

Les dyscalculémies

I. Introduction;

II. Rappel physiologique :

- a. les formes du Calcium
- b. Métabolisme et régulation du Calcium

III. Le dosage de la calcémie et valeur normale

IV. Les dyscalcémies :

1/Hypercalcémie :

- a. Définition
- b. Mécanisme et étiopathogénie
- c. Manifestations cliniques

2/Hypocalcémie:

- a. Définition
- b. Mécanismes et étiopathogénie
- c. Manifestations cliniques

Introduction:

- Le calcium, est cation bivalent (Ca^{2+}), omniprésent dans tout l'organisme.
- son rôle dans **la genèse** de l'os et des dents, mais aussi il joue le rôle de **messager** intracellulaire et **intervient dans de nombreux processus biologiques intra- et extracellulaires** tels que :
 - l'automatisme myocardique, la contraction musculaire,
 - la coagulation,
 - la conduction nerveuse,
 - la division mitotique, l'intégrité et la stabilité des membranes cellulaires
 - les sécrétions hormonales endocrines et exocrines.
 - l'activation des protéines kinases et de la phosphorylation enzymatique

Introduction:

- Toute déstabilisation de la calcémie est responsable de complications organiques neurologiques, digestives, rénales et cardiovasculaires aux conséquences dramatiques.

Rappel physiologique:

- Les formes du Calcium :
- Le calcium est disponible dans l'organisme sous trois formes :
 - **Lié aux protéines** : représente 50% du Ca^{2+} total, dont 80% est lié à l'albumine
 - **Chélates (complexe)**: 5 à 10% sous forme liée à des anions (les bicarbonates , phosphate, sulfate ou citrate).
 - **Ionisé** : 40% du Ca^{2+} restant est libre et représente la forme physiologiquement active.

Rappel physiologique:

- **Métabolisme et régulation du Ca^{2+} :**
- La régulation du pool calcique (balance apport/perte) est sous la responsabilité de :
- **trois organes** : le système osseux, le tube digestif et le rein.
- **un système hormonal complexe** avec ; la parathormone (PTH), la vitamine D (le calcitriol) et la calcitonine (hormone thyroïdienne).

Rappel physiologique :

- **le taux du calcium** ; qui joue le rôle de rétrocontrôle via les récepteurs membranaires du calcium (Calcium-sensing receptor, ou CaSR) à stimulation/inhibition de la sécrétion de la PTH.
- Cette régulation rigoureuse a pour but le maintien d'un taux sanguin du Ca^{2+} normale et stable afin d'éviter les variations fatales pour l'organisme.

Rappel physiologique :

- Le métabolisme calcique passe par trois processus ;
l'absorption, l'excrétion et la résorption.

Rappel physiologique :

- 1-Absorption :
- **L'absorption digestive du calcium** survient au niveau du duodénum, environ 150mg de calcium est absorbé par jour. Cette absorption est essentiellement sous stimulation hormonale par le biais du Calcitriol (métabolite actif de la vitamine D). Elle est ralentie par les glucocorticoïdes.
- L'absorption intestinale n'intervient pas dans la régulation de la calcémie à court terme.

Rappel physiologique :

- 2-Excrétion :
- Elle se fait essentiellement au niveau urinaire.
- Digestive : Les selles contiennent la part non absorbée du calcium, ainsi que le calcium contenu dans les sucs digestifs (négligeable).
- Les pertes insensibles : Représentent les autres pertes ; à travers la desquamation, la chute de cheveux, les ongles (environ 40 à 60 mg, indépendantes de l'apport alimentaire).
- Urinaire : Le rein joue un rôle important dans le maintien d'un bilan calcique nulle, en adaptant l'excrétion urinaire à l'absorption digestive
- Seulement 2% du Ca^{2+} filtré est excrété dans les urines (environ 140 mg/j). Le contrôle rénal de la calcémie permet la réabsorption de 98 % du calcium, dont, 65 % dans le tube proximal, 20 % dans l'anse de Henlé et 10 à 15 % dans le tube distal.

Rappel physiologique :

- L'excrétion rénale du Ca^{2+} est influencée par :
- Des facteurs non hormonaux : le volume extracellulaire, la filtration du sodium, l'équilibre acido-basique et la kaliémie
- Des facteurs hormonaux directs : la PTH, la Vit D et la calcitonine stimulent la réabsorption rénale du Ca^{2+} et par conséquent diminuent la calciurèse.

Rappel physiologique:

- 3-La résorption :
- C'est la régulation osseuse du calcium. Elle intéresse la fraction rapidement mobilisable vers le milieu extracellulaire du stock osseux qui est de l'ordre de 1%.
- Elle intéresse les ostéoclastes et ostéoblastes responsables de remodelage osseux. Elle est sous la dépendance hormonale :
- **La PTH, la Vit D, les glucocorticoïdes** : augmentent la résorption osseuse et la libération du Ca^{2+}
- **La calcitonine et les oestrogènes** : augmentent la captation et l'utilisation osseuse du Ca^{2+}

Rappel physiologique:

- A l'état physiologique le phénomène de remodelage osseux n'est pas responsable de changement de la calcémie (bilan nulle entre le calcium libéré par les ostéoclastes et le calcium fixé par les ostéoblastes).
- Donc une calcémie normale résulte essentiellement de l'échange du calcium entre l'os et le sang d'une part et le sang et le rein d'autre part.

Le dosage de la calcémie et valeur normale

- Toute analyse de la calcémie totale doit être interprétée en fonction:
 - L'hémoconcentration et taux de protides : toute modification de 10 g de la protidémie entraîne dans le même sens une modification de la calcémie totale de 0,25 mmol/L
 - pH : l'acidose diminue la liaison aux protides et augmente le calcium ionisé.

Le dosage de la calcémie et valeur normale:


- Trois mesures peuvent être réalisées :
- **La calcémie directe :** reflète le Ca^{2+} total avec ses trois fractions ; les valeurs normales sont comprises entre 2.2 et 2.5 mmol/l (85 et 100mg/l)
- **La calcémie ionisée :** certains laboratoires dosent le Ca^{2+} ionisé et la valeur normale 1.15 à 1.35mmol/l (demandé si hypoalbuminémie sévère, acidose métabolique ou patient hémodialysé)
- **La calcémie corrigée :** correspond à la valeur de la calcémie dosée rapportée au taux d'albumine (plus précise).
- **$\text{Ca}^{2+}\text{corrigé (mmol/l)} = \text{Ca}^{2+}\text{ direct (mmol/l)} + 0.025 [40 - \text{Alb (g/l)}]$**
- La calcémie peut aussi être corrigé par rapport au taux de protéides totaux
- selon la formule ; $\text{Ca}^{2+}\text{corrigé (mmol/l)} = \frac{\text{Ca}^{2+}\text{mesuré}}{0.55 + \left(\frac{\text{protéinémie}}{160}\right)}$

Les dyscalcémies

- Les perturbations de la calcémie intéressent la fraction ionisée, seule biologiquement active et directement influencée par les systèmes de régulation.
- Ces perturbations liées ou non à un dérèglement hormonal, résultent toujours d'un déséquilibre entre :
 - la résorption osseuse,
 - l'absorption digestive
 - l'excrétion urinaire
- On décrit deux types de perturbation ; l'hypercalcémie et l'hypocalcémie.


L'hypercalcémie

- Définition :
- L'hypercalcémie se définit comme une calcémie totale /corrigée supérieure à 2,6 mmol/L ou une calcémie ionisée supérieure à 1,4 mmol/L.
- L'hypercalcémie grave se définit par une calcémie totale /corrigée supérieure à 3,5 mmol/L ou comme une hypercalcémie symptomatique quelle que soit sa valeur.

- 
- Mécanismes et étiopathogénie:
 - En clinique, l'hypercalcémie est la conséquence de l'interaction de plusieurs mécanismes à la fois

- **1-Augmentation de l'apport du Ca^{2+} :**
- Le syndrome de Burnett ; associe une hypercalcémie et une alcalose métabolique et une insuffisance rénale suite à un apport chronique et excessif de Ca^{2+} et d'alcali (lait, bicarbonate de Ca^{2+} et bicarbonate de Na^{2+}).
- Ex : syndrome des buveurs du lait, l'automédication lors d'une dyspepsie, et traitement préventif de l'ostéoporose par les carbonates de Ca^{2+} .

- **2-Augmentation isolée de l'activité de la Vit D:**
- Ce mécanisme est le moins fréquent. Il est dû à une activité augmentée de la Vit D au niveau digestif et rénal qui dépasse le système de régulation. On l'observe dans les granulomatoses (environ 10 % des Sarcoidoses) et dans certains lymphomes qui sécrètent de la Vit D.
- Dans ce contexte, l'hypercalcémie est systématiquement précédée d'une hypercalciurie avec un taux de PTH diminué (rétrocontrôle).


- 
- **3-Augmentation de la résorption osseuse :**
 - C'est le mécanisme le plus fréquent. Elle est due à une activation des ostéocytes (hors les ostéoclastes), par **stimulation hormonale** ou **néoplasique** et rarement à l'immobilisation.

- 3-1 Stimulation hormonale : **Une hyperparathyroïdie** est retrouvée dans 45% des hypercalcémies, dont 90% sont dues à un adénome de la parathyroïde.
- Le tableau biologique associe une augmentation de la PTH, une hypercalcémie, une hypercalciurie et une hypophosphatémie.

- 3-2 Stimulation néoplasique : 45% des hypercalcémies résultent d'une augmentation de la résorption osseuse due à un processus néoplasique. Elle peut survenir suite à deux mécanismes physiopathologiques :
- **Sécrétion par la tumeur** d'un facteur ostéolytique (hypercalcémie humorale des cancers : HHM) due à la sécrétion par la cellule néoplasique d'une hormone PTHrp (hormone apparentée à la PTH native secrétée par la tumeur) qui a les mêmes effets ostéolytiques de la PTH, ex ; les cancers épidermoïdes (poumon, œsophage, ORL, stomatologique)
- **ostéolyse directe** par dissémination métastatique : observée dans les tumeurs solides (sein, rein, prostate, vessie) mais aussi les hémopathies comme les myélomes ou les lymphomes
- Dans les étiologies néoplasiques, le bilan biologique associe la PTH intacte très basse (adaptée à l'hypercalcémie), les taux d'AMPc et de calciurie sont augmentés, la phosphatémie est diminuée.

- 3-3l'immobilisation:
- Est une cause rare des hypercalcémies par augmentation de la résorption osseuse.
- Les jeunes adultes atteints de plusieurs fractures osseuses et les sujets atteints de la maladie osseuse de Paget sont particulièrement exposés.
- Une hypercalcémie apparaît dans les jours ou les semaines suivant le début de l'alitement pour disparaître rapidement lors de la reprise de la mise en charge.

- **4-Diminution de l'excrétion rénale :**
- C'est la cause la plus rare des hypercalcémies. Elle est due à une hypercalcémie hypocalciurie familiale.
- Le syndrome d'hypercalcémie hypocalciurique familiale est à transmission autosomique dominante. La plupart des cas impliquent une mutation inactivant le gène du récepteur sensible au Ca, avec pour conséquence une calcémie plus élevée nécessaire pour atteindre le seuil d'inhibition de la sécrétion de PTH.

- 
- Manifestations cliniques :
 - Les signes cliniques d'hypercalcémie sont divers mais peu spécifiques.
 - La sévérité du tableau clinique est en relation avec l'intensité de l'hypercalcémie et surtout la rapidité d'installation.

Appareil	signes
digestif	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexie • Nausées, Vomissements • Syndrome pseudo-occlusif • Pancréatite (exceptionnelle)
neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles du comportement, agitation • Troubles de conscience, coma • Signes neurologiques de localisation • Pseudo-neuromyopathies
cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle • Troubles du rythme et de conduction -Allongement du PR -Élargissement du QRS -Raccourcissement du QT -Troubles du rythme ventriculaires
Urinaire /métabolique	<ul style="list-style-type: none"> • Polyurie • Déshydratation extracellulaire • néphrocalcinose

- Les troubles digestifs surviennent pour des hypercalcémies modérés,
- Une hypercalcémie qui dépasse les 3mmol/l est responsable du tableau neuropsychiatrique
- Les signes cardio-vasculaires apparaissent pour une hypercalcémie grave ($>3.5\text{mmol/l}$) ; un taux $>4.5\text{mmol/l}$ peut induire un état de choc avec une insuffisance rénale et le décès
- La lésion rénale aiguë réversible ou des atteintes rénales irréversibles, dues à la néphrocalcinose ne se voit que pour les hypercalcémies prolongées ou importantes.

L'hypocalcémie

- Définition :
- L'hypocalcémie se définit par une valeur de la calcémie totale /corrigée inférieure à 2.20 mmol/L ou par une calcémie ionisée inférieure à 1.10 mmol/L.


- Mécanismes et étiopathogénie:
- **L'hypoparathyroïdie** : l'étiologie la plus classique de l'hypocalcémie. Le tableau biologique associe (calcémie + calciurie basses, avec hypophosphatémie, PTH, AMPc et Vit D basses).
- **L'hypoparathyroïdie peut être :**
- - **Primitive** : idiopathique ou congénitale (Syndrome de Di George, l'hypoparathyroïdie idiopathique récessive liée à l'X, l'hypoparathyroïdie auto- immune).
- **Secondaires** : après parathyroïdectomie subtotale ou totale, thyroïdectomie totale ou de chirurgie cervicale délabrante, invasion tumorale, amyloïdose, sarcoïdose, ou hémochromatose...).
- **Pseudo-hypoparathyroïdie** : le pseudo-hypoparathyroïdisme est un ensemble rare de pathologies qui se caractérisent par une résistance des organes cibles à la PTH. Une transmission génétique complexe de ces pathologies en est à l'origine (taux sérique de PTH est élevé).

- **Les hypovitaminoses D** : la cause la plus fréquente d'hypocalcémie. Ces hypovitaminoses sont dues soit :
- un défaut d'apport (de plus en plus rare) ; surtout en cas d'association à un défaut d'ensoleillement.
- une malabsorption digestive : après résection gastro-intestinale, diarrhées chroniques ou problèmes hépatobiliaires.
- un défaut d'hydroxylation (rein) = 1,25 di-hydroxy
- un défaut des récepteurs de la Vit D (rein).
- L'hypovitaminose D associe à l'hypocalcémie, une hypophosphorémie et une élévation de la PTH.

- **L'insuffisance rénale:** l'hypocalcémie est multifactorielle. Elle est expliquée par :
- Diminution de l'absorption tubulaire du Ca^{2+} lors des tubulopathies (l'acidose tubulaire rénale proximale acquise due à des néphrotoxines et l'acidose tubulaire rénale distale congénitale)
- une hyperphosphorémie (une précipitation des phosphates de calcium et une baisse de l'absorption digestive du calcium).
- une baisse progressive de la production de Vit D et de la réaction osseuse à la PTH.

- **Autres causes :**

- L'**hypomagnésémie** sévère entraîne une résistance à la PTH avec une baisse de sa sécrétions.
- Dans les **pancréatites aiguës**, secondaire à :
- une déposition du calcium dans les tissus,
- une destruction de la PTH circulante par les protéases.
- - Le **choc septique** ; dû à la suppression de la libération de PTH et à la réduction de la conversion de la $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- -L'**hyperphosphorémie** : mécanisme mal compris ; (les patients insuffisants rénaux présentant une rétention consécutive en PO_4 y sont particulièrement exposés)
- - **Les causes médicamenteuses** : antihypercalcémiantes (calcitonine, biphosphonates...), anticonvulsivants (altèrent le métabolisme de la vit D), transfusions abondantes en concentrés globulaires (le citrate chélate le calcium)...

- 
- Manifestations cliniques :
 - Dépendent de l'intensité du trouble et surtout de sa rapidité d'installation.
 - Elles sont observées pour des calcémies totales inférieures à 1,75 mmol/L (70 mg/l).

- **neurologique centrales** : une hypocalcémie insidieuse peut induire une encéphalopathie diffuse modérée (démence, dépression ou psychose inexpliquées).
- Un œdème papillaire se produit et des convulsions surviennent si l'hypocalcémie est profonde ($< 1,75$ mmol/L).
- **respiratoires** : insuffisance respiratoire aiguë par un spasme laryngé (contraction des muscles laryngés)
- **cardiovasculaires** : arythmie, allongement du QT, Vx-dilatation, hypoTA, Insuffisance Cardiaque Aiguë.

- **neuromusculaires et sensitifs** : avec le tableau le plus typique de tétanie.
- La tétanie se manifeste par les signes suivants :
- Des symptômes sensitifs consistant en des paresthésies des lèvres, de la langue, des doigts, des mains et des pieds
- Un spasme carpo-pédal, qui peut être prolongé et douloureux
- Des douleurs musculaires généralisées
- Des spasmes de la musculature faciale Si elle est latente on peut la chercher par:
- Le signe de Chvostek ; (contraction péri-buccale par percussion du nerf facial en regard de l'arcade zygomatique) est souvent présent mais est peu spécifique
- signe de Trousseau (position en « main d'accoucheur » lors d'une ischémie relative du membre supérieur par un brassard à tension).