

LES TROUBLES DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

A/ RAPPELS SUR LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

I. INTRODUCTION

Le calcium et les phosphates forment les cristaux d'hydroxyapatite, qui se déposent sur la matrice du collagène, assurant ainsi la texture osseuse des vertébrés.

Le cation divalent Ca^{++} et l'anion phosphate ont plusieurs actions :

1. Actions du calcium

- Transmission des influx nerveux,
- contraction du muscle cardiaque, de la fibre musculaire lisse et squelettique,
- les changements de la perméabilité des membranes cellulaires,
- la régulation des processus de sécrétion des cellules endocrines,
- la coagulation sanguine

2. Actions du phosphore

- Principal tampon intra cellulaire et urinaire
- Il entre dans la composition des acides nucléiques et des phospholipides de la membrane cellulaire
- il est source d'énergie (ATP, GTP) permettant :
 - * le stockage et la libération d'énergie
 - * l'activation des enzymes
 - * la régulation de la glycolyse
- il entre dans la composition des phospholipides et phosphoprotéines

II. METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

1. Métabolisme du calcium

A. Répartition du calcium dans l'organisme :

- 1000 à 1200 g de calcium est contenu dans l'os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite. Il représente 99% du calcium total,
- 10 g de calcium est intracellulaire,
- 1g de calcium est dans le secteur extracellulaire : c'est le calcium mesuré dans le sang.

Le calcium extracellulaire : Ca sérique = 2,25 à 2,62 mmol/l (90 – 105 mg/l) se répartit en :

- **calcium ultra-filtrable ou libre** $\approx 55\%$:

* calcium ionisé = 50%. Il représente la seule forme biologiquement active.

* calcium complexé à des **anions** (bicarbonates phosphates, citrates et sulfates) 5%.

- **calcium lié aux protéines 45%** : Albumine 3%, Globuline 10%.

L'os est en renouvellement continu, avec un équilibre entre l'ostéoformation et la résorption osseuse. Chaque jour, 500 mg de calcium sont échangés entre l'os et le milieu extracellulaire.

Les besoins en calcium :

Ils varient en fonction de l'âge et des besoins physiologiques :

- adulte jeune : 800 – 1000g/jour ;
- Grossesse et allaitement : 1200 -1500 mg/jour ;
- Adolescent et sujet âgé : 1500 mg/jour.

B. Homéostasie du calcium

a. Absorption intestinale

Le taux d'absorption intestinale du calcium varie de 30 à 50%. Elle se fait sous forme de calcium ionisé, dans le duodénum et dans le jéjunum. Le reste est éliminé dans les selles, auquel s'ajoute le calcium sécrété par les sucs digestifs.

b. Excrétion rénale du calcium

Le calcium ionisé est ultrafiltré par le glomérule rénal (11 à 15 g/jour). 99% du calcium filtré sont réabsorbés par les différents segments du tubule rénal.

- La réabsorption tubulaire proximale représente 2/3 du calcium réabsorbé. Elle est iso-osmotique et suit celle du sodium.

- La réabsorption distale est indépendante de celle du sodium. Elle s'effectue selon un processus actif

2. Le métabolisme du phosphore

A. Répartition du phosphore dans l'organisme

1. Dans le plasma :

- Sous forme ionisée, au PH physiologique de 7,4 :

- * Forme divalente : HPO_4 : 80%.

- * Forme monovalente H_2PO_4 : 20%.

- * Forme trivalente : PO_4 : traces.

2. Dans le squelette :

80 -85% du phosphore de l'organisme est contenu dans l'os sous forme de cristaux d'hydroxyapatite.

B. Homéostasie du phosphore

1. Absorption intestinale du phosphore :

- 70% des phosphates ingérés sont absorbés au niveau de la partie moyenne de l'intestin. 30% des phosphates sont éliminés dans les selles.

2. Excrétion rénale du phosphore :

85% du phosphore filtré est réabsorbé : 600 mg sont éliminés par jour, résultant de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire proximale.

La concentration des phosphates présente des variations liées à l'apport alimentaire et à l'excrétion rénale ainsi qu'à un rythme nycthéral, les valeurs les plus basses étant observées le matin et étant suivies d'une élévation au cours de la journée avec un maximum vers 20heures.

L'excrétion urinaire suit fidèlement ces fluctuations qui sont indépendantes de l'action de la parathormone mais dépendent probablement du cortisol.

Elle est augmentée par la vitamine D, la parathormone et la GH.

III. REGULATION DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

La régulation phosphocalcique est assurée par 3 hormones:

- La parathormone (PTH) : elle est hypercalcémiant et hypophosphorémiant.

- La vitamine D active ou calcitriol (1.25 dihydroxycholécalférol) : elle est hypercalcémiant et hyperphosphorémiant.

- La calcitonine : elle est hypocalcémiant et hypophosphorémiant.

1. La parathormone (PTH) :

*** Principales actions :**

- Action au niveau rénale

- Favorise la réabsorption du calcium au niveau du tube contourné distal et inhibe celle du phosphore.

- Stimule la synthèse de la vitamine D₃ en activant la 1-hydroxylase rénale.
- Au niveau de l'os :
 - Elle mobilise le calcium osseux en favorisant l'ostéolyse et inhibant l'ostéogénèse.

- Au niveau de l'intestin

- La PTH potentialise les effets de la vitamine D.
- La baisse du calcium dans le plasma stimule les parathyroïdes qui sécrètent la PTH, qui, au niveau intestinal, augmente l'absorption du calcium.

- Au niveau de l'os

Elle va favoriser la résorption osseuse au dépend de l'ostéogénèse.
L'hyperphosphorémie stimule la synthèse de la PTH ce qui a pour conséquence d'augmenter la résorption osseuse, de diminuer la réabsorption tubulaire et de réduire la synthèse de calcitriol ce qui diminue l'absorption intestinale de phosphore.

2. La vitamine D :

a. Origine et besoins :

C'est une vitamine liposoluble. Il y a deux formes actives :

- Une forme synthétique obtenue par irradiation ultraviolette du 7déhydrocholestérol ou ergostérol (plante) : c'est la vitamine D₂ ou ergocalciférol.
- Une forme naturelle extraite de l'huile de foie de poisson, les œufs, le beurre : c'est la vitamine D₃ ou cholécalciférol qui doit être hydroxylé dans l'organisme en 1-25 cholécalciférol au niveau du rein par la PTH. Chez l'homme, elle dérive de l'irradiation ultraviolette à la lumière solaire du 7 déhydrocholestérol présent dans le derme.

*** Besoins :**

Les besoins sont de 400 UI par jour. Ils augmentent chez le nouveau-né et la femme lors de la grossesse et la lactation.

b. Principales actions :

- Augmentation de l'absorption intestinale de calcium. Cette action est potentialisée par la PTH est inhibée par le cortisol.
- Potentialisation de la mobilisation de PTH dépendante du calcium et du phosphore osseux en augmentant l'activité fonctionnelle des ostéoclastes.
- Stimulation de la minéralisation du tissu ostéoïde.
- Augmentation de la réabsorption du calcium et du phosphore.
- Effets dans la prolifération/différentiation cellulaire.

3. La calcitonine :

Elle est synthétisée par les cellules para folliculaires de la thyroïde. Sa synthèse est régulée par la calcémie (hypercalcémie).

Elle est inactivée dans le foie, le rein et la rate.

Elle est hypocalcémiante et hypophosphorémiante. Au-dessous de 90 mg/l de calcémie, la calcitonine est indétectable.

La gastrine peut stimuler la sécrétion de la calcitonine (test de penta gastrine).

- Sur le squelette :

La calcitonine se fixe sur les membranes cellulaires, principalement des ostéoclastes au niveau des récepteurs spécifiques à adénylcyclase-AMP cyclique.

La calcitonine diminue la résorption osseuse, donc diminue l'excrétion d'hydroxyproline dans les urines. Elle diminue l'action des ostéoclastes et des ostéocytes

- Sur le rein :

Elle augmente la phosphaturie et la calciurie.

inhibe la conversion de la 25 hydroxycholecalciférol en 1,25 dihydrocholecalciférol

4. Autres hormones

a. L'hormone de croissance :

Elle augmente l'absorption intestinale de calcium, l'excrétion rénale du calcium et diminue l'excrétion rénale des phosphates.

Par l'intermédiaire des somatomédines, elle augmente la synthèse du collagène, la masse totale de l'os et la croissance des cartilages.

b. Les hormones thyroïdiennes :

Elles sont nécessaires pour la croissance de l'os. Elles augmentent la synthèse du collagène. Un excès d'hormones thyroïdiennes augmente la résorption osseuse, augmente l'élimination urinaire du calcium, diminue l'absorption intestinale du calcium et augmente l'élimination urinaire des phosphates.

c. Les œstrogènes :

Chez les femmes ménopausées, on observe une ostéoporose. En l'absence d'œstrogènes, la résorption osseuse l'emporte sur la formation suggérant qu'ils sont nécessaires à la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes. On a pu mettre en évidence des récepteurs aux estrogènes sur les cellules osseuses. Ils augmentent la synthèse de la vitamine D au niveau du rein.

d. Les glucocorticoïdes :

L'effet des corticoïdes dépend de la dose administrée. De fortes doses inhibent la synthèse du collagène. Il y a diminution de la formation osseuse et développement d'une ostéoporose. Il y a diminution de l'absorption intestinale du calcium et augmentation de l'excrétion urinaire du calcium.

B. L'HYPERCALCEMIE

OBJECTIFS

- savoir définir l'hypercalcémie et reconnaître ses principales complications ;
- connaître les principales causes d'hypercalcémie et leurs caractéristiques diagnostiques ;
- connaître le traitement d'urgence de l'hypercalcémie menaçante ;
- connaître les indications de traitement des hypercalcémies selon leurs étiologies.

I. INTRODUCTION

- Problème clinique fréquent, depuis que le dosage de la calcémie est de plus en plus réalisé.
- Il faut distinguer l'hypercalcémie vraie, avec élévation du calcium ionisé des fausses hypercalcémies par augmentation de la fraction liée aux protéines. Une hyperalbuminémie par déshydratation sévère par exemple, conduit à une augmentation du calcium total, mais sans élévation du calcium ionisé.
- Le bilan d'une hypercalcémie doit donc comporter un dosage du calcium ionisé et une électrophorèse des protéines sériques.
- L'expression clinique des hypercalcémies est très variable. Elle dépend du niveau de l'hypercalcémie et de sa vitesse d'installation. 10% sont asymptomatiques.

II. ETIOLOGIES

L'hypercalcémie survient lorsque l'entrée de calcium dans la circulation sanguine dépasse les sorties (urinaire + dépôts osseux). Les deux sources principales du calcium sanguin sont le tube digestif et l'os ; certaines causes impliquent cependant l'association de ces deux mécanismes (hypervitaminose D, hyperparathyroïdie par exemple).

▪ Devant une hypercalcémie vraie deux diagnostics principaux sont à évoquer d'emblée :

➤ L'hyperparathyroïdie primaire : 90% des cas des patients ambulatoires. On parle d'hypercalcémie PTH dépendante.

➤ Les maladies cancéreuses : tumeurs solides ou hémopathies malignes. On parle d'hypercalcémie non PTH dépendante.

❖ . Hyperparathyroïdie Primaire

Elle représente la première cause de l'hypercalcémie. Au niveau rénal, la PTH augmente la réabsorption tubulaire de calcium et inhibe celle de phosphore, au niveau intestinale elle stimule l'absorption intestinale de calcium par son effet sur la vitamine D et au niveau osseux elle augmente la résorption osseuse.

Sur le plan biologique on retrouve :

- **Au niveau plasmatique**

* une hypercalcémie en règle modérée, inférieure à 2,75 mmol/l ;

* une hypophosphorémie (++++)

- **Au niveau urinaire**

* hypercalciurie – hyperphosphorurie.

❖ . L'Hyperparathyroïdie Secondaire

Elle est secondaire à une hypocalcémie chronique non traitée quelque soit son origine (insuffisance rénale, malabsorption intestinale,.....). Cette hypocalcémie stimule les parathyroïdes qui vont sécréter d'avantage la PTH qui va agir au niveau rénal, digestif et osseux pour générer une hypercalcémie.

❖ . Les Hypercalcémies des cancers et des Hémopathies

De nombreuses tumeurs solides peuvent s'accompagner d'hypercalcémie : les tumeurs métastasées du sein, du poumon, du rein, de la thyroïde et des testicules. Les hémopathies, le myélome multiple qui occupe la première place devant les leucémies et les lymphomes.

❖ . Les Autres Causes

1. **Les hypercalcémies médicamenteuses** : hypercalcémies iatrogènes.

➤ Prise excessive de calcium per os surtout en cas d'insuffisance rénale.

➤ L'hypervitaminose D exogène : l'administration de calcitriol (ROCATROL^R) ou de son précurseur, le calcidiol (DEDROGYL^R) provoque une hypercalcémie.

➤ L'hypervitaminose A pour des doses supérieures à 50 000 UI par jour, l'acide rétinoïque cis ou trans qui augmente la résorption osseuse.

➤ Le lithium : l'hypercalcémie résulte d'une augmentation de la sécrétion de PTH par augmentation du point d'équilibre du calcium ;

➤ Les diurétiques thiazidiques : ils diminuent la calciurie en favorisant la réabsorption du calcium au tube contourné distal.

2. **Les maladies granulomateuses** (les macrophages des granulomes ont une activité 1-hydroxylase) : sarcoïdose+++, tuberculose, coccidioidomycose, histoplasmosis, maladie de Hodgkin et 1/3 des lymphomes non hodgkiniens.

3. Les causes endocriniennes

- L'hyperthyroïdie, le phéochromocytome (rare), l'insuffisance surrénale (rare) et l'acromégalie
- L'hypercalcémie hypocalciurique familiale ou hypercalcémie familiale bénigne
- L'immobilisation prolongée complète.

III. SIGNES CLINIQUES

Ils dépendent du degré de l'hypercalcémie et de sa vitesse d'installation.

Les signes ne sont **pas spécifiques** et trompeurs : fatigue, anorexie, douleurs abdominales, constipation. Les signes neuropsychiques sont fréquents (troubles de la mémoire, dépression ou anxiété).

A. Hypercalcémie Aigue

C'est une urgence diagnostique et thérapeutique

1. Troubles digestifs

- Anorexie, nausées et vomissements sont fréquents lorsque la calcémie est $> 3 \text{ mmol/l}$.
- Rares poussées de pancréatite aigüe, de mécanisme incertain.

2. Troubles neuropsychiatriques

- Asthénie, déficits cognitifs et troubles de l'humeur peu spécifiques.
- Confusion, épisodes hallucinatoires ou psychotiques et come si hypercalcémie sévère.

3. Troubles cardiovasculaires aigus

- HTA qui généralement s'installe avec l'altération du débit de la filtration glomérulaire.
- Diminution de l'espace QT et risques de troubles du rythme.

4. Dysfonctions tubulaires rénales

- Le syndrome polyuro-polydipsie : diabète insipide néphrogénique (insensibilité des récepteurs des tubules rénaux à la PTH piégés par le calcium).
- Tendance à la déshydratation extracellulaire : diminution de la réabsorption tubulaire de sodium.
- Insuffisance rénale aigue fonctionnelle ; vasoconstriction rénale et contraction volumique par perte d'eau et de sodium, et diminution des apports secondaires aux troubles de la conscience.

B. Hypercalcémie Chronique

- **Lithiases rénales** : surtout secondaires à une hyperparathyroïdie primaire et à une hypercalcémie prolongée. Une lithiase rénale associée à une hypercalcémie est secondaires à une hyperparathyroïdie primaire dans 90% des cas. Dans 20% des cas, les hyperparathyroïdies primaires s'accompagnent de lithiases urinaires.
- **Insuffisance rénale chronique** : hypercalciurie prolongée avec dépôts tubulo-interstitiels de calcium (néphrocalcinose).
- **Troubles cardiovasculaires** : dépôts calciques dans les coronaires, les valves et les fibres myocardiques.
- **Signes osseux** dans les formes anciennes : douleurs osseuses diffuses, déminéralisation, ostéite fibreuse kystique.

IV. TRAITEMENT DES HYPERCALCEMIES

1. Buts du traitement

- corriger l'hypercalcémie

- rechercher l'étiologie
- Hospitalisation du malade de préférence en cas d'hypercalcémie majeur dans un service de soins intensifs.

Mise en place des moyens de surveillance : Scope, sonde urinaire, sonde nasogastrique, placer une voie veineuse efficace.

- Arrêter les médicaments hypercalcémisants : lithium, vit A, diurétiques thiazidiques,

Si le patient est sous digitaliques, rechercher une hypokaliémie et la corriger.

2. Moyens :

a. **L'hypercalcémie sévère symptomatique** : elle représente une urgence thérapeutique. Son traitement commence toujours par une réhydratation par du sérum physiologique à 9 pour 1000.

- **La réhydratation** doit être massive (4 à 6 l par 24 heures) avec une surveillance cardiaque et de la diurèse. Elle permet de corriger la déshydratation, de traiter l'insuffisance rénale aiguë et d'augmenter l'excrétion rénale du calcium.

- **Les autres moyens thérapeutiques**

- * Glucocorticoïdes (10 à 20 mg de prednisone par jour) : surtout si augmentation de la production du calcitriol.

- * Phosphore par voie orale : permet de complexer le Ca dans le tube digestif, souvent mal toléré.

- * L'infusion de chlorure de sodium diminue la réabsorption proximale du sodium et parallèlement celle du calcium. Les apports de sodium, chlore, eau et calcium augmentent donc au niveau de l'anse de Henlé.

- * Le furosémide (lasilix). Les processus de réabsorption peuvent être bloqués au niveau de l'anse de Henlé par le furosémide.

- * Biphosphonates (**Acide zolédronique (ZOMETA 4 mg/100 ml)**): le délai d'action maximal est de 48h, et la seconde injection ne doit pas être répétée avant 2 à 4 jours.

C. HYPOCALCÉMIE

OBJECTIFS :

- savoir définir l'hypocalcémie et reconnaître ses principales complications ;
- connaître les principales causes de l'hypocalcémie et leurs caractéristiques diagnostiques ;
- connaître le traitement d'urgence de l'hypocalcémie menaçante ;
- connaître les indications de traitement des hypocalcémies selon leurs étiologies.
- Savoir diagnostiquer et traiter une hypocalcémie

I. INTRODUCTION - DEFINITION

- L'hypocalcémie est une anomalie métabolique peu fréquente.
- Il faut distinguer l'hypocalcémie vraie (diminution du calcium ionisé), des fausses hypocalcémies par diminution de la fraction liée aux protéines. Le bilan d'une hypocalcémie doit donc comporter un dosage du calcium ionisé et un dosage d'albuminémie.
- L'hypocalcémie totale est définie par une concentration plasmatique inférieure à 2,20 mmol/L, une hypocalcémie ionisée par une concentration inférieure à 1,15mmol/L. En cas d'hypoalbuminémie, on peut calculer la calcémie corrigée, qui est la valeur de calcémie qu'aurait le patient s'il n'avait pas

d'hypoalbuminémie, permettant de distinguer une hypocalcémie vraie d'une pseudo hypocalcémie

Ca corrigé = $(40 - Alb) \times 0,025 + Ca \text{ total}$

II. CLINIQUE

- L'expression clinique des hypocalcémies est très variable. Elle dépend du niveau de l'hypocalcémie et de sa vitesse d'installation.
- Ils sont corrélés avec la profondeur de l'hypocalcémie et sa rapidité d'installation :
Les **manifestations neuromusculaires** spontanées sont au premier plan :
 - ▶ paresthésies distales
 - ▶ crampes musculaires
 - ▶ spasmes laryngés
 - ▶ tétanies voire convulsions.
- Les **manifestations cardiaques** : **élargissement de l'intervalle QT** (figure 1) pouvant se compliquer d'un bloc auriculo-ventriculaire voire d'une fibrillation ventriculaire.



Elargissement de l'espace QT (500 mS / fréquence cardiaque à 64/min)

- Les troubles des fonctions supérieures
Deux signes provoqués assez spécifiques de l'hypocalcémie peuvent être recherchés :
 - ▶ **Le signe de Chvostek** est une contraction faciale déclenchée par la percussion du nerf facial en-dessous de l'os zygomatique.
 - ▶ **Le signe de Trousseau** est le déclenchement d'une flexion du poignet et des articulations métacarpo-phalangiennes, les doigts en hyperextension et flexion du pouce (main d'accoucheur ; figure 2) par l'occlusion de l'artère brachiale (à l'aide d'un brassard maintenu au-dessus de la pression systolique pendant 3 minutes).

III. ETIOLOGIES

L'hypocalcémie survient lorsque la perte nette de calcium depuis le compartiment extracellulaire excède l'apport de calcium en provenance de l'intestin ou de l'os.

L'hypocalcémie résulte donc :

- ▶ **soit d'une augmentation des pertes de calcium** (dépôts dans les tissus, transfert osseux, pertes urinaires, chélation intra vasculaire),
- ▶ **soit d'une diminution des entrées de calcium** dans la circulation (malabsorption intestinale, diminution de la résorption osseuse).

En raison de la très grande quantité de calcium stockée dans l'os, qui peut être mobilisée pour maintenir la calcémie normale (au prix d'une perte minérale osseuse), une hypocalcémie chronique ne peut survenir que s'il existe une anomalie de la production ou de l'action cellulaire soit de PTH, soit de vitamine D.

La **prise en charge diagnostique de l'hypocalcémie** s'appuie sur quelques examens biologiques simples :

- ▶ calcium total
- ▶ calcium ionisé et/ou albuminémie ;
- ▶ phosphate sérique ;
- ▶ parathormone (PTH) plasmatique ;
- ▶ vitamine D (25OH Vitamine D) et calcitriolémie (1,25OH vitamine D)
- ▶ calciurie des 24h.

Une fois le diagnostic de fausse hypocalcémie écarté, le premier élément de la démarche diagnostique consiste à distinguer l'hypocalcémie liée à la PTH de celle indépendante de la PTH. L'hypocalcémie d'origine parathyroïdienne s'accompagne d'un taux bas ou « anormalement normal » de PTH, alors que les hypocalcémies indépendantes de la PTH s'accompagnent d'une stimulation de la sécrétion parathyroïdienne (réponse adaptée à l'hypocalcémie).

*** Causes très rares d'hypocalcémie**

La diminution primitive de la PTH a pour conséquences une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et, une hypocalciurie, mais qui augmente de façon très importante dès lors que le patient reçoit un traitement vitamino-calcique.

*** Hypoparathyroïdie**

-Acquise

- ▶ post-chirurgicale (la plus fréquente) : suites d'une chirurgie parathyroïdienne, thyroïdienne ou cervicale radicale pour des cancers ORL.
- ▶ hypomagnésémie profonde (<0.5mM) freine de la synthèse de PTH
- ▶ infiltration du tissu parathyroïdien (rare): amylose, granulome, cancer métastatique.

-Génétiques (rares)

- ▶ mutation du gène de la PTH
- ▶ mutation facteurs de transcription du gène de la PTH

Le diagnostic différentiel est l'hypocalcémie hypercalciurique familiale, secondaire à une mutation activatrice du récepteur sensible au calcium. La calciurie élevée permet de la distinguer des autres formes d'hypocalcémie à PTH basse.

*** Carence en vitamine D**

La vitamine D est une vitamine liposoluble dérivée du cholestérol, provenant soit de l'alimentation, soit de la peau après exposition aux UV. La vitamine D native est inactive. Elle doit subir une double hydroxylation, tout d'abord hépatique (25OH vitamine D ou calcidiol), puis rénale (1,25OH vitamine D ou calcitriol). La forme active de vitamine D est le calcitriol. Le calcidiol et le calcitriol peuvent être inactivés par hydroxylation en position 24 dans les cellules cibles. La vitamine D est transportée dans le sang par la RBP (retinol binding protein).

En cas de déficit en vitamine D native ou active, la calcémie est maintenue normale grâce à une stimulation de la synthèse de PTH (hyperparathyroïdie secondaire). Si les apports calciques sont insuffisants, l'hypocalcémie peut apparaître.

Les principales causes de déficit en vitamine D native sont :

- ▶ un apport alimentaire insuffisant (enfant)
- ▶ une malabsorption des graisses (au cours de l'insuffisance pancréatique exocrine en particulier),
- ▶ une exposition insuffisante aux UV.

Certains médicaments peuvent interagir avec le métabolisme de la vit D :

- une diminution de la 25-hydroxylation hépatique de la vitamine D

(par certaines antiprotéases par exemple)

- **une augmentation de l'inactivation par 24-hydroxylation hépatique** (certains anticonvulsivants, corticoïdes).

Le défaut de 1 Ω -hydroxylation rénale du calcidiol en calcitriol est le principal facteur responsable de l'hypocalcémie observée au cours des réductions de masse rénale et donc de toute insuffisance rénale.

L'ensemble de ces situations d'hypocalcémie liée à une hypovitaminose D sont classiquement associées à une hypophosphatémie, à l'exception de l'insuffisance rénale chronique avancée. La carence chronique en vitamine D se complique d'ostéomalacie.

*** Insuffisance rénale chronique.**

Au cours de la maladie rénale chronique, la diminution du DFG peut s'accompagner de troubles phospho-calciques, incluant une hypocalcémie. Dans les faits, la calcémie reste le plus souvent normale jusqu'à un stade préterminal en raison de l'hyperparathyroïdie secondaire.

- **Le défaut de 1 Ω -hydroxylation rénale du calcidiol en calcitriol** en est le principal facteur, en rapport avec :
 - ▶ la diminution de la masse néphronique
 - ▶ l'hyperphosphatémie
 - ▶ un hyper FGF23

*** Pseudohypoparathyroïdie**

C'est une cause **très rare d'hypocalcémie**, révélée dans l'enfance le plus souvent pour les formes génétiques. L'action de la parathormone sur l'os et le rein est médiée par l'AMPcyclique (AMPC) qui est généré en réponse à la liaison de la parathormone sur son récepteur, via l'activation d'une protéine G stimulatrice (GSA1). Cette voie de signalisation est dépendante du magnésium. La pseudohypoparathyroïdie est une résistance périphérique à l'action de la PTH. Le tableau biologique est celui de l'hypoparathyroïdie (hypocalcémie, hyperphosphatémie, hypocalcitriolémie) mais avec une PTH très élevée .

- **Causes principales de pseudo hypoparathyroïdie :**
 - ▶ **Génétique** : mutation du gène codant pour la protéine stimulatrice GSA1 du complexe adénylate-cyclase en aval du récepteur de la PTH (GNAS 1 ; ostéodystrophie héréditaire d'Albright).
 - ▶ **Fonctionnelle** : lié à l'hypomagnésémie.

*** Causes d'hypocalcémie aiguë**

L'hypocalcémie aiguë est le plus souvent la conséquence d'une mobilisation du calcium circulant, soit par précipitation, soit par transfert.

1- Précipitation du calcium

- **Intra-vasculaire :**
 - ▶ chélation par du phosphate intracellulaire libéré au cours de la **rhabdomyolyse** ou d'une lyse tumorale
 - ▶ chélation d'origine **iatrogène** (citrate au cours de transfusion massive de sang ou plasma citraté, surtout en cas d'insuffisance hépatique par diminution du catabolisme du citrate), foscarnet, phosphate ...
- **tissulaire** dans les tissus nécrosés (pancréatite aiguë, rhabdomyolyse)

2- Transfert du calcium

- **Syndrome dit de l' "os affamé"** (hungry-bone disease) qui survient après parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie primitive ou tertiaire et beaucoup plus rarement après thyroïdectomie chez des patients hyperthyroïdiens, ou lors de la reprise d'une activité physique après une immobilisation prolongée.
- **Alcalose respiratoire aiguë** qui augmente la liaison du calcium à l'albumine, réduit la concentration de calcium ionisé, sans modifier la calcémie totale

Ceci explique les troubles neuromusculaires apparaissant au cours de la spasmophilie, l'hyperventilation entraînant une alcalose ventilatoire à l'origine d'une hypocalcémie ionisée aiguë.

Toutes ces causes d'hypocalcémie aiguë s'accompagnent d'une **PTH élevée**, adaptée à l'hypocalcémie (hyperparathyroïdie secondaire) à l'**exception de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie**, où l'hypocalcémie transitoire est souvent de mécanisme mixte, par transfert intra osseux de calcium (syndrome de l'os affamé) mais également par sidération des parathyroïdes restantes (hypoparathyroïdie transitoire).

III. TRAITEMENT

Lorsque la cause est accessible à un traitement, la prise en charge est d'abord étiologique. Le traitement symptomatique s'adresse à :

- ▶ **Apport de calcium per os** (carbonate de calcium) : 500 mg à 1,5 g /jour en dehors des repas (administré au cours d'un repas, il se lie aux phosphates alimentaires et à l'oxalate pour former des sels insolubles et inabsorbables dans l'intestin)
- ▶ **Apport de calcium parentéral** (gluconate de calcium et chlorure de calcium) : en cas d'hypocalcémie symptomatique
- ▶ **Correction d'une hypomagnésémie** le cas échéant
- ▶ **Correction d'une carence en vitamine D** : apports en vitamine D, sous forme de Vitamine D2 (ergocalciférol Stérogyl[®]) ou de vitamine D3 (cholécalfiérol, Uvedose[®])
- ▶ **Apport de vitamine D hydroxylé en position 1** en cas d'insuffisance rénale chronique : 1-alpha OH-vitamine D (Un-Alfa[®]) ou 1,25-(OH)₂-vitamine D (Rocaltrol[®]). Ce traitement n'est pas approprié en cas d'hyperphosphatémie.

Considérations thérapeutiques particulières

- **Au cours de l'hypoparathyroïdie**, le traitement repose sur l'administration combinée de calcium et de vitamine D active (Un Alfa ou Rocaltrol). L'objectif de ce traitement est d'atteindre la valeur de calcémie minimale pour laquelle le patient est asymptomatique, mais non d'obtenir une normocalcémie, qui ne pourrait se faire qu'au prix d'une hypercalciurie massive exposant au risque de lithiase urinaire et de néphrocalcinose.
- **Au cours de la rhabdomyolyse**, la correction de l'hypocalcémie doit être prudente, car il existe au cours de la récupération des lésions tissulaires un risque d'hypercalcémie rebond (par mobilisation des dépôts calciques musculaires)