

PRISE EN CHARGE CHRONIQUE DE L'HYPOPARATHYROÏDIE DEFINITIVE POST-CHIRURGICALE DE L'ADULTE

(A L'EXCLUSION DU TRAITEMENT URGENT DES HYPOCALCÉMIES SÉVÈRES SYMPTOMATIQUES)

Gérard Maruani

Service de Physiologie

Hôpital Européen Georges Pompidou

G. Maruani. Prise en charge chronique de
l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale
définitive de l'adulte.



Disclosures

- Consultancy or honoraria:
 - Besins International
 - MSD
 - Novartis
 - Roche

- Research Grants
 - Projet Hospitalier de Recherche Publique P091113
 - NPS Pharmaceuticals
 - Novartis
 - Roche

G. Maruani. Prise en charge chronique de
l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale
définitive de l'adulte.

CAS CLINIQUE

- Patiente âgée de 55 ans adressée pour prise en charge d'une hypoparathyroïdie post-chirurgicale (goître multinodulaire). P= 60 kg
- Hypocalcémie persistante et hypercalciurie en cours de traitement par :
UN-ALFA® 1 µg: 1/jour + OSTRAM® 1,2 g : 2 sachets le matin
- Signes fonctionnels : Paresthésies épisodiques en fin de journée, souvent nocturnes
- Examens biologiques :
Calcémie Totale = 1,85 mM (N : 2,10-2,53) ; Calcium ionisé sérique: 1,02 mM (N : 1,15-1,32),
PTH = 5 pg/ml (N : 11-57) ; Phosphatémie = 1,36 mmol/L (N: 0,82-1,39); TmPi = 1,65 mmol/L (N: 0,76-1,62) ;
Magnésémie = 0,71 mmol/L , 25(OH)D = 74 nmol/L, 1,25(OH)D = 78 pmol/L (N: 65–167) TSHus = 1,25 mU/L
Volume urinaire des 24 heures : 1,09 L ; Créatininurie = 10,2 mmol/24 heures
Calciurie = 10,1 mmol/24 heures, Phosphaturie = 20 mmol/24 heures, Natriurèse = 100 mmol/24 heures,
Urée urinaire = 350 mmol/24 heures

Quelle adaptation thérapeutique faut-il proposer?

DIAGNOSTIC DE L'HYPOPARATHYROÏDIE(1)

- Diminution primitive de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH), qui devient insuffisante pour maintenir une concentration de calcium extracellulaire normale.
- Le diagnostic biologique est évoqué devant l'association d'une hypocalcémie et d'une valeur de PTH diminuée ou normale mais inappropriée à l'hypocalcémie.

DIAGNOSTIC DE L'HYPOPARATHYROIDIE(2)

- Plus difficile en cas d'hypoparathyroïdie partielle en rapport avec une diminution de la réserve parathyroïdienne :

➔ hypocalcémie modérée ou épisodique n'apparaissant que dans certaines conditions pouvant la favoriser : diminution de l'absorption digestive du calcium, perte rénale de calcium ou libération insuffisante du calcium osseux

EPIDEMIOLOGIE DE L'HYPOPARATHYROÏDIE PERMANENTE POST-CHIRURGICALE

- 0,9 à 1,6% dans les centres « spécialisés »
- Fréquence pouvant atteindre 6,6%

(hypoparathyroïdie post-chirurgicale transitoire
nettement plus fréquente : 6,9% à 46%)

FACTEURS DE RISQUE DE L'HYPOPARATHYROÏDIE POST-CHIRURGIE THYROÏDIENNE

Chirurgie cervicale étendue

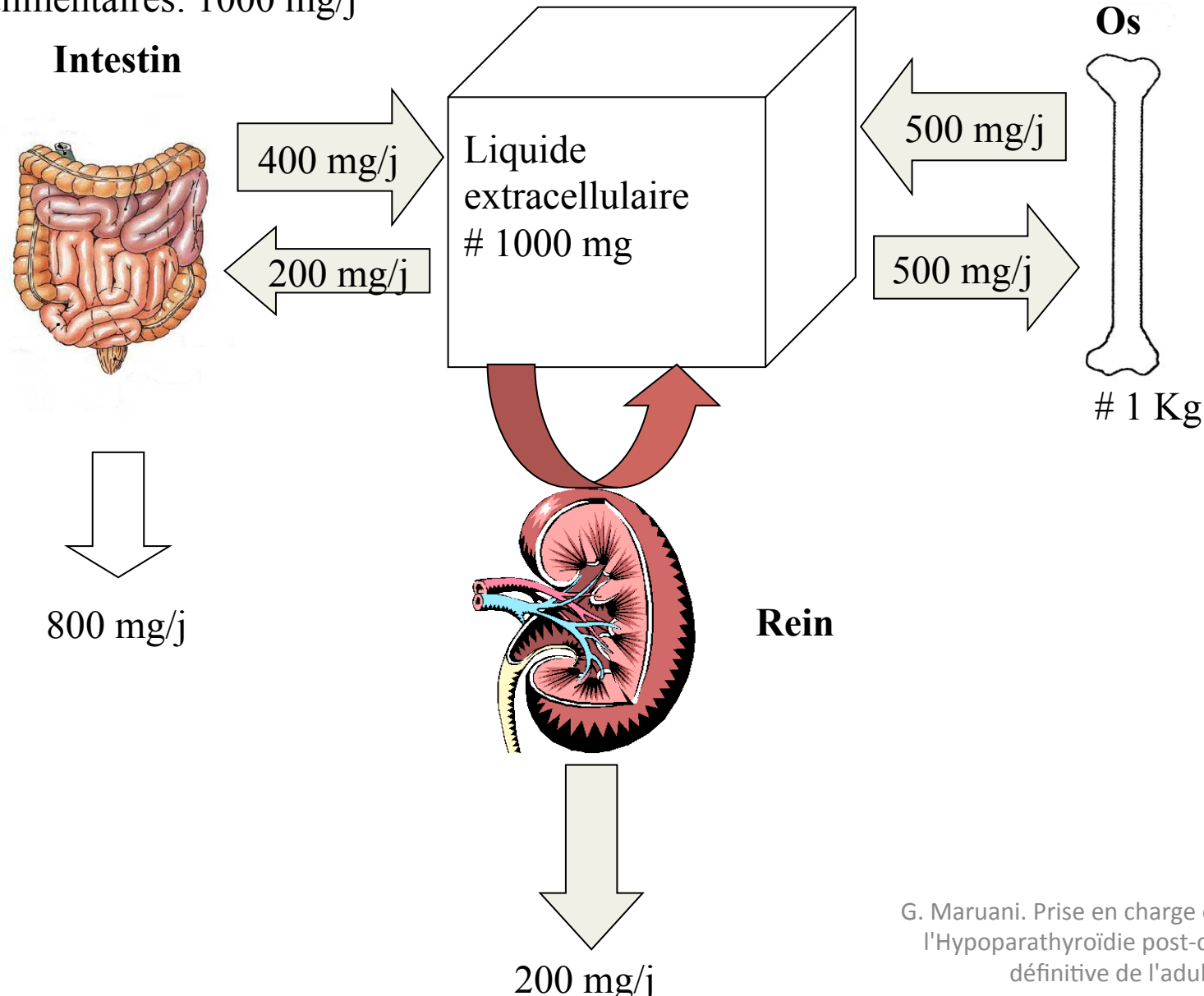
- cancer thyroïdien et curage,
- maladie de Basedow,
- goître plongeant,
- interventions cervicales répétées

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

G. Maruani. Prise en charge chronique de
l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale
définitive de l'adulte.

BALANCE CALCIQUE : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES FLUX DE CALCIUM CHEZ UN ADULTE NORMAL EN BILAN NUL

Apports alimentaires: 1000 mg/j



G. Maruani. Prise en charge chronique de l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale définitive de l'adulte.

Le calcium sérique total comprend plusieurs fractions:

- Le calcium ionisé (libre) : 50 à 55 % du calcium sérique total
- Le calcium lié aux protéines sanguines : 40% du calcium sérique total
- Le calcium lié aux anions du sérum (bicarbonate, phosphate, citrate...)

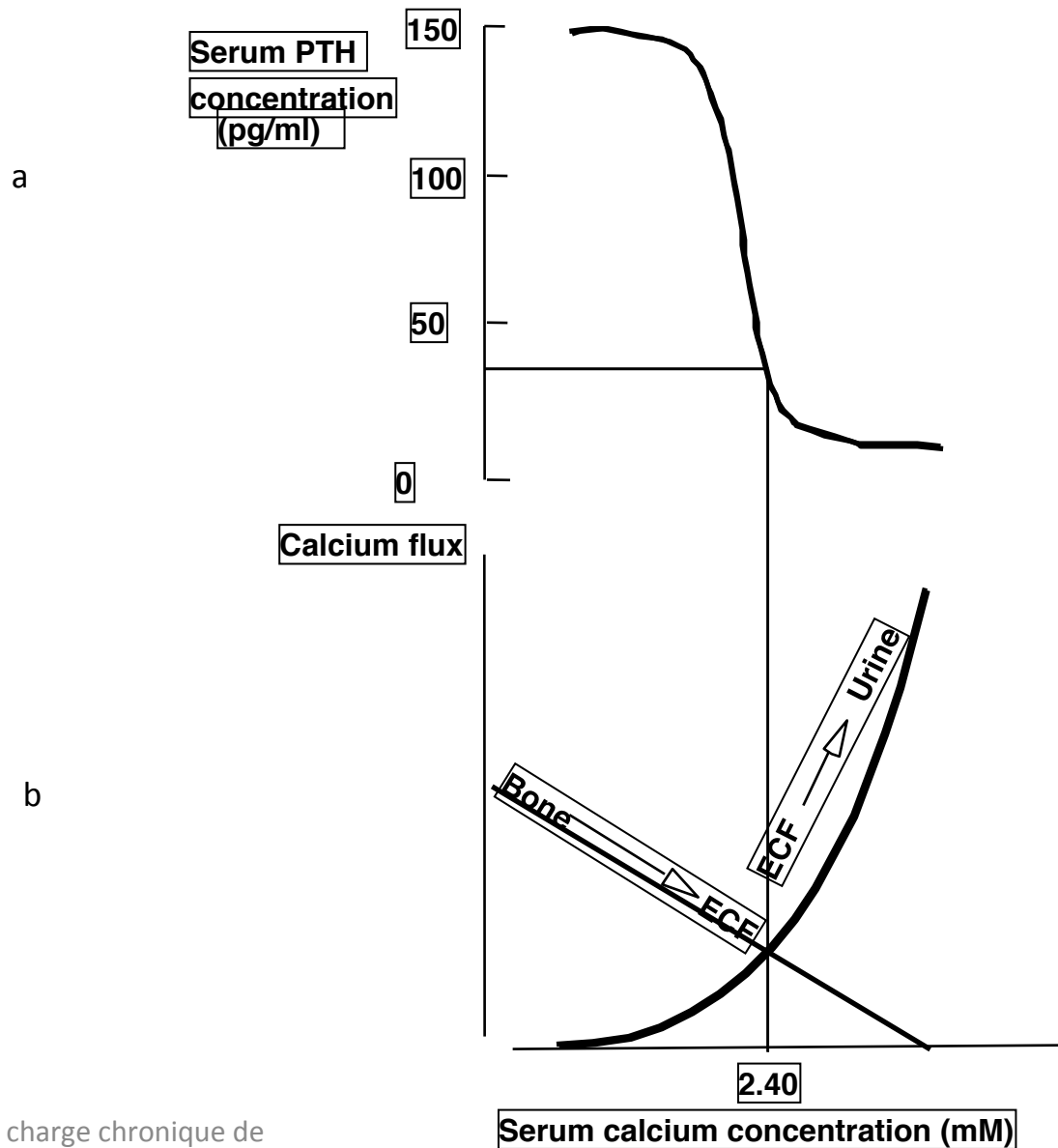
Valeurs normales chez les adultes

Calcium total mmol/L	2.10-2.53
Calcium ionisé mmol/L	1.15-1.32

Affirmer l' hypocalcémie

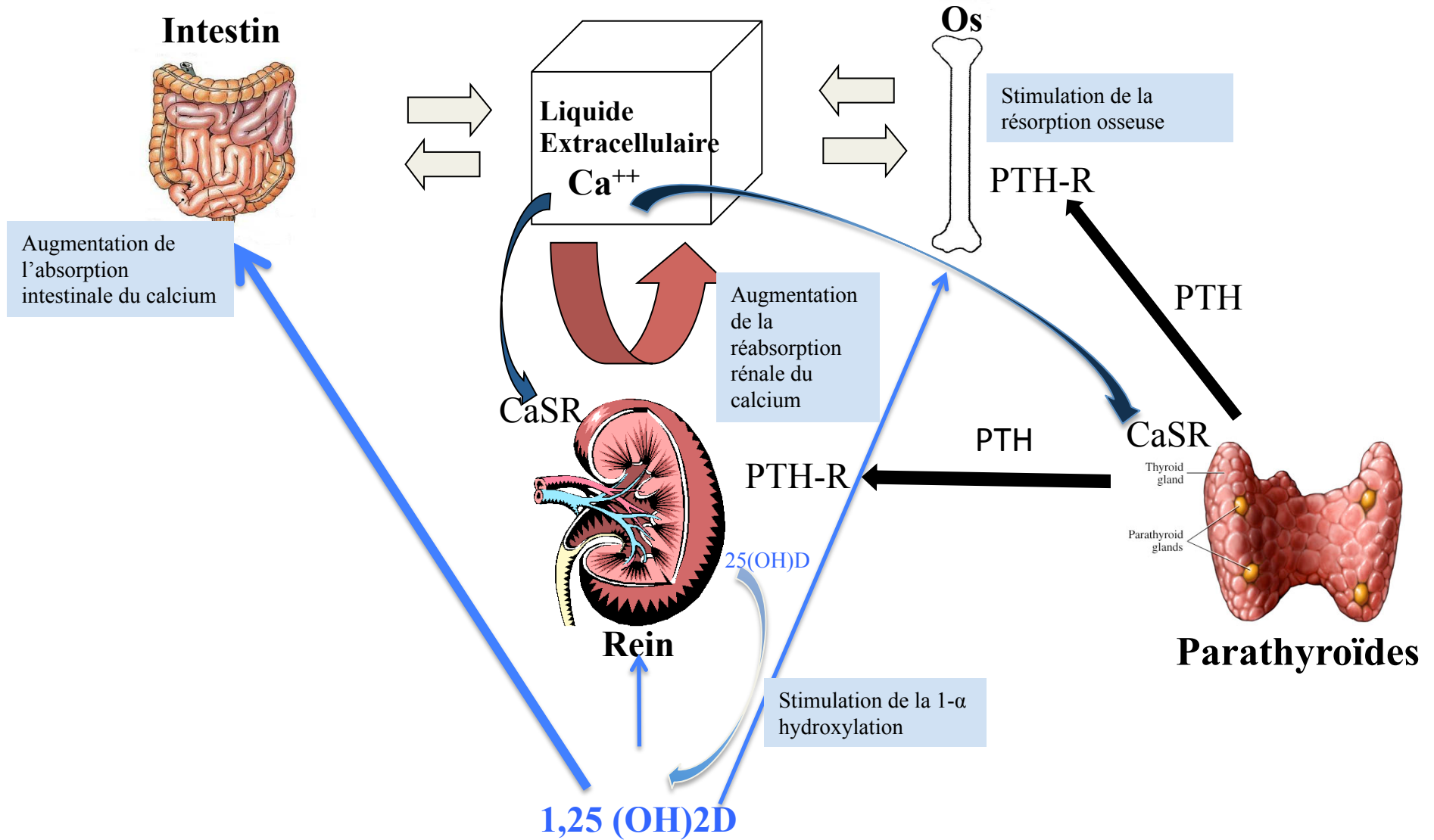
- La mesure de calcium ionisé grâce à une électrode spécifique est préférable lorsque la protidémie et/ou le pH sanguin sont anormaux: prélèvement sur un membre au repos, sans garrot
- Lorsque cette mesure n'est pas possible, on peut calculer une calcémie corrigée, en sachant que chaque gramme d'albumine complexe normalement 0,02 à 0,025 mmol de calcium. Ainsi, chez un sujet dont l'albuminémie est mesurée à 20 g/l, on peut augmenter la calcémie mesurée de 0,4 à 0,5 mmol/l pour obtenir une calcémie "corrigée" avec, cependant, un résultat assez approximatif.

Relations entre la concentration sérique de calcium à jeun et la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne (PTH) (a), et les flux de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire, et le liquide extracellulaire et l'urine (b).



G. Maruani. Prise en charge chronique de l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale définitive de l'adulte.

REGULATION DE LA CALCEMIE



G. Maruani. Prise en charge chronique de l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale définitive de l'adulte.

ROLE OF KIDNEY IN REGULATION OF PLASMA-CALCIUM

B. E. C. NORDIN

M. PEACOCK

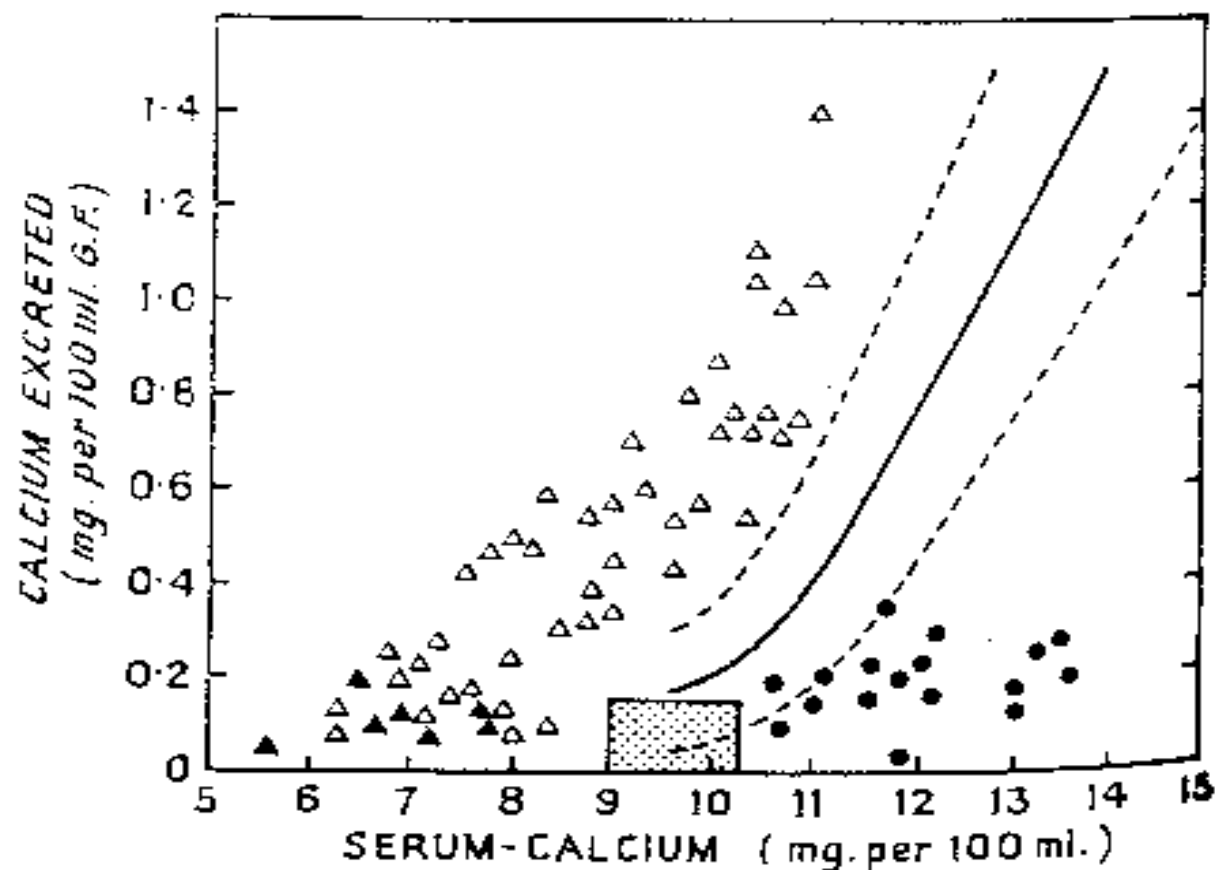


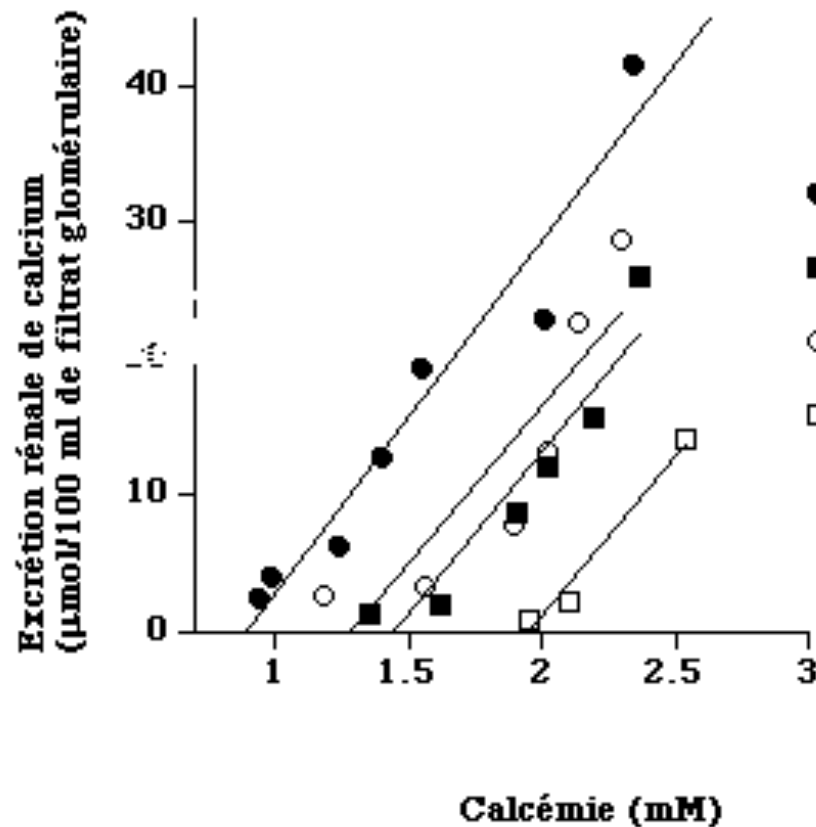
Fig. 1—Relation between serum and urinary calcium.

- △ = Hypoparathyroid (▲ shows basal values).
- = Hyperparathyroid.
- = Euparathyroid (mean \pm 2 s.d.).

Shaded area represents basal range in euparathyroid individuals.

G. Maruani. Prise en charge chronique de l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale définitive de l'adulte.

RELATION CALCEMIE/CALCIURIE ± PTH & ± VITAMINE D



D'après Yamamoto et al. JCI 74:507-13,1984

Et Kurokawa. Kidney Int 32: 760-771, 1987

- Carence en vitamine D (régime A) et en PTH
- Réplétion en vitamine D (régime B) carence en PTH
- Carence en vitamine D (régime A) ; perfusion de PTH (2,5 U/h)
- Réplétion en vitamine D (régime B) ; perfusion de PTH (2,5 U/h)

G. Maruani. Prise en charge chronique de l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale définitive de l'adulte.

En résumé,

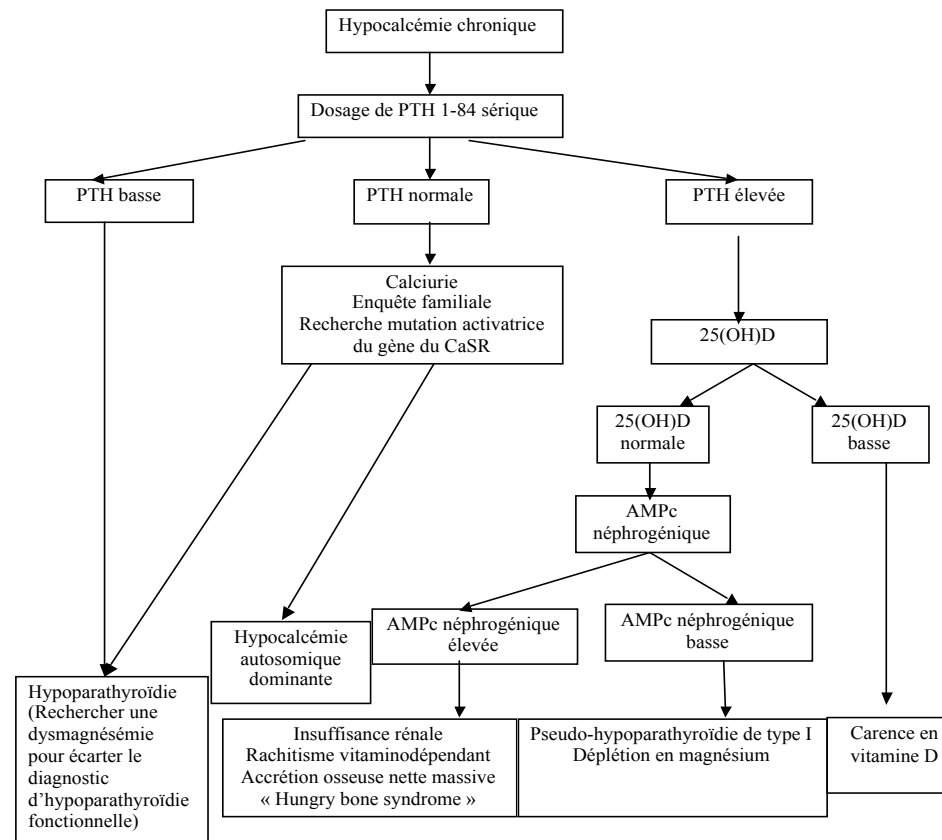
L'hypoparathyroïdie résulte d'une diminution ou de l'absence primitive de sécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH), ce qui a pour conséquence biologique essentielle une hypocalcémie et une hyperphosphatémie.

L'hypocalcémie est expliquée à la fois par la diminution de la résorption osseuse nette et la diminution de la réabsorption tubulaire rénale de calcium.

L'hyperphosphatémie est en rapport avec une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale des phosphates (TmPi/DFG).

De plus, la diminution de la sécrétion de PTH et l'hyperphosphatémie expliquent la diminution de la synthèse rénale de calcitriol qui est à l'origine en particulier d'une diminution des entrées digestives de calcium.

Hypocalcémie chronique: arbre décisionnel du diagnostic



Diagnostic biologique d'une hypocalcémie chronique

G. Maruani. Prise en charge chronique de
l'Hypoparathyroïdie post-chirurgicale
définitive de l'adulte.

Hypoparathyroïdies fonctionnelles en rapport avec une dysmagnésémie

A) *La pathogénie de l'hypocalcémie associée à la déplétion en magnésium, est multifactorielle:*

- hypoparathyroïdie avec une altération de la sécrétion de PTH probablement secondaire aux effets de la déplétion intracellulaire en magnésium sur la fonction parathyroïdienne (le tableau métabolique associe alors une hypocalcémie et une concentration circulante de PTH basse ou normale mais inappropriée à l'hypocalcémie; l'injection intraveineuse de magnésium corrige la sécrétion de PTH.)
- pseudohypoparathyroïdie en rapport avec une résistance à l'action de la PTH sur ses organes cibles.

B) *L'hypermagnésémie peut également induire une hypoparathyroïdie.*

En pratique clinique, cette situation se rencontre en milieu obstétrical, lorsque des perfusions de fortes doses de sulfate de magnésium sont utilisées. L'inhibition de la sécrétion de PTH est probablement secondaire à un effet de l'hypermagnésémie aiguë sur le récepteur sensible au calcium.

SIGNES ET SYMPTÔMES DES HYPOCALCÉMIES

Manifestations cliniques de l'hypocalcémie

Très variables de sujet à sujet

Dépendantes de la vitesse d'installation de l'hypocalcémie, de son importance et de son ancienneté

Manifestations neuro-musculaires : paresthésies, crises de tétanie spontanées ou après par exemple une hyperventilation ou provoquées par le praticien (Signe de Chvostek : contraction involontaire de la commissure labiale lors de la percussion du nerf facial au niveau de la joue à mi-distance entre la commissure labiale et l'oreille ; signe cependant moins spécifique que le signe de Trousseau qui correspond à l'apparition d'une main d'accoucheur lors de la compression du bras par un sphyngomanomètre à mercure gonflé 10 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique pendant 3 minutes) , laryngospasme, bronchospasme, troubles respiratoires graves, crises comitiales, oedème papillaire, calcifications cérébrales, troubles neuro-psychiques...)

Manifestations cardiaques : allongement de QT, épisodes de troubles du rythme de troubles de la conduction, insuffisance cardiaque congestive

Manifestations oculaires : cataracte

Manifestations cutané-muqueuses : peau sèche, perte de cheveux, ongles cassants.....
(certaines sont liées à la cause de l'hypoparathyroïdie)

(Les manifestations osseuses sont liées à l'hypoparathyroïdie)

TRAITEMENT CHRONIQUE DE L'HYPOPARATHYROÏDIE

OBJECTIFS

■ RÉTABLIR UNE CALCÉMIE PROCHE DE LA NORMALE AFIN

→ d'une part de faire en sorte que le patient soit asymptomatique et

→ d'autre part d'éviter les complications chroniques de l'hypocalcémie

■ ET EVITER UNE HYPERCALCIURIE (pour réduire le risque de lithiase urinaire, de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale): maintien d'une calciurie inférieure à 7,5 mmol/24 heures chez un homme et inférieure à 6,25 mmol/24 heures chez une femme

■ Produit phospho-calcique inférieur à 4,4 mmol²/L² (55 mg²/dl²)

EVALUATION INITIALE

Elle doit être clinique et biologique :

- Antécédents du patient et histoire de la maladie pour essayer de s'assurer que la fonction parathyroïdienne était normale avant la chirurgie cervicale
- Tolérance de l'hypocalcémie (cf. signes et symptômes des hypocalcémies : recherche en particulier d'un signe de Chvostek, d'un signe de Trousseau, d'anomalies électrocardiographiques; examen ophtalmologique pour rechercher un cataracte.....)
- Traitement en cours et questionnaire sur les apports calciques alimentaires
- Examens biologiques qui doivent permettre de confirmer le diagnostic et chez les patients déjà traités d'évaluer les conséquences biologiques du traitement: Calcémie, Albuminémie, Phosphatémie, Magnésémie, Créatininémie, Ionogramme sanguin, 25(OH)D2+D3, (en milieu hospitalier spécialisé : Calcium ionisé sérique, 1,25(OH)D) Urines des 24 heures : Volume, Créatinine, Calcium, Phosphates, Magnésium, Potassium, Sodium, Créatinine

Et complétée par un EXAMEN D'IMAGERIE DE L'ARBRE URINAIRE (Echographie en première intention) pour vérifier l'absence de lithiase urinaire et de néphrocalcinose.

TRAITEMENT DE L'HYPOPARATHYROÏDIE

Le traitement de l'hypoparathyroïdie chronique nécessite le recours en particulier à des apports calciques oraux ainsi que le plus souvent à un métabolite actif de la vitamine D (le traitement par l'hormone parathyroïdienne est en cours d'évaluation) :

- 1) SELS DE CALCIUM (le phosphate de calcium étant à éviter en raison du risque d'aggravation d'une hyperphosphatémie préexistante) : en moyenne 1 à 2 grammes de calcium-élément à répartir dans la journée
- 2) METABOLITE ACTIF DE LA VITAMINE D :
 - CALCITRIOL en moyenne 0,50 à 1 µg/jour
 - ALFACALCIDOL en moyenne 1 à 2 µg/jour
- 3) VITAMINE D NATIVE à doses physiologiques
- 4) SELS DE MAGNÉSIUM si besoin
- 5) CONSEILS DIÉTÉTIQUES pour réduire le risque de formation d'une lithiase rénale (régime non excessif en NaCl, apports hydriques suffisants....)
- 6) DIURÉTIQUE THIAZIDIQUE (augmente la réabsorption rénale de calcium) associé à un épargneur de potassium
Si besoin (lithiase urinaire, hypercalciurie malgré une calcémie trop basse < 2,0 mmol/L)

TRAITEMENT DE L'HYPOPARATHYROÏDIE

- 1) SELS DE CALCIUM (le phosphate de calcium étant à éviter en raison du risque d'aggravation d'une hyperphosphatémie préexistante) : EN MOYENNE 1 À 2 GRAMME DE CALCIUM-ELEMENT A REPARTIR DANS LA JOURNEE

 - 2) METABOLITE ACTIF DE LA VITAMINE DE LA VITAMINE D :
 - CALCITROL (ROCALTROL[®]) en moyenne 0,50 à 1 µg/jour
 - ALFACALCIDOL EN MOYENNE 1 À 2 µg/jour (ADAPTATION POSOLOGIQUE PLUS AISÉE)

 - 3) VITAMINE D NATIVE A DOSES PHYSIOLOGIQUES

 - 4) SELS DE MAGNÉSIUM SI BESOIN

 - 5) CONSEILS DIÉTÉTIQUES POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE FORMATION D'UNE LITHIASE RENALE (REGIME NON EXCESSIF EN NACL, APPORTS HYDRIQUES SUFFISANTS....)

 - 6) DIURÉTIQUE THIAZIDIQUE (augmente la réabsorption rénale de calcium) associé à un épargneur de potassium
- SI BESOIN (lithiase urinaire, hypercalciurie malgré une calcémie trop basse < 2,0 mmol/L)

SURVEILLANCE

- En début de traitement ou lors d'un changement de traitement un contrôle fréquent est nécessaire (Surveillance hebdomadaire)
- Une fois l'objectif atteint, un suivi clinique et biologique trimestriel ou semestriel doit être suffisant :
examens semblables à ceux réalisés lors de l'évaluation initiale + recherche de signes en faveur d'une insuffisance du traitement ou de complications de ce traitement (hypercalcémie, hypercalciurie, épisode clinique évocateur d'une colique néphrétique.....)
- De plus il est souhaitable de faire pratiquer régulièrement (environ une fois par an):
une échographie de l'arbre urinaire (si besoin complétée par un examen radiologique ou un examen tomодensitométrique sans préparation) afin de s'assurer de l'absence de lithiase urinaire et de néphrocalcinose et un examen ophtalmologique pour rechercher une cataracte

LA PRISE EN CHARGE D'UNE HYPOPARATHYROÏDIE NÉCESSITE :

- De connaître les mécanismes physiopathologiques secondaires à l'hypoparathyroïdie
- Pour comprendre la nécessité de proposer les doses minimales de vitamine D et calcium, qui vont permettre le maintien d'une calcémie dans les valeurs basses de la normale sans provoquer d'hypercalciurie
- Et ainsi prévenir les complications liées à une hypocalcémie chronique en cas de traitement insuffisant ou inversement liées à un traitement excessif (hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase rénale, néphrocalcinose, insuffisance rénale).

QUELQUES RÉFÉRENCES

Bilezikian et al : Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 2317- 37.

Shoback, D : Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008; 359 : 391-403.

Eladari D, Maruani G, Paillard M, Houillier P. Hypoparathyroïdie (à l'exclusion des syndromes de résistance à l'hormone parathyroïdienne). *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Endocrinologie-Nutrition.* 2002, 10-012-A-10, 9p.