

Physiologie endocrinienne (3) Bilan phosphocalcique et Parathyroïde



Iris Schuster
Antonia Pérez-Martin

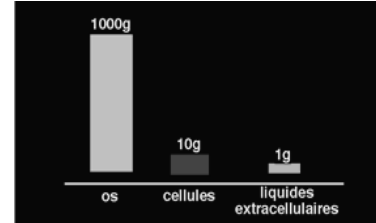
Département de Physiologie
Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes

Service d'Exploration et Médecine Vasculaire - Pr M. Dauzat
CHU de Nîmes

Mai 2010

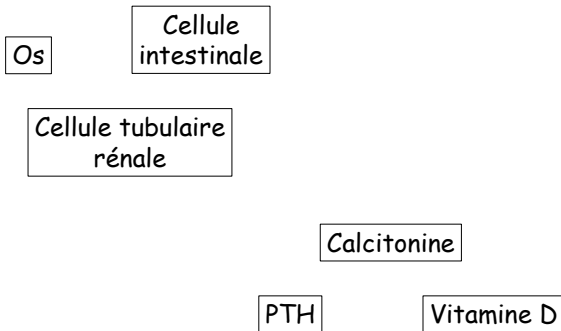
Répartition du calcium dans l'organisme

1 kg de Ca dans l'organisme
dont 99% dans les os
et 11-12 g (1%) dans le reste de l'organisme

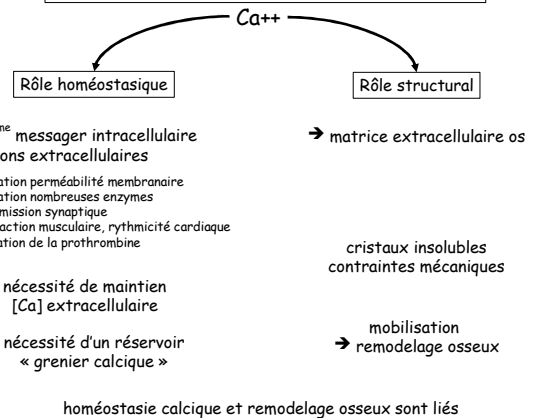


Ca sérique : 2,25 à 2,62 mmol/l

Métabolisme phosphocalcique



Calcium : cation bivalent



Phosphate : principal anion intracellulaire

retrouvé dans de nombreux composants

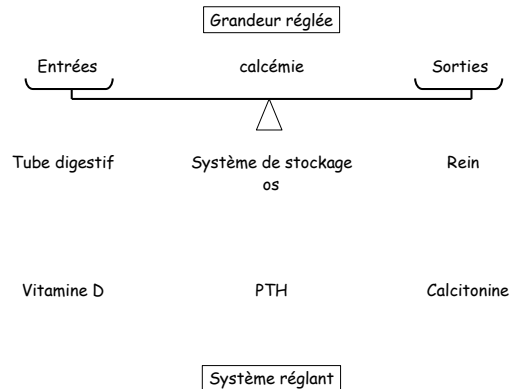
- membranaires (phospholipides)
- mitochondriaux (ATP)
- nucléaires (ADN, ARN)

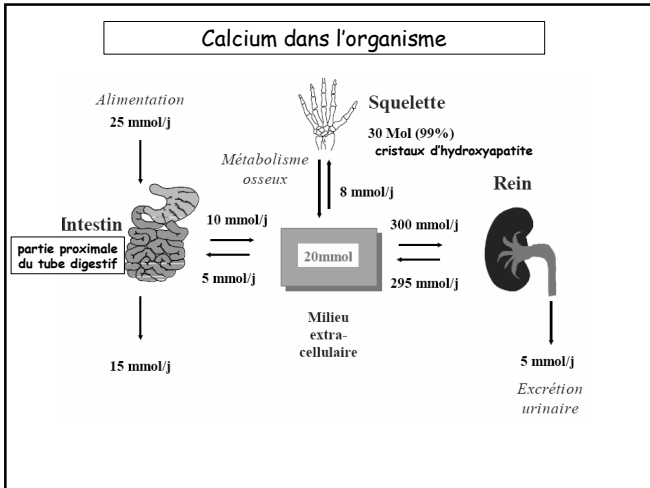
principaux rôles :

- composant du squelette
- équilibre acido-basique (tampons phosphates)
- actions métaboliques (esters phosphoriques)

en grande partie combiné au calcium dans l'os

Métabolisme phosphocalcique





Besoins en calcium

besoins adulte: 1 g Ca par jour

Adulte jeune	800-1000mg/j
Grossesse Allaitement	1200-1500mg/j
Adolescents Femme en post ménopause Sujet âgé	1500 mg/j

Teneur des aliments en calcium (mg/100g)

1 l de lait = 100 mg de fromage

fromage > noisettes > amandes > haricots > jaune d'oeufs > choux fleurs > lait

Laitages	Légumes	Fruits
Lait: 125	P de Terre: 15	Agrumes: 40
Yaourt: 125	Poireaux: 40	Pomme: 7
Fromage blanc: 130	Haricots verts: 40	Poire: 7
Camembert: 180	Salade: 30	Fraises: 40
Gruyère: 1000	Carotte: 50	
Pain: 20	Viandes: 10	
Œuf: 55	Poissons: 30	

Tenir compte des eaux de boisson: eaux minérales

Excrétion urinaire

Calcium filtration glomérulaire > 10g/j
 - dont 97 à 99% sont réabsorbés au niveau tubulaire
 - sans seuil max de réabsorption

Phosphate
 - filtrés au niveau glomérulaire
 - réabsorbés avec seuil maximum de réabsorption

Parathormone (PTH)

Hormone hypercalcémiant

secrété par **glandes parathyroïdes**
 petites glandes (3 x 5 mm) dépourvues de commande hypophysaire
 en général au nombre de 4 (chiffre non constant)

Parathormone (PTH)

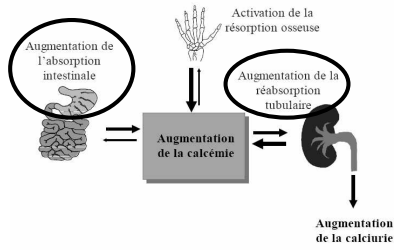
peptide linéaire de 84 aa
 extrémité N-terminale active

secrétion et régulation de la synthèse

- [plasmatique]: 30 à 120 pg/ml
- demi-vie ≈ 30 min.
- régulation par la calcémie:

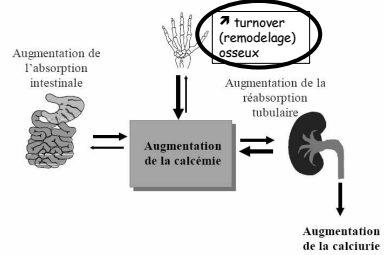
hypocalcémie : ⚡ synthèse et sécrétion PTH

effets de la PTH



- * stimule l'absorption/la réabsorption du calcium, inhibe réabsorption des phosphate
- * stimule l'activité de la 1α hydroxylase

- prolifération des lignées ostéoblastiques
- RANK-ligand (Récepteur Activator of Nuclear factor κ B)
- stimulation ostéoclastique et inhibition de leur apoptose



augmentation du turnover osseux:
 - **ostéofformatrice** en cas de stimulation *intermittente / pulsé* par effet prédominant sur les ostéoblastes
 - **résorption** osseuse en cas de taux élevé permanent de PTH par effet prédominant sur les ostéoclastes

mode d'action de la PTH

double effet sur les cellules cibles :
 récepteur à 7 domaines transmembranaires

- stimule l'adénylcyclase mb → AMPc
- stimule l'entrée du Ca dans la cellule

RESULTAT

- plasma :	↑ calcémie
	↓ phosphatémie
- urines :	↑ phosphaturie
	↓ calciurie

!! hyperparathyroïdie primaire → hypercalciurie du fait de l'hypercalcémie

Vitamine D



besoins = 400 U/j

protéine de transport à vie prolongée: DBP

Précurseurs

- cholécalciférol ou vit. D3
principal précurseur dérivé du 7 déhydrocholestérol
- ergocalciférol ou vit. D2
rôle très secondaire

Origines des précurseurs

→ alimentaire (1/3)

* cholécalciférol spécifiquement animale
jaune d'oeuf, lait, poissons gras, foie de morue

* ergocalciférol : origine spécifiquement végétale : céréales

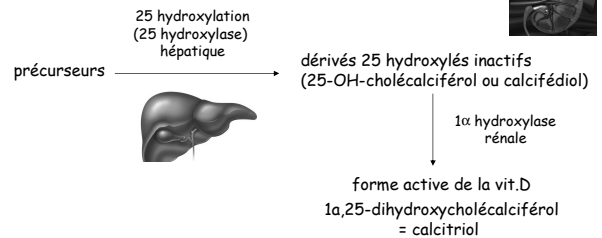


→ endogène (2/3)

cholécalciférol produit par irradiation cutanée UV qui ouvre le cycle B du 7 déhydrocholestérol : = principale source de cholécalciférol



Vitamine D - Synthèse du calcitriol



absorption

- jéjunum

mise en réserve

- dans le foie, le muscle et le tissu adipeux surtout

élimination

- excrétée dans la bile
- et en partie réabsorbée (cycle entérohépatique)

Tissus cibles principaux du calcitriol

Tube Digestif

stimule l'absorption du calcium et du phosphore (voie cellulaire)

Tissu osseux

- minéralisation de la substance ostéoïde
- favorise ostéogenèse en stimulant ostéoblastes
- ostéolyse de zones matures (effet Carlsson)
- favorise l'action de la PTH (action « permissive »)

Rein

stimule réabsorption tubulaire du calcium
mais pas d'action sur Pi

Parathyroïdes

inhibe la sécrétion de PTH

Action non calcique: prolifération cellulaire, système immunitaire, peau, muscle

effets du calcitriol

RESULTAT

- plasma:	↑ calcémie ↑ phosphatémie
- urines:	↓ calciurie

carence en vitamine D: rachitisme



rachitisme chez un garçon de 13 ans: déformation des membres inférieurs et déminéralisation des os notamment de l'extrémité inférieure des fémurs.

carence chez l'adulte → ostéomalacie

Étiologies de la carence en calcitriol

insuffisance des précurseurs:

- origine exogène: carence d'apport alimentaire
malabsorption
- endogène: défaut d'exposition solaire
→ prévention enfant /sujet âgé

secondaire à des troubles:

- hépatiques
- rénaux

cas particulier: origine génétique, ex mutation 1 α hydroxylase
→ rachitisme vitaminorésistant

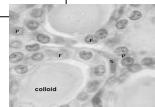
La calcitonine

hypocalcémiante

structure : peptide de 32A

origine : cellules C de la thyroïde

stimulée par l'hypercalcémie



tissus cibles principaux et effets :

- tissu osseux : inhibition des ostéoclastes
↳ résorption osseuse
favorise fixation de Ca dans l'os
- rein : -inhibition de la réabsorption tubulaire du calcium et des phosphates
- inhibition de la conversion de la 25 hydroxycholecalciférol en 1,25 dihydroxycholecalciférol

RESULTAT

plasma :	↳ de la calcémie et de la phosphatémie
urines:	↳ phosphaturie et calciurie

Régulation de la sécrétion

↑ de la calcémie ionisée stimule la sécrétion si calcémie normale, CTC indétectable.
stimulation possible par la gastrine (test pharmacologique à la pentagastrine)

Autres hormones

Régulation matrice protéique

L'hormone de croissance

- ↗ absorption intestinale du calcium
- ↗ excrétion rénale du calcium
- ↘ excrétion rénale des phosphates

Par l'intermédiaire des somatomédines,
↗ synthèse collagène, croissance os et cartilage

Les hormones thyroïdiennes

nécessaires pour la croissance/maturation de l'os
↗ synthèse du collagène

Mais excès

- ↗ résorption osseuse
- ↗ élimination urinaire du calcium
- ↗ absorption intestinale du calcium
- ↗ augmente l'élimination urinaire des phosphates

Les œstrogènes

femmes ménopausées → ostéoporose
car résorption osseuse > formation
→ Œstrogènes nécessaires à la transformation
ostéoclastes en ostéoblastes

- ↗ synthèse rénale de vitamine D

Les glucocorticoïdes

A fortes doses, inhibent la synthèse du collagène
↘ formation osseuse → développement ostéoporose

- ↘ absorption intestinale du calcium
- ↗ excrétion urinaire du calcium

Régulation de la calcémie

Si la calcémie ↓ :

- ↗ de la sécrétion de PTH
- > ↗ réabsorption tubulaire et résorption osseuse
- > ↗ synthèse de calcitriol
 - > ↗ absorption intestinale
 - > ↘ sécrétion de PTH

Si la calcémie ↑ :

- ↘ sécrétion de PTH
 - > ↘ réabsorption tubulaire et résorption osseuse
 - > ↘ synthèse de calcitriol
 - > ↘ absorption intestinale
- mise en jeu de la calcitonine

Régulation de la phosphorémie

Hyperphosphorémie : stimule la PTH

- > ↗ résorption osseuse
- > ↘ réabsorption tubulaire

Inhibe le calcitriol

- > ↘ absorption intestinale

} diminution PO_4^{2-}

Répartition du calcium dans compartiment extracellulaire

Ca sérique : 2,25 à 2,62 mmol/l

Calcium ionisé ultrafiltrable (libre): 55%

- Calcium ionisé 50%
- Calcium complexé 5% (bicarbonates, citrates)

Calcium lié aux protéines : 45%

- Albumine 30%
- Globulines 10%

Rq : dans le plasma, l'adsorption protéique du Ca^{++} dépend du pH :

- si acidose : diminution de l'adsorption (↑ du Ca ionisé)
- si alcalose : augmentation de l'adsorption (↓ du Ca ionisé)

En règle générale, Ca ionisé = 50 % valeur Ca total

SAUF dans 3 conditions :

- Acidose : augmente proportion Ca ionisé / Ca total (inverse pour alcalose)
- Hyperprotidémie : augmente calcémie totale mais diminue part respective de Ca ionisé (inverse pour hypoprotidémie)
- Hyperphosphorémie : diminue Ca ionisé et augmente % Ca complexé

Exploration Biologique phospho-calcique

Dosages de routine :

Calcémie (Ca total sérique ou plasmatique) : 2,25 à 2,62 mmol/l

Calcium ionisé de 1,15 à 1,3 mmol/l (fraction biologiquement active)
mais: nécessite prélèvement en anaérobiose, dosage immédiat

Calcium total corrigé = calcium total mesuré (mmol/l) + [(40 - albumine)]/ 40

hypoalbuminémie → « fausse » hypocalcémie (↗ part relative Ca ionisé)
hyperalbuminémie → « fausse » hypercalcémie (↘ part relative Ca ionisé)

Calciurie : 2,5 à 6,25 mmol/24h (calcium ionisé)

Exploration Biologique phospho-calcique

Phosphatémie (« phosphore » sérique ou plasmatique) : 0,95 à 1,25 mmol/l
Phosphaturie (exprimée en « phosphore »): très variable en fonction des conditions alimentaires : 16 à 32 mmoles/24h

Phosphatases alcalines sériques : 30 à 100 UI/l (patho si x 2 au moins)
(activité ostéoblastes)

Dosages spécialisés :

- Hydroxyprolinurie (activité ostéoclastes)

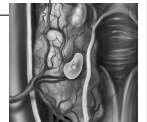
- AMPc néphrogénique: évaluation indirecte activité parathyroïdienne
(production d'AMPc au niveau cellules rénales sous l'effet de la PTH)

Mécanisme des hypercalcémies

- 1) ↗ absorption calcique digestive
 - vitamine D en excès (granulomatoses)
 - surdosage thérapeutique
 - excès majeur d'apport calcique (syndrome des buveurs de lait)
 - 2) ↗ résorption osseuse
 - excès de PTH (hyperparathyroïdie primaire)
 - excès de PTH related peptide (origine néoplasique),
 - excès d'autres hormones LT4, corticoïdes
 - excès de cytokines à effet lytique osseux d'origine néoplasique locale (métastases osseuse ou hémopathies)
 - hypercalcémies d'immobilisation
 - 3) origine rénale
 - ↘ excrétion rénale du calcium
 - aggravation hypercalcémie par la déshydratation, elle même induite par l'hypercalciurie chronique
 - effet hypercalcémiant des diurétiques thiazidiques
- 1 et 2 souvent associés

Hyperparathyroïdie primaire

pathologie bénigne à diagnostiquer et traiter
avant l'apparition de complications irréversibles



1^{ère} cause d'hypercalcémie

signes cliniques souvent tardifs
→ diagnostic souvent fortuit (biologique)

prévalence: 1/800 à 1/1000 de la population générale

pic vers 40- 60 ans
2F / 1H

étiologies

adénome unique : 80% des cas

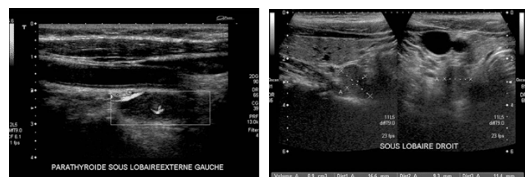
hyperplasie diffuse ou une adénomatoses multiple : 7%

épithélioma parathyroïdien : moins de 1% des cas

adénome ectopique médiastinal 8% des cas

diagnostic

- échographie cervicale performante dans 80% des cas
- sinon, scanner et IRM
- couplage scintigraphies au Thallium et au Technétium (images en soustraction des 2 fixations)
- exploration peropératoire



Hyperparathyroïdie secondaire - Étiologies

Secondaire à une hypocalcémie:

- insuffisance rénale chronique, dialyse mal conduite
- rachitisme, ostéomalacie
- défaut d'absorption: gastrectomie, malabsorption intestinale ...

HPT primaire: hypercalciurie
HPT secondaire: hypocalciurie

Hyperparathyroïdie - Signes osseux

HPT = ostéose fragilisante bénigne diffuse

- douleurs
- fractures spontanées
rares, peu douloureuses, consolident tardivement
- tuméfactions osseuses
localisation préférentielle : tibias, doigts et mâchoire
forme historique : *ostéite fibrokystique de Von Recklinghausen*
- déformations osseuses
cyphose dorsale, désaxation des membres (genu valgum, coxa vara)
- chute des dents beaucoup plus rarement
(décalcification du rebord alvéolaire du maxillaire)

Hyperparathyroïdie - Signes radiologiques

Radiologie conventionnelle : signes tardifs et absents dans la moitié des cas

- Non spécifiques
- ostéoporose diffuse non-spécifique
 - ↗ transparence osseuse
 - élargissement des cavités médullaires
 - amincissement des corticales

parfois séquelles fracturaires



Aspects plus caractéristiques

- résorptions osseuses
au niveau maxillaire et des houpes et corticales phalangiennes
- ostéoporose granuleuse de la voûte crânienne
aspect de *lacunes en encoches corticales*
parfois de *kystes soufflant l'os*

Hyperparathyroïdie - Signes rénaux

constantes et les plus précoces

- Lithiases rénales
souvent bilatérales et récidivantes
- néphrocalcinose
plus rare (dépôts calciques)
- néphropathie tubulaire
- insuffisance rénale chronique

Hyperparathyroïdie - Signes digestifs

- signes fonctionnels
(liés à l'hypercalcémie)
nausées, vomissements,
anorexie,
constipation et douleurs abdominales mal systématisées
- ulcère gastrique (10 - 20 %)
(calcémie stimule la gastrine)
- pancréatite < 2 % (calcifiante ou non)

Hyperparathyroïdie - Signes généraux

Plus de 80% des hypercalcémies modérées asymptomatiques

Asthénie : très fréquente physique et psychique

Neuropsychiatriques : confusion, faiblesse musculaire

Cardiaques

- raccourcissement QT, palpitations, crises de tachycardie
- HTA (insuffisance rénale / vasoconstriction / activation du système rénine-angiotensine)

Dépôts calciques peuvent se voir dans de nombreux tissus

- articulations : chondrocalcinose
- vaisseaux (médiacalcoses)
- cornée, dépôts périornéens visible à la LAF
conjonctivales superficielles et punctiformes
- tympan (source de surdité)
- peau...

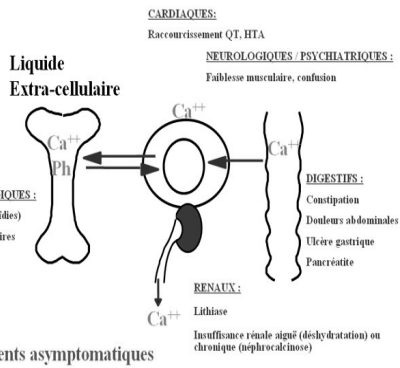
Cas clinique

Mme P. Roberte consulte pour douleurs violentes du genou droit : celui-ci est chaud, rouge, siège d'un gonflement visible. Elle se plaint également d'un prurit, notamment au niveau des conjonctives. La patiente est adressée au rhumatologue qui diagnostique une chondrocalcinose articulaire. L'ophtalmologiste observe des dépôts cornéens de calcium.

Dans le sang on trouve : hypercalcémie, hypophosphorémie, valeur très élevée de PTH, élévation de la phosphatase alcaline.

Dans les urines on trouve : hypercalciurie, hyperphosphaturie, hydroxyprolinurie.

La radiographie montre des dépôts de calcium dans divers tissus mous, notamment le rein. Par contre, il y a des signes discrets de déminéralisation osseuse au niveau de la zone sous-périostée des os longs, et de la lamina dura des maxillaires. On ne réalise pas dans ce contexte d'ostéodensitométrie, coûteuse et inutile, mais il est certain qu'elle objectiverait une ostéoporose.

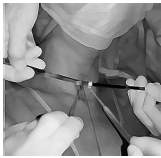


Cas clinique

Une biopsie osseuse réalisée au niveau de la crête iliaque montre des aspects spécifiques d'hyperactivité des ostéoclastes ("ostéite fibrokystique").

L'échographie du cou montre un adénome (tumeur bénigne hypersécrétante) d'une parathyroïde.

L'exérèse chirurgicale de cet adénome corrige le tableau clinique et biologique.



Pourquoi observe-t-on les signes cliniques décrits plus haut ?
Comment expliquer les dépôts de calcium ?
Comment expliquer les modifications radiologiques et histologiques de l'os ?

Élévation permanente et inadaptée de la PTH → hypercalcémie par:

- ↗ résorption digestive Ca
- ↗ turnover osseux avec activation ostéoclastique
- ↗ absorption rénale du Ca

Précipitation de calcium dans divers tissus

- arthrite microcristalline,
- dépôts cutanés et cornéens de calcium

Signes de déminéralisation
les ostéoclastes détruisent l'os, notamment sous-périosté

Le dosage de la PTH est important dans le diagnostic. Aurait-il la même signification si ces taux élevés de PTH étaient associés à une hypocalcémie ? Que signifieraient-ils alors ?

La PTH est physiologiquement élevée en cas d'hypocalcémie → hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie

Une PTH haute est pathologique en présence d'une hypercalcémie → diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.

Comment expliquer les taux sanguins et urinaires des différents paramètres mentionnés plus haut ?

↑ Ca ↓ P sanguins, ↑ P urinaire = effets de la PTH

↑ Ca urinaire = « débordement » de l'hypercalcémie (c'est le profil typique de l'hyperparathyroïdie primaire)

phosphatase alcaline = activité ostéoblastique

hydroxyproline = dégradation de l'os par les ostéoclastes

Si l'on voulait reproduire expérimentalement ce syndrome, comment devrait-on administrer la PTH ?
Quels seraient les effets d'injections brèves et répétées de PTH ?

Des taux continus élevés de PTH ont un effet prédominant sur les ostéoclastes (cas de l'hyperparathyroïdie).

Des apports pulsés (physiologie, thérapeutique) sont au contraire de très puissants stimulants de l'ostéof ormation par les ostéoblastes.

L'apport thérapeutique de la PTH 1-34 : traitement injectable quotidien de l'ostéoporose sévère multifracturaire, stimule ostéoblastes (traitement discontinu)