

Troubles du métabolisme phospho-calcique: diagnostic et prise en charge

Comment interpréter une calcémie et/ou une phosphatémie anormale? Quel bilan complémentaire demander? Quand et comment traiter? C'est à ces questions que le présent article se propose d'apporter des réponses.

ABSTRACT

Dosages of calcium and phosphor are frequently realized in clinical practice. Their interpretation is complex, and has to take into account various factors (analytical conditions, laboratory standards, treatments, calciotrop hormones). The purpose of this article is to review the anomalies of the phospho-calcic metabolism, and to describe the management in general practice.

Keywords: hypercalcemia, hypocalcemia, hyperphosphatemia, hypophosphatemia, parathyroid hormone.

PRÉTEST

	VRAI	FAUX
1. L'hyperparathyroïdie primaire et les néoplasies constituent les causes les plus fréquentes d'hypercalcémie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. En cas d'hypercalcémie, un taux de PTH normal exclut le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Les carences nutritionnelles, les pertes digestives et l'éthylisme représentent les causes les plus fréquentes d'hypophosphatémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Les ions calcium et phosphore jouent chacun plusieurs rôles physiologiques fondamentaux. Le calcium intervient dans l'activation/excitation cellulaire, la transduction du signal intracellulaire, la coagulation, et bien sûr dans la structure osseuse, principal réservoir de calcium (99% du calcium corporel se trouve dans l'os, soit environ 1 kg pour un homme de 70 kg). Ce dernier rôle est partagé avec le phosphore pour la formation d'hydroxyapatite $[\text{Ca}^{10}(\text{PO}_4)^6(\text{OH})^2]$. Le phosphore intervient par ailleurs aussi dans la structure des membranes cellulaires (phospholipides), la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP), d'acides nucléiques, la régulation d'activités enzymatiques...



L'homéostasie phospho-calcique

Le contrôle des taux intra- et extracellulaires des ions calcium et phosphore, est assuré par l'action de trois hormones «calcitropes», la parathormone (PTH), la calcitonine, et le calcitriol (vitamine D active), sur trois organes cibles que sont l'intestin, l'os et les reins¹. La PTH, sécrétée par les glandes parathyroïdes en fonction de la calcémie, stimule la résorption osseuse, favorise la réabsorption tubulaire de calcium, inhibe celle du phosphore, et stimule la synthèse de vitamine D active via la 1-hydroxylase (transformation du calcidiol, ou 25(OH) vit D, en calcitriol, ou 1,25(OH) vit D). Une hypocalcémie stimule la sécrétion de PTH et une hypercalcémie freine celle-ci. Le **calcitriol**, ou vitamine D active, doit être considéré comme une véritable hormone.

Il agit via des récepteurs spécifiques sur la muqueuse intestinale (absorption active de calcium et phosphore alimentaires), sur l'os (équilibre complexe entre stimulation de la résorption ostéoclastique et formation osseuse), et sur les glandes parathyroïdes (inhibition de la synthèse de PTH). La calcitonine est sécrétée par les cellules C de la thyroïde. Elle inhibe directement la résorption osseuse ostéoclastique.

Plus récemment, d'autres acteurs de l'homéostasie phosphocalcique ont été mis en évidence (fibroblast-growth factor ou FGF – 23 et son cofacteur Klotho, découverte de molécules agissant sur les récepteurs sensibles au calcium ou Ca-SR, etc.)^{2,3}. Ces avancées sur la connaissance des voies métaboliques (dont les anomalies sont sans doute sous-diagnostiquées) recourent à des dosages spécifiques délicats à réaliser en médecine extrahospitalière.

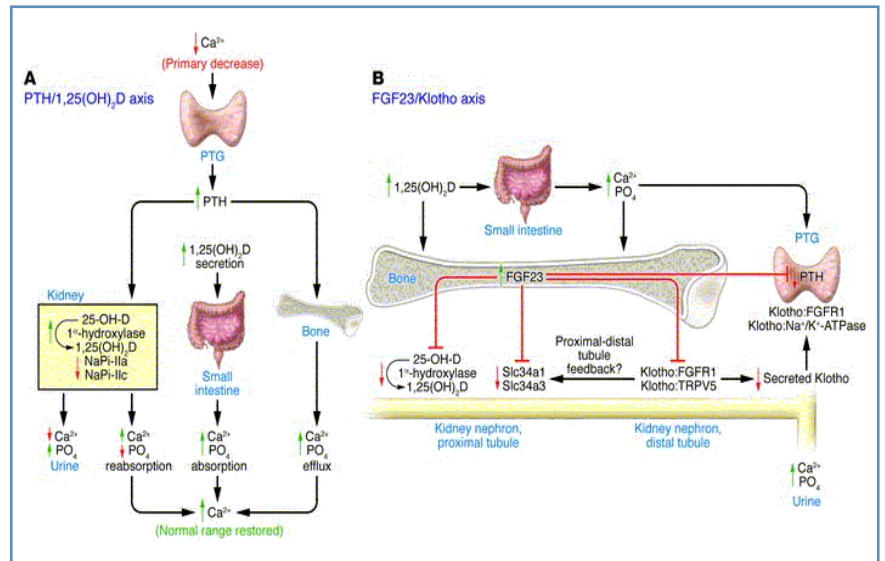


Figure 1 A. L'axe PTH/1,25(OH)₂D. La principale fonction de cet axe est de réguler l'homéostasie du calcium. Une baisse de la calcémie stimule la sécrétion de PTH, qui baisse la calciurie, stimule la 1-hydroxylase, et augmente la fraction excrétée du phosphate (PO₄) au niveau rénal, et augmente l'efflux de calcium et phosphate au niveau osseux. L'augmentation de 1,25(OH)₂D agit au niveau du tractus gastro-intestinal en majorant l'absorption du calcium alimentaire, ce qui freine la PTH [feedback négatif]. **B.** Le FGF23 produit par l'os agit essentiellement sur les reins, stimulant l'excrétion fractionnée du phosphate et réduisant l'activité de la 1-hydroxylase. Le FGF23 diminue également l'expression rénale de Klotho, ce qui diminue la réabsorption tubulaire de calcium, et pourrait enfin directement freiner la sécrétion de parathormone. En résumé, c'est la principale hormone phosphaturique dont la fonction serait de contrer l'effet hypercalcémique et hyperphosphatémique d'un excès de 1,25(OH)₂D en réduisant la PTH.



RÉSUMÉ

Les dosages de calcium et phosphore sont fréquemment réalisés dans la pratique clinique. Leur interprétation est complexe, et doit tenir compte de différents facteurs (conditions d'analyse, normes du laboratoire, traitements, hormones calciotropes...). Le but de cet article est de passer en revue les anomalies du métabolisme phosphocalcique, et de décrire la prise en charge en médecine générale.

Mots-clés: hypercalcémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, hypophosphatémie, hormone parathyroïdienne.

La **figure 1** montre les interactions entre les différents acteurs du métabolisme phosphocalcique⁴. On peut donc distinguer trois systèmes différents⁵:

- un système *régulé*: la calcémie ionisée (équilibre entre les débits d'entrée et de sortie de calcium dans le liquide extracellulaire) ;
- un système de *stockage*: le squelette, où le calcium est puisé en cas d'hypocalcémie ;
- un système *régulateur*: les hormones calciotropes, qui corrigent les variations de la calcémie ionisée, détectées par le récepteur sensible au calcium [Ca-SR], présent au niveau des parathyroïdes et des reins (entre autres).

L'interprétation des dosages

Le dosage de la calcémie

Le calcium sanguin est présent sous différentes formes. Il est lié aux protéines (surtout l'albumine) pour environ 40-45%, aux anions pour 5-10%, et circule sous forme libre (= calcium ionisé) pour 50%. La valeur biologiquement active, finement régulée, est la calcémie ionisée. Toutefois, ce dosage est délicat (il varie en fonction du pH sanguin, de la température, transport immédiat sur glace...). Il ne s'effectue donc que rarement en médecine générale.

La **mesure de la calcémie totale** se fait idéalement sur un tube à sérum (ou plasma hépariné), à jeun (> 3 h après le dernier repas, pour éviter le biais de l'hypercalcémie postprandiale), en évitant l'effort (ne pas serrer le poing) et après retrait du garrot. Elle constitue une première étape, qui peut être affinée par le calcul du «calcium corrigé». Il en existe plusieurs formules, dont voici la plus simple⁶:

$$\text{Calcémie corrigée (mg/dl)} = \text{calcémie totale} + (0.8 \times (4 - \text{albuminémie}))$$

(albuminémie exprimée en g/dl).

Par exemple, une calcémie totale mesurée à 8 mg/dl pour une albuminémie à 3 g/dl, correspond à une calcémie corrigée de 8.8 mg/dl.

Les **normes de la calcémie totale**, de l'ordre de 8,5 à 10,5 mg/dl, sont variables d'un laboratoire à un autre. Certains proposent d'ailleurs un calcul automatique de la calcémie corrigée, tantôt en fonction de la protéinémie, tantôt selon l'albuminémie.

Avant de compléter la mise au point (l'hypercalcémie ne doit jamais être banalisée), il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une **fausse hypercalcémie**, dont la principale cause est l'hémoconcentration (signes cliniques de déshydratation? arguments biologiques tels qu'élévation de l'hématocrite, protidémie, osmolarité, uricémie...?)





Le dosage de la phosphatémie

Le dosage du phosphore sanguin se fait sur un tube à sérum (ou plasma hépariné), non hémolysé. En réalité, c'est le phosphate inorganique qui est dosé et non le phosphore. Environ 55% du phosphate circule sous sa forme ionisée, 10% est lié aux protéines et 35% à des cations. La phosphatémie est régulée par le rein, dans une fourchette plus large que la calcémie ionisée, sous l'action de phosphatonines telles que le FGF-23. Comme beaucoup de valeurs biologiques, les normes sont celles du laboratoire auquel le prélèvement est confié, en gardant à l'esprit que les normes chez l'enfant (4 à 7 mg/dl) sont plus élevées que chez l'adulte (2,5 à 4,5 mg/dl) en raison d'un métabolisme osseux accru.

Afin d'orienter la cause d'une hypophosphatémie, une chimie urinaire obtenue sur un échantillon suffit, pour autant qu'il soit récolté le même jour que le prélèvement sanguin. Les valeurs ainsi obtenues permettront de calculer le taux de recapture du phosphore (TRP), suivant la formule:

$$TRP = 100 \times \left(1 - \frac{P_{urinaire} \times Créat_{sang}}{P_{sang} \times Créat_{urinaire}} \right)$$

En situation stable, la valeur du TRP est supérieure à 90%. Une hypophosphatémie avec TRP bas oriente vers une fuite rénale de phosphore, dont les causes sont multiples (hyperparathyroïdie et tubulopathies proximales...). Le diabète phosphaté, quant à lui, est confirmé en appliquant le nomogramme de Bijvoet⁷ aux valeurs de phosphatémie et TRP (abaque représentant le seuil de saturation des capacités du rein à réabsorber le phosphore).

Quand réaliser un bilan phosphocalcique?

Si les mesures de calcémie et phosphatémie font parfois partie d'un bilan de routine, sans point d'appel clinique, la recherche d'une anomalie du métabolisme phosphocalcique doit par contre être impérativement réalisée dans les deux cas de figure suivants:

1. Tableau clinique évocateur:

- *hypercalcémie*: syndrome polyurie-polydipsie, lithiase urinaire, asthénie, faiblesse musculaire, anorexie, troubles digestifs, apathie, somnolence, HTA, raccourcissement du QT.
- *hypocalcémie*: signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire (paresthésies distales et péri-buccales, crise de tétanie...), douleurs musculaires, troubles des phanères, déminéralisation du squelette, signes neuro-psychiques...
- *hypophosphatémie* (découverte souvent fortuite): parfois fatigue musculaire, troubles de la minéralisation osseuse ou lithiase urinaire.
- hyperphosphatémie: manifestations d'hypocalcémie si elle est aiguë, dépôts de phosphate de calcium (placards inflammatoires violacés hyperalgiques) si elle devient chronique (essentiellement chez les dialysés).

2. Cas particulier du suivi d'un patient présentant un désordre connu ou potentiel de l'homéostasie phosphocalcique (insuffisance rénale, lithiase urinaire, hyperparathyroïdie, suppléments vitamino-calciques pour ostéoporose...)

Le premier bilan comprendra donc les mesures de calcium total (ou corrigé) et la phosphatémie. En cas d'anomalie d'une de ces deux mesures, le bilan sera complété par les dosages conco-

mitants de calcium, du phosphore, de la vitamine D native (calcidiol) et de la PTH (à acheminer rapidement au laboratoire, si possible sur glace), en sachant que l'interprétation d'une mesure prise isolément est virtuellement impossible. A défaut de trouver la solution avec ces dosages, une collecte urinaire permettra d'avancer, pour autant bien sûr que la fonction rénale soit strictement normale (l'insuffisance rénale abaisse les valeurs de calciurie et phosphaturie par simple effet de réduction de la filtration glomérulaire).

Diagnostics différentiels

L'hypercalcémie ne doit jamais être banalisée, et mérite systématiquement un bilan et un traitement rapides. Une hyperphosphatémie, quant à elle, doit faire évoquer une néoplasie si elle se présente chez un patient avec fonction rénale normale et qui ne prend pas de suppléments vitaminiques.

Quant à l'hypocalcémie, rappelons que celle qui s'observe en cas de crise de tétanie n'est pas à l'origine de la crise, mais bien sa conséquence...

Les figures 2 à 5, adaptées de Souberbielle⁵ reprennent de façon claire et concise les diagnostics différentiels des troubles de la calcémie et de la phosphatémie. Le tableau 1, adapté de Wallach⁸ décrit les anomalies biologiques observées dans quelques situations cliniques typiques.

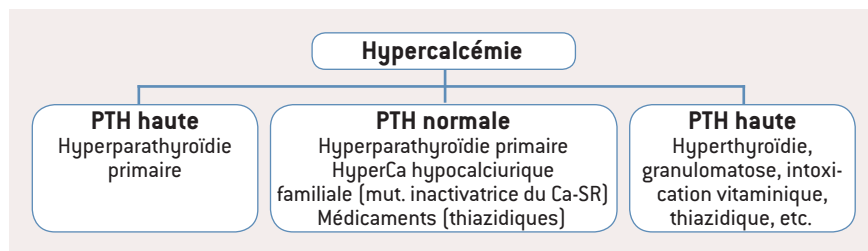


Figure 2 - Diagnostic différentiel d'une hypercalcémie

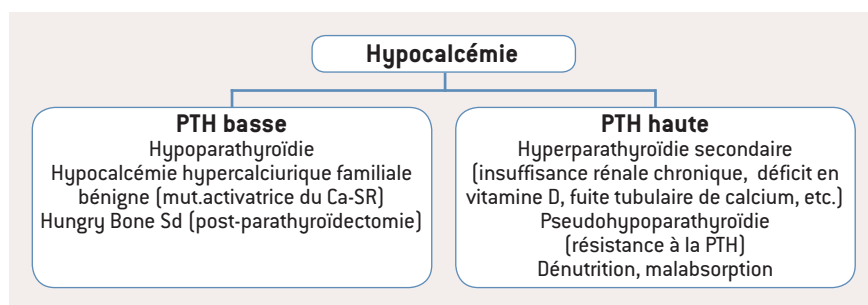


Figure 3 - Diagnostic différentiel d'une hypocalcémie

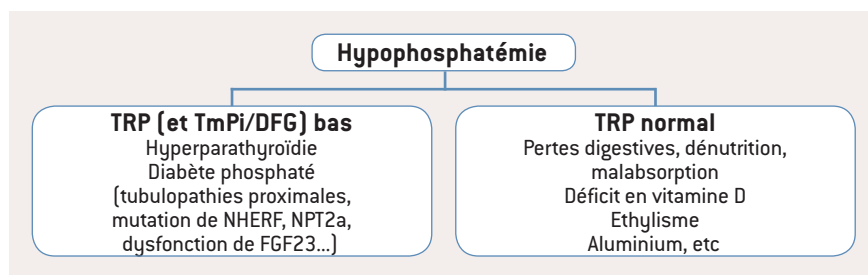


Figure 4 - Diagnostic différentiel d'une hypophosphatémie

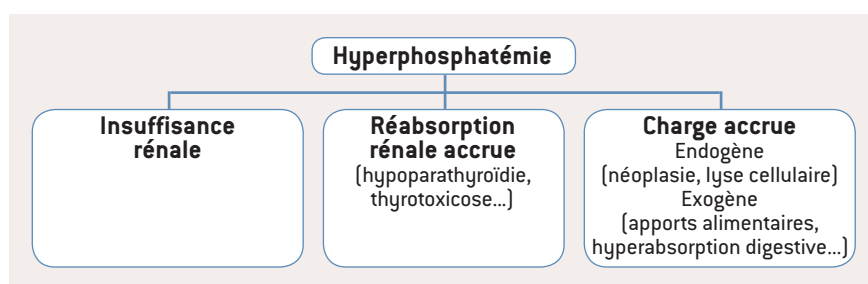


Figure 5 - Diagnostic différentiel d'une hyperphosphatémie

Pathologie	Ca (sang)	P (sang)	Ca (urines)	P (urines)	PTH	25(OH) Vit D
Hyperparathyroïdie Primaire	↗	↘	↗	↗	N ou ↗	↘
Hyperparathyroïdie Secondaire (insuffisance rénale)	↘	↗	↘	↘	↗	↘
Hypoparathyroïdie	↘	↗	↘	↘	↘	
Hypercalcémie néoplasique	↗	↘ (50% des cas)	↗	↗	↘	N ou ↘
Hypercalcémie hypocalciurique familiale	↗	N ou ↘	N ou ↘	N	↗ ou N (inapproprié)	variable
Excès de vitamine D	↗	N ou ↗	↗	↗	↘	↗
Sarcoïdose	N ou ↗	N ou ↗	N ou ↗	N ou ↗	N ou ↘	N ou ↘
Hyperparathyroïdie Primaire	↗	↘	↗	↗	N ou ↗	↘

Tableau 1 - altérations biologiques dans les situations pathologiques les plus fréquentes

Prise en charge thérapeutique

Autant que possible, le traitement sera étiologique, et il est recommandé de documenter la cause de l'anomalie avant de débiter tout traitement.

Traitement de l'hypercalcémie

Outre le traitement étiologique, le premier traitement de l'hypercalcémie consiste en une hydratation par une solution salée (prudemment pour éviter une surcharge hydrosodée), en y adjoignant éventuellement un diurétique de l'anse, selon l'état d'hydratation. Si l'anomalie n'est pas rapidement corrigée (à contrôler dans les 24h), ou que la taux initial est de 14 g/dl ou plus (hypercalcémie maligne), une prise en charge s'impose d'urgence en milieu hospitalier. A noter qu'il faut éviter les diurétiques thiazidiques, car ceux-ci inhibent l'élimination rénale du calcium. Si l'anomalie est due à une résorption osseuse accrue, l'utilisation d'un biphosphonate en IV (p.ex. pamidronate^a 30 à 60 mg/j pendant 3 jours), ou de calcitonine (possible en SC ou IM) est logique. Les glucocorticoïdes ont leur place dans l'hypercalcémie des hémopathies malignes ou des granulomatoses, et il est parfois nécessaire de recourir à une dialyse avec un bain pauvre en calcium...

Le cas particulier de la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire doit être évoqué, s'agissant de la cause la plus fréquente d'hypercalcémie (avec les étiologies néoplasiques, elle représente plus de 90% des cas⁹). Le National Institute of Health américain, propose les indications opératoires reprises au [tableau 2](#), tout en conseillant chez les non-opérés une surveillance de la calcémie tous les 6 mois, et un contrôle annuel de la fonction rénale et de la densité osseuse¹⁰. Ceci étant, la Société Française d'Endocrinologie recommandait en 2006 d'opérer tous les patients, sauf contre-indication majeure (comorbidités, etc.) ou refus de l'intervention¹¹. L'arrivée sur le marché de calcimimétiques, tels le cinacalcet^b, permettra peut-être d'entrevoir un traitement plus fréquemment médical de l'hyperparathyroïdie primaire pour le futur...¹²

^a Aredia®, Pamidrin®, Pamidronate®
^b Mimpara®

Critères opératoires de l'hyperparathyroïdie primaire	
Calcémie (mg/dl)	1 au-dessus de la valeur normale maximale
Calciurie (mmol/24 h)	> 10
Diminution de la clearance de la créatinine	30%
Ostéodensitométrie	T score < - 2,5 (quel que soit le site)
Age	< 50 ans

Tableau 2 - critères opératoires de l'hyperparathyroïdie primaire selon le National Health System

Figure 6

Traitement de l'hypocalcémie

En cas d'hypocalcémie, il faudra bien entendu veiller à normaliser les apports alimentaires (laitages et boissons riches en calcium), selon les quantités conseillées en fonction de l'âge et du statut [figure 6]¹³. Toutefois, des suppléments vitaminocalciques seront régulièrement utilisés. La mise sur le marché de parathormone recombinante (tériparatide^c) permet depuis quelques années de traiter l'hypoparathyroïdie, tandis que l'utilisation de diurétiques thiazidés freinera efficacement une fuite rénale de calcium, particulièrement délétère chez les patients lithiasiques et/ou ostéoporotiques.

Traitement de l'hypophosphatémie

L'hypophosphatémie requiert rarement un traitement autre que celui de sa cause. Des apports alimentaires adéquats et la correction d'une carence en vitamine D native sont systématiquement conseillés. Les suppléments intraveineux sont réservés aux patients symptomatiques avec une phosphatémie inférieure à 2 mg/dl.

Traitement de l'hyperphosphatémie

La régulation des apports alimentaires, l'utilisation de chélateurs calciques [CaCO₃ ou acétate de calcium^d] ou non calciques [carbonate de lanthane^e, ou dérivés du sevelamer^f], et la dialyse viendront à bout de l'hyperphosphatémie chronique...

Apports nutritionnels conseillés en calcium pour la population française

Tranche d'âge	Apports conseillés (mg/jour)
Enfant 1-3 ans	500
Enfant 4-9 ans	800
Adolescent 10-18 ans	1200
Adulte au delà de 18 ans	900
Femme au delà de 55 ans	1200
Homme au delà de 65 ans	1200
Femme enceinte (3 ^{ème} trimestre) ou allaitante ou après allaitement	1000

Sources alimentaires de calcium (Bases de données Ciqual)

Produits	mg de calcium
Produits laitiers	/ 100 g
fromages à pâte pressée cuite (emmental, comté, beaufort)	1000-1250
fromages à pâte pressée non cuite (tomme, cantal, pyrénéens)	550-1000
fromages à pâte persillée (bleu, roquefort)	500-700
fromages à pâte molle à croûte lavée (munster, reblochon) ou fleurie (camembert, brie)	200-700
fromages fondus	250-500
fromages de chèvre	75-200
fromages blancs, crème fraîche	75-100
yaourt	150
lait de vache	120
Autres aliments	/ 100 g
fruits secs (amandes, noisettes, figues), cresson	200
légumes secs (haricot, fève)	150
chocolat, moules, crevettes	100
légumes verts (chou, poireau, brocoli)	60
Boissons	/ L
eau minérale très dure (Contrex, Talians)	430-600
eau minérale dure (Badoit, Perrier)	150
eau d'Evian	75



^c Forsteo®
^d Phoslo®

^e Fosrenol®
^f Renagel®, Renvela®

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Houssiau F. Cours de rhumatologie. 1996, pp 5-6.
- 2 Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8:276-86.
- 3 Rainone F, Arcidiacono T, Terranegra A et al. Calcium sensing receptor and renal mineral ion transport. *J Endocrinol Invest*. 2011; 34 (7 Suppl):8-12.
- 4 Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008; 118:3820-8.
- 5 Souberbielle JC. Equilibre phospho-calcique: régulation et explorations. M.Courbebaisse, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-010-B-10, 2010.
- 6 Houssiau F. Cours de rhumatologie. 1996, p 22.
- 7 Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 2:309-10
- 8 Wallach J. Interpretation of Diagnostic Tests. 7th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. pp 599-600.
- 9 Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991; Suppl 2:S51.
- 10 Bilezikian JP, Potts JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions--bridging the past with the future. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2:N57-67.
- 11 Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B et al. Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: French Society of Endocrinology expert consensus. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006; 67:7-12.
- 12 Marcocci C, Cetani F. Update on the use of cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35:90-5.
- 13 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.
- 14 Khan A, Fong J. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician*. 2012 Feb; 58:158-62.

Conclusion

Les dosages des paramètres du métabolisme phosphocalcique sont régulièrement réalisés en médecine générale. L'interprétation de toute anomalie de la calcémie et/ou de la phosphatémie doit se faire, non seulement en fonction du contexte clinique, mais aussi par l'intégration des résultats des autres dosages relatifs au métabolisme phosphocalcique (PTH, vitamine D native, calcium et phosphore urinaires).

Le traitement sera étiologique autant que possible, la mise au point de cas plus complexes devant parfois se faire en collaboration étroite avec les spécialistes concernés (néphrologue, endocrinologue, rhumatologue)¹⁴.

En pratique, nous retiendrons

- 1 La plupart (95%) des hypercalcémies sont dues, soit à une hyperparathyroïdie primaire (HPP), soit à une néoplasie.
- 2 Les causes les plus fréquentes d'hypophosphatémie (avec TRP normal), éventuellement associée à une hypocalcémie, sont la dénutrition, une malabsorption, une carence en vit D ou l'éthylisme.
- 3 L'hyperphosphatémie est le plus souvent une spécificité des patients insuffisants rénaux chroniques.
- 4 En cas d'hypercalcémie avec un phosphore bas, une PTH normale ou haute oriente vers une HPP et une PTH basse oriente vers une néoplasie.
- 5 Le traitement de l'hypercalcémie est étiologique et associe, selon les cas, un diurétique de l'anse ou un corticoïde. Ce traitement se fera en milieu hospitalier dans les cas réfractaires ou si la calcémie est > 14 mg/dl.
- 6 Le traitement de l'HPP sera chirurgical si la calcémie est > valeur limite supérieure + 1 mg/dl, chez le sujet jeune (< 50 ans), en cas d'ostéoporose avérée ou d'insuffisance rénale.
- 7 Le traitement de l'hypophosphatémie et de l'hypocalcémie est étiologique et recours à une supplémentation adaptée, notamment en vit D.