

# EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Dr Pauline GAINARD

# ***EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE***

## Explorations biochimiques

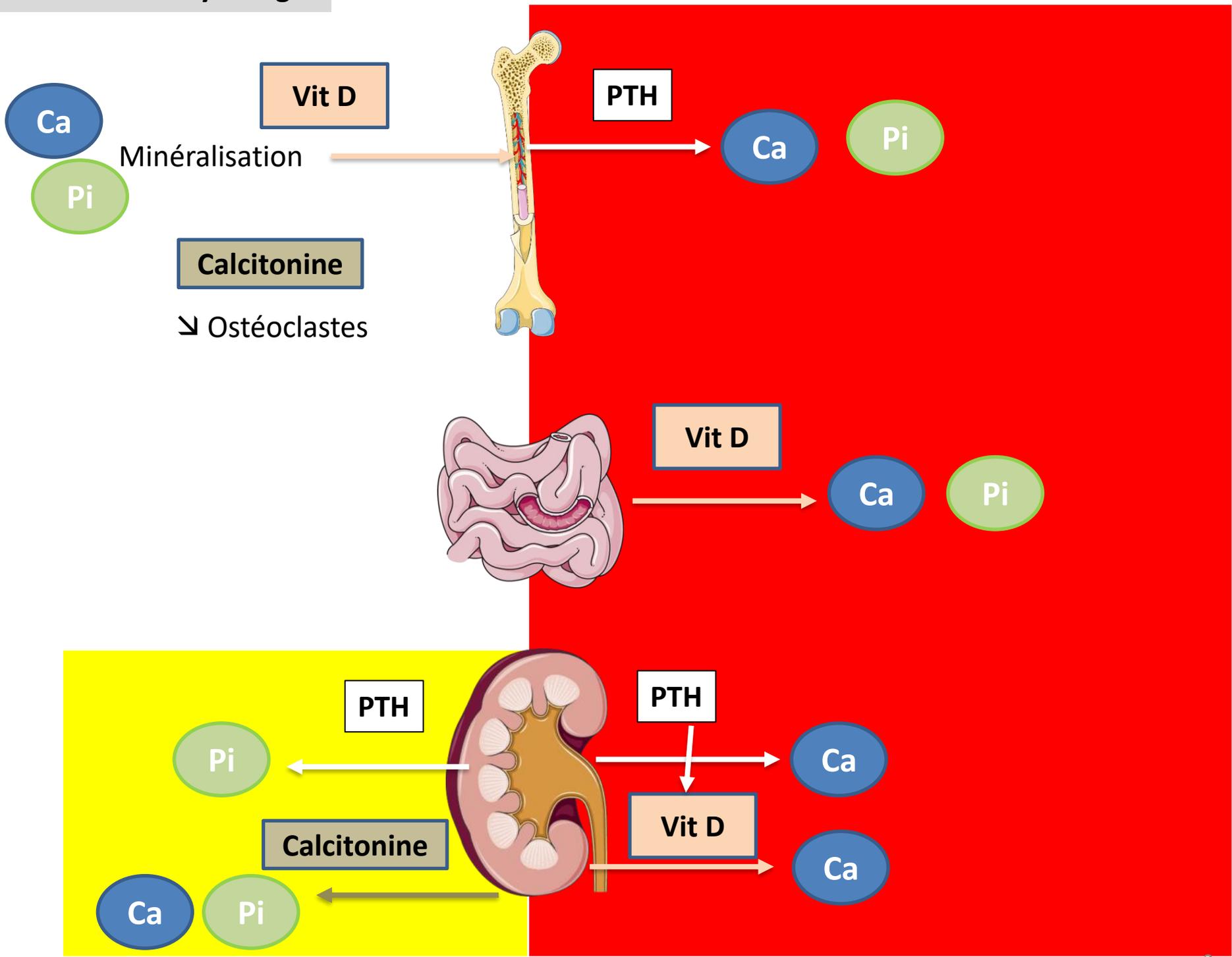
1. Paramètres biochimiques classiques : Ca, Pi
2. Paramètres hormonaux
3. Marqueurs du remodelage osseux

## Anomalies du métabolisme phosphocalcique

1. Hypercalcémie
2. Hypocalcémie
3. Hyperphosphatémie
4. Hypophosphatémie

## Marqueurs biochimiques dans les principales ostéopathies

1. Ostéoporose
2. Ostéomalacie / rachitisme
3. Maladie de Paget

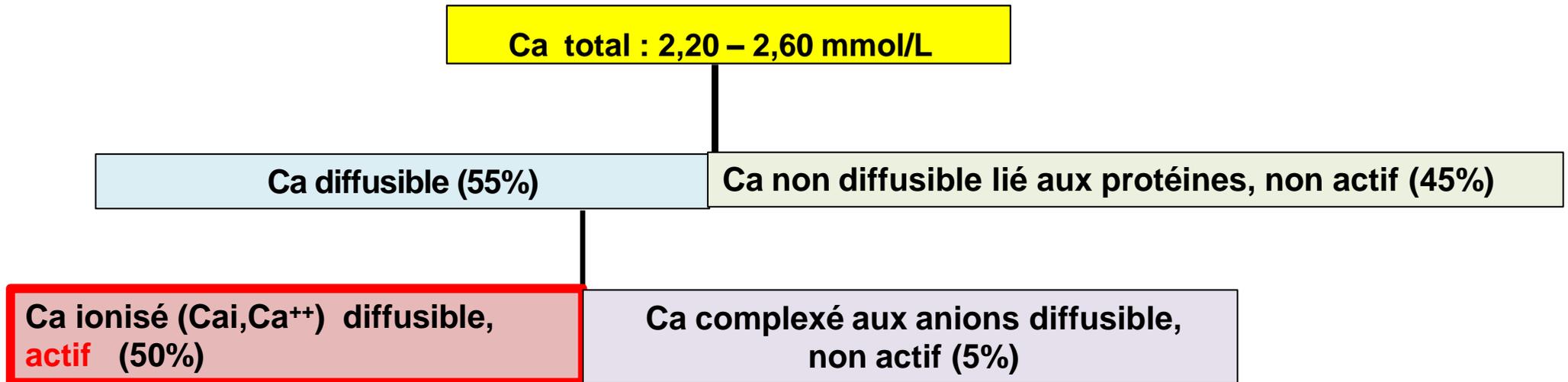


# I- PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES CLASSIQUES

**1- Calcémie totale : 2,20 – 2,60 mmol/L**

Techniques colorimétriques simples et automatisées

Elles mesurent **la totalité** des 3 formes circulantes du Ca :



**Ce sont les variations du Cai qui sont importantes en physiopathologie : les symptômes dépendent de la [Cai], la régulation par la PTH dépend de [Cai]**

*\*Valeurs usuelles en jaune : à connaître par cœur*

## 2- Calcium ionisé $\approx 1,15 - 1,30$ mmol/L

Mesure réalisée à l'aide d'électrodes sélectives (potentiométrie) : **analyseurs des Gaz du Sang**

La mesure de la calcémie totale est suffisante dans la majorité des cas.

A condition de connaître les facteurs à prendre en compte pour interpréter correctement le résultat :

- ✓ **protidémie (albuminémie)**
- ✓ **pH**

✓ **1 g de protéine(/ albumine) fixe 0,025 mmol/L de Ca**

**Notion de « calcémie corrigée »**

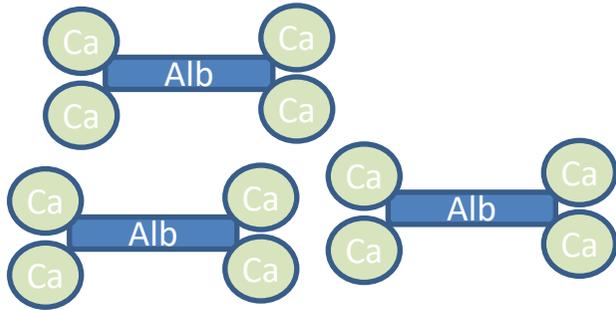
✓ **Compétition entre les ions  $\text{Ca}^{++}$  et les ions  $\text{H}^+$  pour les groupements carboxylés de l'albumine :**

- **Acidose (pH  $\searrow$ ) = sites de fixation sur l'albumine occupés par  $\text{H}^+$   $\rightarrow$   $\nearrow$   $\text{Ca}^{++}$  non lié**

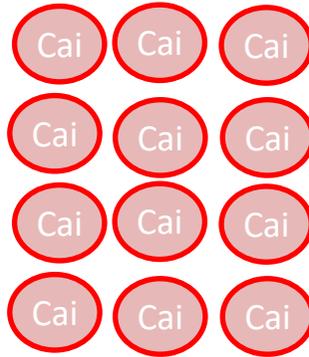
- **Alcalose (pH  $\nearrow$ ) = sites de fixation sur l'albumine libérés par  $\text{H}^+$   $\rightarrow$  fixation de Ca sur l'albumine  $\rightarrow$   $\searrow$   $\text{Ca}^{++}$  non lié**

*NB : si trouble acido-basique chronique, régulation hormonale de la  $[\text{Ca}_i]$*

## Cas d'albuminémie / protidémie normale



48 g/L d'albumine  
 $48 \times 0,025 = 1,2 \text{ mmol/L}$  de Ca lié

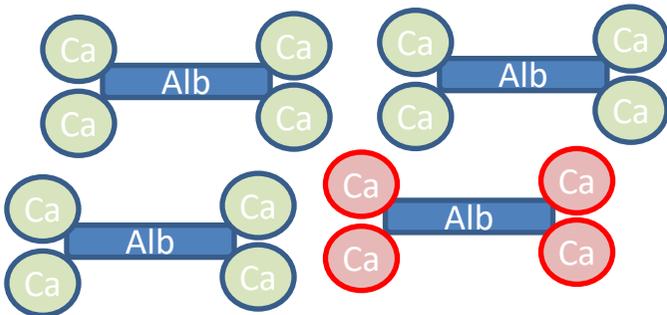


1,2 mmol/L de Ca ionisé

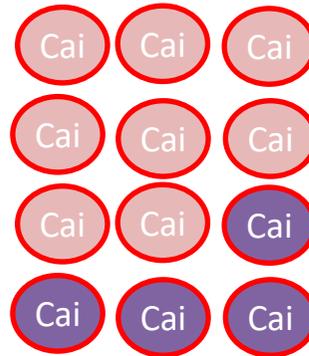
1,2 mmol/L de Ca lié  
+1,2 mmol/L de Ca ionisé

Ca T normal (2,4 mmol/L)

## Cas d'albuminémie / protidémie augmentée



60 g/L d'albumine  
 $60 \times 0,025 = 1,5 \text{ mmol/L}$  de Ca lié



1,2 mmol/L de Ca ionisé  
(mobilisation du Ca osseux par la PTH pour maintenir la [Cai])

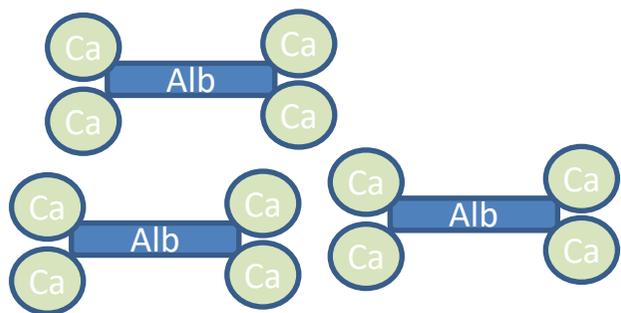


1,5 mmol/L de Ca lié  
+1,2 mmol/L de Ca ionisé

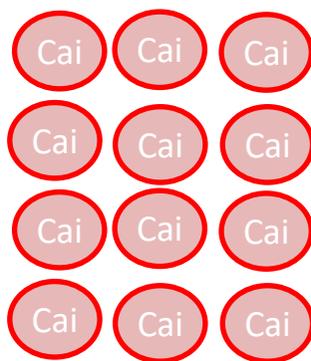
Ca T ↗ (2,7 mmol/L)  
Mais Ca ionisé normal

« **Fausse hypercalcémie** » : en réalité, la [Cai] est normale, il n'y a pas d'hypercalcémie

## Cas d'albuminémie / protidémie normale



48 g/L d'albumine  
 $48 \times 0,025 = 1,2 \text{ mmol/L}$  de Ca lié

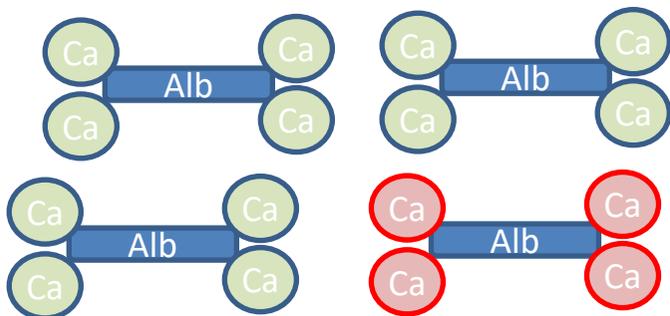


1,2 mmol/L de Ca ionisé

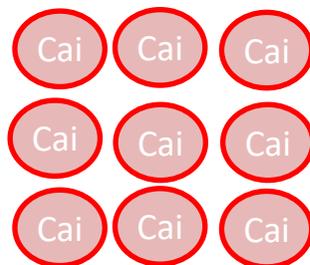
1,2 mmol/L de Ca lié  
+1,2 mmol/L de Ca ionisé

Ca T normal (2,4 mmol/L)

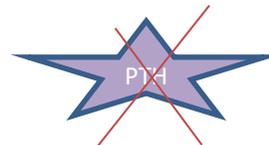
## Cas d'albuminémie / protidémie augmentée avec problème de régulation hormonale



60 g/L d'albumine  
 $60 \times 0,025 = 1,5 \text{ mmol/L}$  de Ca lié



0,8 mmol/L de Ca ionisé  
(défaut de PTH)

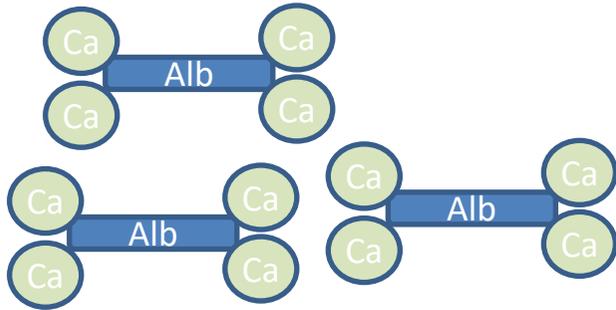


1,5 mmol/L de Ca lié  
+0,8 mmol/L de Ca ionisé

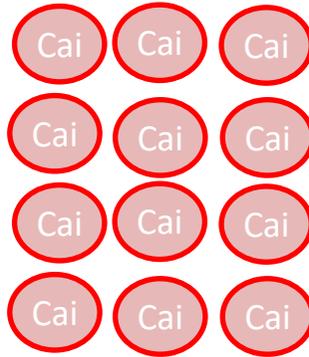
Ca T "normal" (2,3 mmol/L)  
Mais Ca ionisé trop bas

« **Fausse normocalcémie** » : en réalité, la [Cai] est basse, il y a hypocalcémie

## Cas d'albuminémie / protidémie normale



48 g/L d'albumine  
 $48 \times 0,025 = 1,2 \text{ mmol/L}$  de Ca lié

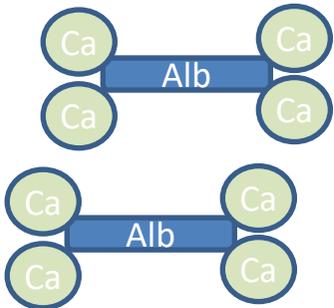


1,2 mmol/L de Ca ionisé

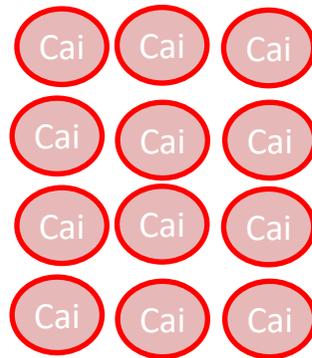
1,2 mmol/L de Ca lié  
+1,2 mmol/L de Ca ionisé

Ca T normal (2,4 mmol/L)

## Cas d'albuminémie / protidémie diminuée



30 g/L d'albumine  
 $30 \times 0,025 = 0,75 \text{ mmol/L}$  de Ca lié



1,2 mmol/L de Ca ionisé  
(rétrocontrôle négatif de la PTH)

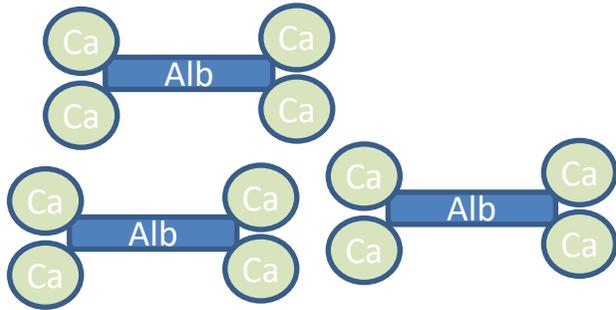


0,75 mmol/L de Ca lié  
+1,2 mmol/L de Ca ionisé

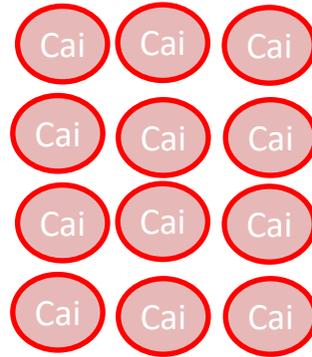
Ca T  $\searrow$  (1,95 mmol/L)  
Mais Ca ionisé normal

« **Fausse hypocalcémie** » : en réalité, la [Cai] est normale, il n'y a pas d'hypocalcémie

## Cas d'albuminémie / protidémie normale



48 g/L d'albumine  
 $48 \times 0,025 = 1,2 \text{ mmol/L de Ca lié}$

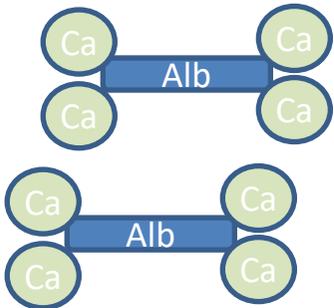


1,2 mmol/L de Ca ionisé

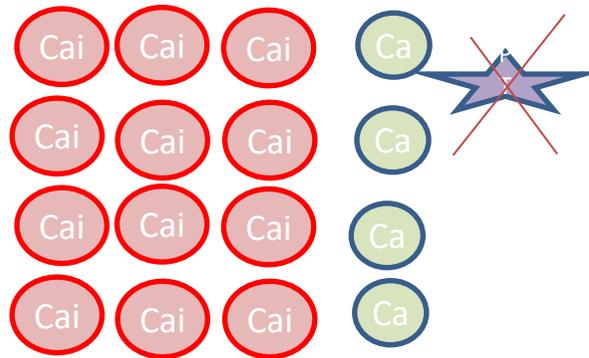
1,2 mmol/L de Ca lié  
+1,2 mmol/L de Ca ionisé

Ca T normal (2,4 mmol/L)

## Cas d'albuminémie / protidémie diminuée avec problème de régulation hormonale



30 g/L d'albumine  
 $30 \times 0,025 = 0,75 \text{ mmol/L de Ca lié}$



1,6 mmol/L de Ca ionisé  
(défaut de rétrocontrôle PTH)

0,75 mmol/L de Ca lié  
+1,6 mmol/L de Ca ionisé

Ca T "normal" (2,35 mmol/L)  
Mais Ca ionisé augmenté

« **Fausse normocalcémie** » : en réalité, la [Cai] est augmentée, il y a hypercalcémie

## 3- Calcium corrigé

En pratique : attention +++

Calculer la calcémie corrigée :

✓ Quand la valeur de l'albuminémie est **anormale** VU Albumine 38-48 g/L

1 g/L d'albumine (ou de protides) fixe 0,025 mmol/L de Ca

Calcémie corrigée (mmol/L) = Calcémie mesurée (mmol/L) + 0,025 (40 – Albuminémie g/L)

NB :  $0,025 = 1/40 \rightarrow Ca \text{ corrigée} = Ca \text{ mesurée} + \left( \frac{40 - Alb}{40} \right)$

Doser spécifiquement le calcium ionisé :

- ✓ En cas de variations **qualitatives et quantitatives des protéines** (myélome)
- ✓ En cas de variations quantitatives importantes de **l'Alb** (brûlés, dénutrition sévère...)
- ✓ En cas de troubles **acido-basiques** importants

## 4. Calciurie : 2,5 – 8 mmol / 24h (dU)

Mesure (même techniques que pour le sang) sur :

- Urines de 24 h (pb du recueil)

- Miction du matin : Ca U / Créat U (adulte sain < 0,5)

**Facteurs principaux influençant la calciurie :**

- ◆ Le **niveau de la calcémie** : calcémie proportionnelle à la calciurie
- ◆ Le **régime alimentaire** : variations inter- et intra-individuelles importantes
- ◆ Le **régime sodé** : un régime désodé  $\searrow$  la calciurie ; un régime hypersodé  $\nearrow$  la calciurie
- ◆ La **PTH** :  $\searrow$  la calciurie par augmentation de la réabsorption tubulaire



avant de conclure : répéter le dosage 2 ou 3 j de suite

**/\ Pour toute mesure de paramètre urinaire, connaître l'état de la fonction rénale (clairance de la créatinine) du patient**

**5- Phosphatémie (inorganique) : 0,80 – 1,40 mmol/L**

**Variations physiologiques :**

- Valeurs plus élevées chez le nouveau-né et l'enfant
- Variations nycthémérales dues au repas → prélèvement à faire à jeun



## Point de vocabulaire

- ✓ Phosphore : Atome de Phosphore P
- ✓ Phosphate : Phosphore lié à l'oxygène  $H_2PO_4^-$ ,  $HPO_4^{2-}$ ,  $PO_4^{3-}$

Phosphate inorganique : dosé dans sérum/plasma

- 10-15% lié aux protéines
- 85-90% sous forme phosphate ionisé ou complexé à des cations

Phosphate organique (phospholipides, esters..) : non dosé

## **6- Phosphaturie : 16-32 mmol/24h (dU)**

De nombreux facteurs modifient la phosphaturie → dispersion des valeurs et difficultés d'interprétation

**3 grands facteurs de variation :**

◆ **L'alimentation** : ↘ des apports → ↗ de la réabsorption tubulaire → ↘ phosphaturie (et inversement)

◆ **Les besoins du tissu osseux ou des tissus mous :**

↗ des besoins cellulaires en P → ↗ de la réabsorption tubulaire → ↘ phosphaturie

◆ **La PTH** : ↗ la phosphaturie par inhibition de la réabsorption tubulaire

*Le taux de réabsorption des phosphates (TRP) = 80 à 95%.*

*Peut se calculer :  $TRP = [ 1 - \text{Clairance P} / \text{Clairance créat} ] \times 100$*

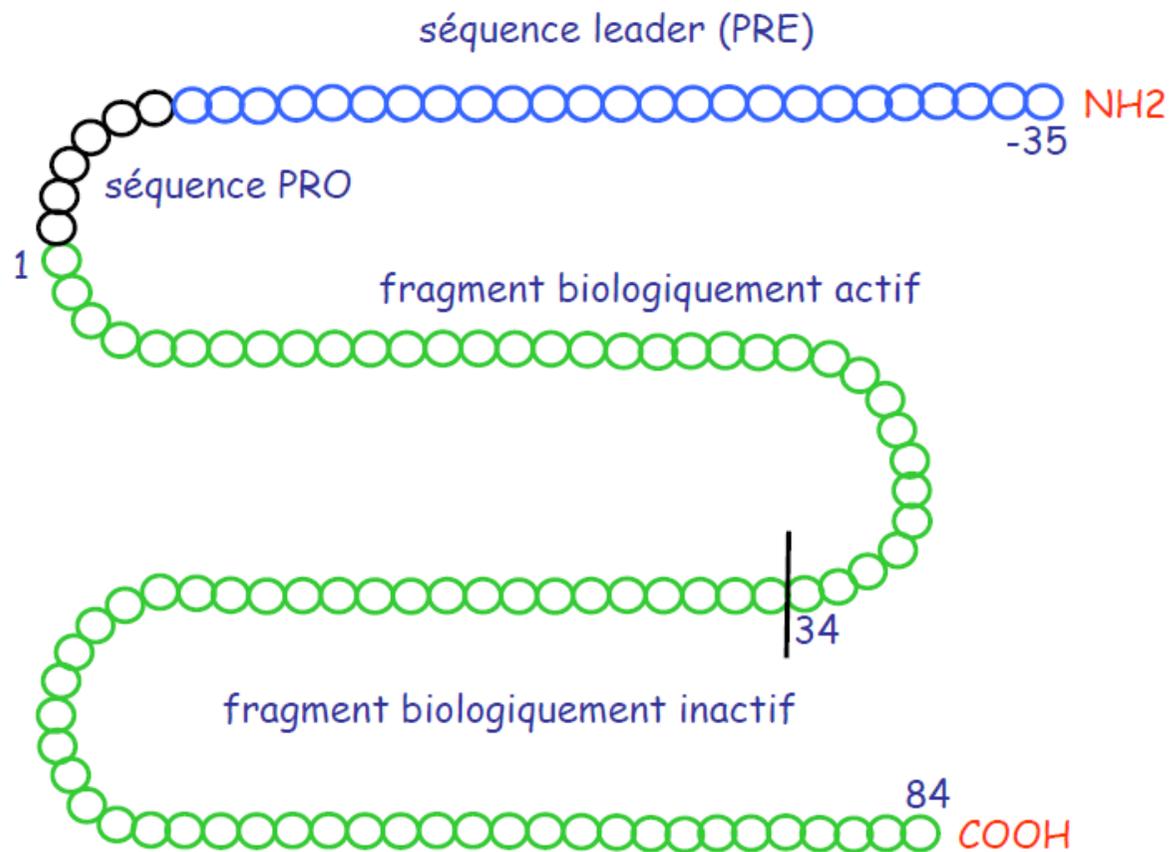
**!/ \ Pour toute mesure de paramètre urinaire, connaître l'état de la fonction rénale (clairance de la créatinine) du patient**

## II- PARAMÈTRES HORMONAUX

Non faits systématiquement : sélectionnés en fonction des résultats des dosages sanguins et urinaires du Ca et du P

### 1- PTH "intacte" 1-84 : immuno-dosages (méthodes sandwich)

Dosage-clef pour le diagnostic étiologique des hyper et hypoCa



### 2- Métabolites de la vitamine D :

✓ **25-OH D = calcidiol : reflet du stock**

Technique HPLC, immunodosages dosant les formes D2 et D3

Témoin du **statut en vitamine D** de l'organisme : ↘ en cas de défaut d'apport ou d'ensoleillement (!\ variations saisonnières)

***Règles de prescription HAS 2014 : inutile de doser la vitamine D sauf 6 situations cliniques***

Récemment, la HAS<sup>(1)</sup> a évalué l'utilité clinique du dosage sanguin de la vitamine D et a conclu à l'absence d'utilité démontrée de ce dosage dans un grand nombre de situations cliniques. La HAS rappelle que **le dosage de la vitamine D est par ailleurs préconisé dans les 6 situations cliniques** suivantes :

- lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer un rachitisme (suspicion de rachitisme) ;
- lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer une ostéomalacie (suspicion d'ostéomalacie) ;
- au cours d'un suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation ;
- avant et après une chirurgie bariatrique ;
- lors de l'évaluation et de la prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées ;
- pour respecter les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments préconisant la réalisation du dosage de vitamine D.

✓ **1,25 (OH)<sub>2</sub> D = calcitriol (forme active) : apprécie le métabolisme de la vitamine D**

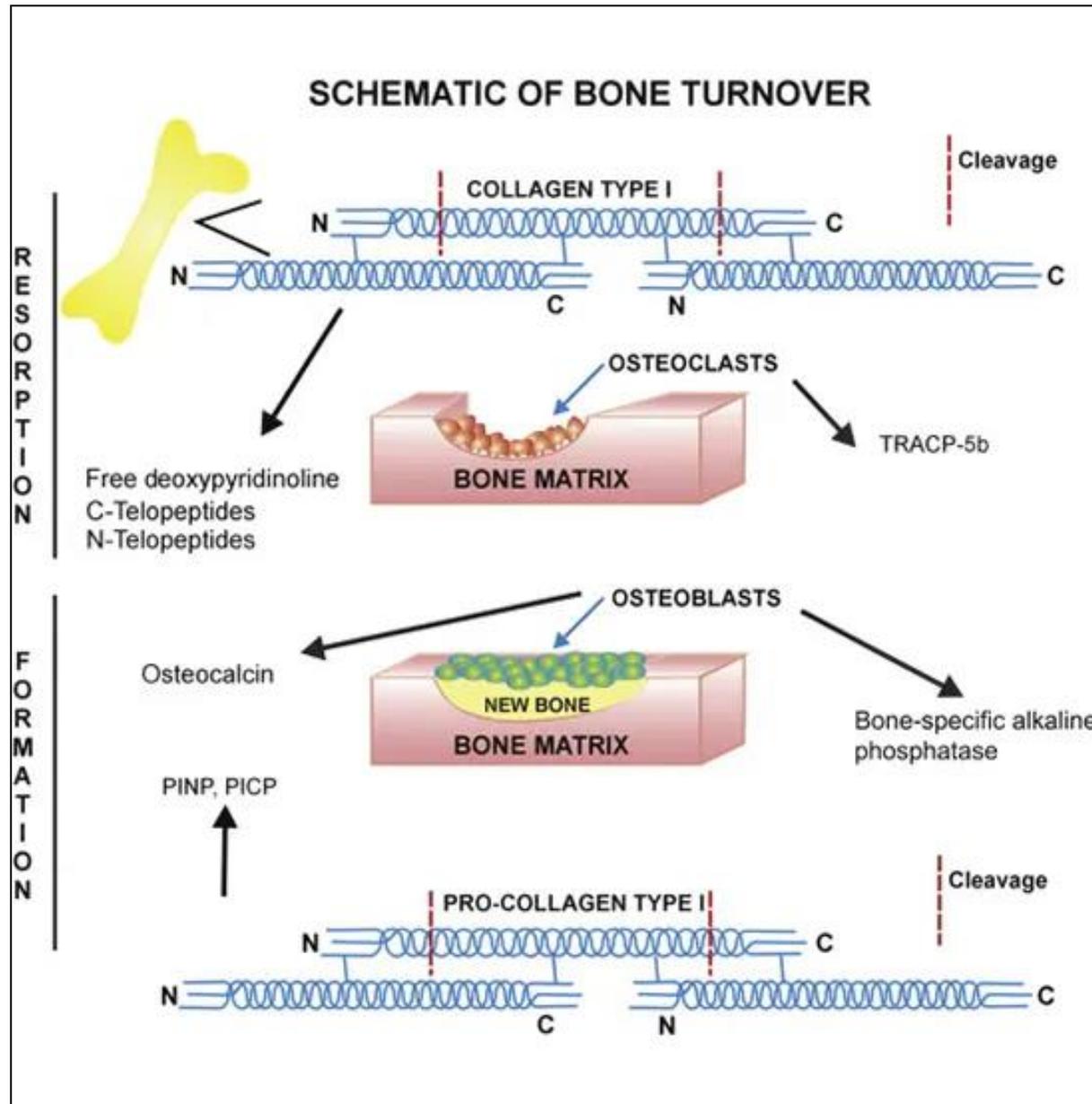
Dosage plus délicat (labo spécialisé) : très variable, pas en routine

*Et la calcitonine ? Pas dosée dans ce contexte ; marqueur de K thyroïde*

### III- MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX

Remodelage osseux = **formation** (accrétion) + **dégradation** (résorption)

Physiologiquement à l'équilibre ; **Pathologies osseuses** : l'équilibre peut être rompu



2 type de marqueurs :

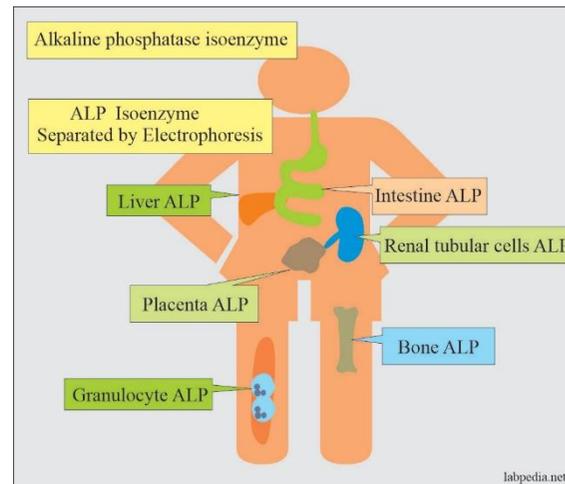
- Enzymes libérées par les ostéoclastes ou ostéoblastes
- Constituants de l'os

#### 1- Marqueurs de la FORMATION osseuse :

##### 1-1) PAL (phosphatase alcaline) sérique totale et isoenzyme osseuse :

**Ostéoblastes** riches en PAL : ↗ de leur activité → ↗ des PAL sériques **MAIS**

- ✓ Marqueur peu spécifique : PAL totale = plusieurs isoenzymes ( 50% foie + 50% os)  
→ augmentation possible des PAL sériques si atteinte hépatique
- ✓ Marqueur peu sensible dans les remodelages osseux modérés



#### **SOLUTION ?**

Mesurer spécifiquement **l'isoenzyme osseuse** : dosage grâce à des Ac monoclonaux

**NB : PAL osseuse non éliminée par le rein donc utilisable chez les IRC**

### 1-2) Ostéocalcine :

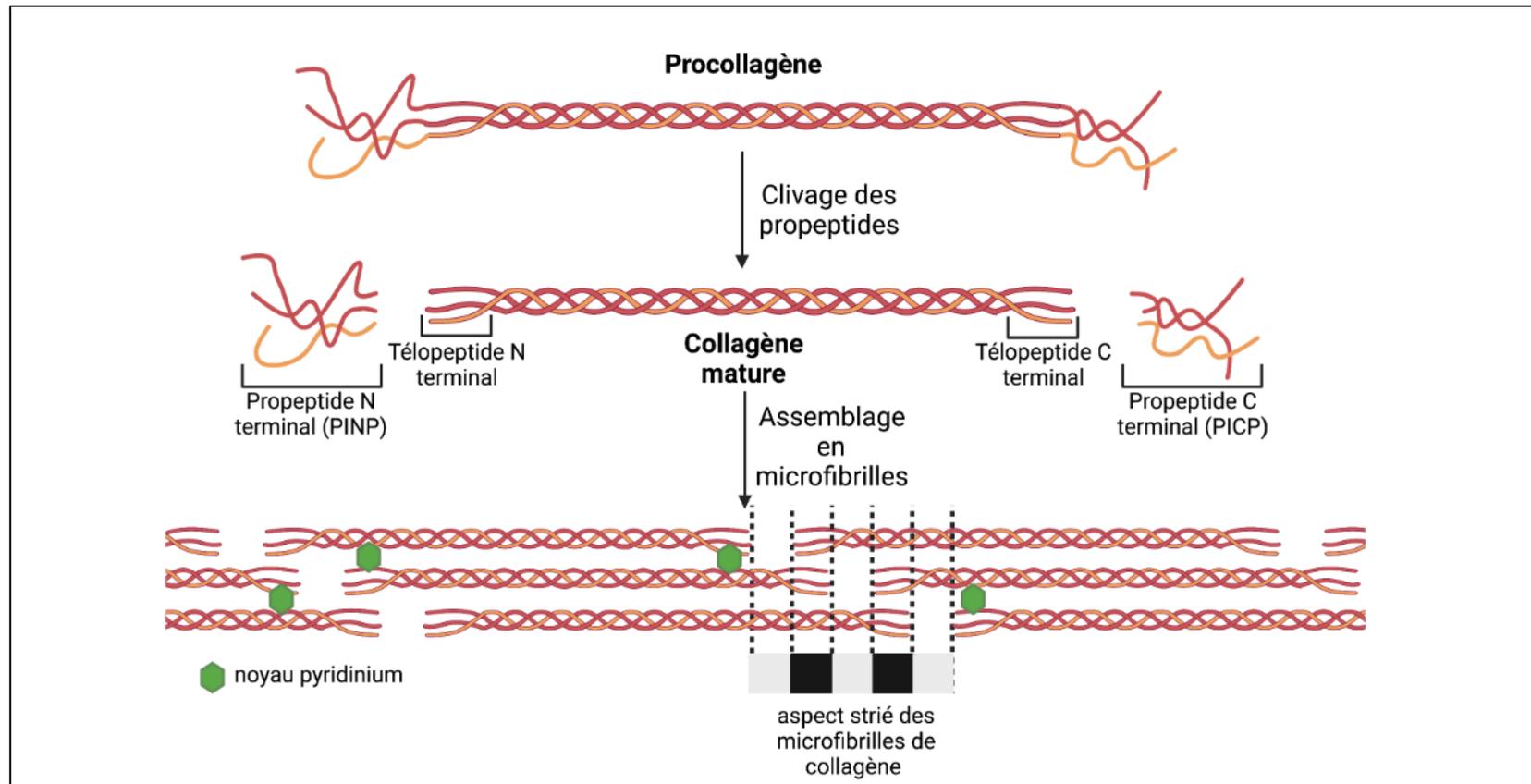
- ◆ Protéine non collagénique synthétisée par les **ostéoblastes** et incorporée dans la matrice osseuse : une fraction passe dans la circulation → mesure par immuno-dosage
- ◆ Permet donc d'apprécier la formation osseuse
- ◆ **Mais** : dosage difficile ( $\frac{1}{2}$  vie courte, plvt dans la glace, dosage non standardisé)

***NB : ostéocalcine métabolisée et éliminée par le rein donc non utilisable chez IRC***

1-2) Propeptides du collagène de type I :

◆ Lors de la formation du **collagène de type I** qui est incorporé dans la matrice osseuse (90% de la matrice), il y a libération dans la circulation de **2 propeptides** en quantité équimolaire :

- Procollagène type 1 N-terminal : **PINP**
- Procollagène type 1 C-terminal : **PICP**



**NB : élimination hépatique donc utilisable chez IRC**

## 2- Marqueurs de la RESORPTION osseuse :

### 2-1) Phosphatase acide (PAC) osseuse :

**Ostéoclastes** riches en PAC :  $\nearrow$  de leur activité  $\rightarrow$   $\nearrow$  des PAC osseuses sériques

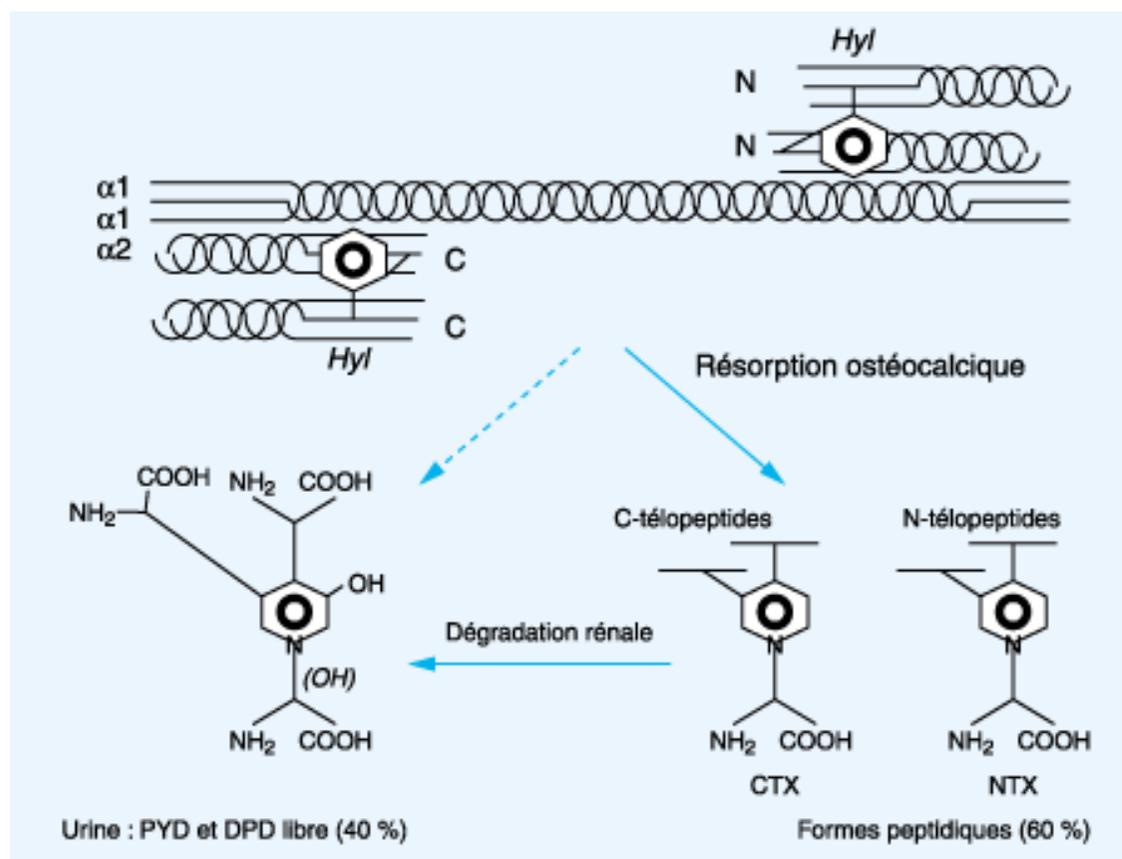
Donc leur mesure reflète la **résorption osseuse**

Immuno-dosage spécifique de l'isoforme spécifique de l'os TRACP5b (*Tartrate resistant acid phosphatase type 5b*)

## 2- Marqueurs de la RESORPTION osseuse :

### 2-2) Molécules de pontage du collagène et leurs télopeptides :

**Ostéoclastes** → dégradation osseuse → libération des **molécules de pontage**



3 formes :

- ◆ **CTX ou Crosslap® sanguin ou urinaire** : forme liée à C-télopeptides
- ◆ **NTX urinaire** : forme liée à N-télopeptides
- ◆ **DPD Désoxypyridinoline urinaire** : forme libre (plus spécifique de l'os que la pyridinoline)

Principales précautions d'interprétation :

- ◆ **Variation nyctémérale** : pic en fin de nuit (4h-8h) et nadir en fin d'après-midi, donc prélèvement **le matin à jeun** (avant 9h) 
- ◆ **Urines** : **des 24h**. Sinon, **miction du matin** (expression par rapport à la créat. urinaire). Toujours vérifier l'état de la fonction rénale (clairance de la créatinine)
- ◆ **Fracture récente** : ↗ des marqueurs (car « réparation osseuse »). Cette surestimation peut durer 1 an.
- ◆ **Immobilisation prolongée** : ↗ de la résorption osseuse

Choix entre les différents marqueurs:

❖ Selon le contexte clinique

Formation	Résorption
PAL osseuse	<b>Crosslaps<sup>®</sup> CTX +++</b> , NTX
<b>Ostéocalcine</b>	Désoxypyridinoline
PINP, PICP	TRACP5b



*POP : l'os apparaît !*

*C'est détraqué*

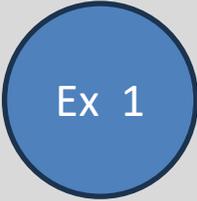
# Quelques exercices d'application

Ex 1

Mme M souffre de fièvre depuis plusieurs jours, un bilan biologique complet est réalisé et retrouve notamment :

- CRP = 120 mg/L
- Albumine = 30 g/L
- Calcémie totale = 2,10 mmol/L
- Phosphatémie = 1,00 mmol/L

Interprétez le bilan biologique



Ex 1

Mme M souffre de fièvre depuis plusieurs jours, un bilan biologique est réalisé et retrouve notamment :

- CRP = 120 mg/L <5 mg/L
- Albumine = 30 g/L 38-48 g/L
- Calcémie totale = 2,10 mmol/L 2,20 – 2,60 mmol/L
- Phosphatémie = 1,00 mmol /L 0,80 – 1,40 mmol/L

Ex 1

Mme M souffre de fièvre depuis plusieurs jours, un bilan biologique est réalisé et retrouve notamment :

- CRP = 120 mg/L <5 mg/L Inflammation
- Albumine = 30 g/L 38-48 g/L Baisse liée à l'inflammation
- Calcémie totale = 2,10 mmol/L 2,20 – 2,60 mmol/L Calcul du calcium corrigé
- Phosphatémie = 1,00 mmol /L 0,80 – 1,40 mmol/L Normal

Calcium corrigé =  $Ca\ T + [(40 - alb) / 40] = 2,10 + [(40-30)/40]$   
=2,35 mmol/L Calcémie normale



Ex 2

On découvre un diabète de type 1 chez l'enfant E en état d'acidocétose diabétique. Un bilan biologique est réalisé et retrouve notamment :

- Calcémie totale = 2,20 mmol/L
- Phosphatémie = 1,10 mmol /L
- Calciurie des 24h = 2 mmol / 24h

Interprétez le bilan biologique



Ex 2

On découvre un diabète de type 1 chez l'enfant E en état d'acidocétose diabétique. Un bilan biologique est réalisé et retrouve notamment :

- Calcémie totale = 2,20 mmol/L 2,20 – 2,60 mmol/L
- Phosphatémie = 1,10 mmol /L 0,80 -1,40 mmol/L
- Calciurie des 24h = 2 mmol / 24h 2,5 – 8 mmol / 24h



Ex 2

On découvre un diabète de type 1 chez l'enfant E en état d'acidocétose diabétique. Un bilan biologique est réalisé et retrouve notamment :

- Calcémie totale = 2,20 mmol/L 2,20 – 2,60 mmol/L

Attention, acidose aiguë, risque d'augmentation de [Ca<sub>i</sub>] → demander le dosage spécifique de la calcémie ionisée

- Phosphatémie = 1,10 mmol /L 0,80 -1,40 mmol/L

Normal

- Calciurie des 24h = 2 mmol / 24h 2,5 – 8 mmol / 24h

Diminuée mais interprétation difficile car polyurie diabétique



Ex 3

Monsieur M se sent fatigué, il a l'impression de « manquer de vitamines » et sort peu depuis plusieurs semaines à cause du mauvais temps.

Est-ce utile de demander un dosage sérique de vitamine D ?



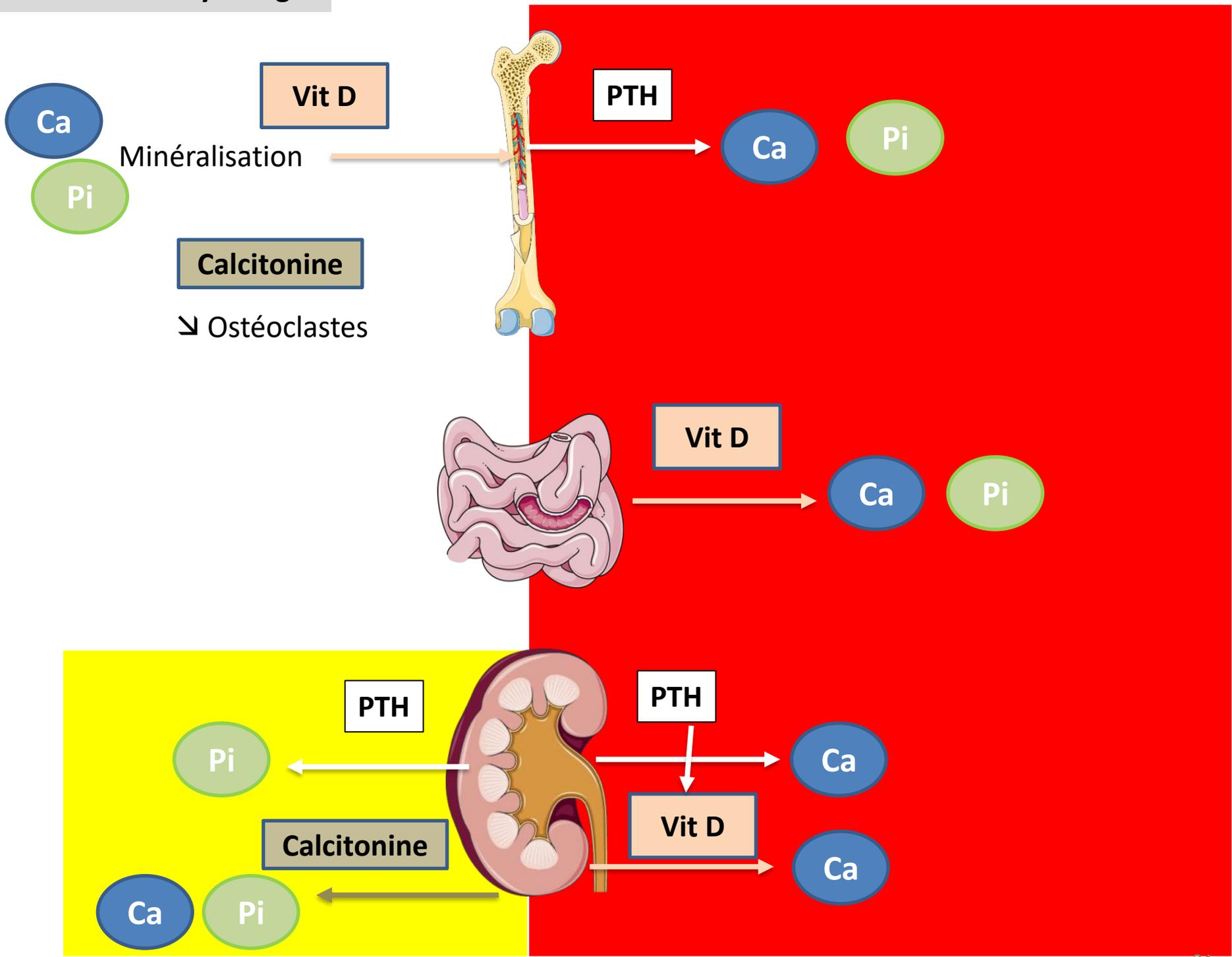
Ex 3

Monsieur M se sent fatigué, il a l'impression de « manquer de vitamines » et sort peu depuis plusieurs semaines à cause du mauvais temps.

Est-ce utile de demander un dosage sérique de vitamine D ?

Non, pas indiqué selon l'HAS. Cette analyse ne sera pas remboursée.

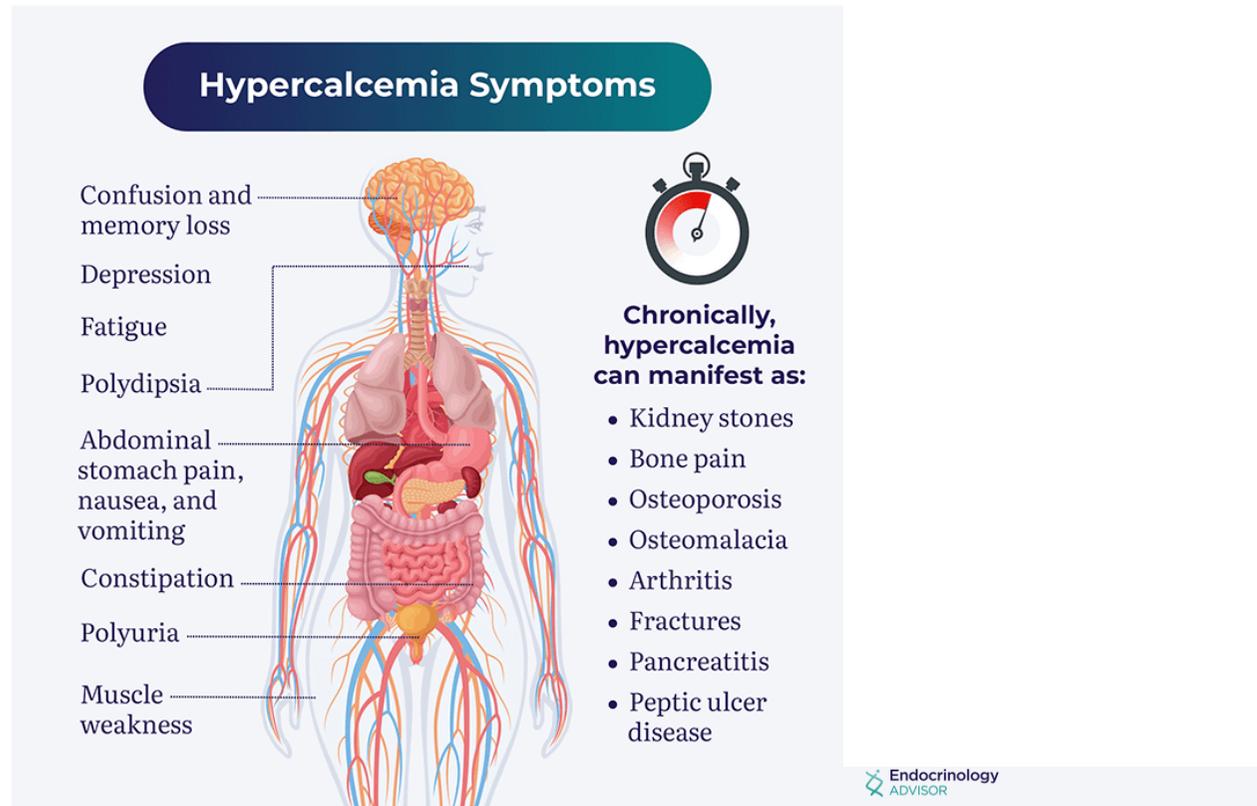
## **ANOMALIES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE**



# I- HYPERCALCEMIES

## 1- Signes cliniques d'hyper-calcémie :

- ✓ Dépendent du **niveau de** l'hypercalcémie (modérée  $<3$  mmol/L, sévère  $> 3,5$  mmol/L) et de sa **vitesse d'installation**
  - ✓ Sont liés au rôle cellulaire du Ca dans les phénomènes d'excitation-contraction et dans les potentiels d'action
  - ✓ Ne sont pas forcément tous présents en même temps
- 
- ✓ Souvent une hyperCa est **cliniquement silencieuse** : dans 50% des cas, découverte fortuite lors d'un bilan biologique (hypercalcémie  $< 3$  mmol/L)



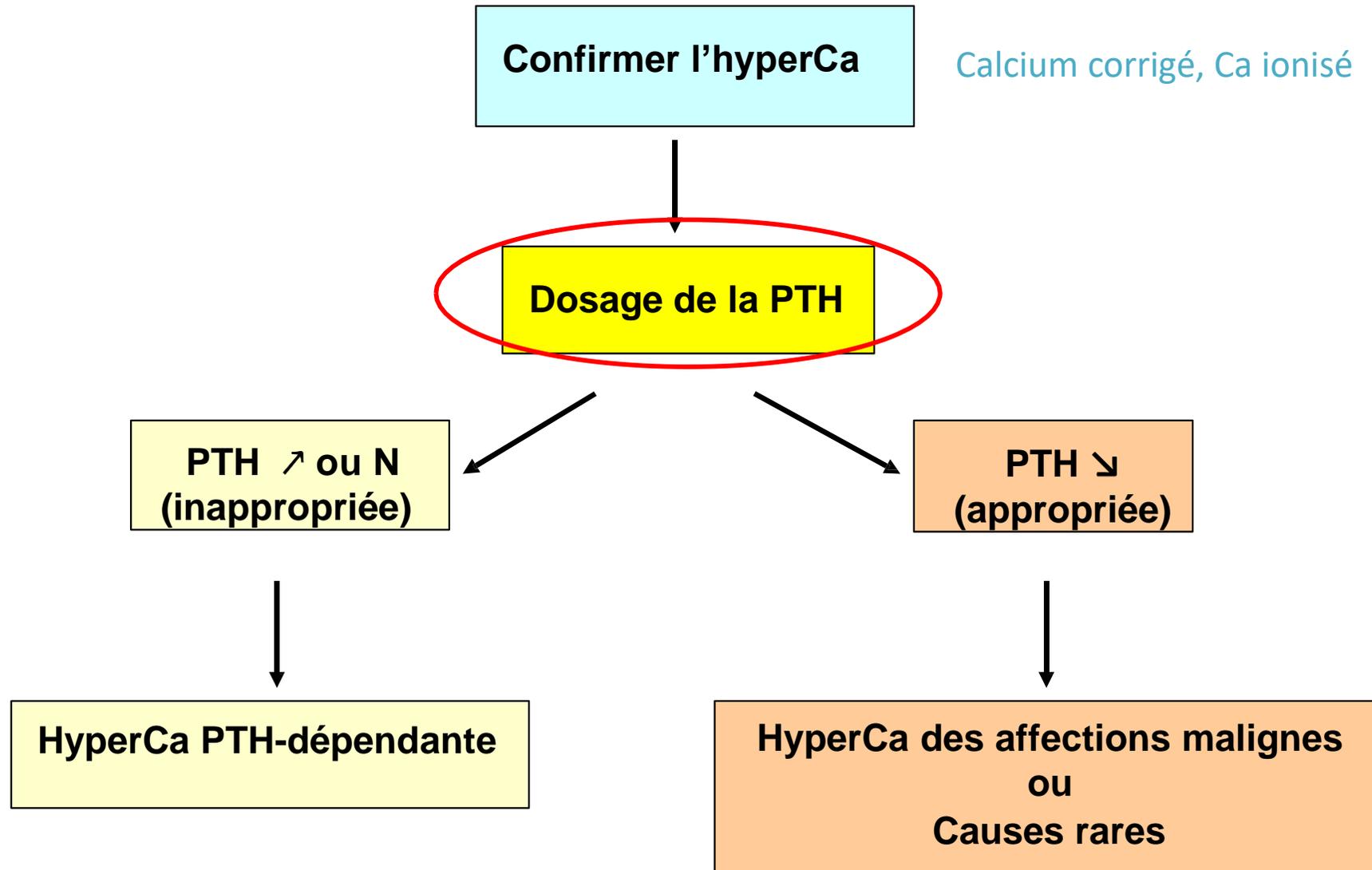
## Signes cliniques d'hyper-calcémie

1. **Signes digestifs** : nausées, vomissements, constipation par diminution de la motilité intestinale, anorexie
2. **Signes neurologiques** :
  - **Neuro-musculaires** : fatigabilité musculaire, hypotonie musculaire
  - **Neuro-psychiques** : anxiété, dépression, somnolence voire confusion (peu spécifique)
  - **Hyper-calcémie sévère (>3,5 mmol/L)** : stupeur, coma
3. **Signes cardio-vasculaires** :
  - **Raccourcissement de l'intervalle QT** → bradycardie, arythmie → risque vital
  - **Contraction cellules musculaires lisses** → HTA
4. **Signes rénaux (hyperCa chronique)** :
  - **Lithiase rénale**
  - **Dépôts de Ca dans la médullaire rénale = néphrocalcinose** → ↓ pouvoir de concentration → dilution → polyurie – polydypsie
  - ↓ réabsorption du Na (branche ascendante de l'anse de Henlé) : perte de sel et d'eau

**Au total** : risque de déshydratation et d'insuffisance rénale

**2 Diagnostic étiologique : 2 causes = 90% des cas d'hyperCa :**

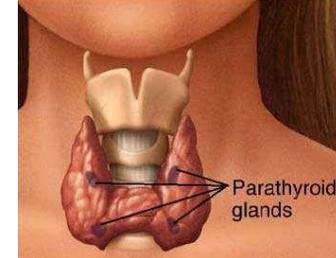
- ◆ HyperCa d'origine parathyroïdienne
- ◆ HyperCa des affections malignes



## 2-1) HyperCa PTH-dépendantes :

### Cause n° 1 : hyperparathyroïdie primaire

- ✓ Hyper-sécrétion autonome de PTH
- ✓ Fréquente, le plus souvent asymptomatique
- ✓ Touche la femme après 40 ans (5 fois plus que les hommes)
- ✓ Dans 90% des cas : adénome (tumeur bénigne)
- ✓ Dans 10% des cas : hyperplasie diffuse des 4 glandes

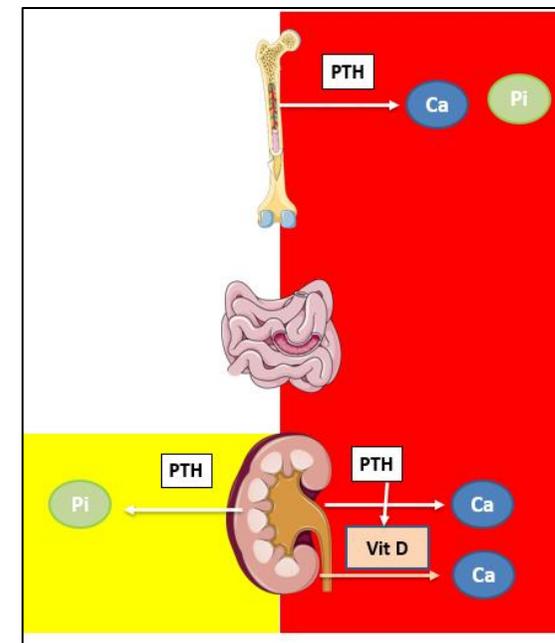


**Signes biochimiques** : découlent directement des actions de la PTH

↗ modérée de la calcémie (<3,0 mmol/L) d'installation progressive

↘ phosphatémie

↗ modérée de la calciurie : ↗ de la charge filtrée mais ↘ de l'élimination rénale



**Et les autres cas d'augmentation de PTH ?**

- **HyperPTH secondaire** : secondaire à une hypoCa donc pas de confusion possible. Cas classique de l'IRC (hypoCa et hyperP)

- **HyperPTH tertiaire** : stade d'IRC où finit par se développer une hypersécrétion autonome de PTH

## 2-2) HyperCa PTH-indépendantes : HyperCa avec PTH basse donc adaptée

### 2-2-1) HyperCa des affections malignes (cancer) : graves

- ◆ HyperCa d'installation récente, importante d'emblée (souvent > 3,0 mmol/L) et rapidement évolutive
- ◆ Exemples de cancers pouvant être responsables d'hyperCa : poumon, sein, rein, tractus digestif, myélome, lymphomes...
- ◆ Origine : ostéolyse majeure due :
  - soit à la dissémination de **métastases ostéolytiques** : les cellules tumorales colonisent l'os. Production locale de cytokines qui activent les ostéoclastes → libération de Ca et P
  - soit à la sécrétion d'un **facteur circulant hypercalcémiant PHT-related peptide (PTHrp)** : Peptide qui a une homologie de structure avec la PTH → stimule les récepteurs de la PTH donc mime les actions de la PTH (sauf sur la  $1\alpha$  hydroxylase). Ostéolyse ++
  - soit **les deux**

## 2-2-2) HyperCa non associées à un cancer :

Beaucoup + rares : liées à une  $\nearrow$  de l'absorption intestinale du Ca ou à un défaut de son élimination urinaire

Exemples :

- ❖ **Sarcoïdose** : les cellules du granulome produisent du calcitriol
- ❖ **Hypercalcémie hypocalciurie familiale**
- ❖ **Origines iatrogéniques :**
  - ◆ **Carbonate de Ca (« syndrome des buveurs de lait ») : utilisé pour traiter l'ostéoporose, la dyspepsie ou l'hyperphosphatémie de l'IRC**
  - ◆ **Intoxication vit D**
  - ◆ **Diurétiques thiazidiques :  $\searrow$  élimination urinaire du Ca**
  - ◆ **Lithium : action stimulante directe sur les parathyroïdes +  $\nearrow$  la réabsorption tubulaire du Ca**

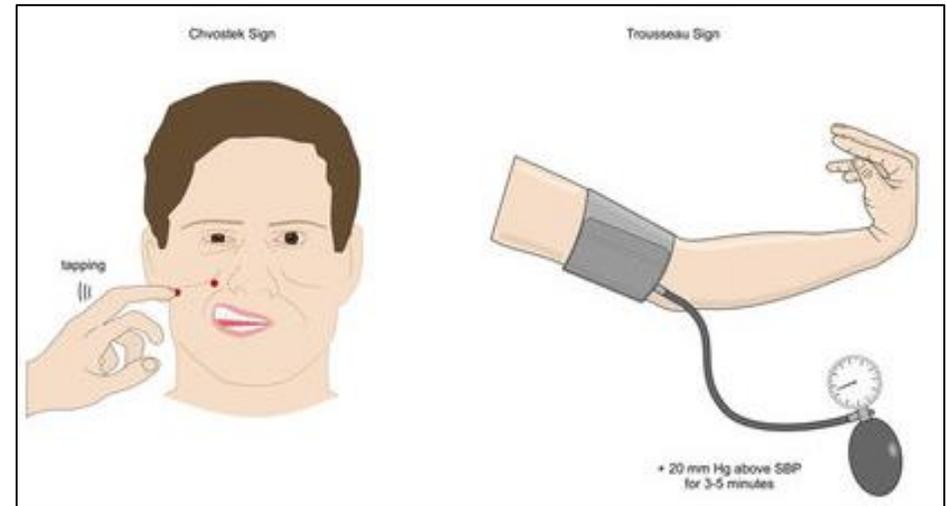
## II- HYPOCALCEMIES

### 1- Signes cliniques :

Dépendent du niveau de l'hypocalcémie et de sa vitesse d'installation.  
Les hypoCa modérées sont souvent asymptomatiques.

#### ◆ Signes d'irritabilité neuro-musculaire :

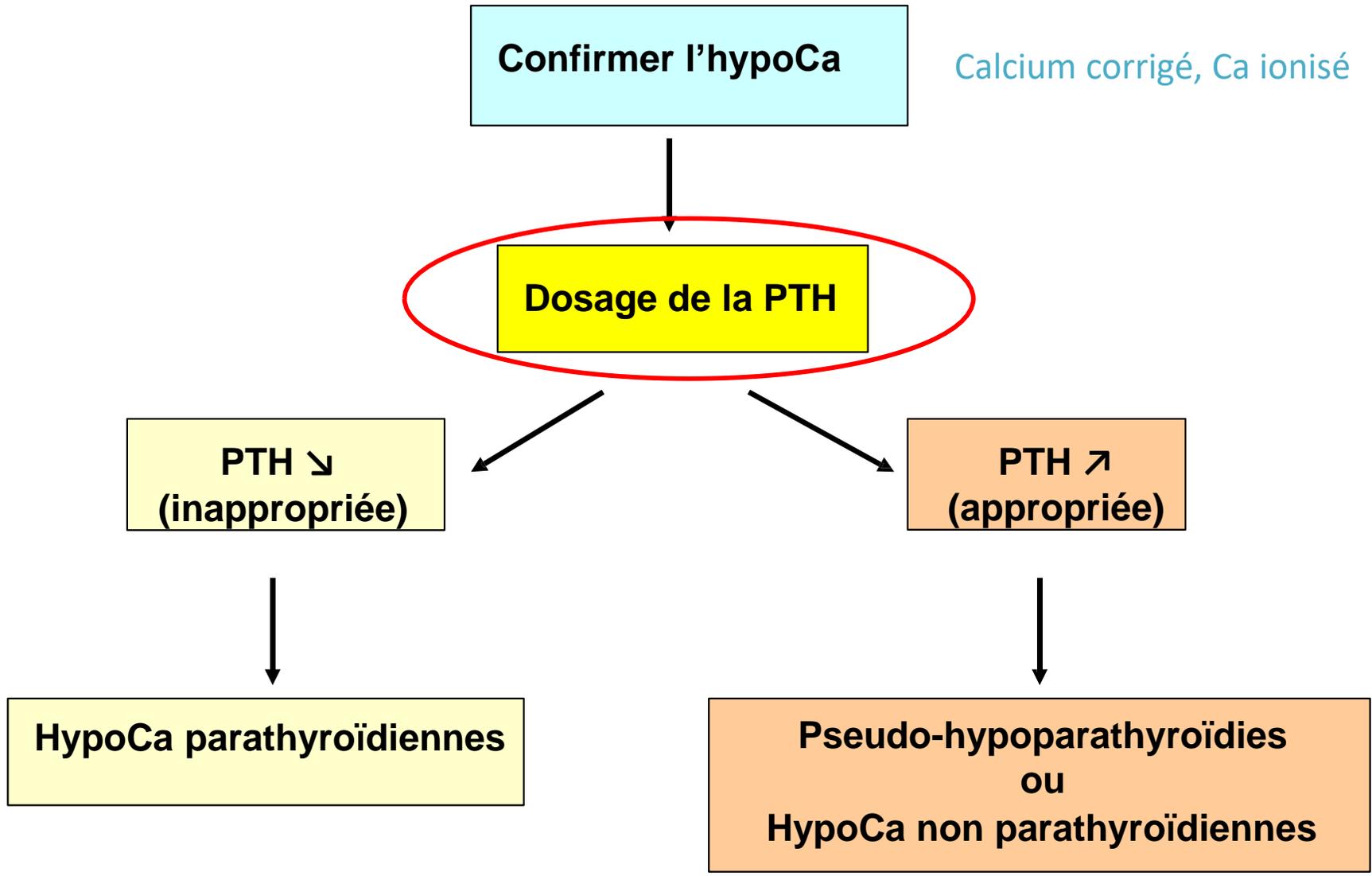
- Paresthésies, crampes
- Tétanie si Ca T <1,9 mmol/L
- Nouveau-né, jeune enfant : convulsions
- Signe de Chvostek et signe de Trousseau



#### ◆ Signes cardiaques : allongement de l'intervalle QT, arythmie, insuffisance cardiaque par défaut du couple excitation-contraction

#### ◆ Signes cutanés en cas d'hypoCa chronique : peau sèche, ongles cassants, eczéma, chute des cheveux...

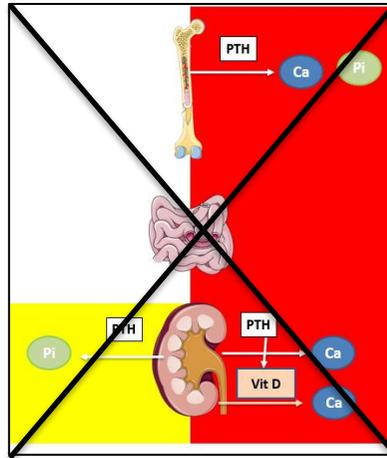
Deux catégories d'hypoCa : parathyroïdiennes ou non parathyroïdiennes



**2- HypoCa parathyroïdiennes : rares**

Déficit de sécrétion de PTH : baisse de PTH **inappropriée** par rapport à l'hypoCa

Tableau biochimique : hypocalcémie hyperphosphorémie

**Etiologies :**

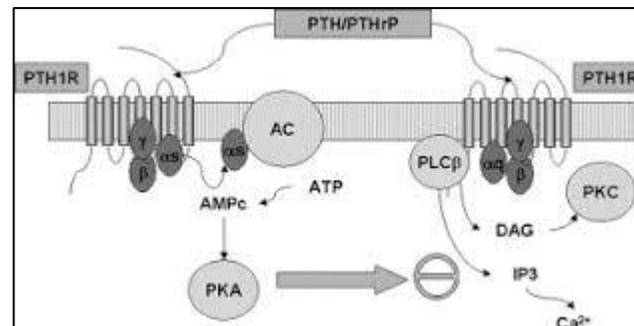
- ◆ Acquis (le + fqt) : post-chirurgie de K thyroïde ou parathyroïde ; généralement transitoire
- ◆ Congénitale (défaut développement PTH)
- ◆ Auto-immune (auto-Ac dirigés contre le récepteur sensible au Ca des parathyroïdes)
- ◆ Déplétion sévère et chronique en **Magnésium** : le Mg est indispensable à la **sécrétion** de la PTH

### 3- Pseudo-hypoparathyroïdismes : rares

HypoCa avec PTH  $\nearrow$  mais **déficit de l'action périphérique de la PTH** : **résistance** des organes cibles (rein et os) à son action  $\rightarrow$  donc **tableau biochimique** identique au déficit de sécrétion

#### Etiologies :

◆ Maladies héréditaires touchant la formation de l'AMPc, 2<sup>nd</sup> messenger de l'action de la PTH



◆ Déplétion sévère et chronique en **Magnésium** : le Mg est aussi indispensable à l'**action de la PTH**

#### Causes d'hypomagnésémies

- ✓ Intoxication alcoolique chronique
- ✓ Malabsorption intestinale
- ✓ Traitement par cisplatine

#### 4- HypoCa non parathyroïdiennes :

↗ appropriée de la PTH en réponse à l'hypoCa

#### Etiologies :

1. Déficit en **vitamine D**
2. Anomalies du métabolisme de la vit D : atteintes **hépatiques** ou atteintes **rénales chroniques**
3. Diminution des **entrées** en Ca (rare)
4. Augmentation de **l'élimination urinaire** du Ca (rare)
5. Syndrome de **l'os avide**

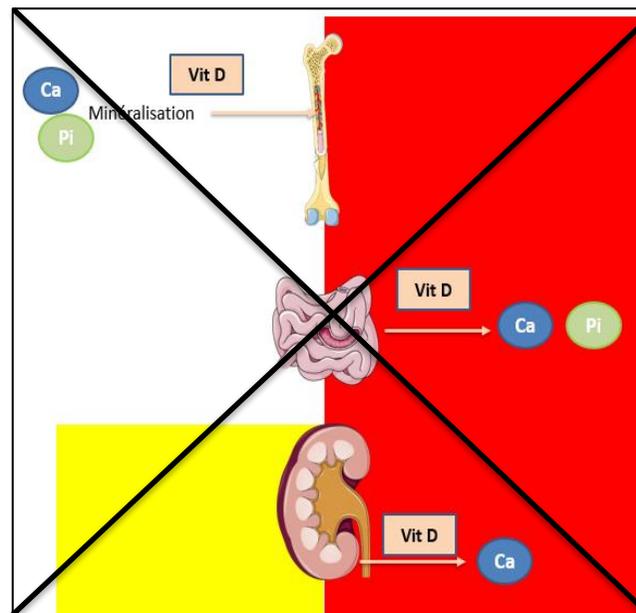
### 4-1) Déficit en vitamine D : hypovitaminose D

C'est le **rachitisme** chez l'enfant et l'**ostéomalacie** chez l'adulte

**Tableau biochimique :**

↘ Calcémie ; HypoCa modérée puisque ↗ réactionnelle de la PTH

Phosphatémie normale au début de la carence puis ↘



**Causes :**

- ◆ **Carence d'apport alimentaire**: existe chez l'enfant dans les pays en voie de développement. Existe aussi chez le **sujet âgé ++**
- ◆ **Carence solaire** : défaut de synthèse du calcitriol. **Sujet âgé ++**
- ◆ **Carence d'absorption** : maladie cœliaque, malabsorption des graisses (stéatorrhée) et donc des vitamines liposolubles, affections biliaires, abus de laxatifs...

**4-2) Anomalies du métabolisme de la vitamine D : même tableau biochimique**

◆ **Insuffisance rénale chronique terminale +++**: défaut d'hydroxylation en 1.

Devant une hypoCa modérée : vérifier la fonction rénale par un dosage de créatininémie et un calcul de la clairance +++

**Attention** : dans ce cas il existe une hyperphosphatémie (cf cours rein)

◆ **Atteintes hépatiques chroniques sévères** : défaut d'hydroxylation en 25

Ex : cholestase chronique, cirrhose biliaire primitive, anti-convulsivants

◆ **Anomalies héréditaires** : rares ++

- Rachitisme de type I : déficit en  $1\alpha$  hydroxylase

- Rachitisme de type II : insensibilité des récepteurs au calcitriol

**4-3) Diminution des apports calciques :**

- ◆ Malabsorption intestinale
- ◆ Rares cas de régime très pauvre en Ca

**4-4) Augmentation des pertes rénales en Ca :**

Rares cas d'hypoCa-hypercalciurie familiale

**4-5) Syndrome de « l'os avide » :**

Cas des pathologies avec résorption osseuse +++ (ex : hyperPTH primaire) :

Suite à la chirurgie et donc à la suppression brutale du facteur stimulant l'ostéolyse →  
**captation rapide par l'os du Ca et du P circulant** → hypoCa sévère et symptomatique, hypoP

Se prévient facilement

### III- HYPERPHOSPHATEMIES

**La phosphatémie est essentiellement déterminée par la capacité du rein à excréter la charge alimentaire en phosphates**

**Excrétion très efficace (capacité de 4 à 8 g / jour )**

**Donc quand la phosphatémie  $\nearrow$  : chercher s'il existe une **anomalie rénale** ou d'où vient une telle quantité de phosphates qui **excède la capacité** d'élimination rénale**

**Signes cliniques :**

- ✓ **HyperP aigüe et sévère** : précipitation de P et Ca  $\rightarrow$  hypoCa  $\rightarrow$  symptômes d'hypoCa
- ✓ **HyperP chronique** : calcification extra-squelettique : nodules sous-cutanés (prurit), calcifications vasculaires ( $\nearrow$  mortalité CV).

## 2 grandes étiologies d'hyperphosphatémie

**1- Insuffisance rénale : IRA ou IRC** par défaut d'élimination des phosphates

(DFG < 25 ml/min)

**2- Surcharges aiguës massives en phosphates endogènes :**

Phosphates = principal anion intra-cellulaire → toute cause de catabolisme

tissulaire important peut être responsable d'une augmentation de la

phosphatémie

2 grandes causes :

◆ **Lyse tumorale** : le plus souvent induite par la chimiothérapie d'une tumeur volumineuse ( ↗acide urique + urée)

◆ **Rhabdomyolyse** : associée à la libération de myoglobine

## IV- HYPOPHOSPHATEMIES

**1- Signes cliniques** : n'apparaissent que pour les hypoP **sévères** (<0,35 mmol/L) et chroniques

Tous les organes sont potentiellement touchés.

- ✓ **Diminution de la minéralisation osseuse** : douleurs osseuses, déformations osseuses, fractures
- ✓ **↘ 2,3-diphosphoglycérate** → ↗ de l'affinité de l'Hb pour l'O<sub>2</sub> dans les GR →  
↘ de la libération d'O<sub>2</sub> aux tissus → **anoxie**
- ✓ **↘ de l'ATP intra-cellulaire** :
  - **SNC** : encéphalopathie métabolique
  - **Baisse de la contraction cardiaque**
  - **Myopathie**

**2- Etiologies** : 3 principaux mécanismes

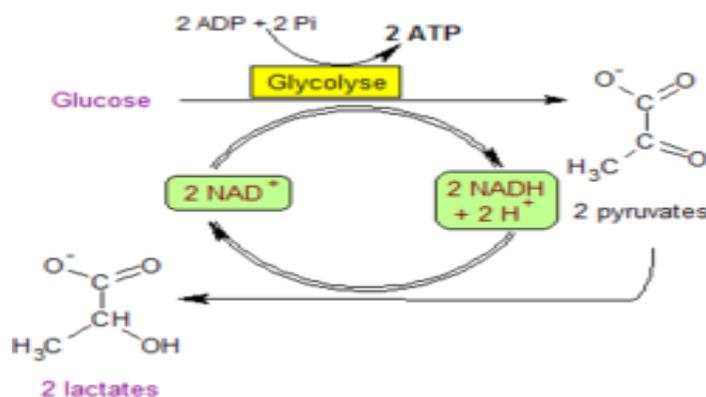
- ◆ **Redistribution des phosphates entre milieu EC → milieu IC**
- ◆ **↘ de l'absorption intestinale**
- ◆ **↗ de l'élimination urinaire**

## 2-1) Redistribution des phosphates : exemples

Assez fréquent en milieu hospitalier ( $\approx$  2-5% des hospitalisés, 10% si contexte d'éthylisme chronique)

◆ **Alcalose respiratoire aiguë** :  $\searrow$   $\text{PCO}_2 \rightarrow \nearrow$  pH notamment IC  $\rightarrow$  stimulation de la PhosphoFructoKinase donc de la glycolyse  $\rightarrow$  entrée des phosphates dans les cellules  $\rightarrow$  hypoP (cause n°1 chez les sujets hospitalisés)

◆ **Perfusion d'insuline dans l'acido-cétose**  $\rightarrow$  entrée du glucose dans les cellules  $\rightarrow$  glycolyse  $\rightarrow$  entrée des phosphates dans les cellules  $\rightarrow$  hypoP



◆ **Syndrome de « l'os avide »** : cf hypoCa

**2-2) Diminution de l'absorption intestinale :**

◆ **Etat de jeûne +/- malabsorption lors de l'intoxication éthylique chronique**

◆ **Défaut d'absorption :**

-Traitement antiacides contenant de l'Aluminium ou du Magnésium → se lient aux phosphates pour former des sels insolubles → élimination dans les selles.

HypoP si traitement prolongé et à fortes doses

- Stéatorrhée, diarrhées chroniques

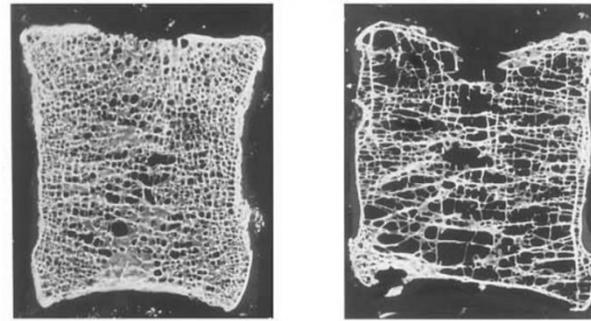
- Hypovitaminose D (cf hypoCa)

◆ **Défaut d'apport : très rare**

**2-3) Augmentation de l'élimination urinaire : toutes les causes d'hyperPTH**

**MARQUEURS BIOCHIMIQUES DANS LES  
PRINCIPALES OSTEOPATHIES**

## I- OSTÉOPOROSE



**Diminution de la masse osseuse + anomalies de la microarchitecture osseuse → os fragile**

**Bilan P-Ca classique : le plus souvent normal (pas de défaut de minéralisation) → utiliser les marqueurs du remodelage osseux ?**

**/!\ Ces marqueurs biochimiques n'évaluent pas la masse osseuse :**

- ✓ **Inutiles pour le diagnostic d'ostéoporose** qui est posé sur la mesure de la DMO (cf T-score Phie Clinique)
- ✓ **Pas utilisés à l'échelle individuelle pour la prédiction du risque fracturaire** et la décision thérapeutique (cf score FRAX Phie Clinique)

Les marqueurs du remodelage osseux Crosslaps® CTX, NTX sont **utiles** pour :

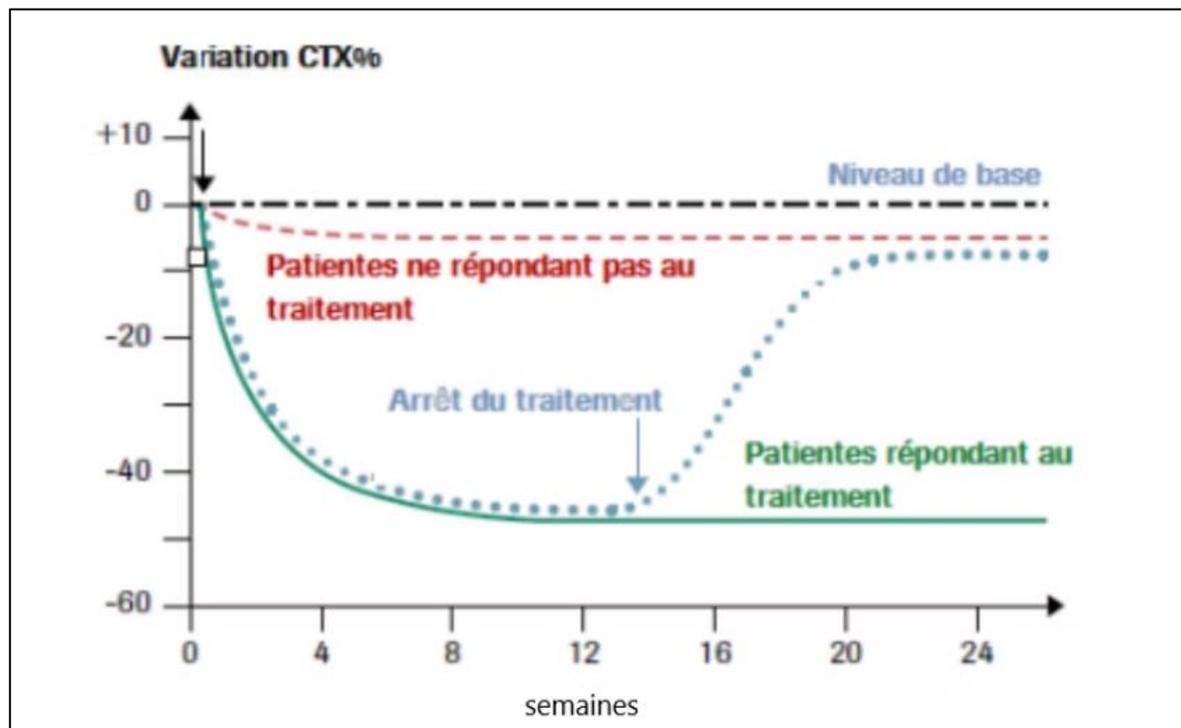
- ◆ Le suivi de l'**efficacité** et de l'**observance** du traitement
- ◆ Les essais cliniques et les études de population

## Suivi thérapeutique et observance :

Mesure de la DMO : délai pour percevoir un changement après traitement **≈ 2 ans**

Marqueurs de la résorption (Crosslaps) : Diminution de 30 à 50 % **3 à 6 mois** après le début de traitement : critère d'efficacité thérapeutique et d'observance

Permet aussi de motiver certaines patientes à continuer le traitement



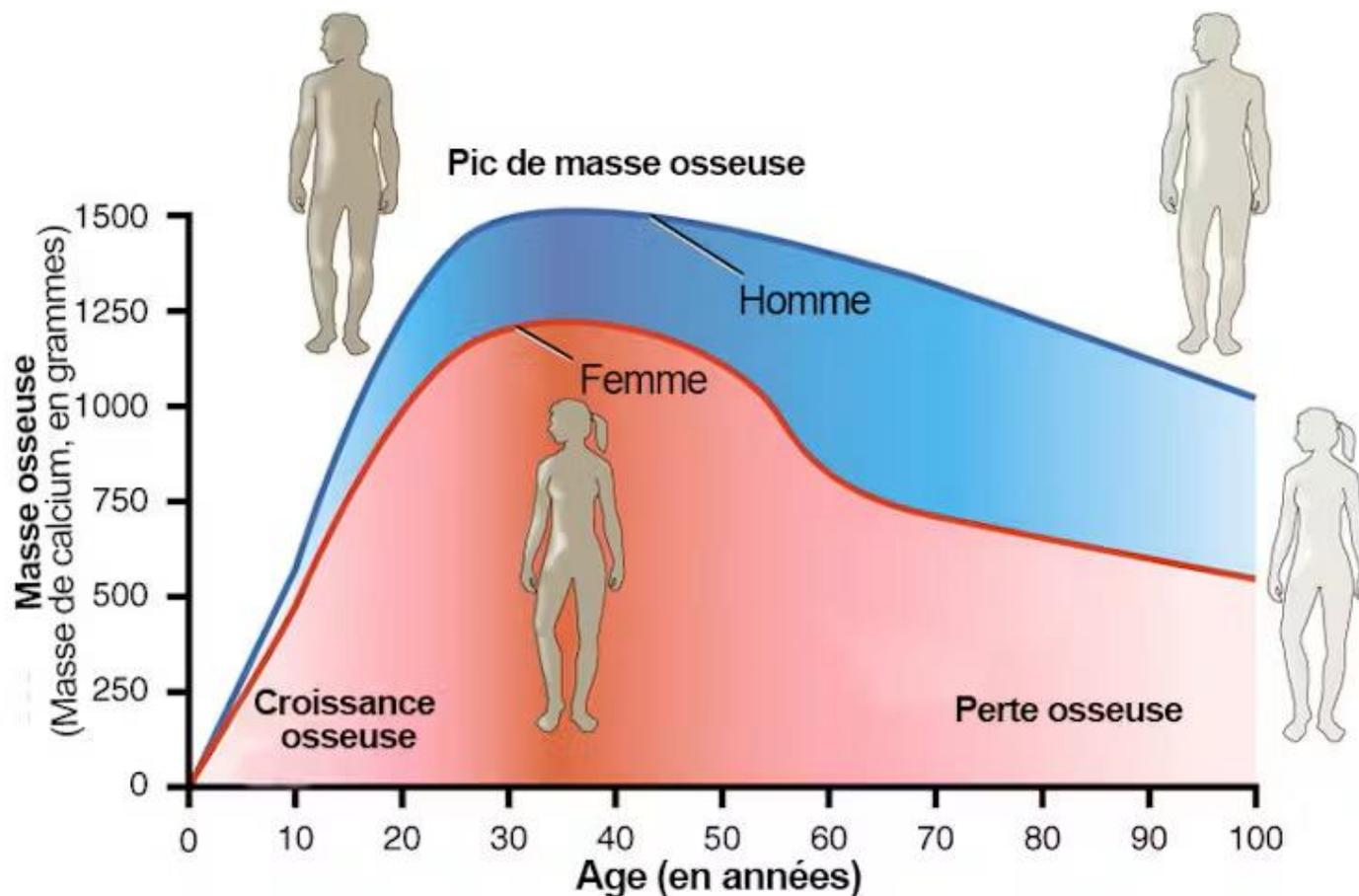
D'après Tanko *et al*, Bone, 2003

Et l'ostéoporose de l'homme âgé ? (25-30 % de toutes les fractures ostéoporotiques)

Peu d'études cliniques

Variations avec l'âge des marqueurs beaucoup + discrètes que chez la femme après la ménopause : moins utiles pour la prédiction du risque fracturaire

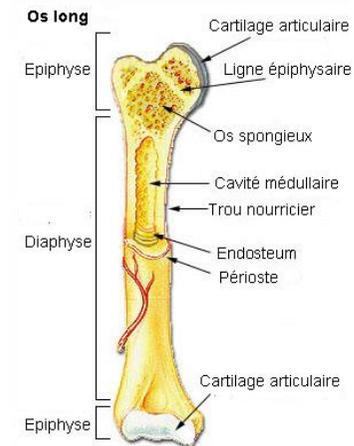
Marqueurs sans doute intéressants pour le suivi thérapeutique et l'observance



## II- OSTEOMALACIE / RACHITISME

### Déficit de minéralisation de la trame protéique osseuse par défaut de vitamine D

- ✓ **Facteurs de risque** : peu d'exposition solaire, peaux foncées, carence d'apport (pays en voie de dvpt, allaitement exclusif)
  - ✓ A presque disparu dans les pays industrialisés grâce aux programmes de supplémentation systématique en vitamine D.
  - ✓ Tendance à la ré-émergence par baisse de l'exposition solaire.
- ❖ Si déficit lors de l'enfance : **RACHITISME**. Défaut de minéralisation de la **plaque de croissance** → déformation osseuse, gonflement épiphyse ++++



- ❖ Si déficit après la croissance : **OSTEOMALACIE**. Défaut de minéralisation de la **matrice osseuse**.

Peut se surajouter à l'ostéoporose.

Asymptomatique au début puis douleurs osseuses, déformations, fractures.

Signes radiologiques souvent présents (stries de Looser-Milkman)



**Biochimie classique** suffisante :

- HypoCa modérée (car hyperPTH réactionnelle)
- Hypocalciurie
- HypoP
- PAL  $\uparrow$
- Indication au dosage sérique de la vitamine D
- Pas besoin des marqueurs de remodelage osseux
- **Traitement spécifique très efficace**



Thacher *et al*, Annals of Tropical Paediatrics (2006)

### III- MALADIE DE PAGET

#### Hyperactivation des ostéoclastes dans certaines zones du squelette

- ✓ Cause inconnue (génétique, virale, environnementale... ?)
- ✓ Survient après 55 ans, touche 5% des patients âgés (svt asymptomatique)
- ✓ Baisse de l'incidence et de la gravité depuis qq décennies

↗ de la résorption osseuse et secondairement ↗ de la formation osseuse → accélération du remodelage osseux

Remaniement excessif et anarchique → déformation, hypertrophie, fragilité

Atteinte de plusieurs os : formes polyostotiques

Atteinte d'un seul os : formes monostotiques

**Examens biochimiques** : facilitent le **diagnostic** des formes **monostotiques** et permettent le suivi de l'**activité** de la maladie et de l'**efficacité** du traitement quelle que soit la forme

✓ **Ca et P** : le + souvent normal

✓ **PAL totales ou PAL osseuses** ↗↗ : bonne corrélation avec l'activité de la maladie et l'efficacité (↘) du traitement.

Donc, très utilisées mais **PAL normales dans les formes monostotiques** → utilisation dans ce cas de marqueurs + sensibles :

✓ **PINP** sérique comme marqueur de formation osseuse

✓ **CTX** sérique comme marqueur de résorption

↗ puis ↘ si régression de la maladie

# Quelques exercices d'application

Ex 4

Mme M, 60 ans se plaint d'asthénie et de constipation depuis plusieurs semaines. Le bilan phosphocalcique retrouve :

- Albumine = 40 g/L
- Calcémie totale = 2,80 mmol/L
- Phosphatémie = 0,70 mmol /L

Interprétez le bilan biologique



Ex 4

Mme M, 60 ans se plaint d'asthénie et de constipation depuis plusieurs semaines. Le bilan phosphocalcique retrouve :

- Albumine = 40 g/L 38-48 g/L
- Calcémie totale = 2,80 mmol/L 2,20-2,60 mmol/L
- Phosphatémie = 0,70 mmol /L 0,80 – 1,40 mmol/L



Ex 4

Mme M, 60 ans se plaint d'asthénie et de constipation depuis plusieurs semaines. Le bilan phosphocalcique retrouve :

- Albumine = 40 g/L 38-48 g/L Normale, pas besoin de calculer le calcium corrigé
- Calcémie totale = 2,80 mmol/L 2,20-2,60 mmol/L Hypercalcémie
- Phosphatémie = 0,70 mmol /L 0,80 – 1,40 mmol/L Hypophosphatémie

→ Probable hyperparathyroïdie primitive. Compléter par le dosage de la PTH.



Ex 5

Mr X, 60 ans est traité pour un cancer du poumon. Le bilan phosphocalcique retrouve :

- Albumine = 26 g/L
- Calcémie totale = 2,60 mmol/L
- Phosphatémie = 1,1 mmol /L

Interprétez le bilan biologique



Ex 5

Mr X, 60 ans est traité pour un cancer du poumon. Le bilan phosphocalcique retrouve :

- Albumine = 26 g/L 38-48 g/L
- Calcémie totale = 2,60 mmol/L 2,20-2,60 mmol/L
- Phosphatémie = 1,1 mmol /L 0,80 – 1,40 mmol/L

Ex 5

Mr X, 60 ans est traité pour un cancer du poumon. Le bilan phosphocalcique retrouve :

- Albumine = 26 g/L 38-48 g/L Inflammation, dénutrition ? Calculer le calcium corrigé

- Calcémie totale = 2,60 mmol/L 2,20-2,60 mmol/L

Calcium corrigé :  $Ca T + 0,025 (40 - alb) = 2,95 \text{ mmol/L} \rightarrow$

Hyper-calcémie importante

- Phosphatémie = 1,1 mmol /L 0,80 – 1,40 mmol/L Normal

Probable hyper-calcémie maligne

Rechercher des métastases osseuses + doser la PTHrp

Ex 6

Mr D est en insuffisance rénale chronique sévère. Quels sont les paramètres du bilan phosphocalcique qui sont perturbés ? Par quels mécanismes ?



Ex 6

Mr D est en insuffisance rénale chronique sévère. Quels sont les paramètres du bilan phosphocalcique qui sont perturbés ? Par quels mécanismes ?

- ✓ Hypo-calcémie par défaut d'hydroxylation rénale de la vitamine D
- ✓ Hyper-phosphatémie par défaut d'élimination
- ✓ Hyper-parathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie → risque d'ostéodystrophie rénale si pas corrigée



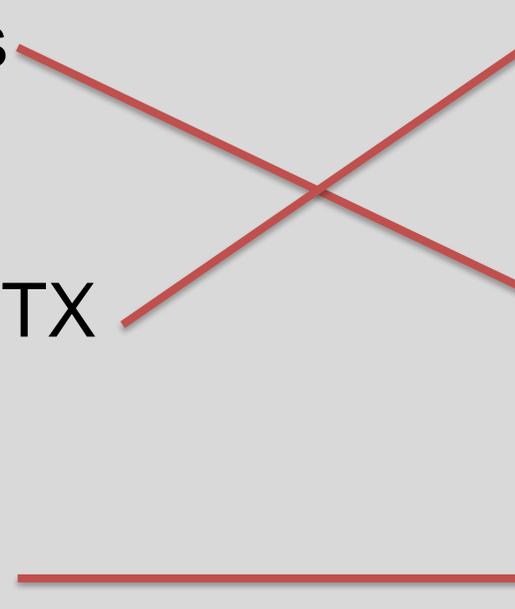
Ex 7

Relier les marqueurs biologiques utiles au diagnostic ou au suivi de maladies osseuses :

- PAL osseuses
- Crosslaps CTX®
- Calcémie
- Ostéoporose
- Maladie de Paget
- Ostéomalacie

Ex 7

Relier les marqueurs biologiques utiles au diagnostic ou au suivi de maladies osseuses :

- PAL osseuses
  - Crosslaps® CTX
  - Calcémie
  - Ostéoporose
  - Maladie de Paget
  - Ostéomalacie
- 

## ***Des questions ?***

**ED n°4 à partir du 18 novembre**

**[pauline.gaignard@universite-paris-saclay.fr](mailto:pauline.gaignard@universite-paris-saclay.fr)**