

Diagnostic et traitement de l'hypoparathyroïdie

Marie-Christine Vantghem

La parathormone (PTH), sécrétée par les parathyroïdes, est le principal régulateur de l'homéostasie du calcium. Elle augmente la résorption osseuse et la réabsorption tubulaire rénale du calcium, la 1-alpha hydroxylase, la 1-25 hydroxy-vitamine D et l'absorption intestinale du calcium. Son défaut de sécrétion entraîne une hypoparathyroïdie acquise, parfois transitoire, ou génétiquement déterminée, qui peut apparaître à un âge variable.

I. Les principaux signes cliniques sont :

- musculaires (raideur musculaire, douleurs, crampes, laryngospasme) ;
- cardiaques (QT long, troubles du rythme, insuffisance cardiaque) ;
- neurologiques (crises de tétanie, paresthésies, troubles de concentration et /ou du comportement, anxiété, dépression, troubles de mémoire, agitation, altération de la qualité de vie, épilepsie, calcifications des noyaux gris centraux).

L'hypocalcémie peut se révéler par des signes **aigus** (convulsions, tétanie, laryngospasme) ou **chroniques** devant les symptômes sus cités ou des complications, notamment :

- rénales : néphrocalcinose, lithiases, insuffisance rénale chronique liée à l'hypercalciurie possiblement favorisée par le traitement... ;
- ophtalmologiques (cataracte) ;
- dentaires ;
- calcifications sous-cutanées, mais aussi rénales et cérébrales.

Les signes latents d'hypocalcémie peuvent être démasqués par la manœuvre de Trousseau ou un signe de Chvostek

II. Le diagnostic biologique repose sur une calcémie basse à 2 reprises avec PTH inappropriée dans les valeurs basses (le plus souvent < 20pg/mL (Tableau 1). La phosphatémie peut être élevée.

Tableau 1. Quelques définitions

Forme ionisée plasmatique = forme active (55%)

Liée aux protéines (surtout à l'albumine) 40%

Calcémie corrigée = (calcémie mesurée (mg/l) - albumine (g/l)) + 35

Ca corrigée = calcémie mesurée (mg/l) - [0,4 x protidémie (g/l) + 33]

Ca corrigée = [calcémie mesurée (mg/l)] / [0,55 + (protidémie (g/l) / 160)]

Ca corrigé (mmol/l) = Ca mesuré (mmol/l) + 0,02 (40 - alb en g/l)

Conversion : mg/l x 25 x 10⁻³ = mmol/l: ex: Calcémie 100mg/l= 2,5 mmol/l

mmol/l x 40 = mg/l: ex: Calcémie 2 mmol/l = 80mg/l

Hypoparathyroïdie = calcémie basse à 2 reprises et PTH inappropriée
phosphorémie peut être élevée

Tableau 2. Causes d'hypocalcémie

PTH basse < 20 pg/mL	PTH haute
<p>Hypoparathyroidie Acquises et / ou transitoire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie - Auto-immune - Radiothérapie - Infiltration, surcharge - Hypomagnésémie - Alcool - Néonatale // HPT maternelle <p>Génétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anomalies du gène de la PTH - Anomalies développement des paraT - Isolées: mutations activatrices CaSR - Syndromiques <ul style="list-style-type: none"> - Malformation, - Cytopathies mit/oxydation AG, - APECED 	<p>Pseudohypoparathyroidie = Résistance à PTH</p> <p>HPT secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRC - Déficit en vitamine D - Rachitisme vit D-résistant - Dénutrition - malabsorption - Fuite tubulaire de calcium

III. Le diagnostic différentiel permettra d'écarter les hypocalcémies à PTH haute liées à une résistance à la PTH (pseudohypoparathyroïdies, souvent syndromiques) ou une ascension de la PTH réactionnelle à une hypocalcémie d'autre origine (Tableau 2-droit).

IV. Les différentes étiologies sont résumées sur le Tableau 2-gauche.

- Causes acquises, la principale étant l'hypoparathyroïdie post-thyroïdectomie, suivie par les hypoparathyroïdies

auto-immunes hors APECED. La thyroïdectomie après chirurgie bariatrique est plus à risque d'une hypoparathyroïdie dont l'équilibre est particulièrement difficile.

- Causes congénitales, notamment génétiques, les 2 plus fréquentes étant le syndrome de Di-George par anomalie du chromosome 22 avec anomalie très fréquente du pavillon de l'oreille et le syndrome HDR caractérisé par une surdité et des anomalies rénales plus inconstantes (Tableau 3).

Tableau 3. Hypoparathyroïdies génétiques

Syndromiques	Isolées
<ul style="list-style-type: none"> - APECED: AIRE alopecie - Syndrome de DiGeorge oreilles - Syndrome HDR ou syndrome de Barakat sourd GATA 3 - Cytopathies mitochondriales ADN mitochondrial maternel - Syndrome HRD ou Sanjad-Sakati retard mental, dysmorphie, petite taille - Syndrome de Kenny-Caffey petite taille, ostéosclérose, anomalies oculaires, - 1: autosomique récessive: <i>TBCE</i> chaperone E tubuline spécifique - 2: autosomique dominant <i>FAM11A</i> (parfois dysplasie osseuse) - Syndrome CHARGE, Dubovitz 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>CaSR</i>: Calcium sensing receptor - <i>GNA11</i>: G alpha 11 - <i>GCMB</i>: Glial Cell Missing - <i>PTH</i> - <i>SOX 3</i>: Lié à l'X - ... <p style="text-align: center;">Etude NGS</p> <p style="text-align: center;">CGH Array</p>

Tableau 4. Bilan d'une hypoparathyroïdie

1) Confirmer l'hypoparathyroïdie	Calcémie, phosphorémie, protidémie, calciurie et créatinurie de 24h
	PTH, 25-OH vitamine D et 1-25 OH vitamine D, parfois PTHrP
	Magnésémie, magnésurie des 24h
2) Evaluer le retentissement	Consultation d'ophtalmologie
	Echographie rénale
	Scanner cérébral
3) En l'absence de chirurgie, en fonction du contexte syndromique et de l'enquête familiale	1. Auto-immunité? : Ac anti-CaSR, anti-TPO, -21 hydroxylase, GAD
	2. Caryotype et FISH 22q11 (Di George)
	3. Etude NGS des gènes <i>CaSR</i> , <i>AP2S1</i> , <i>PTH</i> , <i>GCM2</i>
	4. <i>AIRE</i> , <i>Cytopathie mitochondriale</i> , <i>GATA3 (HDR)</i> , <i>HRD</i>
	5. <i>CGH array</i>

Le **tableau 4** résume les principaux éléments du diagnostic positif et étiologique des hypoparathyroïdies.

V. Le traitement classique de l'hypoparathyroïdie consiste en une supplémentation vitamino-calcique (Tableau 5), en s'assurant en l'absence d'interférence médicamenteuse (Tableau 6). Les règles d'adaptation du traitement sont

résumées dans le Tableau 7. En cas de mauvais contrôle sous traitement conventionnel, l'injection de PTH recombinante peut être utilisée, soit sous forme de rhPTH 1-34 (fragment N-terminal) en ATU ou rhPTH 1-84 (PTH intacte). La grossesse et l'allaitement sont des situations nécessitant des contrôles biologiques fréquents et une

Tableau 5. Traitement conventionnel : formes vitaminiques D

Vitamine D	Dose habituelle	Début et durée d'action jours
<i>Calcitriol</i> 1,25(OH) ₂ D ₃ Cp 0,25 µg et solution 1 µg/ml	0,25 – 2 mcg 1 à 2 x/j	1 à 2 - 2 à 3 Le plus puissant
<i>Alfacalcidol</i> 1alpha (OH)D ₃ Cp 0,25 - 0,5 -1 µg	0,5 à 4 mcg 1x/j	1 à 2 - 5 à 7
<i>Dihydrotachystérol</i> Indisponible en France	0,2 à 1 mg / j	4 à 7 - 7 à 21
Vitamine D ₂ (<i>ergo</i>) <i>calciférol</i> ou Vitamine D3 <i>cholécalférol</i> solution buvable 80,100 et 200 000 IM 200 000 unités	25 à 100 000 50 à 200 000 UI / jour	10 à 14 – 14-75

Tableau 6. Modificateurs du métabolisme calcique

Médicament	Mécanismes	Conséquences
Diurétiques de l'anse	Augmente calciurie (CaU)	HypoCa / hyperCaU
Thiazidiques	Diminue calciurie	HyperCa / hypoCaU
Glucocorticoïdes	Diminue absorption digestive du calcium+ augmente CaU	Hypocalcémie
Antirésorptifs osseux	Diminue turn-over osseux	Hypocalcémie
ChimioT <i>cisplatine/ 5FU</i> <i>amphotéricine</i>	Diminue magnésémie	Hypocalcémie
Digitaliques	L'hypoCa diminue l'efficacité	Arythmies
Diarrhée / MICA malabsorption	Diminue absorption digestive du calcium et vitD	Hypocalcémie
Equilibre acide- base	Modification de liaison Ca-Alb	HypoCa si correction d'acidose métabolique

Tableau 7. Traitement conventionnel de l'hypoparathyroïdie

- Régime riche en produits laitiers / 0,5 g Ca élément (carbonate) 1 à 3 x/j
- 0,5 à 2 µg de calcitriol
- Ré-évaluation tous 3-6 mois Ca – P - Mg et créatinine
- Calciurie des 24H et 25OHvit D 1x/an

Objectifs : Calcémie: 2,1 à 2,3 mmol/L - sans symptômes

Réévaluation après 1 à 2 semaines

Optimiser les objectifs

Si hypercalciurie (>250 F; 300mg/J H) diminuer apport Ca, Na ± thiazide

Si hyperphosphatémie: régime pauvre en P: *lait, jaune d'œuf, chocolat, poisson, foie, pruneaux, céréales complètes, quinoa, sodas* diminuer vit D active, augmenter apport Ca

Si hypomagnésémie: ajouter Magnésium

Si déficit en vitamine D: 400-800 UI 25OH vit D/j si <50nmol/l

diminution de l'apport vitamino calcique du fait de la sécrétion de PTH-RP par le placenta et la glande mammaire (Tableau 8). L'impact sur la qualité de vie des patients ne doit pas être négligé. L'éducation thérapeutique est importante, tandis que les associations de patients peuvent s'avérer d'un grand soutien (Tableau 9).

Tableau 8. Hypoparathyroïdie et grossesse

Physiologie: production importante de 1-25 OH vitamine D placentaire

- augmentation de l'absorption intestinale de calcium et phosphore, calciurie
- augmentation progressive de PTHrP (++) lactation) qui majore la résorption osseuse et la réabsorption rénale de calcium // diminution PTH

Complications

- Maternelles: hyperexcitabilité neuro-musculaire
- Obstétricales: avortement spontané, mort-né, prématurité si Ca < 70mg/l)
- Fœtales/NN: HPT II à l'hypo- ou hypopara II hyper-calcémie maternelle

Traitement

- Amélioration possible durant la grossesse / gdes variations individuelles.
- Surveiller calcémie / 2 semaines y compris pendant l'allaitement
- Objectif : calcémie corrigée / albuminémie ou calcium ionisé normal bas

Post-partum – lactation: Diminution des besoins en calcitriol dès J1- J2

Tableau 9. Education thérapeutique

- **Définition, causes, moyens diagnostiques**
- **Le traitement:** prendre LT4 à distance du Calcium et du fer
objectifs du traitement et surveillance
Emmener ses traitements dans ses bagages à main
- **Les symptômes d'hypo ou d'hypercalcémie, la conduite à tenir**
- **Ce qui peut affecter la calcémie**
- **nourriture:** l'excès de fibres, épinards, tomates, alcool, boisson gazeuse
- **déshydratation** (boire au moins 8 verres/ jour)
- **maladie intercurrente:** fièvre, infection, sudation, diarrhée, vomissement, chirurgie (même dentaire)
- **menstruations, ménopause**
- **l'exercice musculaire**

Cfr hypopara.org.uk

RÉFÉRENCES

1. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015 Aug; 173(2):G1-20.
2. National Diagnosis and Treatment Protocol (PNDS) HYPOPARATHYROIDISM Reference Centre for rare diseases of calcium and phosphate metabolism July 2017
3. Espiard S, Vantyghe MC, Desailoud R Actualisation sur l'hypoparathyroïdie : un peu de théorie, beaucoup de pratique: Update on hypoparathyroidism: a little theory, a lot of practice. Ann Endocrinol (Paris). 2017 Oct; 78 Suppl 1:S1-S10.
4. Sites des associations de patients : www.hypoparathyroidisme.fr (langue française) / www.hypopara.org.uk (langue anglaise)

CORRESPONDANCE

Pr MARIE-CHRISTINE VANTYGHM
Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme
CHU Lille
France

