

**« Bilan » phospho-calcique :  
Dosages de PTH et 25OH vitamine D  
en pratique clinique chez les patients avec  
et sans insuffisance rénale**

**Jean-Claude Souberbielle**

**Laboratoire d'explorations fonctionnelles  
Hôpital Necker-Enfants malades  
Paris**

## Chez qui prescrire un « bilan phospho-calcique »?

- Ostéoporose (et autres pathologies osseuses)
- Chondrocalcinose
- Lithiase, néphrocalcinose
- Malabsorptions
- Persistance, sans explication, de signes cliniques d'hypo- ou d'hypercalcémie

Cas particulier de l'IRC

## Quel bilan phospho-calcique « minimal » ?

Plusieurs « écoles »

1-calcémie (+albumine), phosphatémie, calciurie (+natriurie) des 24 heures 25OHD

2-calcémie, phosphatémie, PTH, 25OH vitamine D

Ajouter créatinine dans les 2 cas

...

Pour les IRC voir les recommandations KDIGO

**Calcémie** (le matin à jeun)

Calcémie totale (2.20-2.60 mmol/L)

Correction par l'albumine (si Alb < 40 g/L)

Calcémie ionisée: facteur préanalytiques, pas de correction pH

**Calciurie** des 24 heures (<4 mg/kg/J si apports calciques 1 gr)

reflet des apports (absorption), influencée par Na, protéines

Calciurie de jeûne (Ca/creat) indice de résorption osseuse

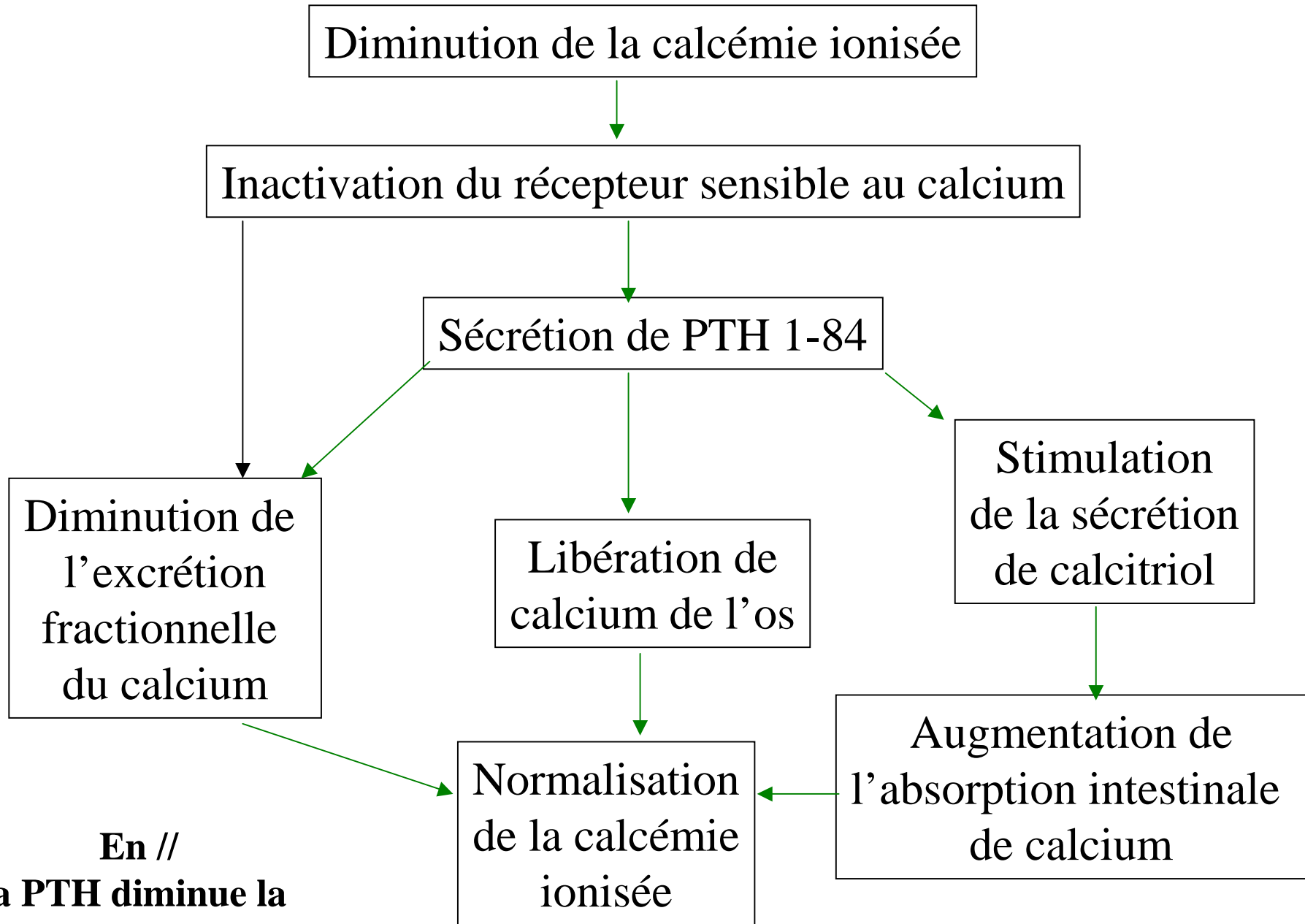
**Phosphatémie**

(0.85-1.40 mmol/L chez l'adulte; différent chez l'enfant)

pas d'hémolyse

**Phosphaturie** : calculer TRP (P sang et U, creat sang et U)

et TmP/DFG



**En //  
la PTH diminue la  
réabsorption des PO4**

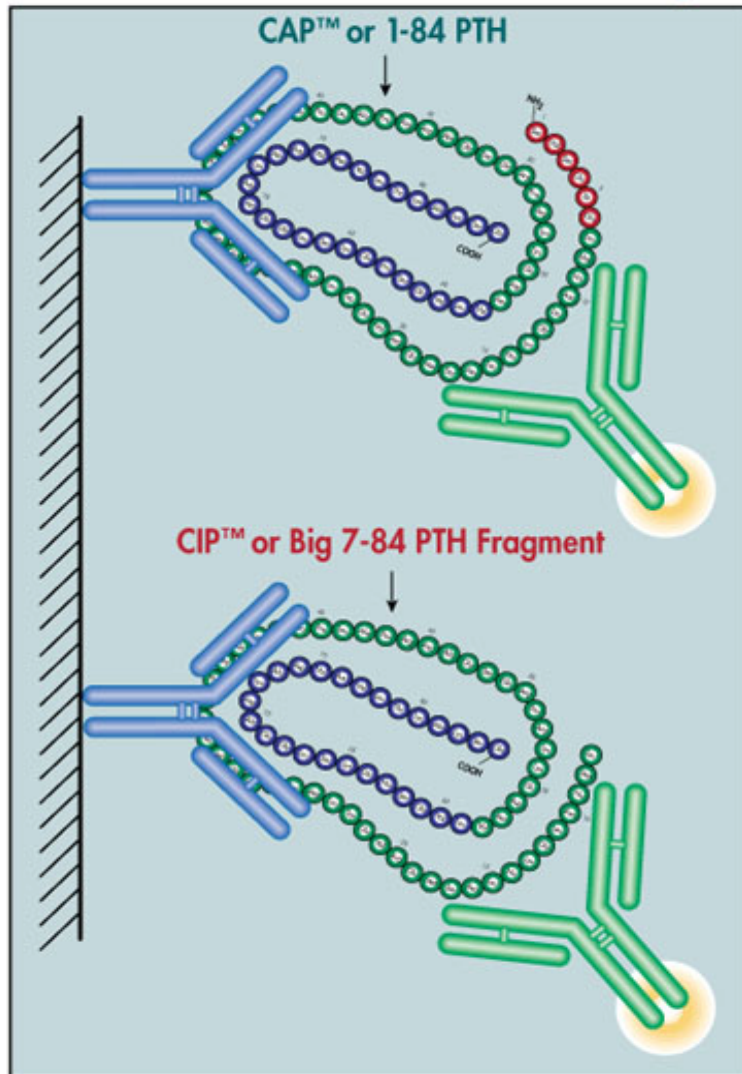
# Hormone parathyroïdienne (PTH)

**-Protéine de 84 acides aminés sécrétée par les parathyroïdes si  $\text{Ca}^{++}$  baisse**  
(ce qui => inactivation du **CaSR**)

**-agit en se liant à **PTHr1** (aussi récepteur de **PTHrP**)**  
=> élévation de  $\text{Ca}^{++}$  et phosphaturie (donc baisse phosphatémie)

**-Nombreux fragments présents dans la circulation en plus de PTH 1-84**  
(3 aa N-term nécessaires pour action hypercalcémiant, hyperphosphaturiant)  
Fragments « C-terminaux » de demi-vie longue +++  
et fragments « N-terminaux tronqués » (7-84)

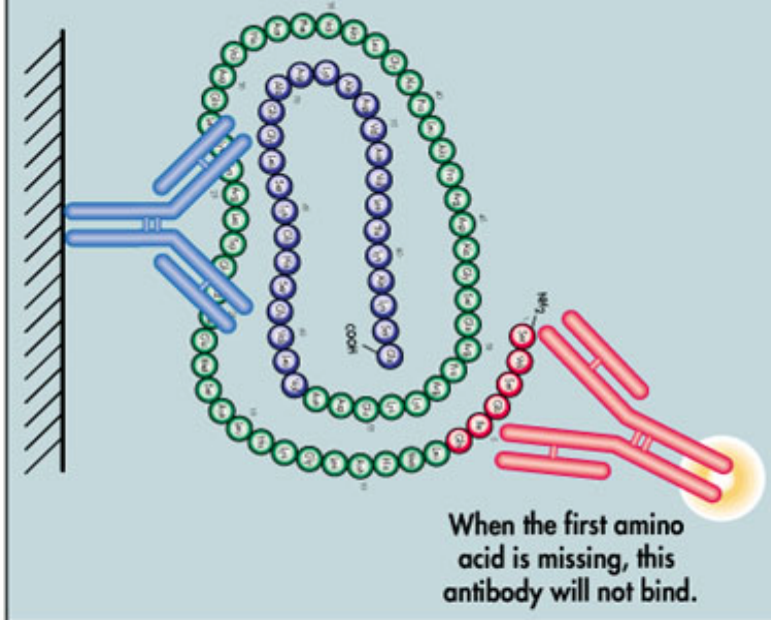
## 2<sup>nd</sup> Generation "Intact" PTH Assay



## 2<sup>nd</sup> & 3<sup>rd</sup> Generation PTH Assays

### 3<sup>rd</sup> Generation CAP™ (1-84 PTH) Assay

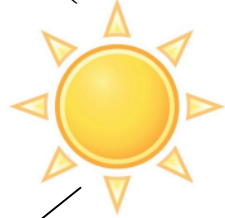
PTH N-Terminal Antibody Binding to the First Four Amino Acids



Peu de sources alimentaires



UVB (290-315 nm)



Médicaments

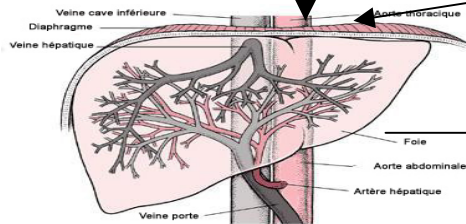


Pre-vitamine D3

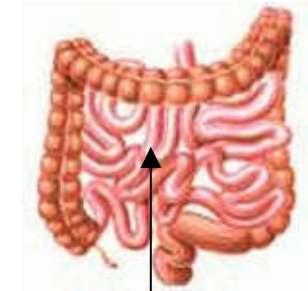
Vitamine D3  
(cholecalciferol)

Vitamine D2  
(ergocalciferol)

Foie



25OH D  
(D2 ou D3)



1,25OH2D  
ou  
Calcitriol  
(D2 ou D3)

24,25OH2D

Noyau

VDR

25OH D

1,25OH2D

CYP27B1

Muscle, cellules endothéliales vasculaires, macrophages, lymphocytes T et B, prostate, cerveau, cellules beta pancréas, adipocytes, nombreuses cellules tumorales ...

+  
PTH,  
hypoPO4,  
apports calciques ↓  
IGF 1

-  
HyperPO4;  
FGF 23  
apports calciques ↑  
1,25OH2D

**En se basant sur la relation PTH/25OHD, sur la relation entre 25OHD et absorption intestinale du calcium, et sur les concentrations de 25OHD atteintes dans les études d'intervention qui ont démontré des effets positifs de la vitamine D (fractures, chutes, *cancers*, *HTA*, *odontologie*, *infections*,...),**

**de nombreux experts considèrent qu'il faut avoir une concentration de 25OHD >30 ng/mL (75 nmol/L)**

**« ..it is important to ensure that the serum 25OHD level obtained after vitamin D supplementation in individual patients reaches this new threshold. »**

Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick M, Lips P, Meunier PJ, Vieth R.  
Estimates of optimal vitamin D status *Osteoporos Int* 2005, 16 : 713-716

**Attention à la restandardisation (possible) des kits !!**



**Si on utilise cette définition, l'insuffisance en vitamine D (25OHD <30 ng/mL) est extrêmement fréquente.**

**Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la vitamine D (400 UI/J pour <65 ans et 600 UI/J pour >65 ans) sont souvent trop faibles pour atteindre la « cible » (25OHD >30 ng/mL).**

**Il faut donc donner « plus » en général. Mais alors,...**

**ne risque-t-on pas d'induire des « intoxications » à la vitamine D?**

**Non** si 25OH < 150 ng/mL (375 nmol/L)

*Vieth Am J Clin Nutr (1999) 69 : 842-856*

*Holick M N Engl J Med 2007 ; 357 : 266—281*

**Aujourd'hui, limite sup' des valeurs « souhaitables »**

**60-80ng/mL (150-200 nmol/L)**

## Traitement par vitamine D

- Innocuité de doses >> ANC ?
- Doses journalières ou « espacées »?
- Vitamine D2 ou vitamine D3 ?
- Faut-il doser la 25OHD avant de traiter?

**Si on veut doser la 25OHD sous traitement par vitamine D  
(pour évaluer l'efficacité et/ou l'observance)  
=> 2 possibilités**

**En cas de supplémentation journalière, il faut mesurer la 25OHD  
Après 3-4 mois de traitement (la 25OHD doit atteindre un plateau).  
Si la concentration mesurée est <30 ng/mL,  
augmenter la posologie.**

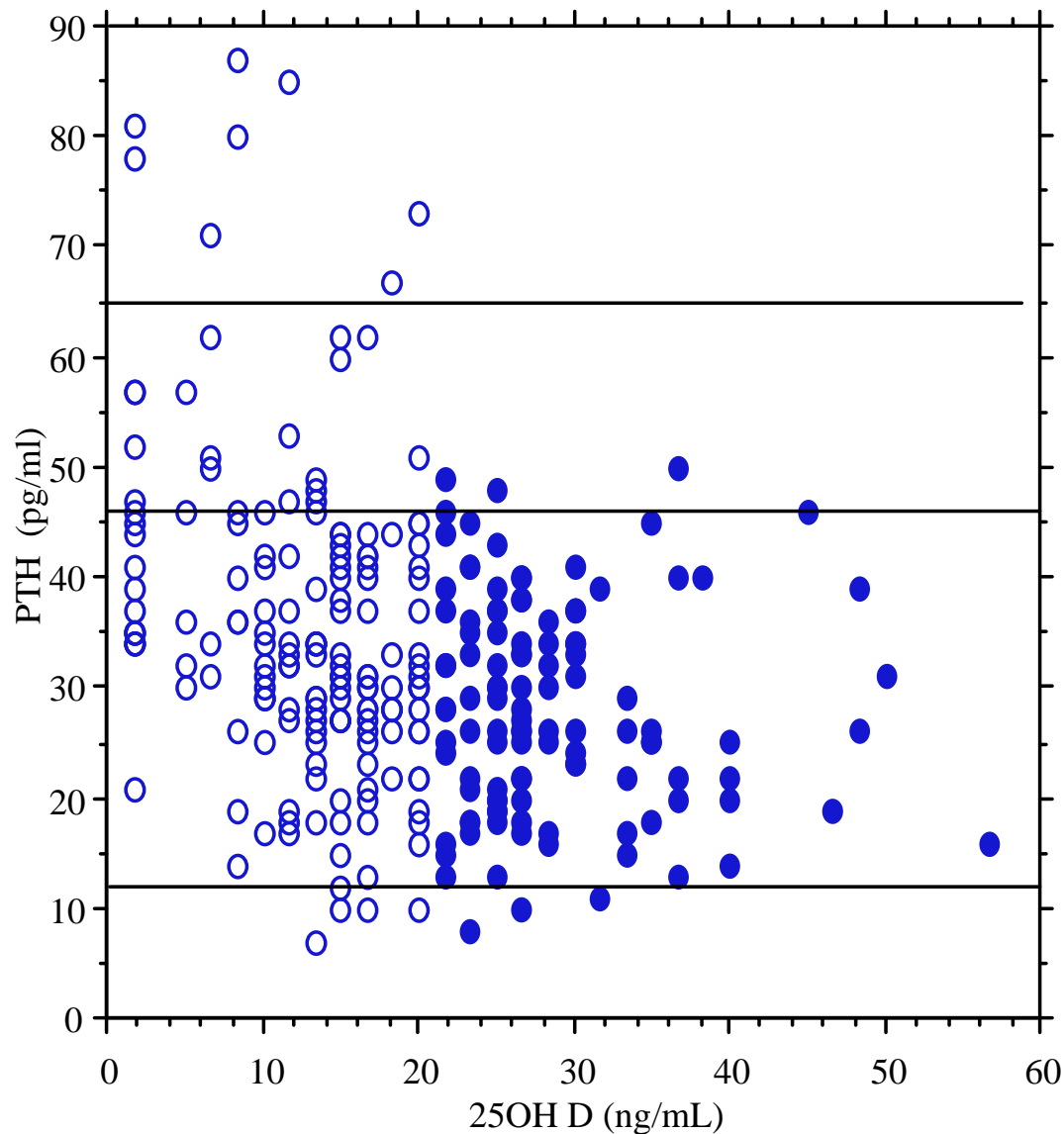
**En cas de doses « espacées » (ex 100 000 IU tous les 3 mois),  
doser la 25OHD juste avant la prochaine dose.  
Si la concentration mesurée est <30 ng/mL, réduire l'intervalle  
entre chaque prise (ex tous les 2 mois au lieu de tous  
les 3 mois).**

**Cas particulier des (suspensions de) malabsorption**

# Et pour les valeurs de référence de PTH ?

Il faut bien sûr exclure de la population de référence tout sujet ayant une raison potentielle d'altération de la PTH :

- hypocalcémie
- hypercalcémie
- insuffisance rénale (DFG < 60 mL/mn ?)
- TTT par anticonvulsivant, lithium, phosphore
- TTT par bisphosphonate
- hypercalciurie « rénale »
- très faibles apports alimentaires en calcium
- *insuffisance en vitamine D*



**Souberbielle et al JCEM 2001**

**Etude DHEage : 280 sujets  
60-79 ans.**

**PTH = 13-64 pg/mL  
(valeurs du fabricant :  
10-65 pg/mL)**

**Mais 167 / 280 sujets (59%)  
ont une 25OHD sérique  
< ou = 20 ng/mL.**

**Si on ne considère que les  
113 sujets qui ont une  
25OHD > 20 ng /mL  
les valeurs de référence  
pour la PTH  
(3 ème-97 ème percentile)  
deviennent**

**13 - 46 pg /mL**

# Hypercalcémie

PTH haute ou  
normale haute  
(>médiane  
des « normes »)

PTH  
basse

**Hyperparathyroïdie  
primitive**  
**Hypercalcémie-  
Hypocalciurie familiale**  
*Médicaments*

**Hypercalcémie “non  
parathyroïdienne”:**  
**hyperthyroïdie;**  
**metastase osseuse;**  
**PTHrP; granulomatose;**  
**Intox vit D ou A;**  
**apports calciques très excessifs,**  
**immobilisation**

...

**Hyperparathyroïdie primitive (HPP)**  
**= sécrétion excessive et inappropriée de PTH**

### **Prévalence**

**-population générale : 1/1000 mais femmes > 55 ans : 21/1000**  
**adénome bénin unique #90%; hyperplasie #10% (rars NEM ; K PT)**

**Le plus souvent : asymptomatiques**

**Le diagnostic d'HPP est biologique.**

**(Eastell R et al J Clin Endocrinol metab 2009 ; 94: 340-350)**

**Les examens de localisation ne sont pas diagnostiques**

**Le traitement de l'HPP est chirurgical actuellement. Les alternatives médicamenteuses (calcimimétiques si hypercalcémie menaçante; bisphosphonates si phénotype « osseux ») ne sont à utiliser que si la chirurgie n'est pas possible (ou est refusée).**

**Tous les HPP ne sont pas obligatoirement opérés (voir consensus)**

**Il est conseillé de donner de la vitamine D aux HPP si taux faible**

**Même s'il existe un ou plusieurs critères chirurgicaux, il faut absolument « bétonner » le diagnostic biologique d'HPP avant d'adresser au chirurgien !**

**⇒ Calcium ionisé (si fiable!!?)**

**⇒ Test de charge calcique**

**⇒ Test aux thiazidiques**

**Cas particulier (mais fréquent +++) d'une PTH haute et calcémie normale**



# Hypocalcémie

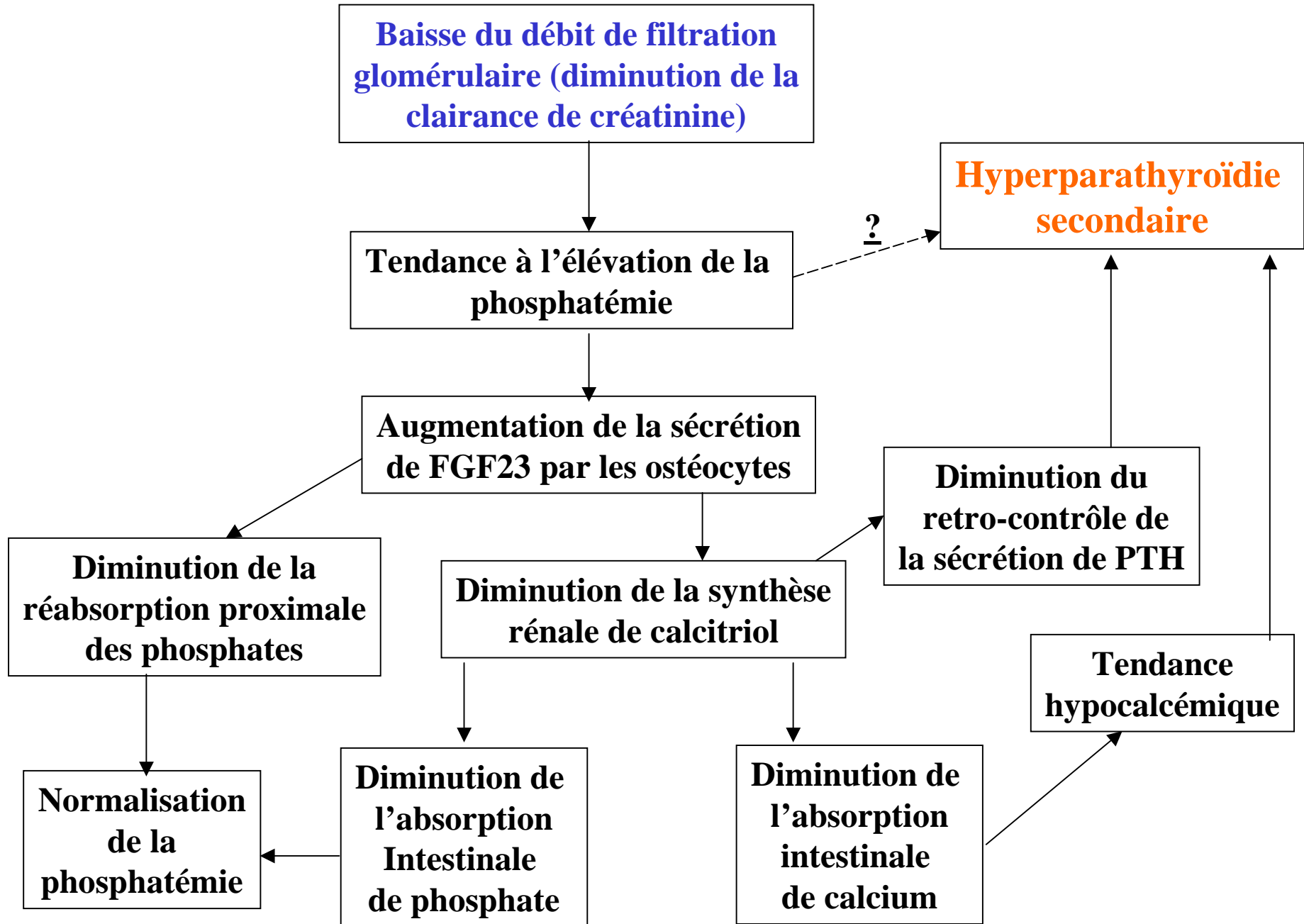
PTH basse  
(ou normale basse)

PTH  
haute

**Hypoparathyroïdie**  
*(différentes  
étiologies)*

**Hyperparathyroïdies  
secondaires**  
**(IRC, déficit en vitamine D,  
dénutrition, malabsorption,  
RVR, fuite tubulaire  
calcium...)**

**Pseudohypoparathyroïdie**



# **Ostéodystrophie rénale**

**Biopsie osseuse après double marquage**  
**Low bone turnover =====> High bone turnover**

**CKD-MBD**

**RECOMMENDATION K/DOQI**  
**Am J Kidney Dis 2003,42:S1-S201**

CKD Stage	GFR ml/mn	PTH pg/ml	Ca mmol/l	PO4 mmol/l	CaXP (mmol/l) <sup>2</sup>
3	30-59	35-70	Normal	0,87-1,49	Normal
4	15-29	70-110	Normal	0,87-1,49	Normal
5	< 15 dialysis	150-300	2,1-2,4	1,13-1,78	<4,51 (55mg/dl) <sup>2</sup>

**Des valeurs « cible » de PTH pour les dialysés (150-300 pg/mL) basées sur la technique Allegro (Nichols Institute Diagnostics) étaient utilisées dans les recommandations NKF/K-DOQI**

**(Am J Kidney Dis 2003 42 (suppl 3) : S1- S201)**

**quelle que soit la technique de PTH « intacte » utilisée.**

**Mais =>**

<b>Assay</b>	<b>PTH (ng/L)</b>	<b>PTH (ng/L)</b>	<b>PTH (ng/L)</b>	<b>Median bias (%)</b>
<b>Allegro intact PTH</b>	<b>150</b>	<b>300</b>	<b>1000</b>	<b>0</b>
<b>N-tact PTH IRMA</b>	<b>83</b>	<b>160</b>	<b>517</b>	<b>-44.9</b>
<b>PTH IRMA Immunotech</b>	<b>188</b>	<b>369</b>	<b>1216</b>	<b>23.9</b>
<b>ELSA-PTH</b>	<b>149</b>	<b>290</b>	<b>948</b>	<b>-1.6</b>
<b>Total intact PTH</b>	<b>134</b>	<b>262</b>	<b>857</b>	<b>-14.5</b>
<b>Ca-PTH</b>	<b>84</b>	<b>165</b>	<b>543</b>	<b>-44.8</b>
<b>DSL PTH IRMA</b>	<b>323</b>	<b>638</b>	<b>2108</b>	<b>123.0</b>
<b>DSL PTH ELISA</b>	<b>264</b>	<b>523</b>	<b>1734</b>	<b>79.6</b>
<b>Elecsys PTH</b>	<b>161</b>	<b>311</b>	<b>1011</b>	<b>7.3</b>
<b>Immulite 2000 intact PTH</b>	<b>212</b>	<b>410</b>	<b>1334</b>	<b>37.8</b>
<b>PTH ACS-180</b>	<b>185</b>	<b>374</b>	<b>1256</b>	<b>18.8</b>
<b>PTH AdviaCentaur</b>	<b>168</b>	<b>342</b>	<b>1154</b>	<b>9.5</b>
<b>Intact PTH Advantage</b>	<b>174</b>	<b>339</b>	<b>1109</b>	<b>14.6</b>
<b>BioIntact PTH Advantage</b>	<b>109</b>	<b>214</b>	<b>704</b>	<b>-27.6</b>
<b>LIAISON N-tact PTH</b>	<b>111</b>	<b>223</b>	<b>748</b>	<b>-23.4</b>

	<b>K/DOQI 2003</b>	<b>KDIGO Août 2009</b>
Serum calcium	2.10-2.37 mmol/L	Reference range of the laboratory
Serum Phosphate	1.10-1.80 mmol/L	Tend toward the reference range of the laboratory
Serum PTH	150-300 pg/mL	Twice to 9 times the upper limit of normal
Serum 25OH vitamin D	Not recommended in CKD stage 5D	Maintain within 30-100 ng/mL

**Ajouter P Alc (PAO)**

**Exemple avec le dosage Allegro de Nichols :**

**Si limite supérieure des valeurs de référence = 65 pg/mL  
« cibles » KDIGO =130-585 pg/mL**

**Si limite supérieure des valeurs de référence = 46 pg/mL  
« cibles » KDIGO =92-414 pg/mL  
?!!!**



# Conclusions

**PTH et 25OHD = dosages de routine  
125OH2D à réserver à des situations très particulières**

**Toujours confronter PTH et (au moins) calcémie  
et évaluer « adaptation » de ces deux paramètres**

**Intégrer 25OHD dans bilan phospho-calcique  
(mais 25OHD peut aussi être prescrit isolément,  
contrairement aux autres paramètres hormonaux « calciotropes »)**

**Être attentif aux discussions et recommandations sur les  
valeurs de référence (PTH, 25OHD....)**

**Merci pour votre attention**

