} = \text{Ca total (mmol/l)} - 0,02 \times (40 \text{ g} - \text{albumine g/l})$$

En pratique on ajoute ou on retire autant de fois 0,02 mmol/l que l'albumine dépasse ou est en-dessous de 40 g/l.

La calcémie augmente en cas d'alcalose et diminue en cas d'acidose.

* **Ca ionisé** : dosage difficile, incertain, non remboursé.

* **Phosphatémie (Ph)** : 0,80 – 1,45 mmol/l (25 – 45 mg/l)

Un Ph bas avec un Ca élevé est très évocateur d'hyperparathyroïdie. Un Ph élevé et un Ca bas est en faveur d'une hypoparathyroïdie. Un Ph bas isolé doit faire rechercher un « diabète phosphate ».

* **Calciurie mesurée sur les urines de 24 heures**, elle reflète la quantité de Ca réabsorbée lorsque la fonction rénale est normale.

Les valeurs habituelles sont < 250 mg/24 h (femmes) et 300 mg/24 h (hommes)

$$\text{ou } < 4 \text{ mg/kg/24 h}$$

* **Le rapport Ca urinaire/créat urinaire** mesuré sur un échantillon d'urine prélevé pendant 2 heures est un bon complément. Il est habituellement compris entre 0,1 et 0,4. Au delà il témoigne d'une hypercalciurie et d'une hyperrésorption osseuse et est évocateur d'hyperparathyroïdie.

* **Phosphaturie**. Il vaudrait mieux utiliser le taux de réabsorption des phosphates (TRP) calculé à partir de la phosphatémie, de la phosphaturie, de la créatinine et de la créatininurie. Le TRP correspond à la fraction de Ph réabsorbée par rapport à ce qui est filtré par le rein.

* **La parathormone (PTH)**

A interpréter en fonction de la calcémie, de la vitamine D et de l'insuffisance rénale. La PTH est directement régulée par la calcémie dont elle est un marqueur. Un taux de PTH « inadéquat » est pathologique, un taux de PTH « adéquat » est adaptatif.

* Vitamine D

La vitamine D n'est active que si elle est hydroxylée dans le foie et le rein. L'hydroxylation rénale (en 1 alpha) qui produit le calcitriol (1-25 OH vit D) est régulée par la PTH, des apports calciques insuffisants et l'hypophosphatémie. Son rôle est de stimuler l'absorption intestinale du Ca et du Ph, de favoriser la minéralisation osseuse et d'exercer un rétrocontrôle sur la PTH.

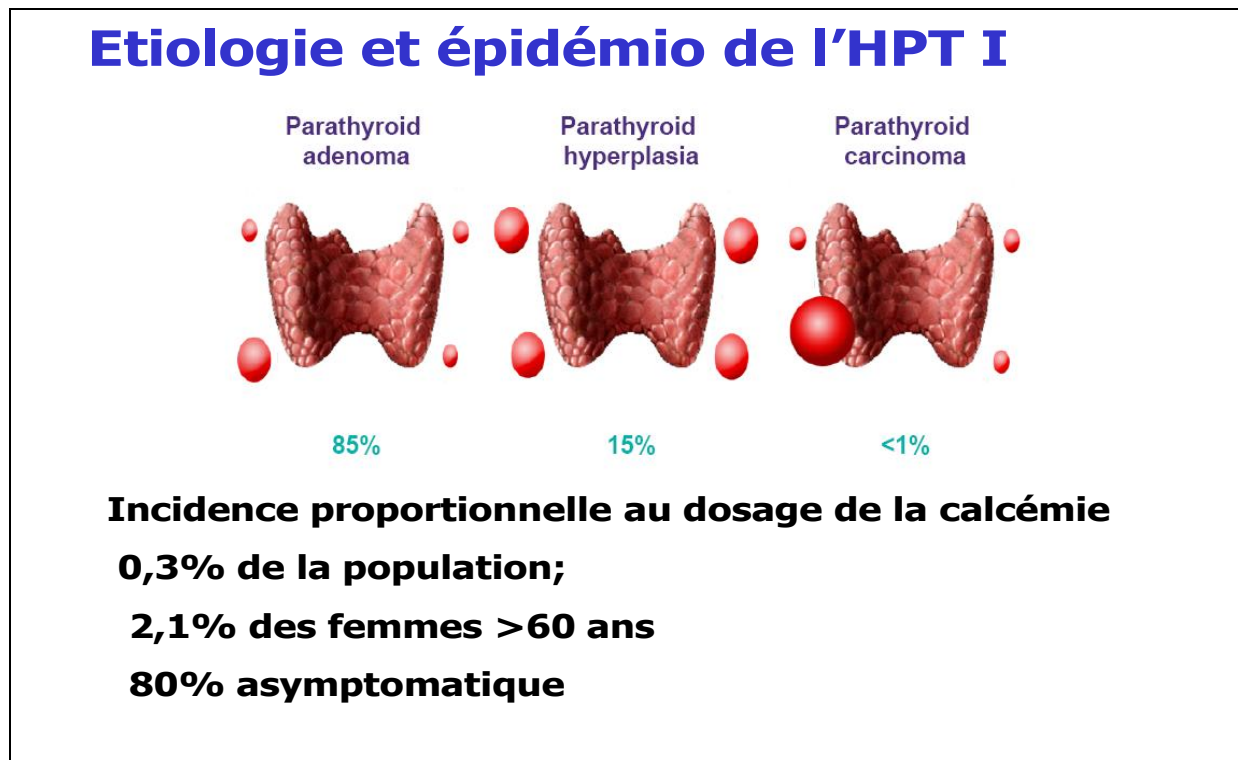
Le taux sérique de 25OHD2 (vit D3) est un bon indicateur du statut vitaminique et est idéalement > 30 ng/ml. Le dosage de la 1-25 OH D2 est un dosage de seconde intention dans le cadre d'un bilan approfondi.

* Vérifier (corriger le Ca par l'albuminémie) et doser la PTH sur le même échantillon (toujours interpréter la PTH par rapport à la calcémie concomitante).

* Interpréter

LES ETIOLOGIES

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE (HPTP)



Explique > 70 % des cas d'hypercalcémie

Production excessive inappropriée de PTH. 3^{ème} endocrinopathie la plus fréquente ; plus fréquente chez les femmes : 6/1.

* **Signes cliniques souvent peu évocateurs** ; en fait souvent asymptomatique (tableau)

Tableau II : Signes cliniques communs aux hypercalcémies	
Généraux	asthénie, fatigabilité musculaire, anorexie
Digestifs	nausées, vomissements, constipation
Rénaux	lithiases rénales récidivantes, polyuropolydipsie
Cardiovasculaire	HTA raccourcissement de QT à l'ECG
Neuropsychiatrique	apathie, somnolence altération de la conscience (confusion, troubles psy, coma) surtout dans les hypercalcémies malignes (> 3,5 mmol/l)

* **Diagnostic purement biologique** fondé sur l'association d'une PTH élevée et d'une hypercalcémie. Hypophosphorémie habituelle ; hypercalciurie.

Exploration fonctionnelle seulement en cas de doute : test de charge calcique. Il s'agit de faire monter la calcémie et d'évaluer le potentiel adaptatif de la PTH.

* **Les explorations morphologiques n'ont pas d'intérêt diagnostique.** Leur seul but est de localiser l'adénome parathyroïdien pour faciliter le geste chirurgical : échographie (sensibilité et spécificité médiocre), scintigraphie au MIBI (bonne spécificité).

* **Diagnostic différentiel**

Hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne due à une mutation inactivatrice du gène du récepteur sensible au calcium. Se traduit par une hypercalcémie avec PTH normale et hypocalciurie.

Corriger si besoin une carence en vit D ou en Ca.

Affection familiale.

* **Traitement de l'HPTP**

- **Chirurgical** si (selon les recommandations) : âge < 50 ans, lithiase ou néphrocalcinose, ostéoporose (Tscore < - 2,5), calcémie corrigée > 2,75 mmol/l, calciurie > 400 mg/24 h, insuffisance rénale (créat < 60 ml/min) (recommandations françaises et internationales)

Le dilemme de l'HPTP fruste ou asymptomatique : appliquer les recommandations précédentes en se méfiant de l'entité « hyperparathyroïdie normocalcémique ».

* **Médical** : il y a maintenant une place pour une prise en charge médicale de l'HPTP pour les patients asymptomatiques qui ne remplissent pas les conditions du traitement chirurgical. La surveillance comporte un dosage de calcémie, de la créatinine tous les ans et une mesure de la densité osseuse tous les 2 à 3 ans.

- Les biphosphonates améliorent la densité osseuse sans modifier la calcémie.

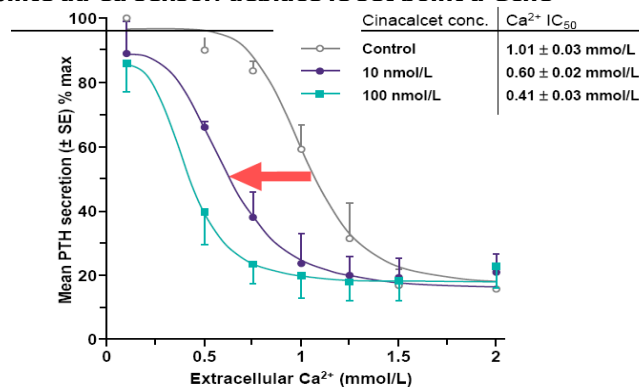
- Le cinacalcet (ou Mimpara) réduit la calcémie sans modifier la densité osseuse.

Les calcimimétiques

Cinacalcet (Mimpara) : médicament d'exception

Modifie la sensibilité du Ca sensor. déplace le set point à Gche

Plus grande
sensibilité au Ca
ambiant



Nemeth EF et al. J Pharmacol Exp Ther 2004;308:627-635

AMM européenne : si parathyroïdectomie mise en échec ou contre indiquée et dans le cancer parathyroïdien

Les hypercalcémies d'étiologie non parathyroïdienne

Ca ↗

PTH normale ou basse.

* Eléments utiles au diagnostic :

Métastases osseuses : scintigraphie osseuse.

Granulomatose : phosphore augmenté, 1-25 OH D2 augmenté

Intoxication à la vit D : phosphore augmentée, 25 OH D2 augmentée +++

Immobilisation prolongée

Apports calciques excessifs (rechercher une prise occulte d'antiacides)

Hyperthyroïdie

Syndrome paranéoplasique

Hyperparathyroïdie à calcémie normale

Souvent un piège.

Adaptative :

- Insuffisance rénale (à corriger absolument par un apport en Ca et Vit 1-25 OH D2 (Type Rocaltrol).
- Malabsorption : grêle court, maladie coeliaque.
- Carence en vitamine D

Synthèse

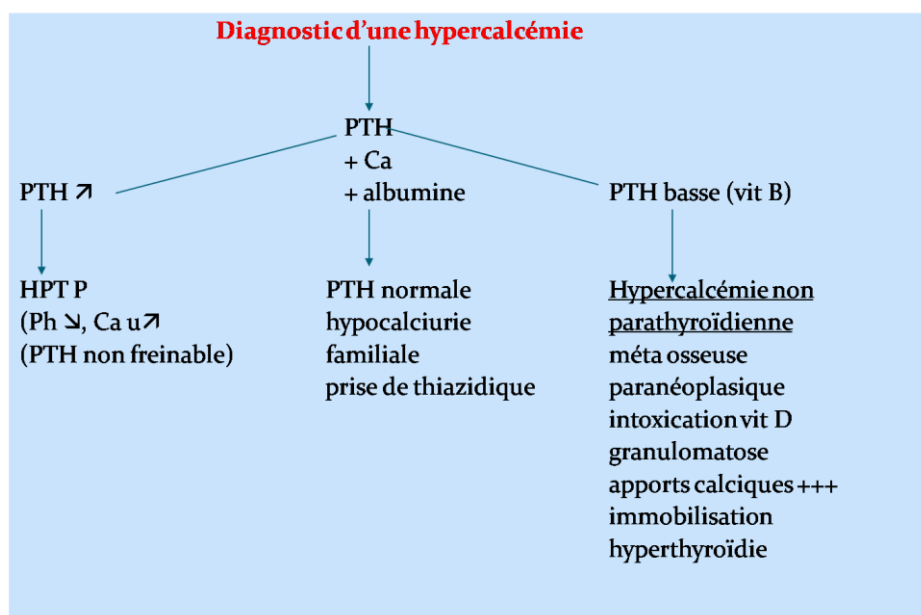
Affirmer l'hypercalcémie : il suffit de répéter le dosage et de doser l'albuminémie.

Les étiologiques sont dominées par l'HPTP.

Les autres causes sont fonction du contexte et il est rarement nécessaire d'envisager d'autres explorations.

Calcémie, phosphorémie, PTH, calciurie et vitamine D3 sont les dosages dont l'interprétation permet presque toujours d'établir le diagnostic.

Figure 1



HYPOCALCEMIES

Vérifier la réalité de l'hypocalcémie (albuminémie)

Doser la PTH de façon concomitante et le phosphore.

La symptomatologie clinique peut être évocatrice. Elle est le témoin d'hypocalcémies sévères : hyperexcitabilité neuromusculaire (signe de Chvostek, paresthésie, tétanie, convulsions, laryngospasme).

Une calcémie basse et une phosphorémie élevée sont évocatrices d'hypoparathyroïdie (profil en miroir de l'HPTP)

Hypoparathyroïdie primaire

Défaut de sécrétion de PTH : PTH indosable

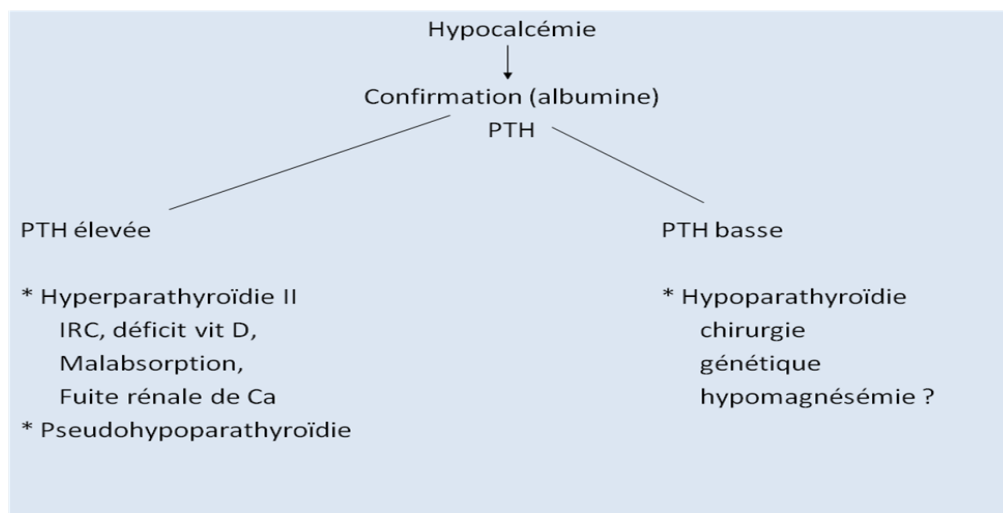
le plus souvent lésionnelle après chirurgie de la thyroïde

En l'absence de cause (lésionnelle ou génétique – syndrome de Di Georges -) rechercher une hypomagnésémie.

Le traitement : administration de Ca (1000 mg/j) et de vitamine D active (1 alpha 1 à 2 µg ou Rocaltrol 2 cp/j) avec pour objectif une franche amélioration de la calcémie.

La surveillance fondée sur la calciurie n'est pas recommandable en pratique. L'objectif est de normaliser la phosphorémie et d'obtenir une calcémie à la limite inférieure de la normale.

Figure 2 Interprétation d'une hypocalcémie



Hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire PTH ↗

(voir paragraphe « hyperparathyroïdie à calcémie normale »

- insuffisance rénale chronique
- déficit en vit D (25 OH D2 diminué)
- malabsorption, maladie coeliaque : Ph à tendance basse
- pseudohypoparathyroïdie (résistance à la parathormone) : phosphore augmenté, phosphaturie augmentée
- hypercalciurie rénale : calciurie élevée avec réponse adéquate de la PTH à un test de charge calcique et Ph à tendance basse, PTH souvent « normale haute ». Il s'agit d'une tubulopathie avec fuite de Ca et tendance à la stimulation de la PTH qui peut être traitée par un diurétique thiazidique.

QUELQUES SITUATION PRATIQUES :

1. Ostéoporose ménopausique

*Ostéopénie à Tscore < - 2,5 en dépit d'un traitement hormonal substitutif.
Ca 2,6 mmol/l, (N 2,20 – 2,60) Ph : N, Calciurie : N*

Question : pourquoi cette tendance à l'hypercalcémie ?

- * Vérification → dosage de PTH + Ca + albumine : PTH = 60 pg/ml, Ca = 2,57 mmol et 37 g albumine
soit un Ca corrigé à 2,63 mmol/l
- Il s'agit donc d'une PTH normale haute inadéquate. Il y a lieu de suspecter une HPTP susceptible de contribuer à l'ostéoporose. A confirmer par un dosage de 25 OH D2 : si basse (< 20 ng/ml) il est recommandé d'en prescrire prudemment (Uvedose 100 000 U/mois pendant 3 mois) et de reconstrôler Ca et PTH. On peut aussi réaliser un test de charge calcique.

2. Dénutrition et ostéopénie

Femme de 40 ans, non ménopausée, IMC = 16,5 (N 18,5 – 25) présente une fracture tassement L2 après une chute sur le séant.

Ostéopénie rachidienne Tscore = -2,9

Ca : 2,15 mmol (N 2,20 – 2,60) : albumine 40 g/l

Ph : 0,70 mmol (N 0,80 – 1,40)

PTH : 130 pg/ml

25 OH D2 : < 5 ng/ml (N > 30)

Calciurie 24 h : 0,8 mmol/24 h

Ca u/créat u : 0,04 (N < 0,40)

- Hypocalcémie modérée avec hypophosphorémie, hypocalciurie et PTH augmentée évoquant une HPTH secondaire à une insuffisance d'apport de Ca avec carence en vitamine D. Il faut rechercher une malabsorption. En l'occurrence il s'agissait d'une maladie coeliaque (antitransglutaminase +, biopsie de D2 montrant une atrophie villositaire intestinale) alors qu'il n'existait pas de vraie diarrhée, mais une augmentation de poids de selles « molles ».

Traitement : supplémentation vitamino-calcique et régime sans gluten.

3. Fracture du poignet chez une femme de 50 ans en « préménopause »

Densitométrie : Tscore – 2,5 (rachis) et – 2 (fémoral)

Ca 2,6 mmol (N 2,2 – 2,6)

Ph 0,70 mmol (N 0,8 – 1,4)

Ca u 1 mg/kg/24 h : (N 0,5 – 4)

Contrôle : Ca 2,5 mmol/l PTH 100 pg/ml (N < 60)
albumine 45 g → Ca corrigé = 2,4 mmol/l

⇒ suspicion d'HPTP à calcémie normale (d'autant que le Ph est bas).

⇒ en fait 25 OH D2 effondrée à 4 ng/ml + apports calciques
insuffisants (interrogatoire alimentaire)

recharge vitaminique (100 000 U Uvédose tous les 15 jours
pendant 2 mois puis tous les 2 mois) et calcique (1 g/j) :

⇒ normalisation PTH

4. Hypocalcémie.

*Femme de 45 ans. Paresthésies péri-buccales et des extrémités fréquentes
dans un contexte d'alcoolémie chronique. Une crise de tétanie motive la
réalisation d'un bilan phosphocalcique*

Ca 1,95 mmol/l (N 2,2 – 2,6)

Ph 1,6 mmol/l (N 0,8 – 1,4)

PTH 6 pg/ml (N 12 – 65)

Ca urinaire 3,8 mg/kg/24 h (N < 4)

25 OH D2 : 10 pg/ml (N > 30)

Confirmation hypocalcémie avec albumine à 40 g/l

Il s'agit d'une hypoparathyroïdie (Ca ↓, Ph ↑, PTH ↓) sans antécédents de
chirurgie thyroïdienne, sans notion congénitale ou de maladie auto-immune.

Il ne s'agit pas d'une pseudohypoparathyroïdie puisque la PTH est effondrée.
→ dosage du magnésium : 0,42 mmol soit 10 mg/l (N 0,75 – 0,90 mmol/l)

L'hypomagnésémie est liée à l'éthylisme : elle est à corriger en même temps
que l'hypovitaminose D. Administration de magnésium (4 x 100 mg/j) et
sevrage

⇒ normalisation : Ca et PTH

Messages-clés

- L'exploration minimale d'une anomalie du métabolisme phosphocalcique repose sur la calcémie et la phosphorémie (diagnostic et surveillance) complétée selon le cas par les dosages de parathormone (PTH), vit D et calciurie.
- Une calcémie anormale s'interprète après vérification (et dosage de l'albumine) en dosant la PTH
- Le dosage de la vitamine D est nécessaire pour interpréter une élévation modérée de la PTH
- Une hypercalcémie à PTH élevée et à phosphatémie abaissée correspond à priori à une hyperparathyroïdie primaire.
- L'association d'une normo-calcémie ou d'une hypocalcémie à une PTH élevée doit faire rechercher un déficit calcique et en vitamine D (malabsorption) ou une insuffisance rénale.
- Une hypocalcémie avec une hyperphosphatémie et une PTH basse correspond à une hypoparathyroïdie.
- Le traitement de l'hypoparathyroïdie repose sur l'administration conjointe au long cours de calcium mais surtout de vitamine D (par ex Dédrogyl ou un-alpha ou Rocaltrol en cas d'insuffisance rénale).
- L'hypomagnésémie sévère est une cause rare d'hypocalcémie avec PTH diminuée.

Encadré 1

Des explorations morphologiques sont-elles utiles dans l'HPTP

L'échographie et la scintigraphie au MIBI sont les deux examens de référence mais ne contribuent pas au diagnostic d'HPTP. **Le diagnostic est biologique !**

L'imagerie pré-opératoire ne peut se concevoir que comme un procédé d'aide à la localisation des parathyroïdes pathologiques. Elle permet de limiter l'abord chirurgical chez les personnes âgées. Toutefois chez des sujets plus jeunes il est souhaitable de réaliser une cervicotomie exploratrice explorant les 4 parathyroïdes notamment quand le contexte est évocateur de néoplasie endocrinienne multiple familiale (voir encadré).

La scintigraphie voire l'IRM cervico-médiastinale contribue à la localisation de glandes parathyroïdes ectopiques, en particulier après l'échec d'un premier traitement chirurgical.

Encadré 2 : cas particuliers

DIMINUTION DES APPORTS CALCIQUES . (Base 1 g/j)

Si la calcémie tend à diminuer, la PTH s'élève

→ Rein : rétention accrue de Ca , \uparrow phosphaturie,
 \uparrow hydroxylation de vit D ($1,25 \text{ OH D3}$)

→ Os : résorption accrue de Ca et P

→ Digestif : ↗ absorption Ca et Ph (Vit D dépendante)

Carence en vitamine D

- Absorption intestinale Ca et P avec augmentation de la PTH mais comme il y a un déficit en $1,25 \text{ OH D}_2$, la régulation repose totalement sur la PTH dont l'effet sur l'os n'est que partiel en raison de la carence. La calcémie est à la limite inférieure de la normale et la phosphorémie tend à baisser en raison d'une phosphaturie supérieure à la résorption.

Hypercalciurie avec ou sans hypercalcémie et PTH basse :

évoquer une élévation (rare) de la 1,25 OH D3 liée à une granulomatose type sarcoïdose qui dérègle l'hydroxylation

Encadré 2 suite

BILAN PHOSPHOCALCIQUE D'UNE LITHIASE URINAIRE : obligatoire

Environ 90 % des lithiases urinaires sont calciques : L'HTPT I est à l'origine d'une lithiasie dans 5 à 10 % des cas – La lithiasie urinaire est révélatrice dans 20 % des cas.

Plus de 40 % des lithiases calciques associées à une hypercalcémie sont secondaires à une HTPT I.

- **Bilan à distance de la crise de colique néphrétique.**

Calcémie

Calciurie

- **Hypercalciurie** : > 4 mg/kg/24 h présente dans 50 % des cas

- **Calcémie rarement élevée (3 %)** mais 90 % des lithiases calciques avec hypercalciurie traduisant une HTPT I

Le diagnostic se fonde sur la coexistence d'une Ca élevée ou limite et une PTH inadéquate (normale lente ou élevée)

Encadré 2 suite

c) HYPERCALCEMIE FAMILIALE

Formes familiales d'hyperparathyroïdie I (HPTP)

2 % des cas : intérêt d'une enquête génétique

A évoquer chez un sujet jeune

Antécédents d'endocrinopathie (personnels ou familiaux)

Notion d'hyperplasie parathyroïdienne (multifocale)

- **Associées aux néoplasies endocriniennes multiples (NEM)**

NEM I : HPTP présente dans > 90 % des cas

adénomes hypophysaires

tumeurs endocrines pancréatiques

tumeurs corticosurrénales

tumeurs neuro-endocrines bronchiques, thymiques, lipomes

⇒ mutation du gène suppresseur de tumeurs, le gène NEM1 (11q13)

NEM 2A : HPTP 10-20 % des cas

apparaît après un cancer médullaire thyroïdien (constant)

phéochromocytome 50 %

⇒ mutation du proto-oncogène RET du chromosome 10

- **HPT familiale** avec tumeur osseuse de la mâchoire associant adénome ou cancer parathyroïdien à des kystes maxillaires fibro-osseux et, plus rarement, des tumeurs rénales
- HPT familiale isolée : support génétique inconnu

