

Conduite à tenir devant une Hypoparathyroïdie

DES Rhumatologie
Carnac – SRO 20/05/2016

Béatrice Bouvard
Service de Rhumatologie
CHU Angers

Plan

1/ Définition

2/ Déterminer l'étiologie

3/ Déterminer la gravité

4/ Déterminer le retentissement

5/ Traitement

6/ Suivi

1/ Définition

Maladie rare (P = 20-30/100000 PA)

Peut se révéler chez l'enfant dès la période néonatale ou chez l'adulte

2ndaire à une production insuffisante de PTH par les glandes parathyroïdiennes

Diagnostic biologique

- Hypocalcémie
- PTH basse ou inadaptée
- Hyperphosphatémie

Constaté sur au moins 2 dosages à 15 jours d'intervalle

2/ Déterminer l'étiologie (chez l'adulte)

Post-chirurgicale : 75% des cas

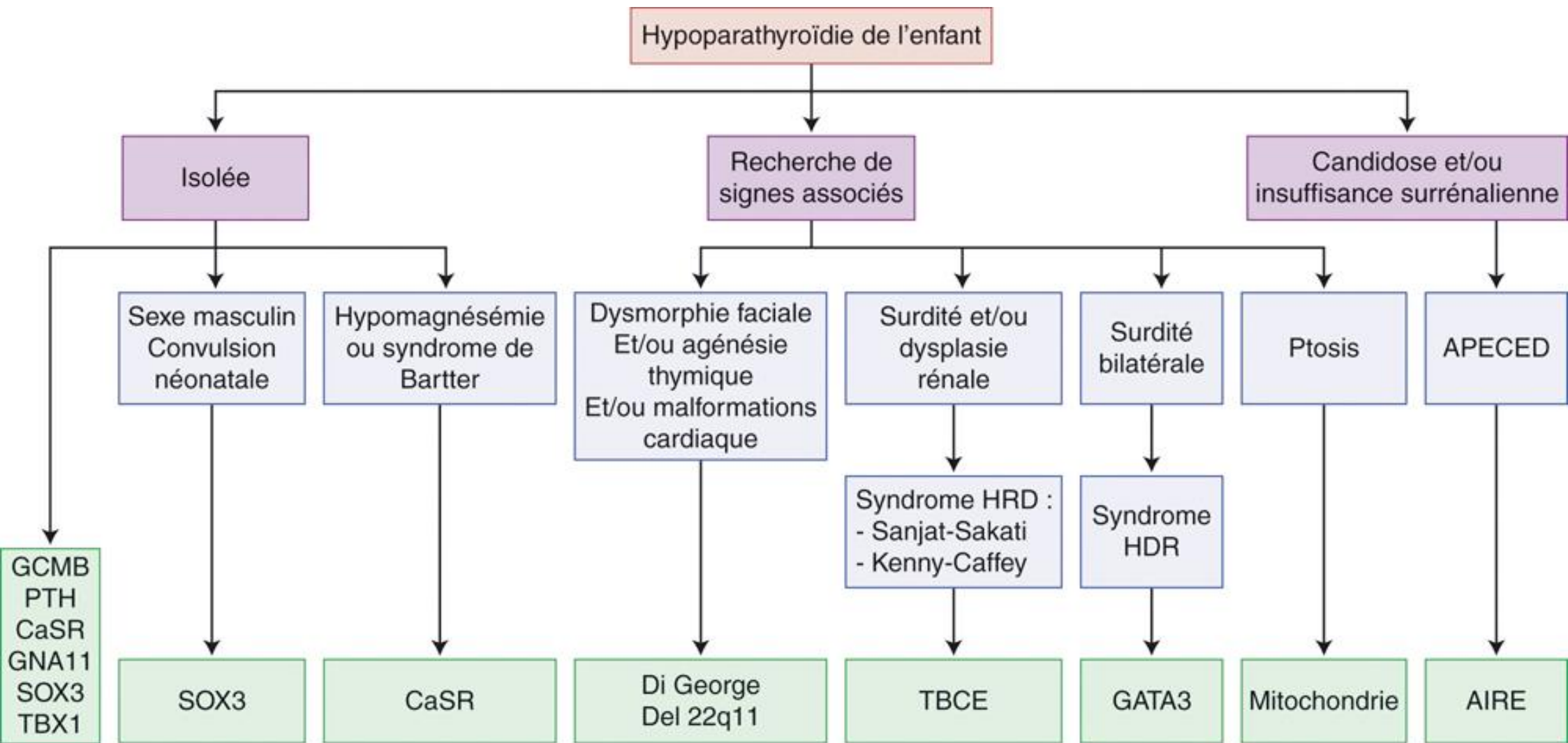
- chirurgie cervicale (cancer thyroïdien, basedow, goitre, intervention sur glandes parathyroïdiennes)
- après thyroïdectomie : hypoPTH définitive 0,5% à 6,6% des cas
- le plus sv't transitoire de qq semaines à qq mois, hypoPTH est définitive si calcémie non normalisée à 6-12 mois

Pathologies infiltratives : fer (hémochromatose, transfusion), cuivre (wilson), granulomatose, tumorale

Irradiation

Auto-immune : polyendocrinopathie de type 1 (APS1) ou sd APECED (hypoPTH+candidose+Addison)

Maladies génétiques (cf causes de l'enfant)



2/ Déterminer l'étiologie (chez l'adulte)

Diagnostics différentiels

Pseudo hypoparathyroïdisme
= Résistance à la PTH

Hypocalcémie
Hyperphosphatémie
Hausse PTH

Causes secondaires d'hypocalcémie
déficit en vitamine D

Hypocalcémie
Hypophosphatémie
Hausse PTH

Hypocalcémie autosomique dominante
(hypoPTH-hypocalcémie-hypercalciurie par mutation activatrice du CaSR)

2/ Déterminer l'étiologie (chez l'adulte)

Le diagnostic d'hypocalcémie ne doit être évoqué que si la magnésémie concomitante est normale

Le magnésium active le CaSR

hypermagnésémie ↘ synthèse et sécrétion de PTH

hypomagnésémie modérée ↗ sécrétion de PTH

hypomagnésémie profonde ↘ sécrétion de PTH

Parmi les causes d'hypomagnésémie : pensez à la prise d'IPP au long cours

2/ Déterminer l'étiologie (chez l'adulte)

Bilan biologique

Calcémie totale, albuminémie (calcémie ionisée difficile à mesurer)

PTH (mesurée avec technique de 2^{ème} ou 3^{ème} génération)

Phosphatémie

Magnésémie

25(OH)vitamine D

(1,25(OH)vitamine D) ?

Créatininémie, clairance de la créatininémie

Calciurie (N = 0,1 mmol/kg/24h chez l'adulte), créatininurie

Études génétiques : chez l'enfant ou pour conseil génétique

3/ Déterminer la gravité

Signes cliniques

Ceux de l'hypocalcémie

Symptômes d'autant plus importants que hypocalcémie sévère et d'installation brutale

Signes neuromusculaires

- laryngospasme, convulsions
- Irritabilité musculaire, signe de Chvostek, signe de Trousseau
- crampes, mouvements anormaux, paresthésies distales et péri-buccales
- troubles de la mémoire, idéation lente

Signes ECG

hypocalcémie ↗ temps de repolarisation ventriculaire = **allongement du segment QTc**
(>440 ms pour les hommes, 460 ms pour les femmes)

→ troubles de rythme : tachycardies ventriculaires, torsades de pointe

Chez le nouveau-né : trémulations, convulsions, hypotonie, constipation



4/ Déterminer le retentissement

Signes d'hypoparathyroïdie chronique (ceux de l'hyperphosphatémie)

- **Rein** : néphrocalcinose ou lithiases urinaires liées à l'hypercalciurie
 - Créatininémie, calciurie des 24 heures, échographie rénale
- **Œil** : cataracte polychrome sous capsulaire, kératoconjonctivite
 - Au moins 1 cs d'ophtalmo
- **Cerveau** : calcifications intracérébrales des noyaux gris centraux ou diffuses (sd de Fahr)
 - imagerie cérébrale (rx, scanner)
- **Dents** : hypoplasie dentaire, défaut de formation de l'émail dentaire, caries
 - Suivi dentaire, surtout chez l'enfant
- **Os** : augmentation de la DMO, ostéosclérose, épaissement corticale
 - DXA, Suivi habituel
- **Peau** : sèche et épaisse, prurit, cheveux cassants, alopecie

5/ Traitement

Objectifs de la PEC d'une hypoparathyroïdie chronique

- 1/ prévenir les signes et symptômes de l'hypocalcémie
- 2/ maintenir une calcémie juste en dessous de la normale ou dans les normes basses
- 3/ maintenir le produit $\text{Ca} \times \text{Ph} < 55 \text{mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{mmol}^2/\text{l}^2$)
- 4/ éviter l'hypercalciurie
- 5/ éviter l'hypercalcémie
- 6/ éviter complications rénales (néphrocalcinose, lithiase)

5/ Traitement

Hypocalcémie aiguë ou menaçante = urgence

Calcium ivl (10-20 minutes) : 100 à 200 mg de calcium élément (= 10 à 20 ml de gluconate de calcium 10% dans 50 cc de G5%)
(moins de risque de nécrose en cas d'extravasation que chlorate de calcium)

Puis perfusion de 0,5-2 mg/kg/h de Ca-élément pendant 6-8h, sous surveillance clinique, biologique et ECG

Dès ce stade : correction d'une hypomagnésémie et apport de calcitriol
Suspendre tout traitement prolongeant le QTc (réduire la dose de digoxine)

5/ Traitement

Hypocalcémie chronique

Qui traiter

- Les patients avec symptômes liés à l'hypocalcémie et/ou avec une calcémie corrigée < 2 mmol/L
- Les autres si cela améliore leur qualité de vie

5/ Traitement

Apports en calcium

Carbonate de calcium (contient 40% de calcium élément)
(à prendre avec aliments)

Citrate calcium (contient 21% de calcium élément) : si achlorhydrie, si IPP associé,
si effets indésirables du carbonate de calcium (constipation)

Favoriser calcium alimentaire

Besoins variables selon patients : 500 à 1000 mg, 2 à 3 x par jour

5/ Traitement

Apports en vitamine D

altération de la conversion de la 25 en 1,25 par manque de PTH et hyperphosphatémie

Donc apport en vitamine D active (1,25OH₂ vitamine D) +++

Calcitriol (Rocaltrol®) = 0,25 à 2 g/j
(si nécessité de > 0,75 g/j, répartir en plusieurs prises)

Ou 1 OH vitamine D : **Alfacalcidol** (Un alfa®) = 0,5 à 4 g/j

sur la calcémie, le calcitriol est 2x plus puissant que l'alfacalcidol

Toujours associé à du **cholecalciferol**

5/ Traitement

Diurétiques thiazidiques

↗ la réabsorption rénale de calcium

En cas d'hypercalciurie

Hydrochlorothiazide 25-50 mg x 2 par jour

Attention : surveiller potassium et magnésium

Ne pas utiliser si maladie addison et si sd de Bartter

En cas d'Insuff. cardiaque : privilégier diurétiques thiazidiques plutôt que diurétiques de l'anse

5/ Traitement

Chélateurs de phosphate

Uniquement si phosphatémie > 6,5 mg/dL (> 2 mmol/L)

5/ Traitement

Traitement par analogue de la PTH

PTH (1-34)

rhPTH (1-84)

Approuvé par la FDA en janvier 2015

En cas de difficulté à équilibrer le métabolisme phospho-calcique

En cas d'hypercalciurie compliquée

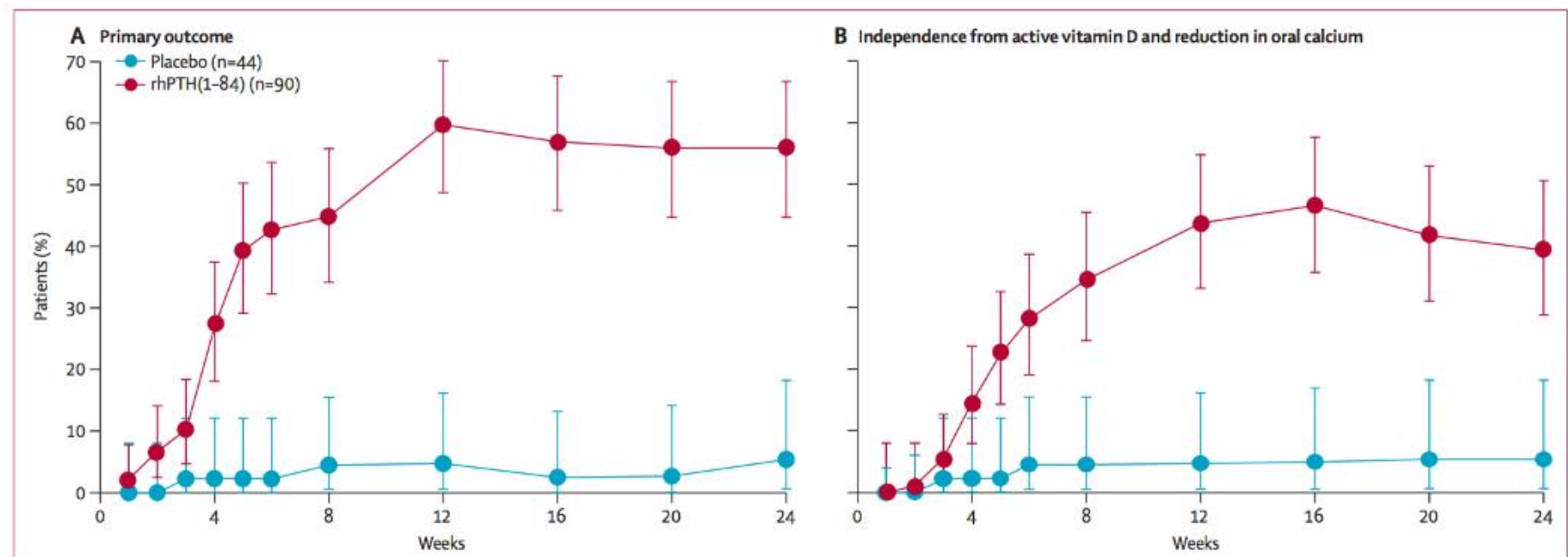
Durée du traitement et risque d'ostéosarcome ?

Étude REPLACE, randomisée, double aveugle
134 hypoparathyroïdie depuis > 18 mois, de 18 à 35 ans

- rhPTH(1-84) 50 µg/j (90)
- Placebo (44)

+ vitamine D active + calcium

Obj 1 : proportion de patients qui réduisent au moins 50% la prise de calcium et de vitamine D à S24 tout en maintenant la calcémie dans les normes



Attention aux traitements interférant avec le métabolisme phosphocalcique

Diurétiques de l'anse	↗ calciurie	À éviter
Diurétiques thiazidiques	↘ calciurie	Peut être utilisé
Glucocorticoïdes	↘ absorption intestinale du calcium ↗ calciurie	À éviter
Antirésorbeurs	↘ remodelage osseux	Rarement utile dans ce contexte
IPP	hypomagnésémie	À éviter ou supplémenter en Mg
Chimio : cisplatine, 5FU	hypomagnésémie	supplémenter en Mg
Digoxine	Interaction calcémie et effets de la digoxine (toxicité ou efficacité)	À éviter

5/ Traitement

Attention à la magnésémie

Éducation thérapeutique

Informer les patients des signes cliniques d'hypocalcémie et d'hypercalcémie

6/ Surveillance, suivi des complications

Clinique

Biologique

Initialement rapprochée (toutes les semaines) pour ajuster les dosages et **éviter hypercalciurie**
Puis tous les 3 à 6 mois

Imagerie

Écho rénale : 5 ans

DXA comme recommandations OP

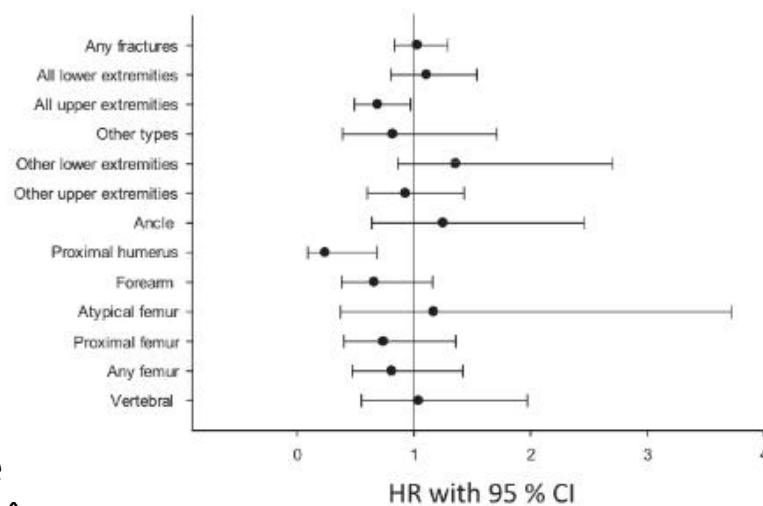
Imagerie cérébrale ?

Ophtalmo

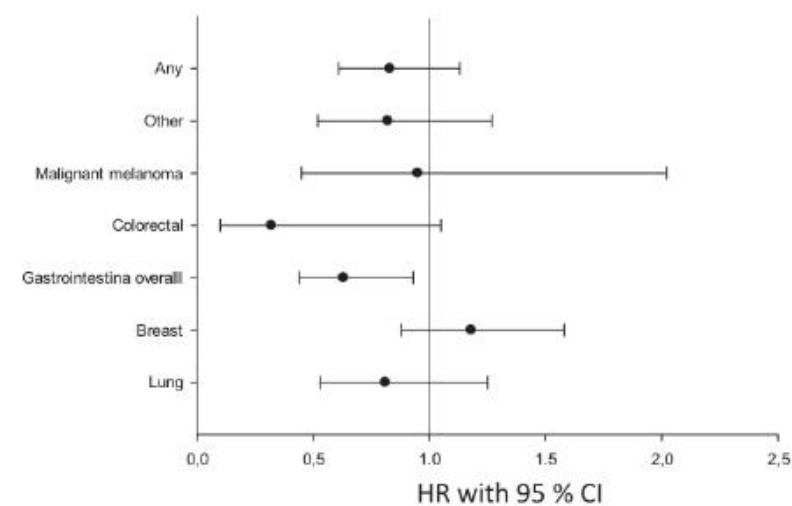
Dentiste (enfant)

686 HypoPTH post-chirurgicale
 2064 témoins appariés sexe et âge
 88% de femmes
 Âge moyen 49 ans

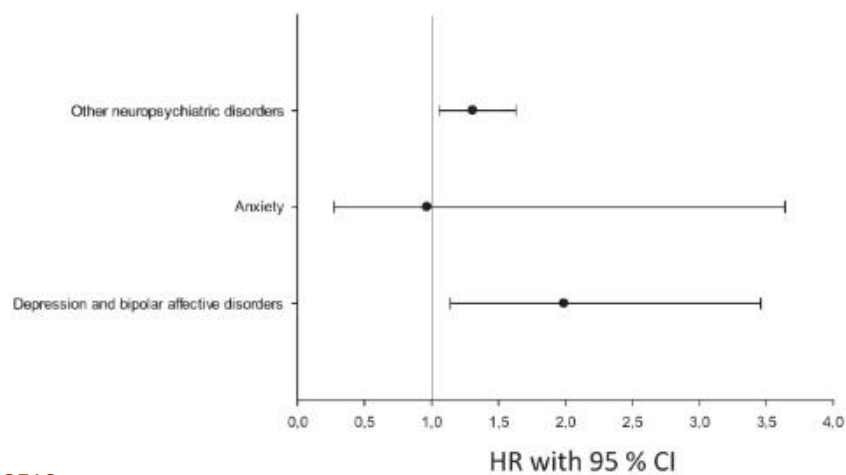
Fractures



Malignancies



Neuropsychiatric disorders



Infections

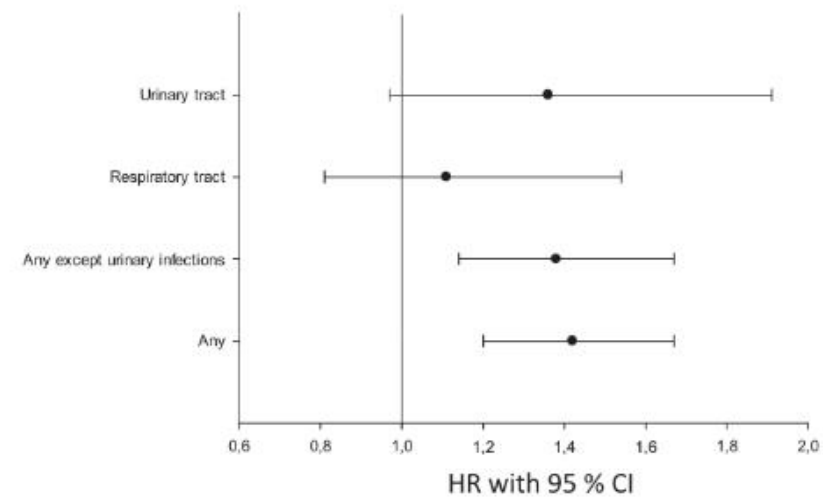


Table 1. Baseline Characteristics of Studied Patients With Nonsurgical HypoPT (*n* = 180)

Women	95 (53%)
Age at time of follow-up (years), mean (minimum–maximum)	49.7 (0–90)
Alive	123 (68%)
Genetically verified	38 (21%)
DiGeorge syndrome (22q11 deletion)	22 (12%)
ADH (3q21.1)	13 (7%)
AIRE gene (21q22.3)	2 (1%)
FIH (6p24.2)	1 (1%)
Unknown	85 (47%)
Medication	
Calcium supplements	128 (71%)
Dose (mg/day) ^a	800 (400–1500)
Activated vitamin D analogs ^b	126 (70%)
Dose (μg/day) ^a	1 (0.25–2.0)
Magnesium supplements	14 (7.8%)

Table 2. Complications Following Nonsurgical Hypoparathyroidism

	Cases (<i>n</i> = 180) ^a	Controls (<i>n</i> = 540) ^a	<i>p</i>	HR (95% CI)
Mortality	53 (29.4)	120 (22.2)	0.06	1.25 (0.90–1.73)
Cataract	20 (11.1)	14 (2.59)	<0.00	4.21 (2.13–8.34)
Renal complications				
Nephrolithiasis	2 (1.1)	7 (1.3)	1.00	0.80 (0.17–3.85)
Renal insufficiency	15 (8.3)	8 (1.5)	<0.01	6.01 (2.45–14.75)
Any renal disease	17 (9.4)	15 (2.8)	<0.01	3.39 (1.67–6.88)
Cardiovascular disease				
Ischemic heart disease	35 (19.4)	52 (9.6)	0.01	2.01 (1.31–3.09)
Acute myocardial infarct	10 (5.6)	22 (4.1)	0.41	1.29 (0.61–2.72)
Stroke	15 (8.3)	22 (4.1)	0.03	1.84 (0.95–3.54)
Arrhythmia	17 (9.4)	25 (4.6)	0.03	1.78 (0.96–3.30)
Cardiac arrest	2 (1.1)	2 (0.37)	0.26	2.84 (0.40–20.13)
Any cardiovascular disease	42 (23.3)	66 (12.2)	0.01	1.91 (1.29–2.81)
Seizures	42 (23.3)	13 (2.4)	<0.01	10.05 (5.39–18.72)
Neuropsychiatry				
Anxiety	2 (1.1)	4 (0.74)	0.64	1.42 (0.26–7.76)
Depression	7 (3.9)	7 (1.3)	0.05	2.76 (0.97–7.90)
Other types of neuropsychiatric disorders	69 (38.3)	84 (15.6)	<0.01	2.53 (1.84–3.48)
Any neuropsychiatric disease	71 (39.4)	89 (16.8)	<0.01	2.45 (1.78–3.35)
Cancer				
Breast cancer	2 (1.1)	14 (2.59)	0.38	0.39 (0.09–1.71)
Malignant melanoma	2 (1.1)	3 (0.6)	0.60	1.89 (0.31–11.26)
Lung cancer	3 (1.7)	11 (2.0)	1.00	0.74 (0.21–2.67)
Gastrointestinal cancer	2 (2.2)	18 (3.3)	0.19	0.29 (0.07–1.25)
Other types of cancer	5 (2.7)	37 (6.9)	0.04	0.36 (0.14–0.91)
Any cancer	12 (6.7)	71 (13.1)	0.02	0.44 (0.24–0.82)
Fractures				
Vertebral fractures	5 (2.7)	11 (2.0)	0.56	1.25 (0.43–3.59)
Pelvic fractures	1 (0.6)	0 (0.0)	0.25	NA
Proximal femur fractures	9 (5.0)	15 (2.8)	0.15	1.78 (0.77–4.12)
Atypical femur fractures	2 (2.2)	4 (0.7)	0.64	1.35 (0.35–7.36)
Ankle fracture incl. fractures in the foot	6 (3.3)	10 (1.9)	0.25	1.70 (0.61–4.65)
Other lower extremities fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
Any lower extremities fracture	13 (7.2)	29 (5.4)	0.36	1.28 (0.66–2.47)
Forearm fracture	16 (8.9)	17 (3.1)	<0.01	2.83 (1.43–5.63)
Proximal humerus	14 (7.8)	14 (2.6)	<0.01	2.81 (1.34–5.85)
Other upper extremities fracture	23 (12.8)	44 (8.1)	0.08	1.54 (0.93–2.55)
Any upper extremities fracture	42 (23.3)	65 (12.0)	<0.01	1.93 (1.31–2.85)
Other types of fracture	7 (3.9)	25 (4.6)	0.84	0.81 (0.35–1.86)
Any fractures	34 (18.9)	70 (13.0)	0.07	1.40 (0.93–2.11)
Infections				
Infections in the upper airways	75 (41.7)	80 (14.8)	<0.01	2.90 (2.12–3.99)
Urinary tract infections (UTI)	31 (17.2)	23 (4.3)	<0.01	3.84 (2.24–6.60)
All infections without UTIs	91 (50.6)	177 (32.8)	<0.01	1.51 (1.18–1.95)
Any infection	122 (55.5)	200 (37.0)	<0.01	1.94 (1.55–2.44)

Que retenir ?

Maladie rare

Y penser après chirurgie cervicale

Diagnostic biologique

Vérifier magnésémie

Connaître signes cliniques et ECG de gravité

Pronostic rénal, surveillance calciurie

Conduite à tenir devant une Hypoparathyroïdie

DES Rhumatologie
Carnac – SRO 20/05/2016

Béatrice Bouvard
Service de Rhumatologie
CHU Angers