

PTH

DEFINITION

L'hormone parathyroïdienne (PTH) est la principale hormone de l'homéostasie phospho-calcique. Elle est synthétisée et sécrétée par les glandes parathyroïdes.

La PTH intacte biologiquement active, est constituée d'une chaîne peptidique monocaténaire de 84 acides aminés. Elle est produite après clivages de la pro-PTH (1-90) et de la pré-pro-PTH (1-115). Les parathyroïdes sécrètent aussi un fragment (7-84), inhibiteur de la PTH intacte et des fragments inactifs C-terminaux et *Mid*-region (44-68).

Dans le sang circulant, la demi-vie de la PTH (1-84) n'excède pas 4 minutes. Elle est dégradée quasi-instantanément par le foie en fragments non-(1-84), principalement C-terminaux (53-84) et (7-84). Les fragments PTH non-(1-84) sont excrétés par voie rénale ; leur demi-vie est longue. Ils s'accumulent dans le sang en cas d'insuffisance rénale.

Chez le sujet sain, les formes immuno-réactives circulantes de PTH sont composées de 10 % de PTH (1-84) et de 90 % de fragments non-(1-84). Chez l'insuffisant rénal chronique, les fragments non-(1-84) peuvent constituer jusqu'à 99 % des formes immuno-réactives.

BIOPATHOLOGIE

Dans le rein, la PTH augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium (entraînant hypocalcémie) et inhibe la réabsorption tubulaire proximale du phosphore (entraînant la baisse des phosphates sériques). Dans les tubules proximaux, elle augmente l'activité enzymatique de la 1-alpha-hydroxylase, qui permet la transformation de la 25 hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol). L'effet hypercalcémiant s'observe aussi bien à court terme (mobilisation du calcium osseux rapidement disponible) et à long terme, en stimulant la résorption osseuse (libération du calcium de la matrice osseuse), la réabsorption du calcium urinaire et l'absorption digestive de calcium (via le calcitriol).

La PTH stimule le remodelage osseux en activant directement les ostéoblastes (anabolisante), et, par sécrétion locale de cytokines, active les ostéoclastes (ostéolyse). La PTH est utilisée dans l'ostéoporose sous une forme recombinante, la rhPTH (1-34) ou tériparatide, qui permet de réduire le nombre de fractures vertébrales.

La sécrétion de PTH est stimulée par l'hypocalcémie et l'augmentation des phosphates sériques. En revanche, elle est inhibée par l'hypercalcémie et la diminution des phosphates sériques. La sécrétion de PTH est inhibée de plus par le calcitriol, le fragment (7-84) et la carence en magnésium.

Les calcimimétiques (cinacalcet ou Mimpara® par exemple), freinent la sécrétion de PTH et sont employés dans les hyperparathyroïdies primaires (hyperplasies) et dans l'ostéodystrophie rénale.

PHYSIOPATHOLOGIE

■ HYPERPARATHYROÏDIÉS PRIMITIVES

L'adénome est une prolifération monoclonale, qui sécrète une quantité excessive de PTH de manière autonome. L'adénome est unique dans 90 % des cas, parfois double ; les adénomes multiples ou ectopiques sont rares. Les hyperplasies des parathyroïdes sont des formes peu fréquentes mais qui répondent aux traitements pharmacologiques.

L'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne est une résistance des récepteurs sensibles au calcium, qui sont exprimés dans les reins et les parathyroïdes. L'hypocalciurie est due à un excès de réabsorption du calcium urinaire.

Les hyperparathyroïdies primitives des néoplasies endocriniennes multiples ou NEM de type I et II sont exceptionnelles.

■ HYPERPARATHYROÏDIÉS SECONDAIRES

Les hyperparathyroïdies secondaires sont observées surtout au cours de l'insuffisance rénale chronique et des carences en vitamine D. Au cours de l'insuffisance rénale chronique, le déficit d'excrétion urinaire du phosphore induit son accumulation dans le sang et dans les tissus. La précipitation tissulaire de sels de phosphate de calcium et la carence en calcitriol (par perte de masse rénale) provoquent une hypocalcémie. La sécrétion de PTH est stimulée à la fois par l'élévation des phosphates sériques et la baisse de la calcémie.

■ HYPOPARATHYROÏDIÉS

■ Déficit de sécrétion

La forme post-opératoire (chirurgie de la thyroïde) est rare.

L'hypoparathyroïdie primaire congénitale ou syndrome de Di George, est causée par l'hypoplasie des poches branchiales qui contribuent au développement des parathyroïdes et du thymus.

Les hypoparathyroïdies primaires d'origine auto-immune s'observent isolément ou dans un cortège de pathologies auto-immunes (thyroïdite de Hashimoto, anémie de Biermer, diabète sucré de type I, lupus). Les

anticorps anti-cellules parathyroïdiennes observés sont le plus souvent dirigés contre le récepteur sensible au calcium, plus rarement contre la PTH ou ses récepteurs. Leur contribution physiopathologique est incertaine.

■ Freinage de la sécrétion

Les hypoparathyroïdies par inhibition de la sécrétion de PTH sont le plus souvent liées à une hypercalcémie. Dans la forme paranéoplasique, la sécrétion de PTH-rP induit une hypercalcémie maligne et la PTH est effondrée. L'hypercalcémie se rencontre aussi lors des intoxications par la vitamine D, les productions endogènes excessives de 1,25-dihydroxyvitamine D (pathologies à granulomes) et de 25-hydroxyvitamine D (syndrome de Williams).

L'inhibition de sécrétion de PTH des carences en magnésium est le plus souvent liée aux intoxications alcooliques chroniques.

■ Résistances à l'action de la PTH

Ce sont les «pseudo-hypoparathyroïdies». Les formes constitutives (syndrome d'Albright principalement) sont liées à des mutations des gènes des récepteurs de la PTH exprimés au niveau des tubules du rein et de leurs protéines de signalisation. Ces mutations entraînent une résistance à l'action tubulaire de la PTH. Les formes acquises sont les ostéopathies adynamiques observées chez l'insuffisant rénal chronique, malgré des concentrations de PTH (1-84) élevées. Le bas niveau du remodelage osseux ne s'explique alors que par une résistance à l'action de la PTH consécutive à l'élévation du fragment (7-84), puissant inhibiteur de la PTH (1-84) ou bien à la présence d'auto-anticorps anti-PTH et anti-récepteurs de la PTH.

INDICATIONS DU DOSAGE

Exploration d'une hypercalcémie, bilan d'une lithiase rénale, diagnostic différentiel d'une hypercalcémie paranéoplasique, suivi des insuffisants rénaux en hémodialyse, orientation diagnostique en cas de carence fruste en vitamine D.

Bilan d'hypocalcémie, de polyendocrinopathie auto-immune et autres causes d'hypoparathyroïdies, principalement des intoxications alcooliques chroniques et de l'hémochromatose.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Contexte clinique (pathologie cancéreuse, endocrinienne...)?

Traitements en cours ou passés? chirurgie thyroïdienne, digestive, irradiation cervicothoracique, médicaments (calcium, diurétiques thiazidiques ou furosémide, vitamine D, vitamine A, levothyrox, lithium, corticoïdes, traitement anti-ulcéreux, rhPTH, ostéocalcine, bisphosphonates).

METHODES DE DOSAGE

Les tests doivent être à la fois spécifiques de la PTH 1-84 et sensibles pour dépister les faibles concentrations. Cependant, la présence de très nombreuses formes circulantes de PTH limite la fiabilité des tests disponibles. Les tests, adaptés à des automates d'immunoanalyse, utilisent des traceurs froids en technique sandwich. Les anticorps reconnaissent séparément des séquences de l'extrémité N-terminale et de l'extrémité C-terminale. Dans les tests « PTH intacte » (2^e génération), un jeu d'anticorps reconnaît la séquence N-terminale 1-37 et un autre la séquence 38-84. Ils ne différencient pas la PTH 1-84 de la PTH 7-84. Les tests «PTH Biointact» (Nichols) ou « Whole PTH (1--84) specific» (Scantibodies Laboratory) (3^e génération) en immuno-chimioluminescence (ICMA) utilisent des jeux d'anticorps spécifiques de l'extrémité N-terminale (1-6) et des anticorps dirigés contre l'extrémité C-terminale (39-84 pour « Whole PTH »). Ils mesurent la PTH 1-84 sans interférence avec la PTH 7-84 et les fragments non- (1-84).

En 2009, les tests de 3^{ème} génération ne sont plus d'actualité car :

- la société Nichols a disparu (seule reste sur le marché la technique Scantibodies non utilisable en routine car en RIA et 2 dosages nécessaires avec 1 seule tarification).

- Dans le même temps, on a mis en doute l'interprétation qui pouvait être faite des résultats de PTH 3^{ème} génération. En effet, chez les dialysés (pour lesquels justement le fragment 7-84 est en quantité importante par défaut de filtration), les normes de PTH ont été fixées (KDOQI guidelines : 150 à 300 ng/l) à partir d'une étude comparant les taux de PTH aux biopsies osseuses. Ces taux de PTH étaient obtenus avec l'ancienne trousse Nichols (Allegra, RIA), trousse de 2^{ème} génération. Nous ne disposons d'aucune norme pour les dialysés avec les trousse de 3^{ème} génération. En conséquence, il est recommandé d'utiliser des trousse de 2^{ème} génération.

VALEURS DE REFERENCE

PTH sérique = 6-50 pg/ml (test PTH Biointact)

INTERPRÉTATION

■ VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Des variations de PTH sont attendues au cours du nyctémère, selon le sexe, l'exposition solaire (saison, géographie, coutumes vestimentaires, degré de la pigmentation cutanée), l'alimentation (estimer les apports quotidiens de calcium et de vitamine D) et le degré d'activité physique. Il existe aussi des variations liées à la prise de médicaments : diurétiques (thiazidiques), traitements hormonaux (corticostéroïdes, stéroïdes sexuels), traitements du remodelage osseux (bisphosphonates, vitamine D, estrogènes et androgènes). De même, la sécrétion de PTH est modifiée au cours de pathologies endocrines (hyperthyroïdie), digestives et rénales.

■ PATHOLOGIE PHOSPHOCALCIQUE

D'une manière générale, la spécificité des tests employés doit toujours être vérifiée avant d'interpréter une mesure de PTH. En outre, il convient d'y associer au minimum un bilan phosphocalcique complété éventuellement d'une mesure du calcium ionisé sanguin et du calcium dans les urines de 24 heures. L'orientation diagnostique entre les formes primitives et secondaires nécessite de mesurer les concentrations de 25-hydroxyvitamine D, de calcitriol, et la fonction rénale.

■ HYPERPARATHYROÏDIE

■ Hyperparathyroïdies primitives

L'association « hypercalcémie, PTH élevée » fait le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive dans la majorité des cas. La calcémie est parfois normale, mais cela reste exceptionnel, après mesure du calcium ionisé. Dans 10 à 20 % des cas, la concentration de PTH est normale ou à la limite supérieure du seuil physiologique, ce qui indique toutefois une sécrétion inappropriée de PTH. Il faut néanmoins écarter une hyperthyroïdie et la sarcoïdose car elles sont associées à une inhibition de la sécrétion de PTH et l'hyperparathyroïdie sous jacente ne peut être démasquée qu'après guérison.

Les hyperparathyroïdies primaires sont rares (prévalence de 4/1 000 parmi les femmes de plus de 60 ans). L'hypercalcémie est en général modérée, asymptomatique et peu évolutive, chez une femme de plus de 45 ans. Dans la présentation habituelle (80-90 %), l'adénome parathyroïdien est unique, et l'issue chirurgicale est excellente. La concentration de PTH doit diminuer dans les minutes qui suivent l'adénoïdectomie (dosages per-opératoires – à l'induction et 15 minutes après exérèse-) et être confirmée dans les 24 heures. Dans le cas contraire, baisse de moins de 50 % en per-opératoire, il faut rechercher un adénome double, une forme ectopique ou une hyperplasie parathyroïdienne. Avant l'âge de 40 ans, une hyperparathyroïdie évoque une néoplasie endocrinienne multiple (NEM).

Les traitements par le lithium et les hyperparathyroïdies tertiaires sont aussi à l'origine d'hypercalcémie à PTH augmentée. Enfin, l'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne, est un diagnostic d'exclusion. La PTH est parfois élevée mais en principe sub-normale. Elle doit être reconnue pour éviter une chirurgie inutile.

■ Hyperparathyroïdies secondaires

L'association « hypocalcémie, PTH élevée » fait le diagnostic d'hyper-parathyroïdie secondaire. Cependant, la calcémie peut être dans les limites physiologiques, compensée par l'action de la PTH. Les deux causes principales sont les carences en 25-hydroxyvitamine D et l'insuffisance rénale.

De façon schématique, dans les carences en vitamine D, la concentration de la 25-hydroxyvitamine D est diminuée et celle du calcitriol est augmentée. Dans l'insuffisance rénale chronique, la concentration de 25-hydroxyvitamine D est normale ou diminuée, et celle du calcitriol est diminuée.

■ Hyperparathyroïdies tertiaires

Ce sont les hyperparathyroïdies secondaires chroniques qui deviennent autonomes.

■ HYPOPARATHYROÏDIE

■ Déficit de sécrétion

Le tableau biochimique associe « hypocalcémie, hyperphosphatémie, hypocalciurie, PTH diminuée ou normale ».

Les hypoparathyroïdies primitives observées après intervention chirurgicale cervicale sont rares (principalement ablations totales et subtotaux de la thyroïde). En dehors des formes idiopathiques et auto-immunes, les causes d'hypoparathyroïdies primitives comprennent l'hémochromatose, des infections systémiques, des pathologies inflammatoires. Le syndrome de Di George est évoqué à la naissance devant l'association de malformations vélocardio-faciales et d'une hypocalcémie. Un déficit immunitaire est aussi observé, dû à l'hypoplasie du thymus. Une microdélétion localisée en 22q11 a été caractérisée, et a permis de développer un conseil génétique.

■ Freinage de la sécrétion de PTH

Dans les formes avec hypercalcémie il faut rechercher un traitement thiazidique, une lyse osseuse, une forme paranéoplasique à PTH-rP élevée, une pathologie granulomateuse (sarcoïdose, hémopathie), une hyperthyroïdie et une intoxication par la vitamine D ou par la vitamine A.

Lorsque la calcémie est basse, il faut penser à l'hypoparathyroïdie par carence tissulaire en magnésium, observée notamment lors des intoxications alcooliques chroniques. Elle associe « hypocalcémie et PTH basse » et la concentration de magnésium sanguin est le plus souvent normale. L'hypomagnésémie n'apparaît que lorsque le stock de magnésium tissulaire

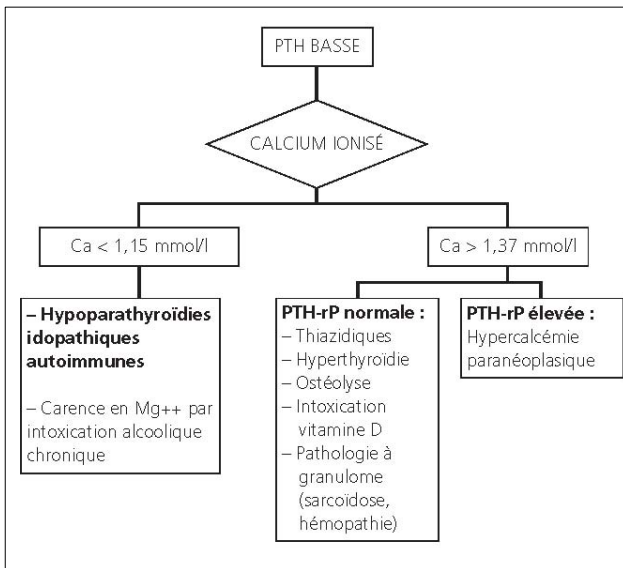
est très bas. L'hypoparathyroïdie disparaît après réplétion en magnésium.

■ PSEUDOHYPOPARTHÉOÏDIE

Le syndrome d'Albright représente la forme habituelle de pseudo-hypoparathyroïdie. C'est une forme héréditaire de résistance tubulaire à la PTH qui s'accompagne d'un tableau biochimique d'hypoparathyroïdie : hypocalcémie, phosphatémie élevée, hypocalciurie, mais la PTH (1-84) est normale ou élevée. L'AMPc néphrogénique est bas, même après l'administration de PTH. La pseudohypoparathyroïdie s'accompagne d'un retard des fonctions mentales et d'une ostéodystrophie.

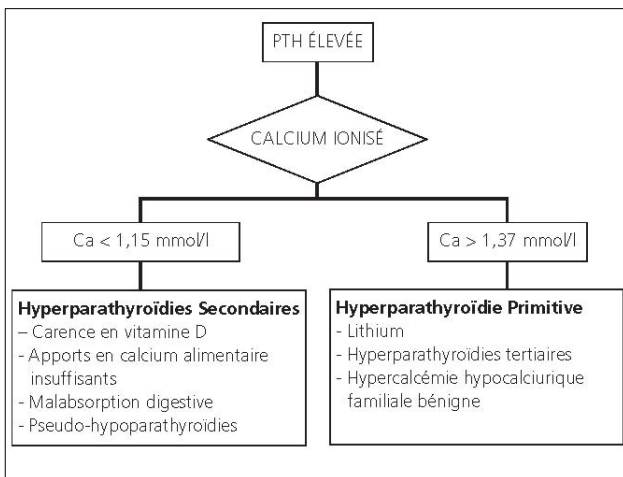
- Santelmo N., *Utilisation pratique du dosage de la PTH per-opératoire dans le traitement chirurgical des adénomes parathyroïdiens*, Revue de l'ACOMEN 2000, vol. 6, N° 3.
- Monier J.C., Fabien N., *Les auto-anticorps anti-parathyroïdes*, 3^e colloque du GEAI, Revue Française des Laboratoires 2004; Sup. N° 361
- Souberbielle J.C., Boutten A., Carlier M.C., et al. *Inter-method variability in PTH measurement : implication for the care of CKD patients*, Kidney International 2006;70:345-350.
- Souberbielle J.C., Friedlander G., Cormier C. *Practical considerations in PTH testing*, Clinica chimica Acta, 2005, www.sciencedirect.com.

Arborescence diagnostique : PTH basse



biomnis – biomnis

Arborescence diagnostique : PTH élevée



biomnis – biomnis

POUR EN SAVOIR PLUS

- Houillier P., *Hypercalcémie. diagnostic et traitement*, Rev Prat, 2002; 52: 1473-1479.