

L'ÉTAT DE DÉFICIENCE EN VITAMINE D MODIFIE-T'IL LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERPARATHYROÏDISME PRIMAIRE ?

Jean-Louis WEMEAU

Clinique Endocrinologique Marc Linqette
CHU de LILLE

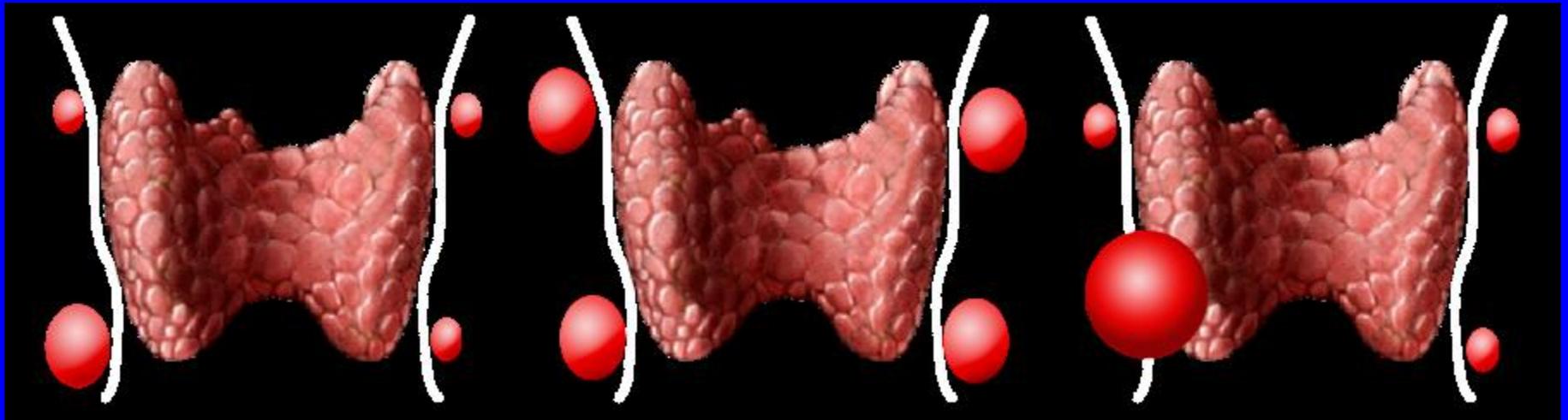
*Réunion des Endocrinologues du Sud Marocain
MARRAKECH - 1er mars 2013*

HPT primaire

ADENOME

HYPERPLASIE

CARCINOME

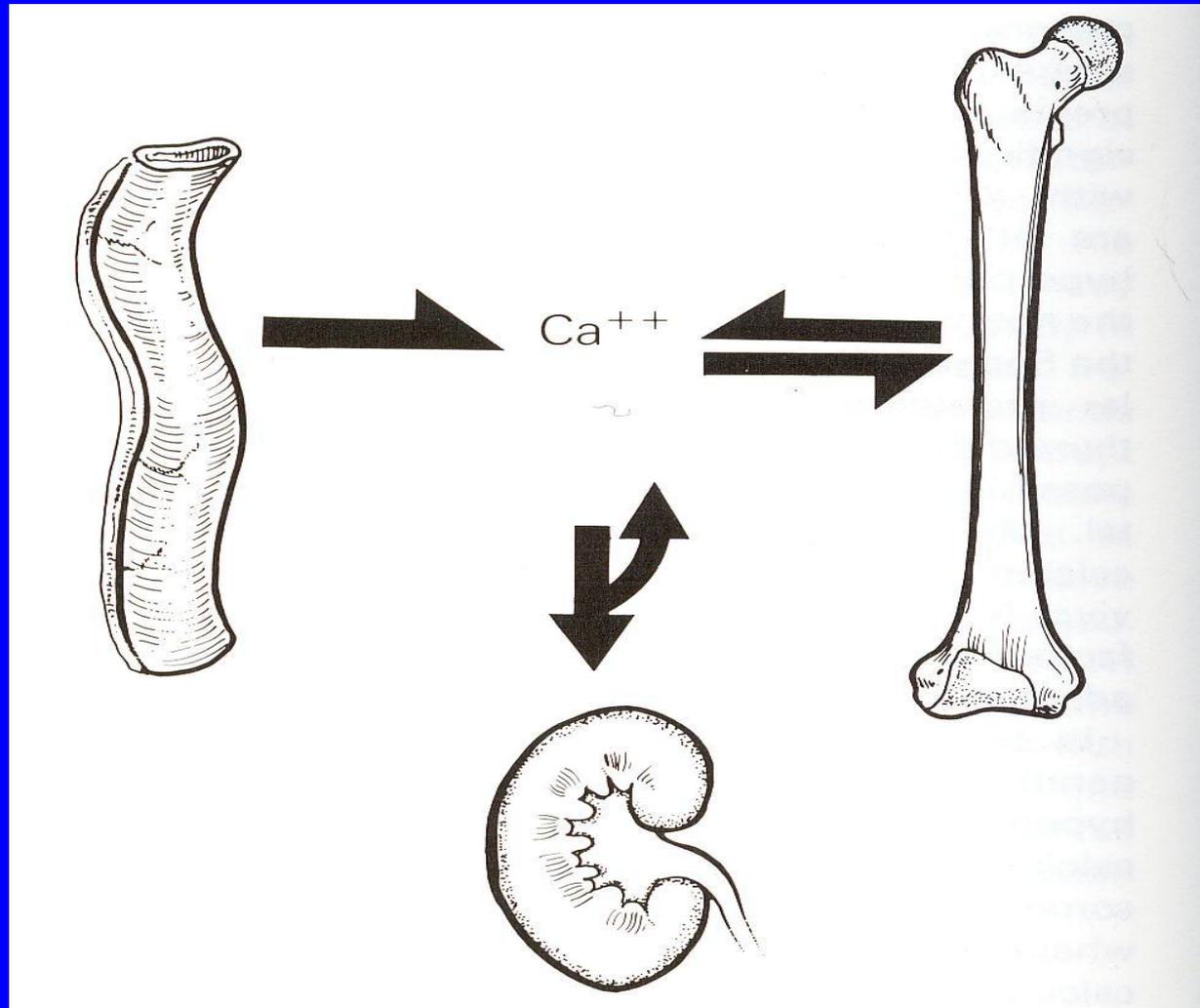


85%

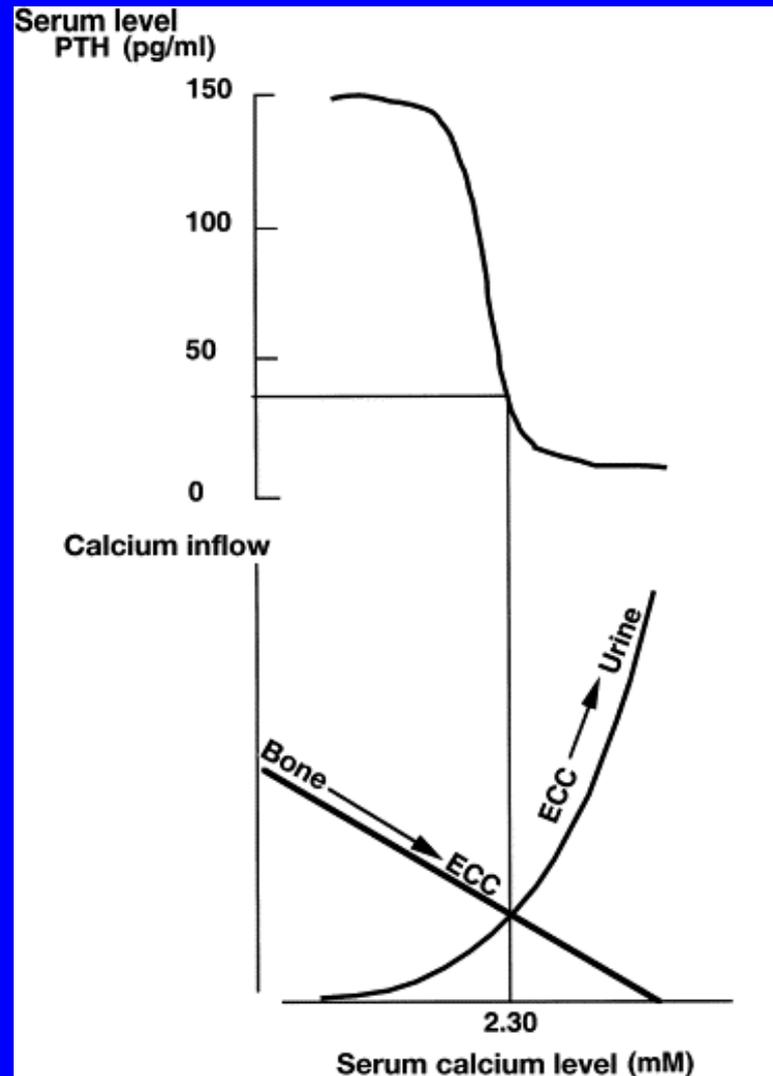
15%

< 1%

Action de la PTH

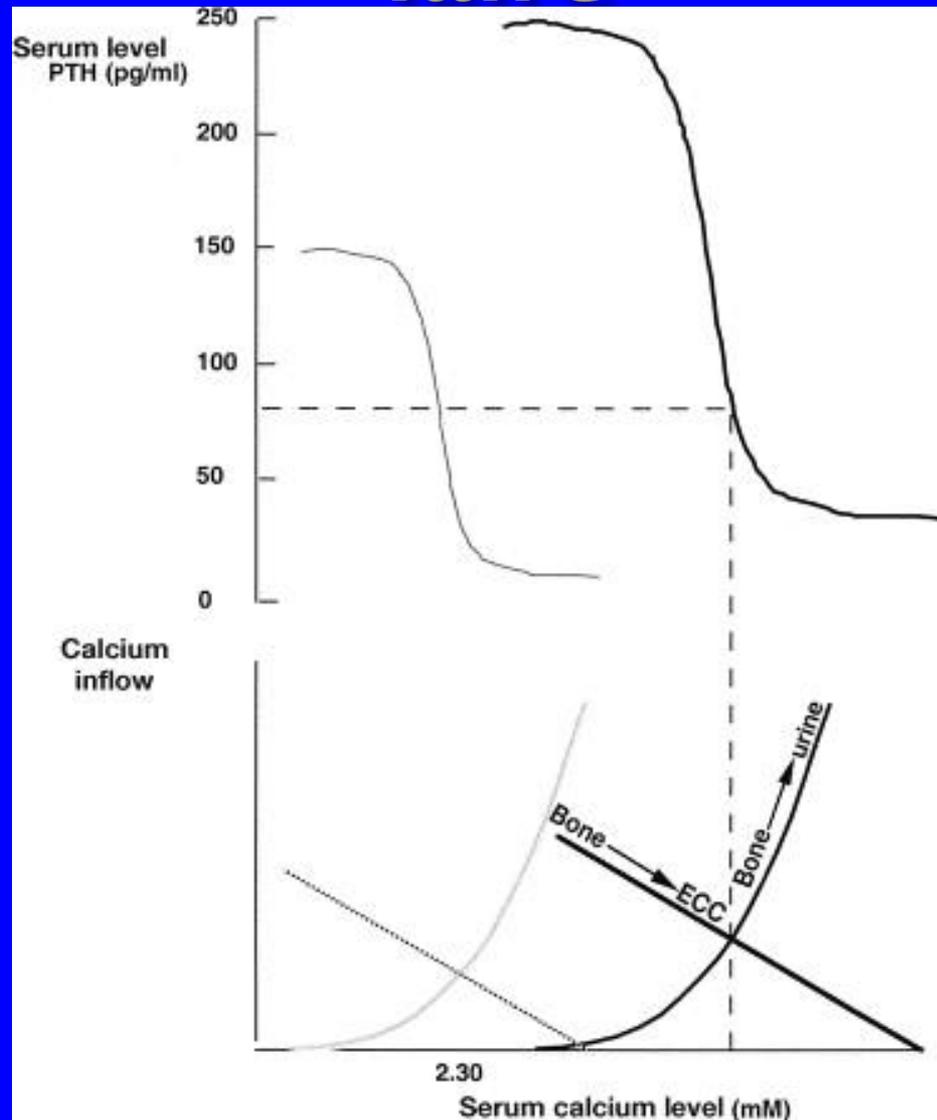


Équilibre calcium - PTH



In P HOULLIER

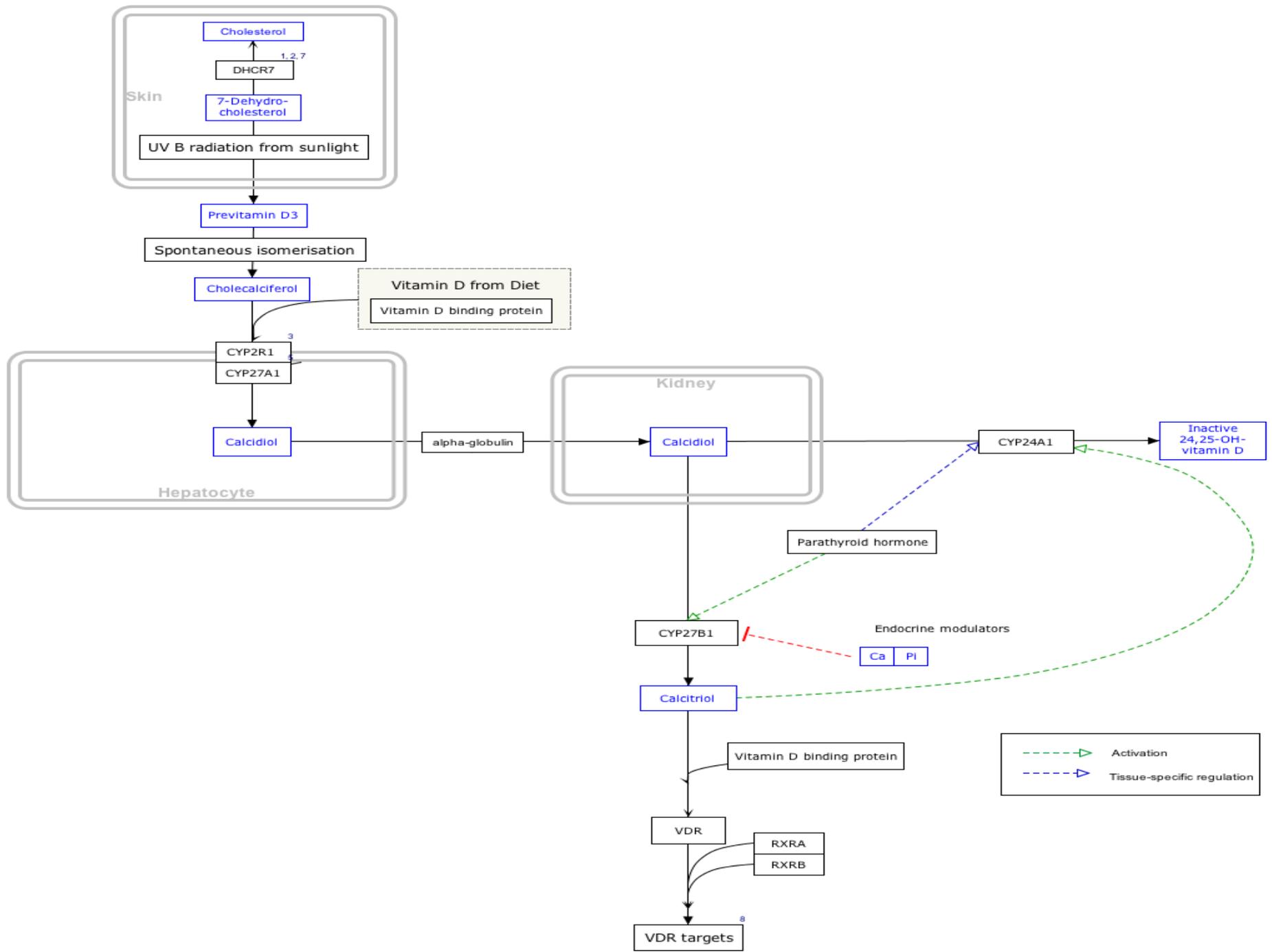
Équilibre calcium - PTH dans l'HPT laire



In P HOULLIER

Facteurs de régulation de la production de PTH

- ▣ Calcium
 - Sous forme de calcium ionisé
- ▣ Sensibilité génétique du récepteur du calcium
 - Hypercalcémie familiale hypocalciurique
 - Hypocalcémie familiale hypercalciurique
- ▣ Magnésium
 - Mobilisation des granules sécrétoires
- ▣ FGF 23
 - Inhibe production de PTH sauf chez l'IRénaux
- ▣ Métabolites actifs de la vitamine D



QUESTIONS

- ▣ L'état de déficience en vitamine D est-il présent dans les situations d'HPT primaire ?
- ▣ Est-il de nature à modifier l'expression de l'HPT primaire ?
- ▣ Peut-on impunément envisager sa correction ?

ENQUÊTES PRÉALABLES

- ❑ 1974 LUMB GA, STANBURY SW. Parathyroid function in human vitamin D deficiency and vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism Am J Med;56:833-9

- ❑ 1999 SILVERBERG S, SHANE E, DEPSTER B, BILEZIKIAN J. The effects of vitamine D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism Am J Med;107:561-7
 - 54% des HPT explorées
 - Éditorial (Bilezikian) : ne pas corriger pour ne pas aggraver le risque métabolique et lithiasique

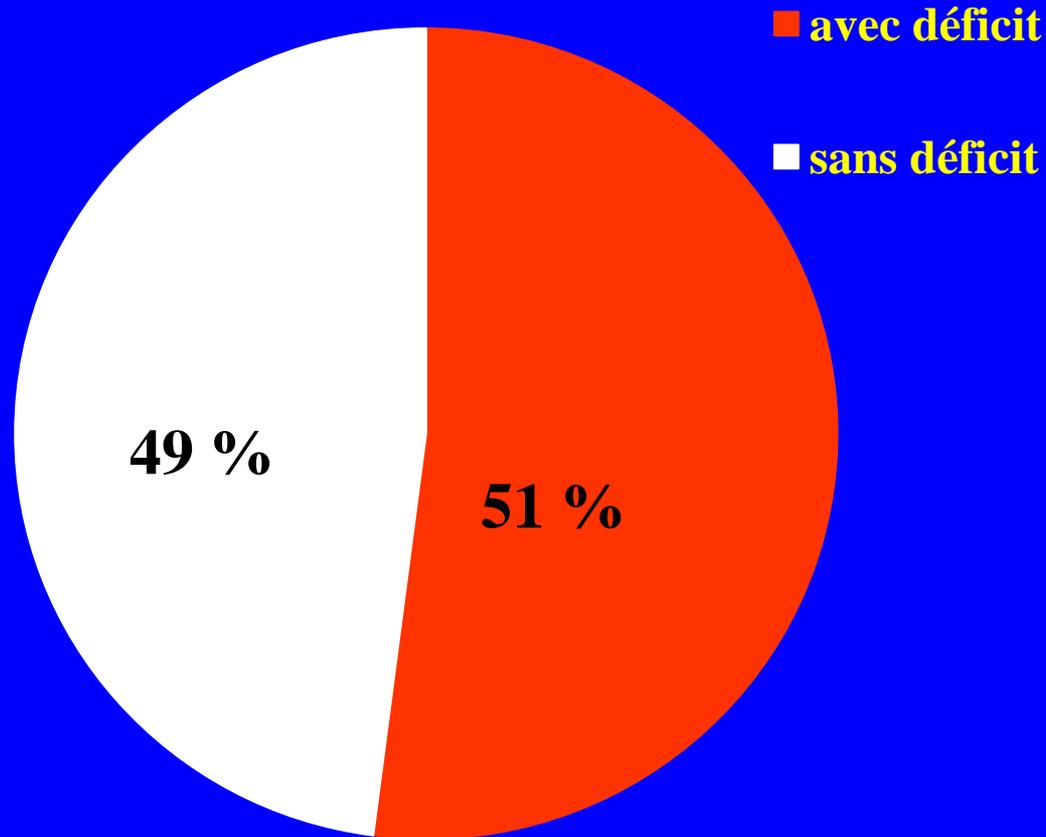
- ❑ 2002 BANDEIRA F et al. Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism Endocr Prat:8:266-70

EN FRANCE

- ▣ BOUDOU P, IBRAHIM F, CORMIER C, SARFATI E, SOUBERBIELLE JC.
A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism
J Endocrinol Invest 2006;29:511-5
1/3 de la population étudiée
- ▣ VELAYOUDOM-CEPHISE FL, FOUCAN L, SOUDAN B, CARDOT-BAUTERS C, VAN TYGHEM MC, d'HERBOMEZ, TISON-MUCHERY F, WEMEAU JL
La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse
Presse Méd 2011, 40, 120-127

DESCRIPTION DE LA POPULATION

75 HPP



Déficiences = 25 OH vitamine D < 30 ng/mL

CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

Sexe : Femmes 26 (72,2%)

Age (années) 64,5 [22-85]

Index de Masse Corporelle (Kg/m²) 26 [18-37]

Ethnie : caucasien/maghrébin 35 / 1

Femmes ménopausées 24 (92%)

Traitement hormonal de la ménopause 4 /24 (16,6%)

Tabac 0

FACTEURS CONTRIBUANT À LA DÉFICIENCE

- ▣ Défaut d'apport et d'ensoleillement +++

- ▣ Excès de métabolisation ?
 - Activation de calcidiol en calcitriol par activation de la 1alpha hydroxylase
 - Cependant concentrations analogues du 25 OH D3 chez 147 patients atteints d'HPT laire et 66 sujets atteints d'hypercalcémie familiale hypocalciurique, en dépit de valeurs plus élevées de PTH et de calcitriol dans l'HPT laire (*CHRISTENSEN SE et al. Eur J Endocrinol 2008*)

Impact de la déficience en vitamine D au cours de l'HPT laire

- ▣ Réduction de l'absorption intestinale et de la disponibilité du calcium
- ▣ Majore le défreinage de la PTH
- ▣ Aggrave
 - l'accroissement du remodelage osseux
 - la raréfaction osseuse
- ▣ Aggrave la négativité de la balance calcique

PEUT-ON IMPUNÉMENT TRAITER L'HPT PRIMAIRE PAR LA VITAMINE D ?

Bénéfices ?

- ▣ Augmente l'absorption intestinale
- ▣ Augments l'accrétion osseuse
- ▣ Réduit les taux de PTH

Risques ?

- ▣ Majoration de l'hypercalcémie
- ▣ Majoration de l'hypercalciurie
- ▣ Majoration du risque lithiasique

ÉVALUATION DANS NOTRE POPULATION

Groupe 1

- ▣ Sujets carencés
- ▣ 25 OH D3 < 30ng/mL
- ▣ Évalués au moment du diagnostic et après 6 mois de substitution vitaminique

Groupe 2

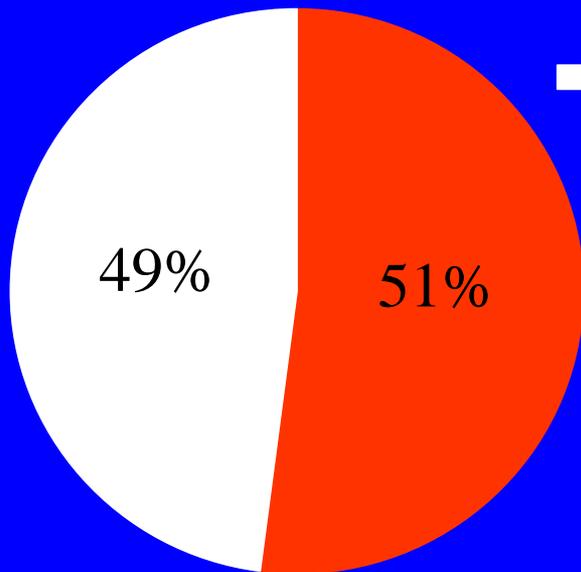
- ▣ Sujets non carencés
- ▣ 25 OH D3 > 30 ng/mL
- ▣ Évalués au moment du diagnostic et 6 mois après chirurgie

ÉVALUATION DANS NOTRE POPULATION

75 HPP

■ avec déficit

■ sans déficit

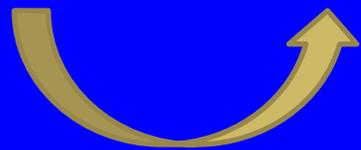


36 HPP évaluées à 6 mois



■ avec déficit

■ sans déficit



MESURES BIOLOGIQUES

- ▣ Lors du diagnostic et après 6 mois
 - calcémie, phosphatémie, calciurie/24h
 - PTH,
 - 25-OH cholecalciferol (chimiluminescence trousse Nichols)
 - 1,25-(OH)₂ cholecalciferol
 - ostéocalcine (RIA)
 - phosphatases alcalines osseuses (RIA)
 - télépeptide (RIA),
 - cross laps (ELISA en microplaques)

MESURES OSTÉODENSITOMÉTRIQUES

- ▣ Absorptiométrie biphotonique à rayons X lors du diagnostic et à 6 mois :
 - T score fémoral (col fémoral)
 - T score vertébral (L2-L4).

- ▣ Quantification de l'atteinte osseuse (Classification OMS)
 - **masse osseuse normale :** T score < -1
 - **ostéopénie :** T score entre -1 et -2.5
 - **ostéoporose :** T score < -2.5.

- ▣ Comparaison des moyennes de variations relatives du T score
 - avec la formule (Tscore à t0 – Tscore à 6mois) / T score à t0.

Groupe 1

Déficit en vit. D

(Groupe 1, n = 22)

Groupe 2

Pas de déficit en vit. D

(Groupe 2, n = 14)

VARIABLES	Inclusion	Inclusion
Age (ans)	66,8 (16)	50,4 (14)
IMC (Kg/m ²)	27 (6)	25,29 (3,9)
Calcium (mg/l)	107,8 (9,4)	110,6 (11,2)
Calcium ionisé	59,3 (5,9)	63,9 (8,1)
Phosphore (mg/l)	23,9 (4,9)	23 (3,8)
Calciurie *(mg/24h)	211 (162)	445 (189)
PTH (ng/l)	191 (209)	107 (33)
25 OH vit.D (ng/ml)	11 (5,5)	30,6 (9,9)
1,25 OH vit.D	42,8 (20,2)	68,3 (24,46)

Groupe 1

Déficit en vit. D

(Groupe 1, n = 22)

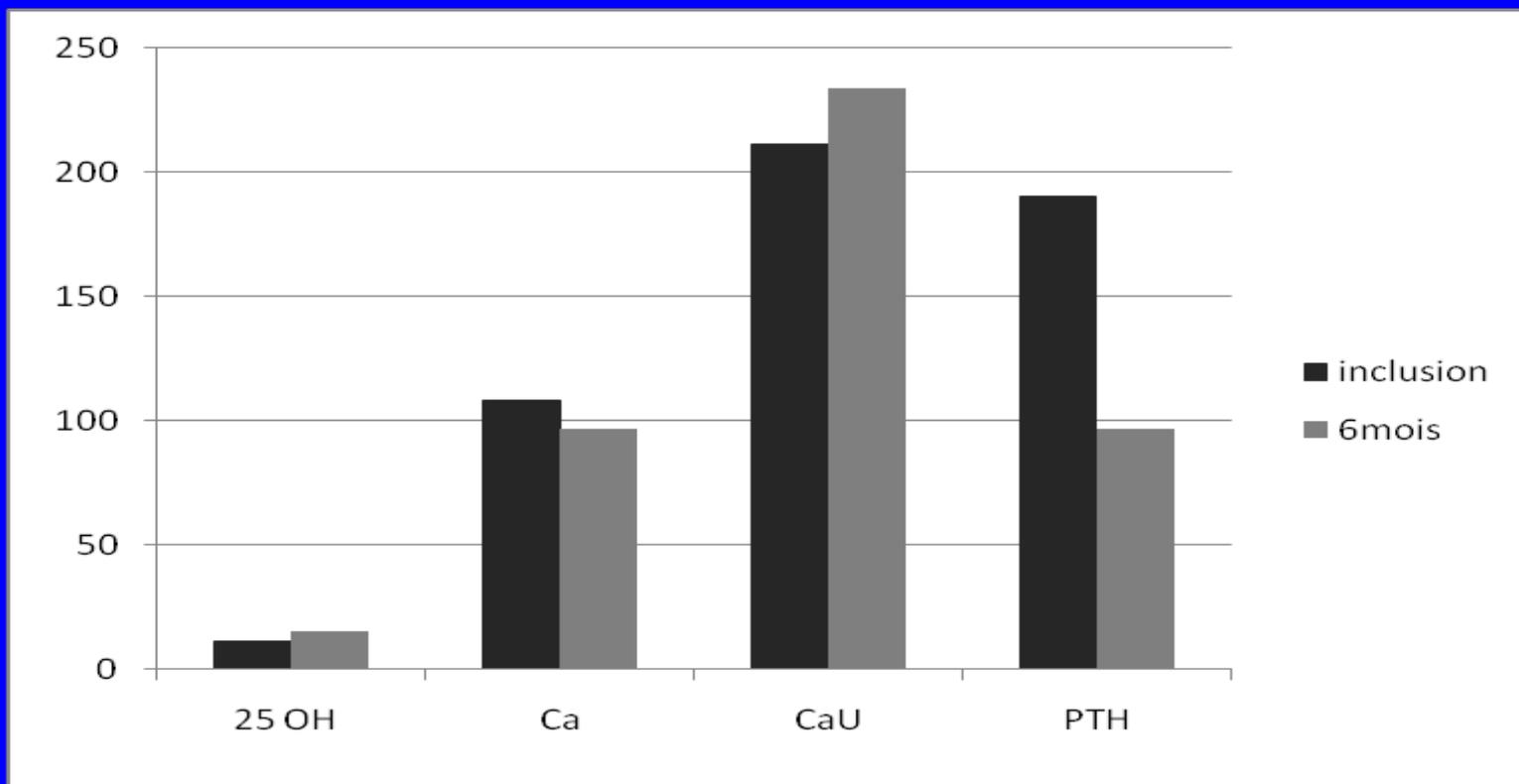
Groupe 2

Pas de déficit en vit. D

(Groupe 2, n = 14)

VARIABLES	Inclusion	Inclusion
Ostéocalcine (ng/ml)	58,3 (15,8)	44,57 (22,7)
P A (µg/l)	21,35 (3,1)	20,3 (2,93)
Télopeptides (µg/l)	7,2 (3,3)	5 (2,2)
Cross laps (pmol/l)	5711 (4128)	5105 (1811)
T score fémoral	-2,23 (0,49)	-1,78 (0,33)

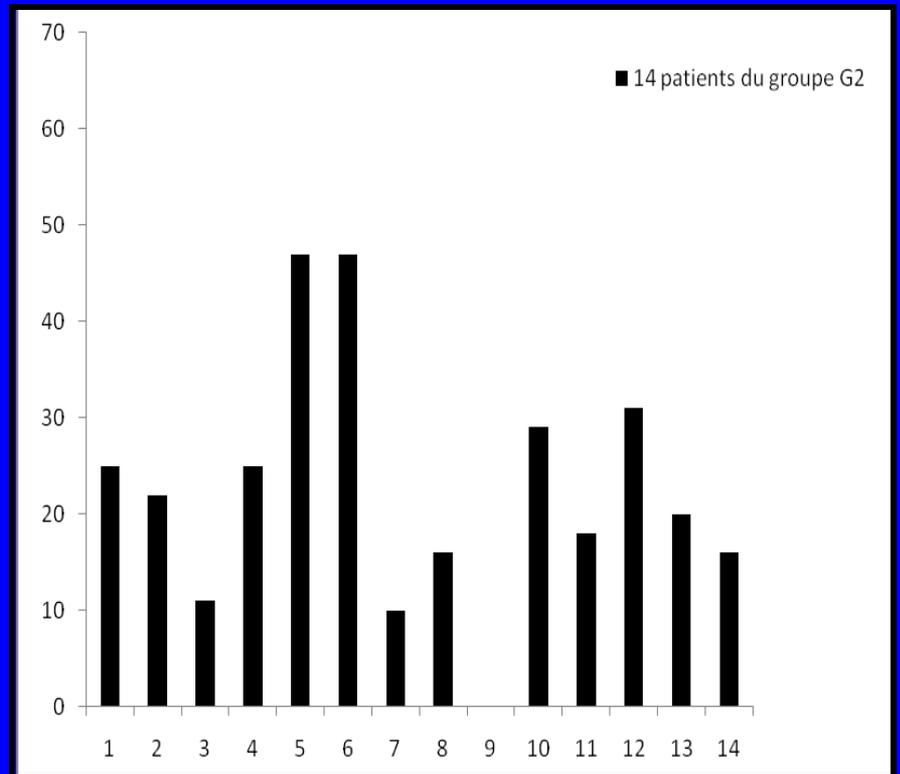
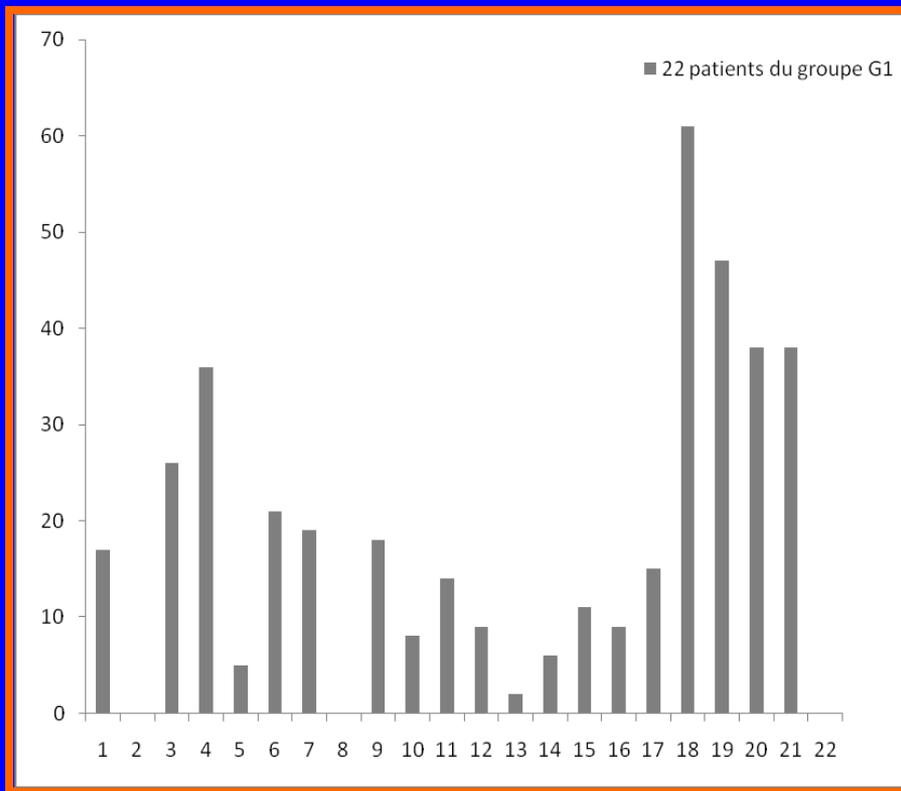
Groupe 1 : évolution des paramètres calciques, des taux de 25 OH D₃ et de PTH avant et après substitution en vitamine D (STEROGLY^R 1200-2000 U/j ou UVEDOSE 100 000/mois)



	25 OH (ng/ml)	Ca (mg/l)	CaU (mg/24h)	PTH (ng/l)
inclusion	11	108	211	190
6mois	16	97	234	97

Variations relatives de la masse osseuse (%)

(T score à t₀ – T score à 6 mois) / T score à t₀



VARIABLES	Déficit en vit. D (Groupe 1, n = 22)			Pas de déficit en vit. D (Groupe 2, n = 14)			p
	Inclusion	À 6mois	p	Inclusion	À 6mois	p	G1v G2
Age (ans)	66,8 (16)			50,4 (14)			0,001
IMC (Kg/m ²)	27 (6)			25,29 (3,9)			0,46
Calcium (mg/l)	107,8 (9,4)	97,3 (8,03)	0,001	110,6 (11,2)	93,6 (6,7)	0,001	0,61
Calcium ionisé	59,3 (5,9)	53,6 (5,45)	0,004	63,9 (8,1)	52,2 (4)	0,001	0,11
Phosphore (mg/l)	23,9 (4,9)	28 (5,9)	0,018	23 (3,8)	31 (7,6)	0,003	
Calciurie *(mg/24h)	211 (162)	235 (128)	0,13	445 (189)	279 (148)	0,033	0,001
PTH (ng/l)	191 (209)	97 (49)	0,002	107 (33)	61 (28)	0,013	0,04
25 OH vit.D (ng/ml)	11 (5,5)	15,5 (5,6)	0,006	30,6 (9,9)	27,1 (13,3)	0,15	<0,05
1,25 OH vit.D	42,8 (20,2)	59 (24,8)	0,001	68,3 (24,46)	65,2 (14,3)	0,7	<0,05

VARIABLES	Déficit en vit. D			Pas de déficit en vit. D			p**
	(Groupe 1, n = 22)			(Groupe 2, n = 14)			
	Inclusion	à 6mois	p	Inclusion	À 6mois	p	
Ostéocalcine (ng/ml)	58,3 (15,8)	52,8 (15,4)	0,011	44,57 (22,7)	39,4 (19,9)	0,03	0,05
P A (µg/l)	21,35 (3,1)	19,9 (4,2)	0,33	20,3 (2,93)	18,6 (2,8)	0,021	0,32
Télopeptide (µg/l)	7,2 (3,3)	6,5 (3,1)	0,098	5 (2,2)	3,4 (1,3)	0,012	0,018
Cross laps (pmol/l)	5711 (4128)	4247 (2191)	0,009	5105 (1811)	3985 (1992)	0,009	0,69
T score fémoral	-2,23 (0,49)	-1,75 (0,86)	0,001	-1,78 (0,33)	-1,47 (0,66)	0,05	0,003

LIMITES DE L'ÉTUDE

- ▣ Petit nombre de sujets
- ▣ Brièveté de la période d'observation
- ▣ Pas de groupe témoin véritable
- ▣ Prudence de la substitution vitaminique D et absence d'optimisation parfaite du statut vitaminique
- ▣ Pas d'évaluation de la substitution dans la prévention du risque hypocalcémique postopératoire
- ▣ Population caucasienne, probablement non homogène
- ▣ Transposition hasardeuse à d'autres populations

	Nombre de patients	Doses de vitamine D	Résultats
KANTOROVITCH JCEM 2000	5	50 000UI d'ergocalciférol durant 5 semaines	Pas de majoration de Ca Diminution de PTH Augm de OD (hanche et rachis)
GREY JCEM 2005	21	50 000 UI de cholécalficérol toutes les semaines durant 1 mois, puis tous les mois durant 1 an	Pas de modif de Ca et P Diminution de PTH (-26%) 2 cas d'hypercalciurie
GRUBBS Surgery 2008	112	400 000 UI ergocalciférol	Pas de modif de Ca
TUCCI EJE 2009	56	50 000 IU ergocalciférol durant 4 semaines	Pas de modif Ca, P, PTH, Pas de modif calciurie
ISIDRO Endocrine 2009	27	8-16 µg calcifédiol/j durant un an	Pas de modif Ca Augm transitoire de PTH Un tiers d'hypercalciurie

L... Joséphine, 82 ans, maison de retraite

État de faiblesse musculaire intense

- Ca : 98 - 100 - 102 mg/l Ca⁺⁺ : 57 mg/l
P : 12 - 18 mg/l Calciurie : 108 mg/24 h
protides : 62 g/l TRP : 69 %
chlore : 107 meq/l HCO₃⁻ : 26 meq/l

- phosphatases alcalines : 1278 UI/l
ostéocalcine : 36,2 ng/ml (N 3 - 12)
PTH (1-84) : 626 pg/ml (N 10 - 55)
25 OH D3 < 10 nmol/l (N 25 - 150)
1-25 OH D3 : 21 pg/ml (N 60 - 134)

- sous STEROGYL : XX gouttes/jour :

	S 0	S 6	S12
Ca	102	108	108
Ca ⁺⁺	57	60	57
P	14	26	23
Ostéocalcine	36	34	39
25 OH D3	< 10	28	51
1-25 OH D3	21	176	139
PTH	626	390	373

L... Joséphine, 82 ans, maison de retraite

État de faiblesse musculaire intense

- Ca : 98 - 100 - 102 mg/l
P : 12 - 18 mg/l
protides : 62 g/l
chlore : 107 meq/l

Ca++ : 57 mg/l
Calciurie : 108 mg/24 h
TRP : 69 %
HCO3- : 26 meq/l

- phosphatases alcalines : 1278 UI/l
ostéocalcine : 36,2 ng/ml (N 3 - 12)
PTH (1-84) : 626 pg/ml (N 10 - 55)
25 OH D3 < 10 nmol/l (N 25 - 150)
1-25 OH D3 : 21 pg/ml (N 60 - 134)

- sous STEROGYL : XX gouttes/jour :

	S 0	S 6	S12
Ca	102	108	108
Ca++	57	60	57
P	14	26	23
Ostéocalcine	36	34	39
25 OH D3	< 10	28	51
1-25 OH D3	21	176	139
PTH	626	390	373

▣ SIGNES RADIOGRAPHIQUES D'OSTEOMALACIE

- Stries de Looser-Milkman au niveau de la base des métacarpiens
- Déformations du bassin en cœur de carte à jouer

L... Joséphine, 82 ans, maison de retraite

État de faiblesse musculaire intense

- Ca : 98 - 100 - 102 mg/l
P : 12 - 18 mg/l
protides : 62 g/l
chlore : 107 meq/l

Ca++ : 57 mg/l
Calciurie : 108 mg/24 h
TRP : 69 %
HCO3- : 26 meq/l

- phosphatases alcalines : 1278 UI/l
ostéocalcine : 36,2 ng/ml (N 3 - 12)
PTH (1-84) : 626 pg/ml (N 10 - 55)
25 OH D3 < 10 nmol/l (N 25 - 150)
1-25 OH D3 : 21 pg/ml (N 60 - 134)

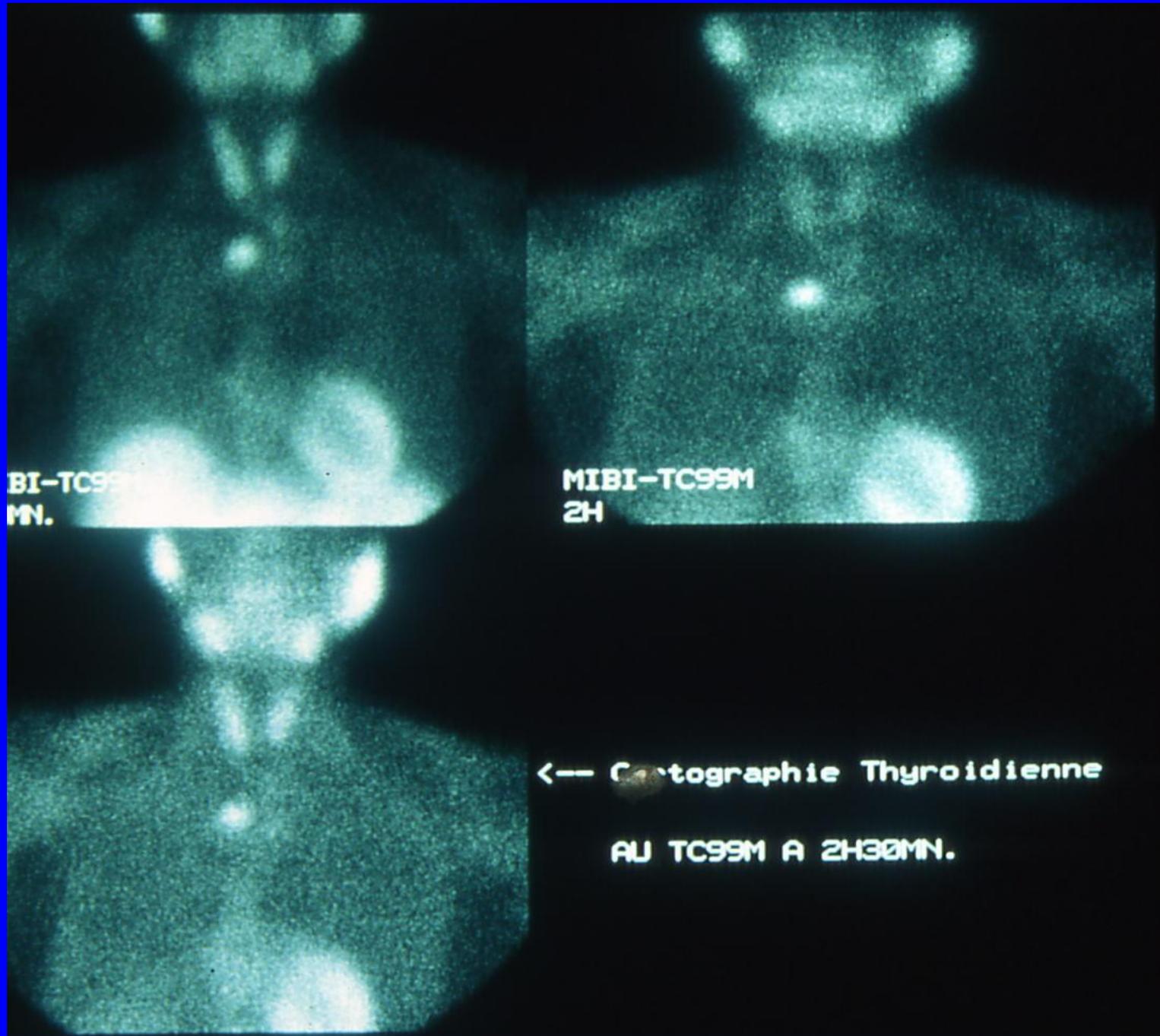
- sous STEROGYL : XX gouttes/jour :

	S 0	S 6	S12
Ca	102	108	108
Ca++	57	60	57
P	14	26	23
Ostéocalcine	36	34	39
25 OH D3	< 10	28	51
1-25 OH D3	21	176	139
PTH	626	390	373

▣ SIGNES RADIOGRAPHIQUES D'OSTEOMALACIE

- Stries de Looser-Milkman au niveau de la base des métacarpiens
- Déformations du bassin en cœur de carte à jouer

Expression ostéomalacique d'une HPT sévère



BI-TC99M
30 MN.

MIBI-TC99M
2H

← Cartographie Thyroïdienne

AU TC99M A 2H30MN.

Vitamin D deficiency and severe hyperparathyroidism

*S Jonard, JL Wémeau, MC Vantyghem
Ann Endocrinol 2002 63, 6, 540-546*

- ▣ Infirmière de 31 ans
- ▣ Deux fausses couches
- ▣ Un enfant né par césarienne
 - à 22 semaines,
 - en soins intensifs durant 6 mois
- ▣ Deux épisode d'HELLP syndrome
- ▣ Faiblesse musculaire
- ▣ Douleur intense de la région tibiale
- ▣ Calcémie = 4,05 mmol/L
- ▣ 25 OH D3 = 10 nmol/L
- ▣ PTH = 1195 pg/mL (10-60)

- ▣ RADIOGRAPHIES
 - Tumeur brune de la diaphyse tibiale de 7 x 3 cm
- ▣ OSTEODENSITO
 - Z score = - 3,5 - -,54
- ▣ SCINTIGRAPHIE AU MIBI
 - au niveau cervical et de la tumeur brune
- ▣ HYPOCALCEMIE POSTOPERATOIRE
1,55 mmol/L

CONCLUSIONS

- ▣ La carence relative ou sévère en vitamine D est susceptible d'affecter plus de la moitié des sujets atteints d'HPT primaire

- ▣ La carence en vitamine D contribue
 - à un accroissement plus net des taux de PTH, et des marqueurs du remodelage osseux,
 - à la sévérité de la raréfaction osseuse
 - parfois à la présentation ostéomalacique de la maladie
 - à un risque accru d'hypocalcémie postopératoire

- ▣ La substitution vitaminique prudente
 - n'augmente pas le niveau calcémique,
 - majore non significativement la calciurie et le risque lithiasique
 - réduit franchement les taux de PTH
 - améliore significativement les paramètres ostéodensitométriques, à un niveau analogue à celui obtenu par la chirurgie des sujets non carencés

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

ÉVALUER DANS L'HPT PRIMAIRE

- 1. la prévalence du déficit en vitamine D
- 2. son retentissement sur les paramètres biochimiques phosphocalciques, osseux et densitométriques
- 3. les bénéfices et les risques de la substitution en vitamine D

MÉTHODES

- Étude prospective, monocentrique
- Recrutement durant 2 ans
- Critères d'inclusion : **sujets atteints d'HPT I**
 - Calcémie > 102 mg/L (2,55mmol/L)
 - PTH inappropriée normale ou élevée
(trousse Nichols Institute Diagnostic, San Clemente, CA, USA N=10-60ng/L)
- Critères d'exclusion
 - HPT secondaires
 - Insuffisance rénale, hépatopathies, malnutrition,
 - Femmes enceintes
 - Sujets insuffisamment compliants

ANALYSE STATISTIQUE

- Comparaisons des moyennes et des pourcentages à l'inclusion pour les deux groupes par le test de Mann-Whitney et le test exact de Fisher.
- Comparaison en intra-groupe des valeurs moyennes à l'inclusion et après 6 mois par le test non paramétrique de Wilcoxon
- Comparaison des moyennes de variations relatives avec le logiciel SYSTAT (version 12, San José, CA, USA).

CONCLUSIONS

- La mesure des taux de 25 OH cholecalciférol est indispensable à l'évaluation de tout sujet atteint d'HPT primaire. Celle du 1,25 OH D₃ apparaît dénuée d'intérêt diagnostique ou pronostique.
- La correction prudente du déficit vitaminique peut être abordée sans risque métabolique ou lithiasique évident.
- Les modalités optimales de la substitution vitaminique sont imparfaitement évalués

Prévalence du déficit en vitamine D dans l'hyperparathyroïdie primaire : effet sur le métabolisme osseux dans une cohorte française

Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE

^{1,2}

Lydia FOUCAN ²,

Benoît SOUDAN ³,

Catherine CARDOT-BAUTERS ¹

Marie-Christine VANTYGHEM ¹

Michèle d'HERBOMEZ ⁴

Françoise TISON-MUCHERY ⁴

Jean-Louis WEMEAU ¹

1. Service d'Endocrinologie Métabolisme,
Clinique Marc Linquette,

2. Laboratoire de Recherche Épidémiologie
Clinique et Médecine

3. Laboratoire de Biochimie Hormonologie,
Centre de Biologie Pathologie,

4. Département de Médecine nucléaire,
Hôpital Salengro,

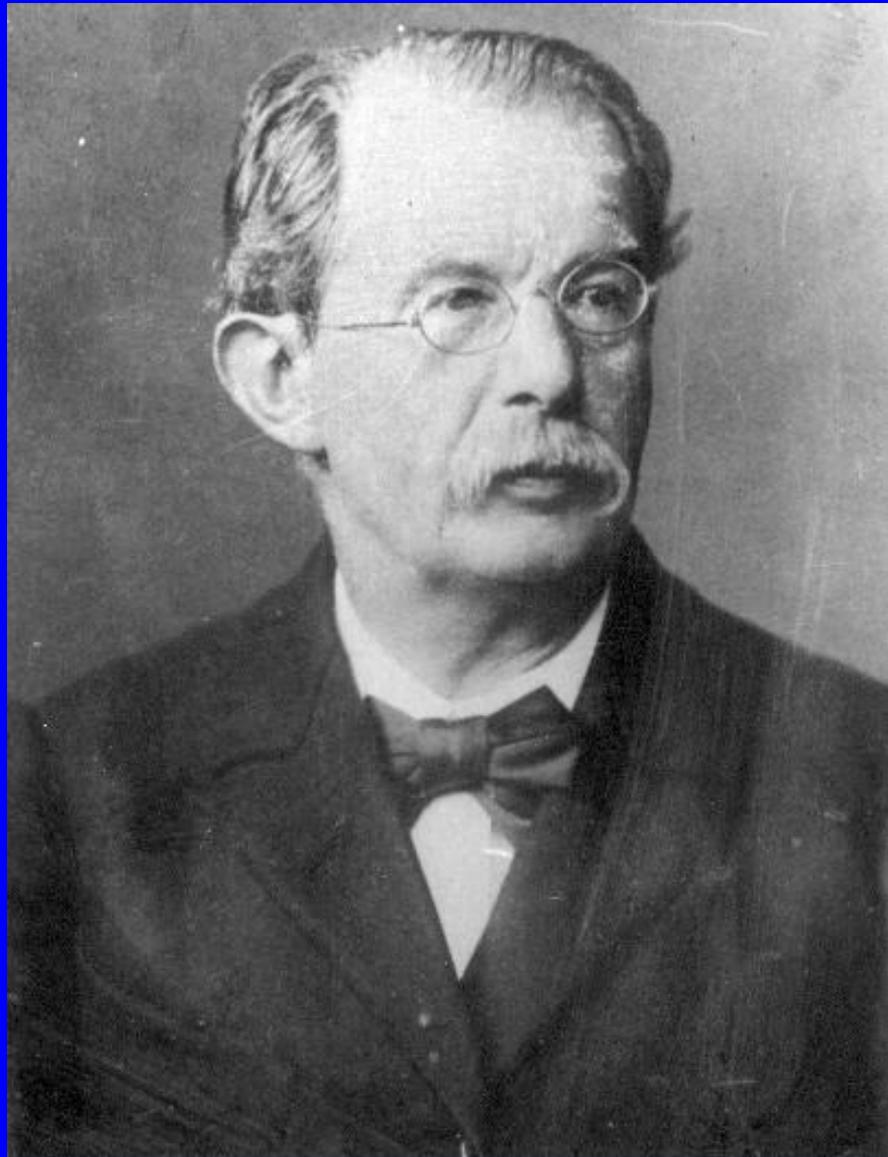
CHU de Lille^{1,3,4} et de Pointe-à Pitre²

*27^{ème} Congrès de la SFE
Deauville 30 septembre 2010*

OBSERVATION D'ALBRIGHT : Captain Marshall



OSTÉITE FIBROKYSTIQUE DE VON RECKLINGHAUSEN



HPT primaires asymptomatiques

80% des formes actuelles

CONSENSUS

NIH 1990

NIH 2002

NIH 2009

SFE 2004

Valeur décisionnelle des
paramètres ostéodensitométriques

z score = - 2 d.s.



FACTEURS CONTRIBUANT A L'ATTEINTE OSSEUSE

1 Aug. activité et nombre ostéoclastes

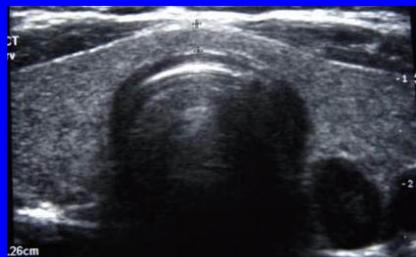


Aug. réabs. tubulaire de calcium

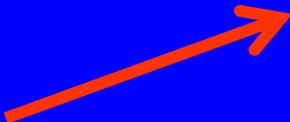


hypercalcémie

Aug. abs. calcium



PTH ↗



hypophosphatémie

2 Fuite rénale de phosphore

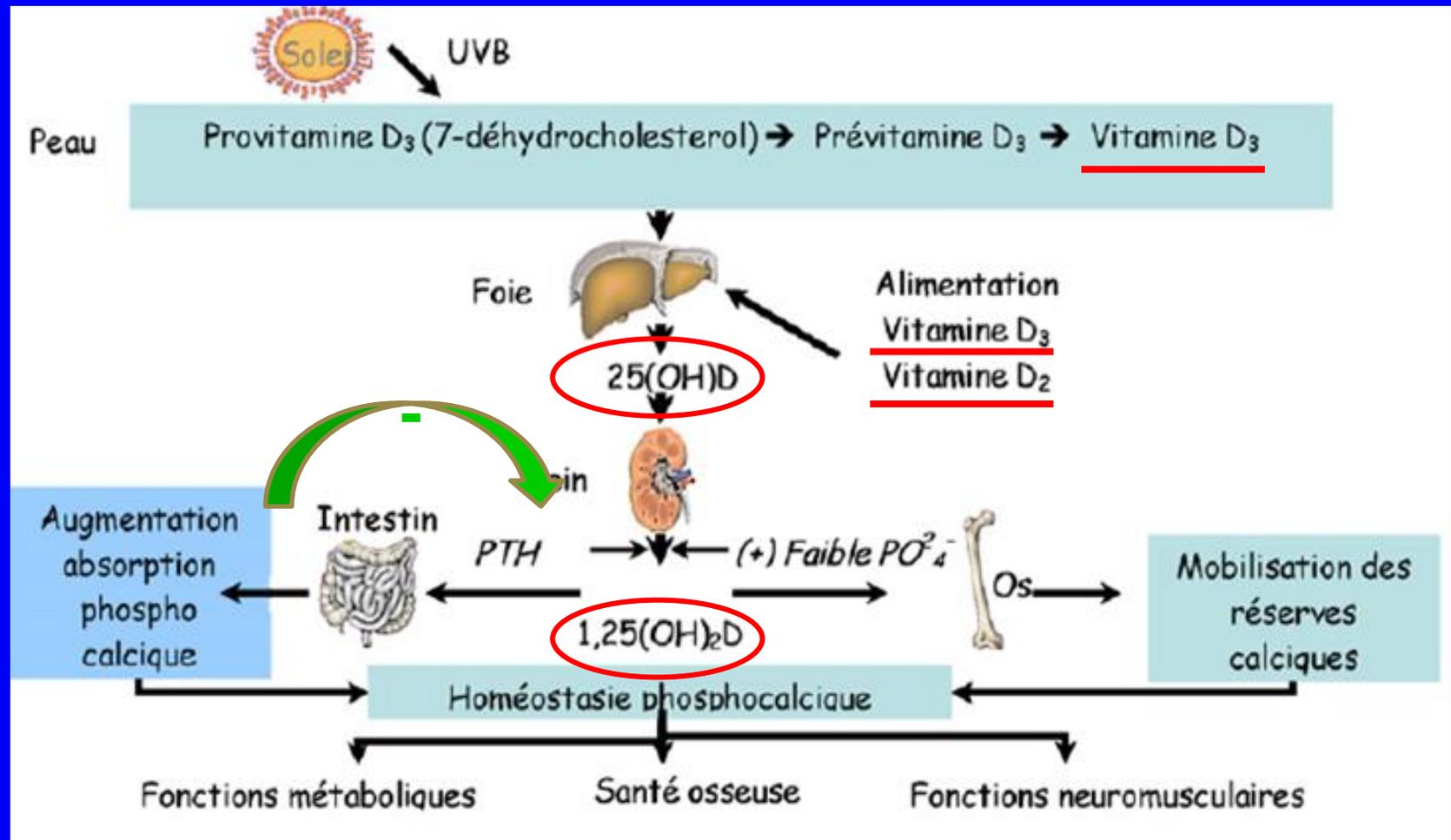
hypercalciurie

3 Aug. excrétion urinaire de calcium

FACTEURS CONTRIBUTANT A L'ATTEINTE OSSEUSE

CARENCE RELATIVE EN VITAMINE D ?

25 OH vitamine D < 30 ng/mL



AMBIVALENCE DE LA VITAMINE D

Bénéfices ?

- ▣ Augmente l'absorption intestinale
- ▣ Augments l'accrétion osseuse
- ▣ Réduit les taux de PTH

Risques ?

- ▣ Majoration de l'hypercalcémie
- ▣ Majoration de l'hypercalciurie
- ▣ Majoration du risque lithiasique

Prévalence du déficit en vitamine D dans l'hyperparathyroïdie primaire : effet sur le métabolisme osseux dans une cohorte française

Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE ^{1,2}

Lydia FOUCAN ²,

Benoît SOUDAN ³,

Catherine CARDOT-BAUTERS ¹

Marie-Christine VANTYGHEM ¹

Michèle d'HERBOMEZ ⁴

Françoise TISON-MUCHERY ⁴

Jean-Louis WEMEAU ¹

1. Service d'Endocrinologie Métabolisme,
Clinique Marc Linquette,

2. Laboratoire de Recherche Épidémiologie
Clinique et Médecine

3. Laboratoire de Biochimie Hormonologie,
Centre de Biologie Pathologie,

4. Département de Médecine nucléaire,
Hôpital Salengro,

CHU de Lille^{1,3,4} et de Pointe-à Pitre²

*27^{ème} Congrès de la SFE
Deauville 30 septembre 2010*

OBSERVATION D'ALBRIGHT : Captain Marshall

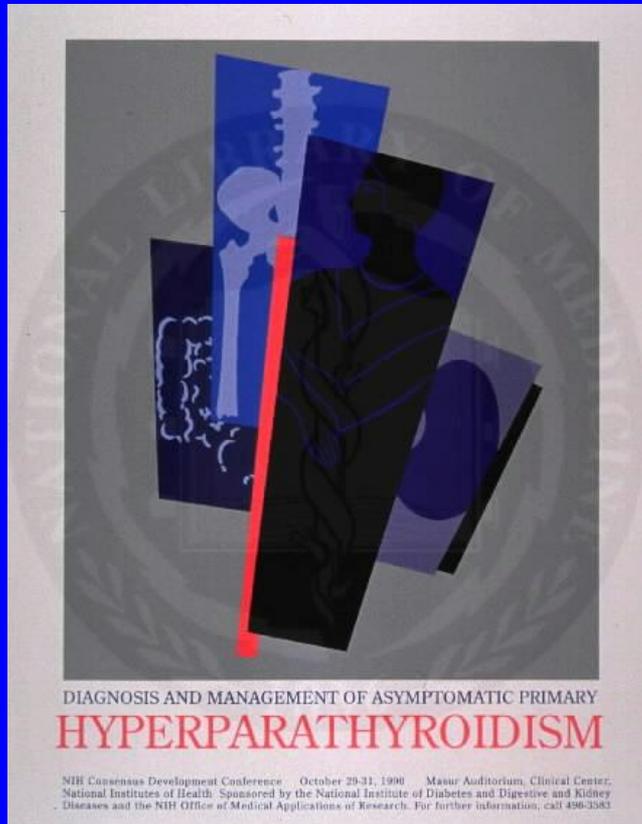


OSTÉITE FIBROKYSTIQUE DE VON RECKLINGHAUSEN



HPT primaires asymptomatiques

80% des formes actuelles



CONSENSUS

NIH 1990

NIH 2002

NIH 2009

SFE 2004

Valeur décisionnelle des paramètres
ostéodensitométriques

z score = - 2 d.s.

FACTEURS CONTRIBUANT A L'ATTEINTE OSSEUSE

1 Aug. activité et nombre ostéoclastes

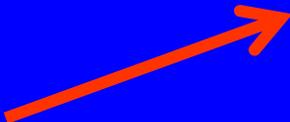
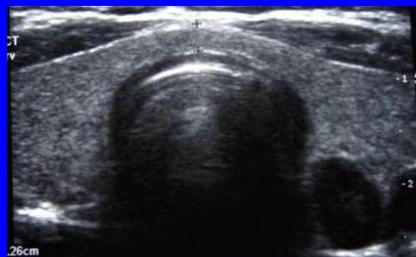


Aug. réabs. tubulaire de calcium



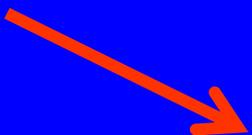
hypercalcémie

Aug. abs. calcium



hypophosphatémie

2 Fuite rénale de phosphore



hypercalciurie

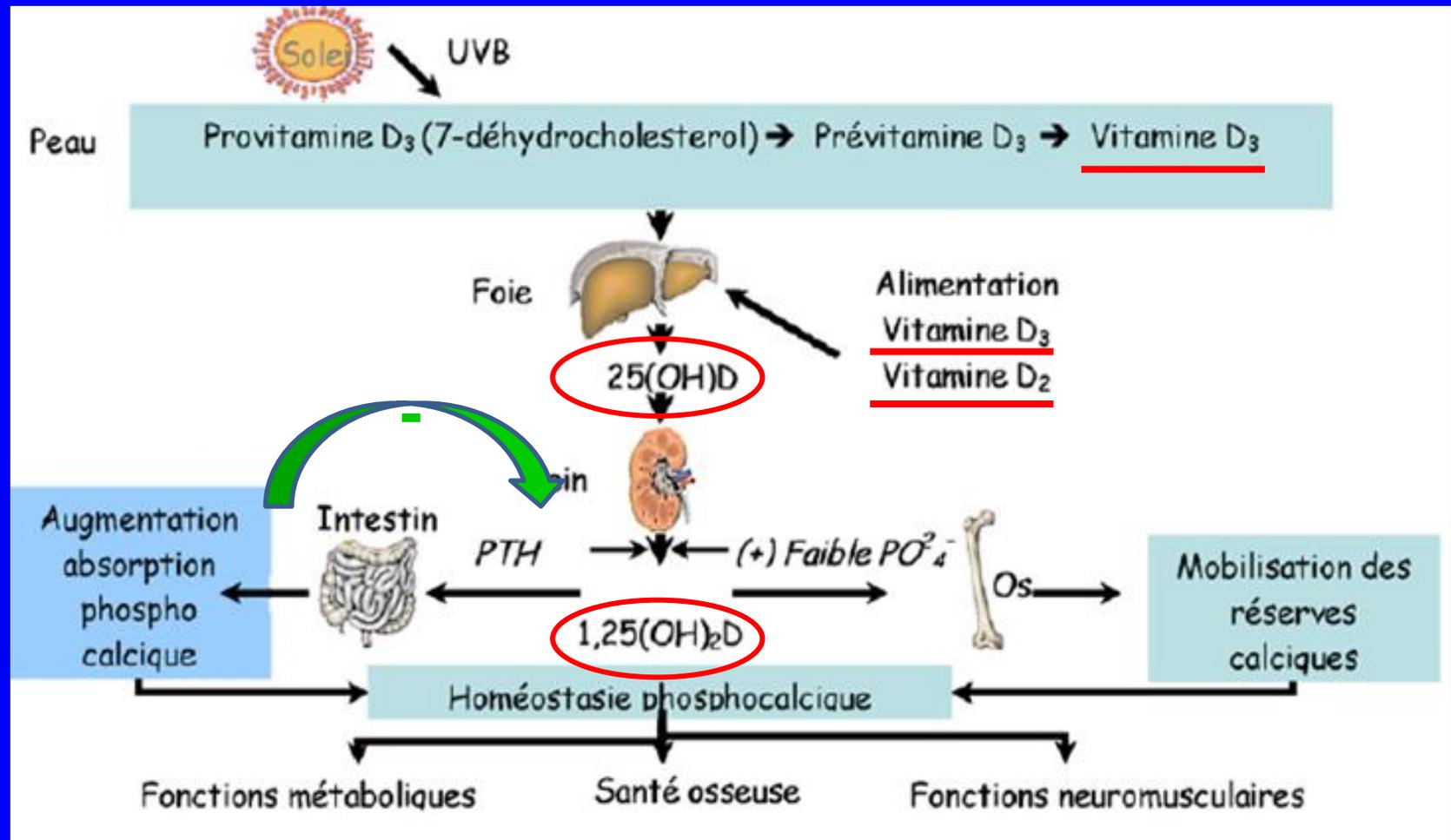
3 Aug. excrétion urinaire de calcium

PTH ↗

FACTEURS CONTRIBUTANT A L'ATTEINTE OSSEUSE

CARENCE RELATIVE EN VITAMINE D ?

25 OH vitamine D < 30 ng/mL



AMBIVALENCE DE LA VITAMINE D

Bénéfices ?

- Augmente l'absorption intestinale
- Augments l'accrétion osseuse
- Réduit les taux de PTH

Risques ?

- Majoration de l'hypercalcémie
- Majoration de l'hypercalciurie
- Majoration du risque lithiasique

ENQUÊTES PRÉALABLES

- 1974 LUMB GA, STANBURY SW. Parathyroid function in human vitamin D deficiency and vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism Am J Med;56:833-9
- 1999 SILVERBERG S, SHANE E, DEPSTER B, BILEZIKIAN J. The effects of vitamine D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism Am J Med;107:561-7
- 2002 BANDEIRA F et al. Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism Endocr Prat:8:266-70

EN FRANCE

- Guère d'études

- sauf BOUDOU P, IBRAHIM F, CORMIER C, SARFATI E, SOUBERBIELLE JC.

A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism

J Endocrinol Invest 2006;29:511-5

- Cependant

- Spécificités ethniques et géographiques
- Pas de précision sur la corrélation avec le degré de l'atteinte osseuse
- Peu d'information sur risques et bénéfices de la supplémentation

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

ÉVALUER DANS L'HPT PRIMAIRE

- 1. la prévalence du déficit en vitamine D
- 2. son retentissement sur les paramètres biochimiques phosphocalciques, osseux et densitométriques
- 3. les bénéfices et les risques de la substitution en vitamine D

MÉTHODES

- Étude prospective, monocentrique
- Recrutement durant 2 ans
- Critères d'inclusion : **sujets atteints d'HPT I**
 - Calcémie > 102 mg/L (2,55mmol/L)
 - PTH inappropriée normale ou élevée
(trousse Nichols Institute Diagnostic, San Clemente, CA, USA N=10-60ng/L)
- Critères d'exclusion
 - HPT secondaires
 - Insuffisance rénale, hépatopathies, malnutrition,
 - Femmes enceintes
 - Sujets insuffisamment compliants

MESURES BIOLOGIQUES

- Lors du diagnostic et après 6 mois
 - calcémie, phosphatémie, calciurie/24h
 - PTH,
 - 25-OH cholecalciferol (chimiluminescence trousse Nichols)
 - 1,25-(OH)₂ cholecalciferol
 - ostéocalcine (RIA)
 - phosphatases alcalines osseuses (RIA)
 - télépeptide (RIA),
 - cross laps (ELISA en microplaques)

MESURES OSTÉODENSITOMÉTRIQUES

- Absorptiométrie biphotonique à rayons X lors du diagnostic et à 6 mois :
 - T score fémoral (col fémoral)
 - T score vertébral (L2-L4).
- Quantification de l'atteinte osseuse (Classification OMS)
 - **masse osseuse normale** : T score < -1
 - **ostéopénie** : T score entre -1 et -2.5
 - **ostéoporose** : T score < -2.5.
- Comparaison des moyennes de variations relatives du T score
 - avec la formule $(\text{Tscore à } t_0 - \text{Tscore à 6mois}) / \text{Tscore à } t_0$.

CONSTITUTION DE 2 GROUPES

Groupe 1

- Sujets carencés
- 25 OH D3 < 30ng/mL
- Évalués au moment du diagnostic et après 6 mois de substitution vitaminique

Groupe 2

- Sujets non carencés
- 25 OH D3 > 30 ng/mL
- Évalués au moment du diagnostic et 6 mois après chirurgie

ANALYSE STATISTIQUE

- Comparaisons des moyennes et des pourcentages à l'inclusion pour les deux groupes par le test de Mann-Whitney et le test exact de Fisher.
- Comparaison en intra-groupe des valeurs moyennes à l'inclusion et après 6 mois par le test non paramétrique de Wilcoxon
- Comparaison des moyennes de variations relatives avec le logiciel SYSTAT (version 12, San José, CA, USA).

CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

Sexe : Femmes 26 (72,2%)

Age (années) 64,5 [22-85]

Index de Masse Corporelle (Kg/m²) 26 [18-37]

Ethnie : caucasien/maghrébin 35 / 1

Femmes ménopausées 24 (92%)

Traitement hormonal de la ménopause 4 /24 (16,6%)

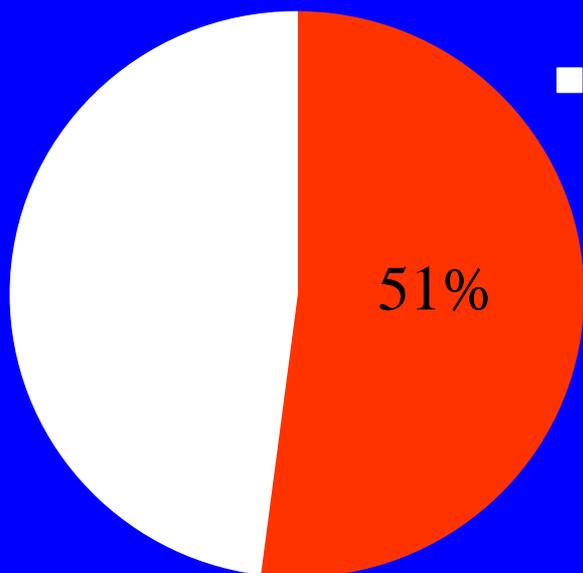
Tabac 0

RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

75 HPP

■ avec déficit

■ sans déficit



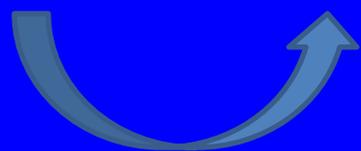
36 HPP évaluées à 6 mois



■ avec déficit

■ sans déficit

22 patients



Groupe 1

Déficit en vit. D

(Groupe 1, n = 22)

Groupe 2

Pas de déficit en vit. D

(Groupe 2, n = 14)

VARIABLES	Inclusion	Inclusion
Age (ans)	66,8 (16)	50,4 (14)
IMC (Kg/m ²)	27 (6)	25,29 (3,9)
Calcium (mg/l)	107,8 (9,4)	110,6 (11,2)
Calcium ionisé	59,3 (5,9)	63,9 (8,1)
Phosphore (mg/l)	23,9 (4,9)	23 (3,8)
Calciurie *(mg/24h)	211 (162)	445 (189)
PTH (ng/l)	191 (209)	107 (33)
25 OH vit.D (ng/ml)	11 (5,5)	30,6 (9,9)
1,25 OH vit.D	42,8 (20,2)	68,3 (24,46)

Groupe 1

Déficit en vit. D

(Groupe 1, n = 22)

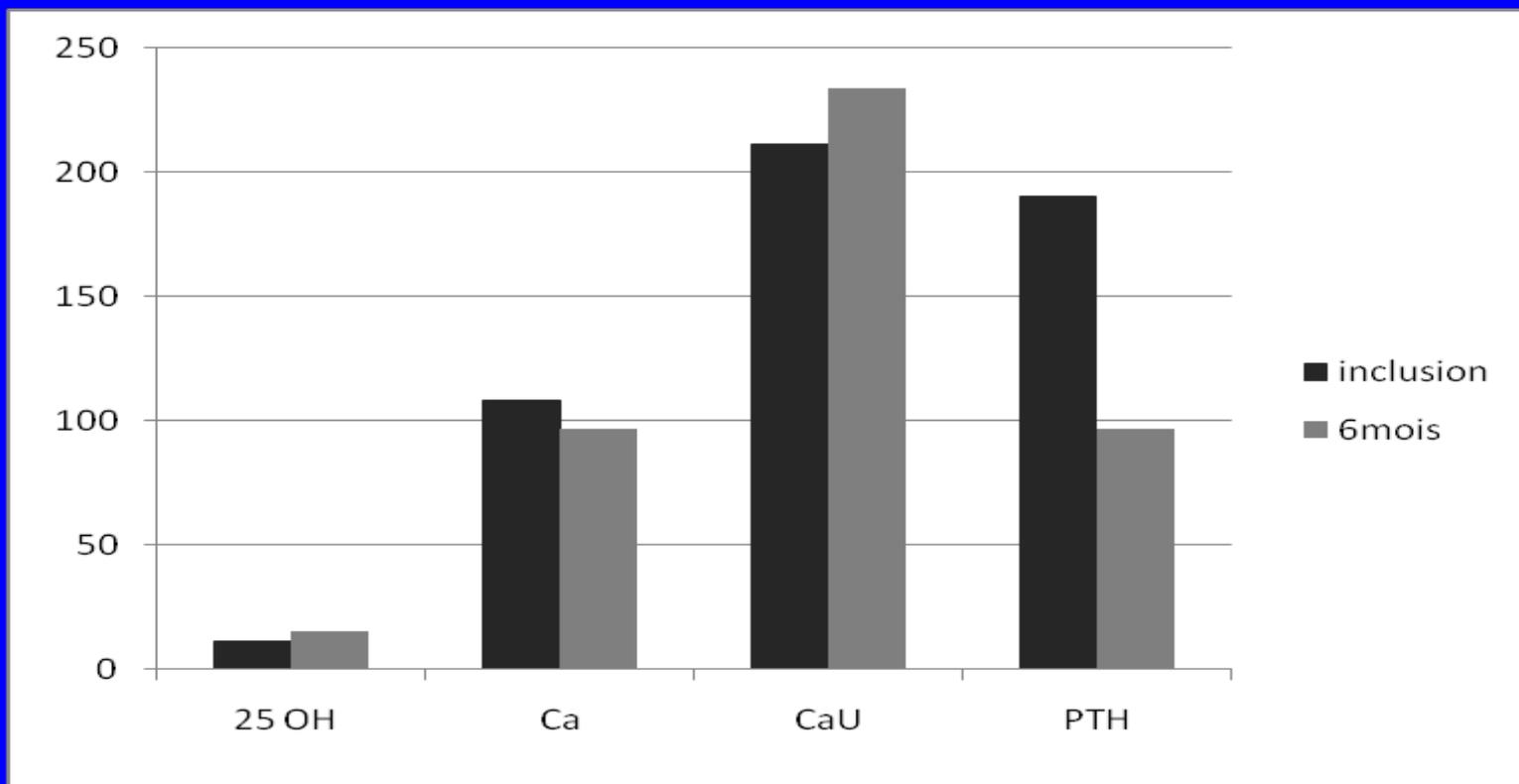
Groupe 2

Pas de déficit en vit. D

(Groupe 2, n = 14)

VARIABLES	Inclusion	Inclusion
Ostéocalcine (ng/ml)	58,3 (15,8)	44,57 (22,7)
P A (µg/l)	21,35 (3,1)	20,3 (2,93)
Télopeptides (µg/l)	7,2 (3,3)	5 (2,2)
Cross laps (pmol/l)	5711 (4128)	5105 (1811)
T score fémoral	-2,23 (0,49)	-1,78 (0,33)

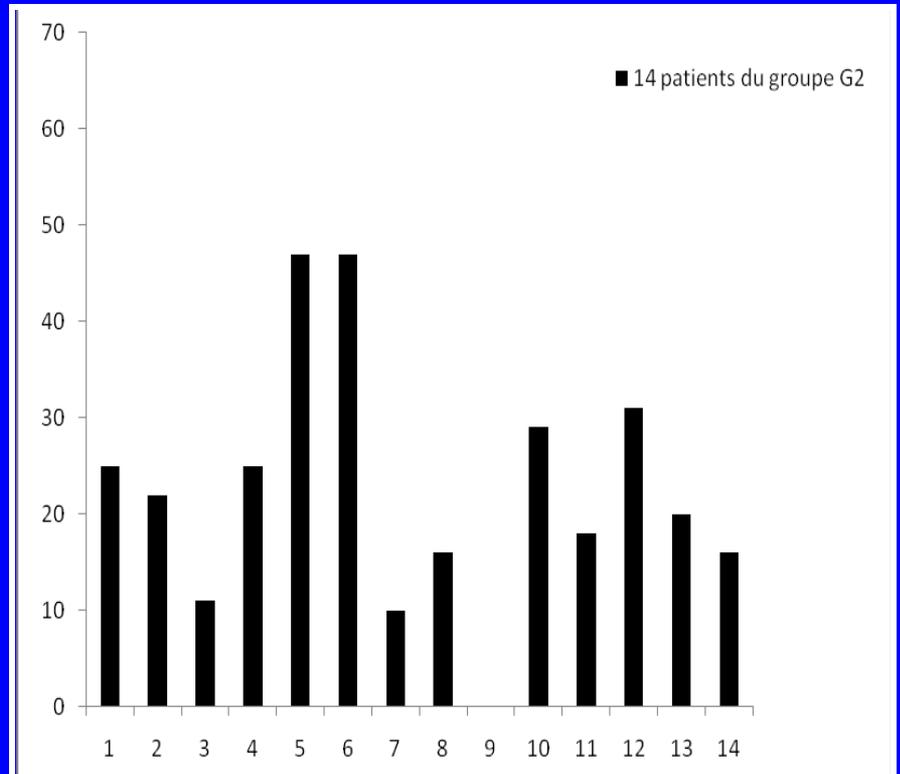
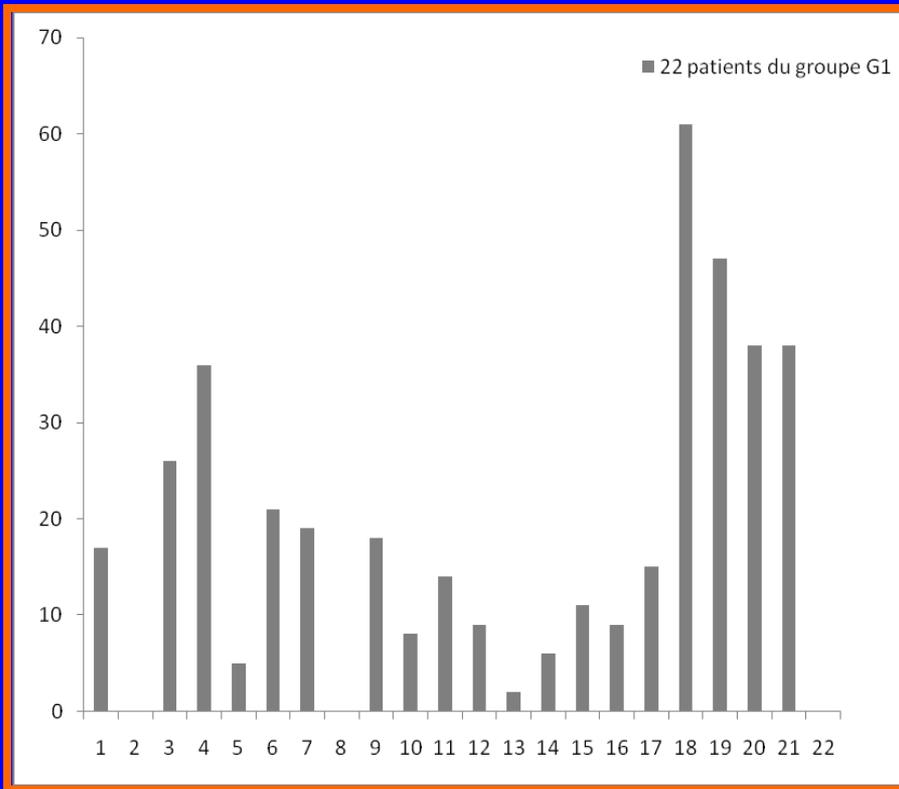
Groupe 1 : évolution des paramètres calciques, des taux de 25 OH D₃ et de PTH avant et après substitution en vitamine D (STEROGLY^R 1200-2000 U/j ou UVEDOSE 100 000/mois)



	25 OH (ng/ml)	Ca (mg/l)	CaU (mg/24h)	PTH (ng/l)
inclusion	11	108	211	190
6mois	16	97	234	97

Variations relatives de la masse osseuse (%)

(T score à t₀ – T score à 6 mois) / T score à t₀



VARIABLES	Déficit en vit. D (Groupe 1, n = 22)			Pas de déficit en vit. D (Groupe 2, n = 14)			p
	Inclusion	À 6mois	p	Inclusion	À 6mois	p	G1v G2
Age (ans)	66,8 (16)			50,4 (14)			0,001
IMC (Kg/m ²)	27 (6)			25,29 (3,9)			0,46
Calcium (mg/l)	107,8 (9,4)	97,3 (8,03)	0,001	110,6 (11,2)	93,6 (6,7)	0,001	0,61
Calcium ionisé	59,3 (5,9)	53,6 (5,45)	0,004	63,9 (8,1)	52,2 (4)	0,001	0,11
Phosphore (mg/l)	23,9 (4,9)	28 (5,9)	0,018	23 (3,8)	31 (7,6)	0,003	
Calciurie *(mg/24h)	211 (162)	235 (128)	0,13	445 (189)	279 (148)	0,033	0,001
PTH (ng/l)	191 (209)	97 (49)	0,002	107 (33)	61 (28)	0,013	0,04
25 OH vit.D (ng/ml)	11 (5,5)	15,5 (5,6)	0,006	30,6 (9,9)	27,1 (13,3)	0,15	<0,05
1,25 OH vit.D	42,8 (20,2)	59 (24,8)	0,001	68,3 (24,46)	65,2 (14,3)	0,7	<0,05

VARIABLES	Déficit en vit. D			Pas de déficit en vit. D			p**
	(Groupe 1, n = 22)			(Groupe 2, n = 14)			
	Inclusion	à 6mois	p	Inclusion	À 6mois	p	
Ostéocalcine (ng/ml)	58,3 (15,8)	52,8 (15,4)	0,011	44,57 (22,7)	39,4 (19,9)	0,03	0,05
P A (µg/l)	21,35 (3,1)	19,9 (4,2)	0,33	20,3 (2,93)	18,6 (2,8)	0,021	0,32
Télopeptides (µg/l)	7,2 (3,3)	6,5 (3,1)	0,098	5 (2,2)	3,4 (1,3)	0,012	0,018
Cross laps (pmol/l)	5711 (4128)	4247 (2191)	0,009	5105 (1811)	3985 (1992)	0,009	0,69
T score fémoral	-2,23 (0,49)	-1,75 (0,86)	0,001	-1,78 (0,33)	-1,47 (0,66)	0,05	0,003

LIMITES DE L'ÉTUDE

- Petit nombre de sujets
- Brièveté de la période d'observation
- Pas de groupe témoin véritable
- Prudence de la substitution vitaminique D et absence d'optimisation parfaite du statut vitaminique
- Pas d'évaluation de la substitution dans la prévention du risque hypocalcémique postopératoire
- Population caucasienne, probablement non homogène
- Transposition hasardeuse à d'autres populations

CONCLUSIONS

- Dans une région septentrionale, la carence relative en vitamine D affecte plus de la moitié (51%) des sujets atteints d'HPT primaire.
- La carence en vitamine D contribue à un accroissement plus net des taux de PTH, des marqueurs du remodelage osseux, et à la sévérité de la raréfaction osseuse.
- La substitution vitaminique prudente n'augmente pas le niveau calcémique, majore non significativement la calciurie et le risque lithiasique.
- Elle réduit franchement les taux de PTH et améliore significativement les paramètres ostéodensitométriques, à un niveau analogue à celui obtenu par la chirurgie des sujets non carencés

CONCLUSIONS

- La mesure des taux de 25 OH cholecalciférol est indispensable à l'évaluation de tout sujet atteint d'HPT primaire. Celle du 1,25 OH D₃ apparaît dénuée d'intérêt diagnostique ou pronostique.
- La correction prudente du déficit vitaminique peut être abordée sans risque métabolique ou lithiasique évident.
- Les modalités optimales de la substitution vitaminique sont imparfaitement évalués

ENQUÊTES PRÉALABLES

- ▣ 1974 LUMB GA, STANBURY SW. Parathyroid function in human vitamin D deficiency and vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism Am J Med;56:833-9
- ▣ 1999 SILVERBERG S, SHANE E, DEPSTER B, BILEZIKIAN J. The effects of vitamine D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism Am J Med;107:561-7
- ▣ 2002 BANDEIRA F et al. Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism Endocr Prat:8:266-70

Prévalence du déficit en vitamine D dans l'hyperparathyroïdie primaire : effet sur le métabolisme osseux dans une cohorte française

Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE ^{1,2}

Lydia FOUCAN ²,

Benoît SOUDAN ³,

Catherine CARDOT-BAUTERS ¹

Marie-Christine VANTYGHEM ¹

Michèle d'HERBOMEZ ⁴

Françoise TISON-MUCHERY ⁴

Jean-Louis WEMEAU ¹

1. Service d'Endocrinologie Métabolisme,
Clinique Marc Linquette,

2. Laboratoire de Recherche Épidémiologie
Clinique et Médecine

3. Laboratoire de Biochimie Hormonologie,
Centre de Biologie Pathologie,

4. Département de Médecine nucléaire,
Hôpital Salengro,

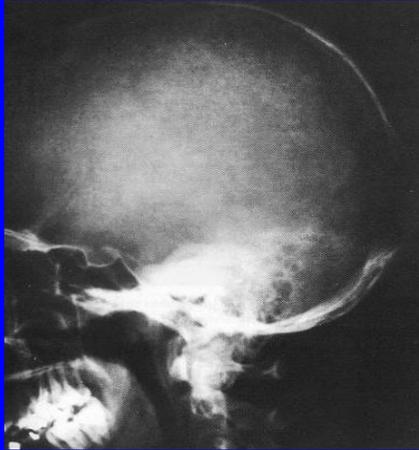
CHU de Lille^{1,3,4} et de Pointe-à Pitre²

*27^{ème} Congrès de la SFE
Deauville 30 septembre 2010*

OBSERVATION D'ALBRIGHT : Captain Marshall

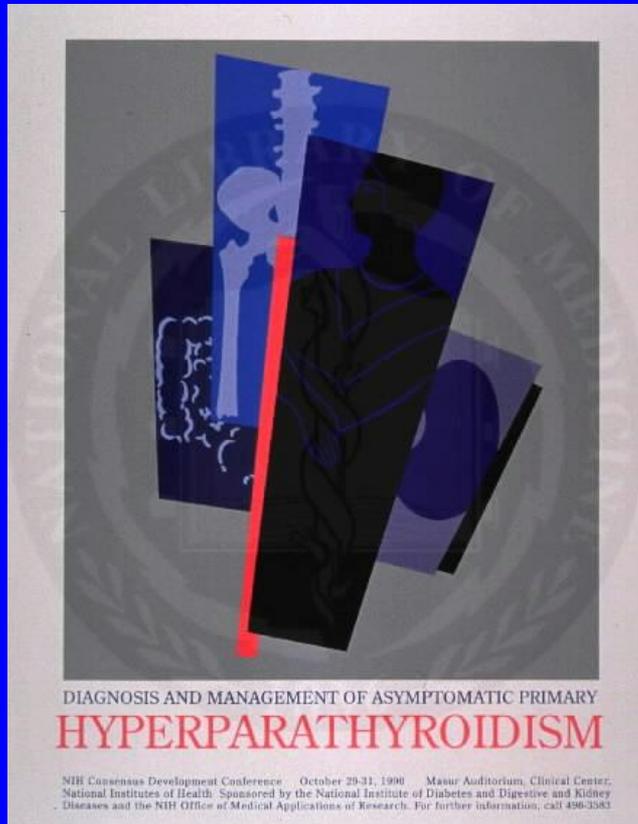


OSTÉITE FIBROKYSTIQUE DE VON RECKLINGHAUSEN



HPT primaires asymptomatiques

80% des formes actuelles



CONSENSUS

NIH 1990

NIH 2002

NIH 2009

SFE 2004

Valeur décisionnelle des paramètres
ostéodensitométriques

z score = - 2 d.s.

FACTEURS CONTRIBUANT A L'ATTEINTE OSSEUSE

1

Aug. activité et nombre ostéoclastes

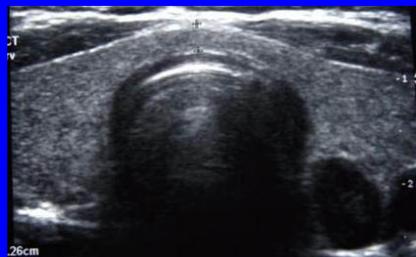


Aug. réabs. tubulaire de calcium

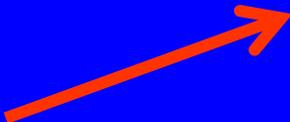


hypercalcémie

Aug. abs. calcium



PTH ↗



hypophosphatémie

2 Fuite rénale de phosphore



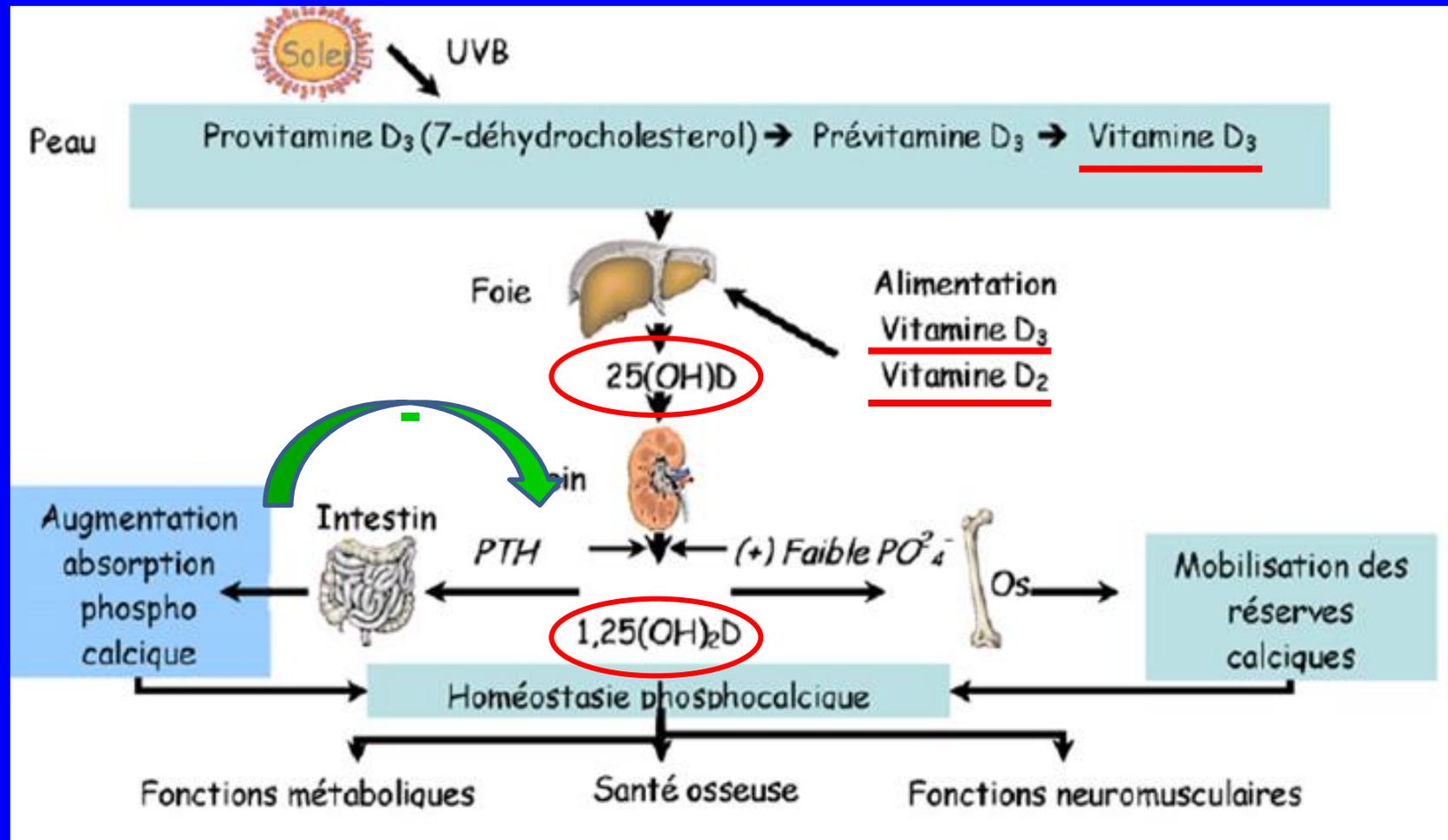
hypercalciurie

3 Aug. excrétion urinaire de calcium

FACTEURS CONTRIBUTANT A L'ATTEINTE OSSEUSE

CARENCE RELATIVE EN VITAMINE D ?

25 OH vitamine D < 30 ng/mL



AMBIVALENCE DE LA VITAMINE D

Bénéfices ?

- Augmente l'absorption intestinale
- Augments l'accrétion osseuse
- Réduit les taux de PTH

Risques ?

- Majoration de l'hypercalcémie
- Majoration de l'hypercalciurie
- Majoration du risque lithiasique

ENQUÊTES PRÉALABLES

- 1974 LUMB GA, STANBURY SW. Parathyroid function in human vitamin D deficiency and vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism Am J Med;56:833-9
- 1999 SILVERBERG S, SHANE E, DEPSTER B, BILEZIKIAN J. The effects of vitamine D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism Am J Med;107:561-7
- 2002 BANDEIRA F et al. Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism Endocr Prat:8:266-70

EN FRANCE

- Guère d'études

- sauf BOUDOU P, IBRAHIM F, CORMIER C, SARFATI E, SOUBERBIELLE JC.

A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism

J Endocrinol Invest 2006;29:511-5

- Cependant

- Spécificités ethniques et géographiques
- Pas de précision sur la corrélation avec le degré de l'atteinte osseuse
- Peu d'information sur risques et bénéfices de la supplémentation

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

ÉVALUER DANS L'HPT PRIMAIRE

- 1. la prévalence du déficit en vitamine D
- 2. son retentissement sur les paramètres biochimiques phosphocalciques, osseux et densitométriques
- 3. les bénéfices et les risques de la substitution en vitamine D

MÉTHODES

- Étude prospective, monocentrique
- Recrutement durant 2 ans
- Critères d'inclusion : **sujets atteints d'HPT I**
 - Calcémie > 102 mg/L (2,55mmol/L)
 - PTH inappropriée normale ou élevée
(trousse Nichols Institute Diagnostic, San Clemente, CA, USA N=10-60ng/L)
- Critères d'exclusion
 - HPT secondaires
 - Insuffisance rénale, hépatopathies, malnutrition,
 - Femmes enceintes
 - Sujets insuffisamment compliants

MESURES BIOLOGIQUES

- Lors du diagnostic et après 6 mois
 - calcémie, phosphatémie, calciurie/24h
 - PTH,
 - 25-OH cholecalciferol (chimiluminescence trousse Nichols)
 - 1,25-(OH)₂ cholecalciferol
 - ostéocalcine (RIA)
 - phosphatases alcalines osseuses (RIA)
 - télépeptide (RIA),
 - cross laps (ELISA en microplaques)

MESURES OSTÉODENSITOMÉTRIQUES

- Absorptiométrie biphotonique à rayons X lors du diagnostic et à 6 mois :
 - T score fémoral (col fémoral)
 - T score vertébral (L2-L4).
- Quantification de l'atteinte osseuse (Classification OMS)
 - **masse osseuse normale** : T score < -1
 - **ostéopénie** : T score entre -1 et -2.5
 - **ostéoporose** : T score < -2.5.
- Comparaison des moyennes de variations relatives du T score
 - avec la formule $(\text{Tscore à } t_0 - \text{Tscore à 6mois}) / \text{Tscore à } t_0$.

CONSTITUTION DE 2 GROUPES

Groupe 1

- Sujets carencés
- 25 OH D3 < 30ng/mL
- Évalués au moment du diagnostic et après 6 mois de substitution vitaminique

Groupe 2

- Sujets non carencés
- 25 OH D3 > 30 ng/mL
- Évalués au moment du diagnostic et 6 mois après chirurgie

ANALYSE STATISTIQUE

- Comparaisons des moyennes et des pourcentages à l'inclusion pour les deux groupes par le test de Mann-Whitney et le test exact de Fisher.
- Comparaison en intra-groupe des valeurs moyennes à l'inclusion et après 6 mois par le test non paramétrique de Wilcoxon
- Comparaison des moyennes de variations relatives avec le logiciel SYSTAT (version 12, San José, CA, USA).

CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

Sexe : Femmes 26 (72,2%)

Age (années) 64,5 [22-85]

Index de Masse Corporelle (Kg/m²) 26 [18-37]

Ethnie : caucasien/maghrébin 35 / 1

Femmes ménopausées 24 (92%)

Traitement hormonal de la ménopause 4 /24 (16,6%)

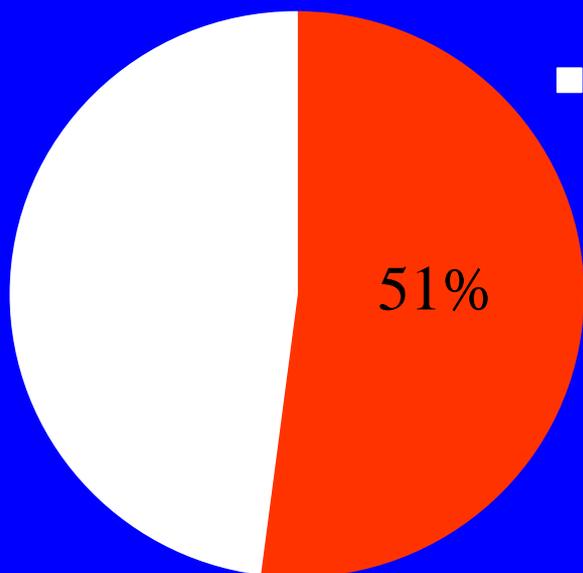
Tabac 0

RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

75 HPP

■ avec déficit

■ sans déficit

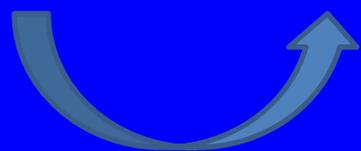


36 HPP évaluées à 6 mois



■ avec déficit

■ sans déficit



Groupe 1

Déficit en vit. D

(Groupe 1, n = 22)

Groupe 2

Pas de déficit en vit. D

(Groupe 2, n = 14)

VARIABLES	Inclusion	Inclusion
Age (ans)	66,8 (16)	50,4 (14)
IMC (Kg/m ²)	27 (6)	25,29 (3,9)
Calcium (mg/l)	107,8 (9,4)	110,6 (11,2)
Calcium ionisé	59,3 (5,9)	63,9 (8,1)
Phosphore (mg/l)	23,9 (4,9)	23 (3,8)
Calciurie *(mg/24h)	211 (162)	445 (189)
PTH (ng/l)	191 (209)	107 (33)
25 OH vit.D (ng/ml)	11 (5,5)	30,6 (9,9)
1,25 OH vit.D	42,8 (20,2)	68,3 (24,46)

Groupe 1

Déficit en vit. D

(Groupe 1, n = 22)

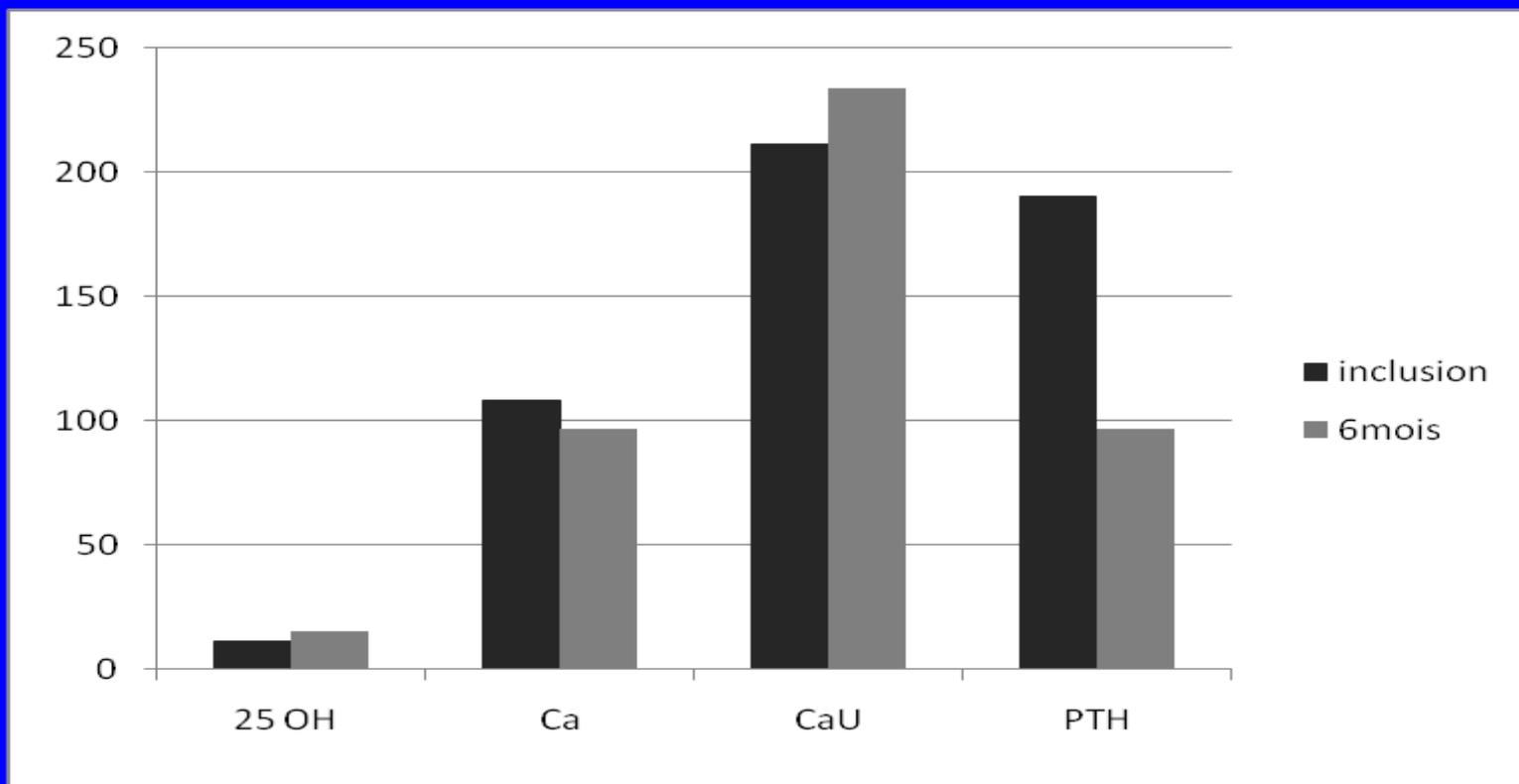
Groupe 2

Pas de déficit en vit. D

(Groupe 2, n = 14)

VARIABLES	Inclusion	Inclusion
Ostéocalcine (ng/ml)	58,3 (15,8)	44,57 (22,7)
P A (µg/l)	21,35 (3,1)	20,3 (2,93)
Télopeptides (µg/l)	7,2 (3,3)	5 (2,2)
Cross laps (pmol/l)	5711 (4128)	5105 (1811)
T score fémoral	-2,23 (0,49)	-1,78 (0,33)

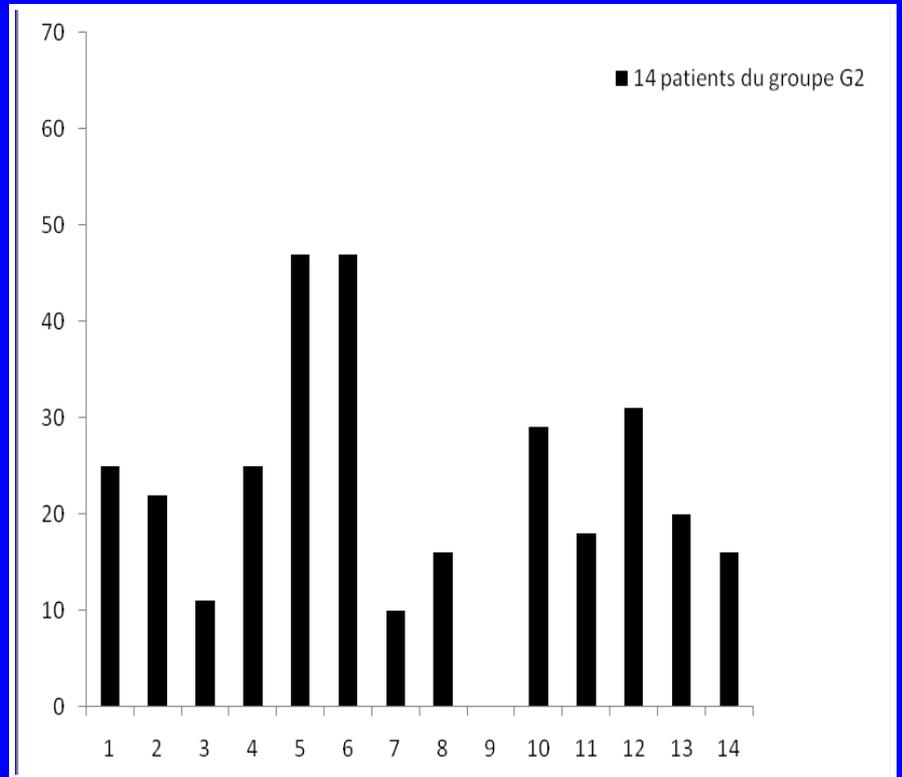
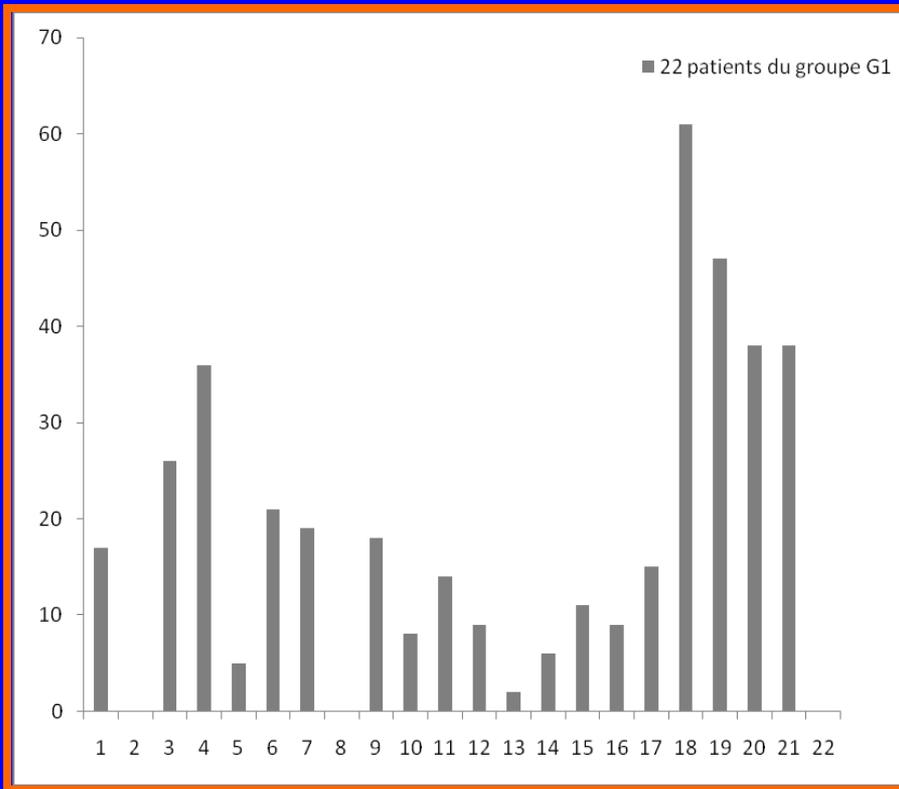
Groupe 1 : évolution des paramètres calciques, des taux de 25 OH D₃ et de PTH avant et après substitution en vitamine D (STEROGLY^R 1200-2000 U/j ou UVEDOSE 100 000/mois)



	25 OH (ng/ml)	Ca (mg/l)	CaU (mg/24h)	PTH (ng/l)
inclusion	11	108	211	190
6mois	16	97	234	97

Variations relatives de la masse osseuse (%)

(T score à t₀ – T score à 6 mois) / T score à t₀



VARIABLES	Déficit en vit. D (Groupe 1, n = 22)			Pas de déficit en vit. D (Groupe 2, n = 14)			p G1v G2
	Inclusion	À 6mois	p	Inclusion	À 6mois	p	
Age (ans)	66,8 (16)			50,4 (14)			0,001
IMC (Kg/m ²)	27 (6)			25,29 (3,9)			0,46
Calcium (mg/l)	107,8 (9,4)	97,3 (8,03)	0,001	110,6 (11,2)	93,6 (6,7)	0,001	0,61
Calcium ionisé	59,3 (5,9)	53,6 (5,45)	0,004	63,9 (8,1)	52,2 (4)	0,001	0,11
Phosphore (mg/l)	23,9 (4,9)	28 (5,9)	0,018	23 (3,8)	31 (7,6)	0,003	
Calciurie *(mg/24h)	211 (162)	235 (128)	0,13	445 (189)	279 (148)	0,033	0,001
PTH (ng/l)	191 (209)	97 (49)	0,002	107 (33)	61 (28)	0,013	0,04
25 OH vit.D (ng/ml)	11 (5,5)	15,5 (5,6)	0,006	30,6 (9,9)	27,1 (13,3)	0,15	<0,05
1,25 OH vit.D	42,8 (20,2)	59 (24,8)	0,001	68,3 (24,46)	65,2 (14,3)	0,7	<0,05

VARIABLES	Déficit en vit. D			Pas de déficit en vit. D			p**
	(Groupe 1, n = 22)			(Groupe 2, n = 14)			
	Inclusion	à 6mois	p	Inclusion	À 6mois	p	
Ostéocalcine (ng/ml)	58,3 (15,8)	52,8 (15,4)	0,011	44,57 (22,7)	39,4 (19,9)	0,03	0,05
P A (µg/l)	21,35 (3,1)	19,9 (4,2)	0,33	20,3 (2,93)	18,6 (2,8)	0,021	0,32
Télopeptides (µg/l)	7,2 (3,3)	6,5 (3,1)	0,098	5 (2,2)	3,4 (1,3)	0,012	0,018
Cross laps (pmol/l)	5711 (4128)	4247 (2191)	0,009	5105 (1811)	3985 (1992)	0,009	0,69
T score fémoral	-2,23 (0,49)	-1,75 (0,86)	0,001	-1,78 (0,33)	-1,47 (0,66)	0,05	0,003

LIMITES DE L'ÉTUDE

- Petit nombre de sujets
- Brièveté de la période d'observation
- Pas de groupe témoin véritable
- Prudence de la substitution vitaminique D et absence d'optimisation parfaite du statut vitaminique
- Pas d'évaluation de la substitution dans la prévention du risque hypocalcémique postopératoire
- Population caucasienne, probablement non homogène
- Transposition hasardeuse à d'autres populations

CONCLUSIONS

- Dans une région septentrionale, la carence relative en vitamine D affecte plus de la moitié (51%) des sujets atteints d'HPT primaire.
- La carence en vitamine D contribue à un accroissement plus net des taux de PTH, des marqueurs du remodelage osseux, et à la sévérité de la raréfaction osseuse.
- La substitution vitaminique prudente n'augmente pas le niveau calcémique, majore non significativement la calciurie et le risque lithiasique.
- Elle réduit franchement les taux de PTH et améliore significativement les paramètres ostéodensitométriques, à un niveau analogue à celui obtenu par la chirurgie des sujets non carencés

CONCLUSIONS

- La mesure des taux de 25 OH cholecalciférol est indispensable à l'évaluation de tout sujet atteint d'HPT primaire. Celle du 1,25 OH D₃ apparaît dénuée d'intérêt diagnostique ou pronostique.
- La correction prudente du déficit vitaminique peut être abordée sans risque métabolique ou lithiasique évident.
- Les modalités optimales de la substitution vitaminique sont imparfaitement évalués

EN FRANCE

▣ Guère d'études

- sauf BOUDOU P, IBRAHIM F, CORMIER C, SARFATI E, SOUBERBIELLE JC.

A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism
J Endocrinol Invest 2006;29:511-5

▣ Cependant

- Spécificités ethniques et géographiques
- Pas de précision sur la corrélation avec le degré de l'atteinte osseuse
- Peu d'information sur risques et bénéfices de la supplémentation

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

ÉVALUER DANS L'HPT PRIMAIRE

- 1. la prévalence du déficit en vitamine D
- 2. son retentissement sur les paramètres biochimiques phosphocalciques, osseux et densitométriques
- 3. les bénéfices et les risques de la substitution en vitamine D

MÉTHODES

- ▣ Étude prospective, monocentrique
- ▣ Recrutement durant 2 ans
- ▣ Critères d'inclusion : **sujets atteints d'HPT I**
 - Calcémie > 102 mg/L (2,55mmol/L)
 - PTH inappropriée normale ou élevée
(trousse Nichols Institute Diagnostic, San Clemente, CA, USA N=10-60ng/L)
- ▣ Critères d'exclusion
 - HPT secondaires
 - Insuffisance rénale, hépatopathies, malnutrition,
 - Femmes enceintes
 - Sujets insuffisamment compliants

MESURES BIOLOGIQUES

- ▣ Lors du diagnostic et après 6 mois
 - calcémie, phosphatémie, calciurie/24h
 - PTH,
 - 25-OH cholecalciferol (chimiluminescence trousse Nichols)
 - 1,25-(OH)₂ cholecalciferol
 - ostéocalcine (RIA)
 - phosphatases alcalines osseuses (RIA)
 - téléopeptide (RIA),
 - cross laps (ELISA en microplaques)

MESURES OSTÉODENSITOMÉTRIQUES

- ▣ Absorptiométrie biphotonique à rayons X lors du diagnostic et à 6 mois :
 - T score fémoral (col fémoral)
 - T score vertébral (L2-L4).

- ▣ Quantification de l'atteinte osseuse (Classification OMS)
 - **masse osseuse normale :** T score < -1
 - **ostéopénie :** T score entre -1 et -2.5
 - **ostéoporose :** T score < -2.5.

- ▣ Comparaison des moyennes de variations relatives du T score
 - avec la formule (Tscore à t0 - Tscore à 6mois) / T score à t0.

CONSTITUTION DE 2 GROUPES

Groupe 1

- ▣ Sujets carencés
- ▣ 25 OH D3 < 30ng/mL
- ▣ Évalués au moment du diagnostic et après 6 mois de substitution vitaminique

Groupe 2

- ▣ Sujets non carencés
- ▣ 25 OH D3 > 30 ng/mL
- ▣ Évalués au moment du diagnostic et 6 mois après chirurgie

ANALYSE STATISTIQUE

- ▣ Comparaisons des moyennes et des pourcentages à l'inclusion pour les deux groupes par le test de Mann-Whitney et le test exact de Fisher.
- ▣ Comparaison en intra-groupe des valeurs moyennes à l'inclusion et après 6 mois par le test non paramétrique de Wilcoxon
- ▣ Comparaison des moyennes de variations relatives avec le logiciel SYSTAT (version 12, San José, CA, USA).

CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES

Sexe : Femmes 26 (72,2%)

Age (années) 64,5 [22-85]

Index de Masse Corporelle (Kg/m²) 26 [18-37]

Ethnie : caucasien/maghrébin 35 / 1

Femmes ménopausées 24 (92%)

Traitement hormonal de la ménopause 4 /24 (16,6%)

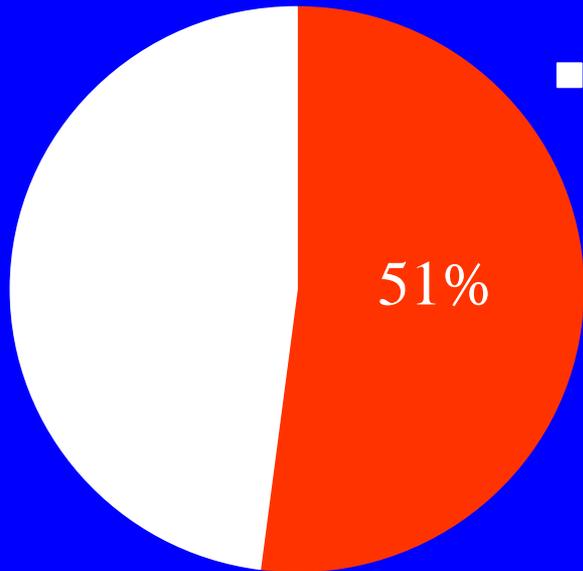
Tabac 0

RÉSULTATS : DESCRIPTION DE LA POPULATION

75 HPP

■ avec déficit

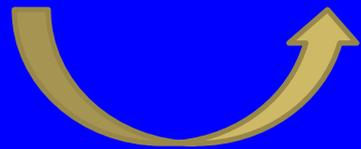
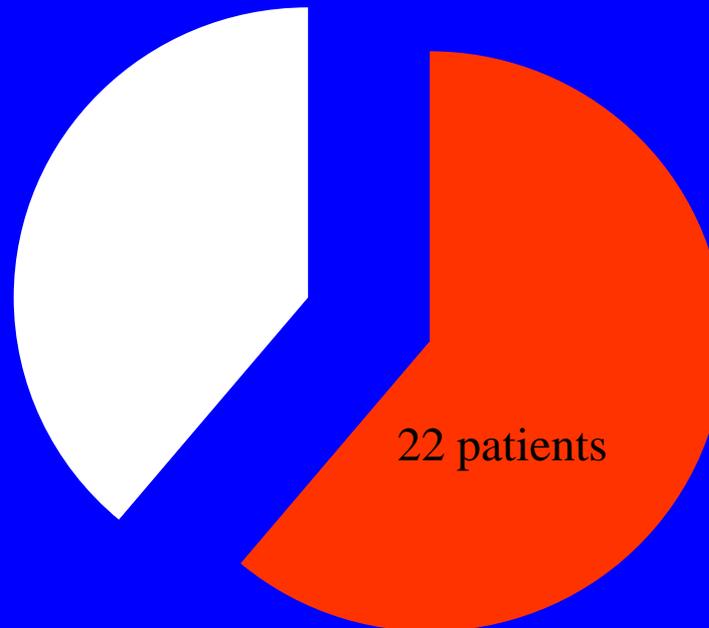
■ sans déficit



36 HPP évaluées à 6 mois

■ avec déficit

■ sans déficit



Groupe 1

Déficit en vit. D

(Groupe 1, n = 22)

Groupe 2

Pas de déficit en vit. D

(Groupe 2, n = 14)

VARIABLES	Inclusion	Inclusion
Age (ans)	66,8 (16)	50,4 (14)
IMC (Kg/m ²)	27 (6)	25,29 (3,9)
Calcium (mg/l)	107,8 (9,4)	110,6 (11,2)
Calcium ionisé	59,3 (5,9)	63,9 (8,1)
Phosphore (mg/l)	23,9 (4,9)	23 (3,8)
Calciurie *(mg/24h)	211 (162)	445 (189)
PTH (ng/l)	191 (209)	107 (33)
25 OH vit.D (ng/ml)	11 (5,5)	30,6 (9,9)
1,25 OH vit.D	42,8 (20,2)	68,3 (24,46)

Groupe 1

Déficit en vit. D

(Groupe 1, n = 22)

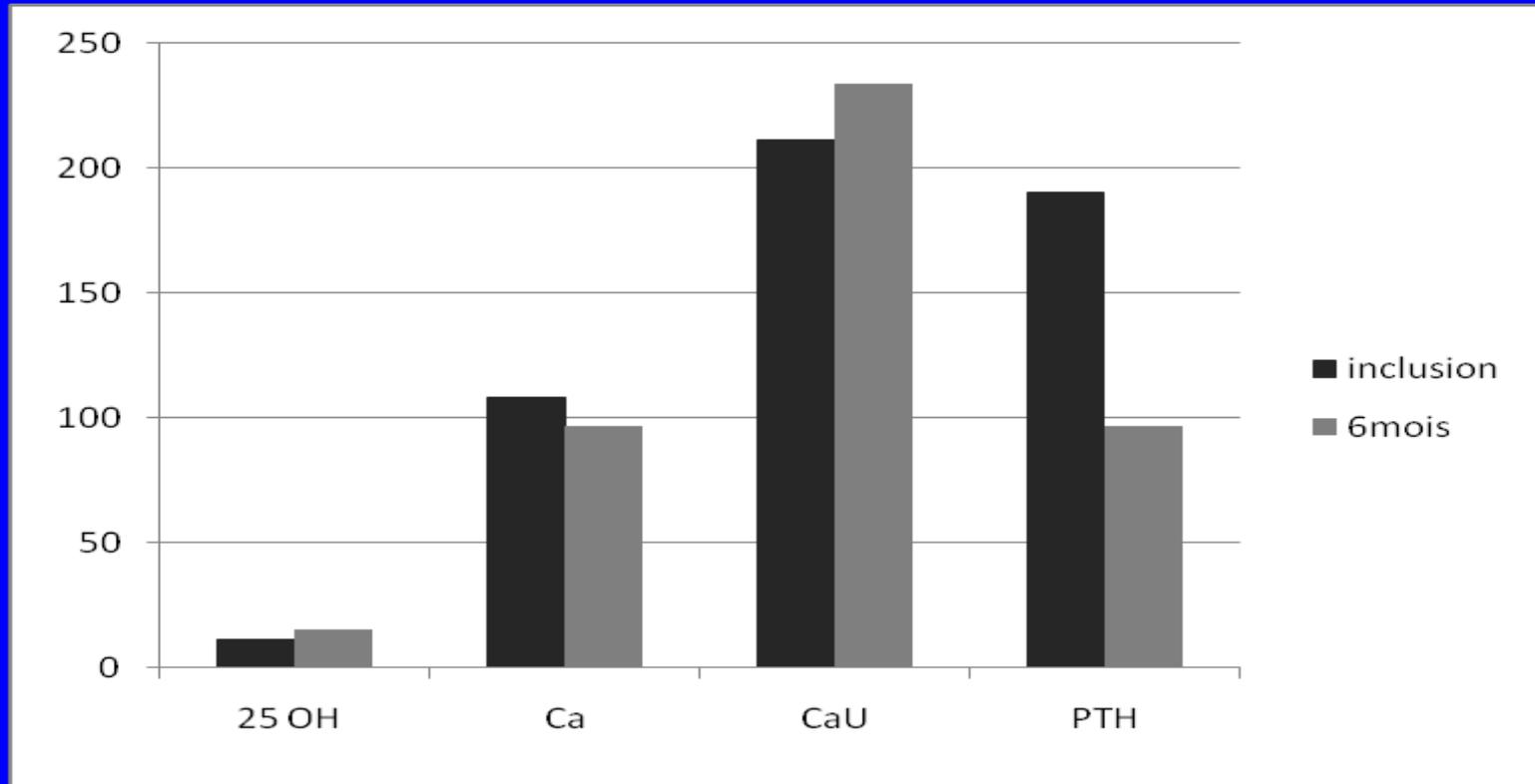
Groupe 2

Pas de déficit en vit. D

(Groupe 2, n = 14)

VARIABLES	Inclusion	Inclusion
Ostéocalcine (ng/ml)	58,3 (15,8)	44,57 (22,7)
P A (µg/l)	21,35 (3,1)	20,3 (2,93)
Télopeptides (µg/l)	7,2 (3,3)	5 (2,2)
Cross laps (pmol/l)	5711 (4128)	5105 (1811)
T score fémoral	-2,23 (0,49)	-1,78 (0,33)

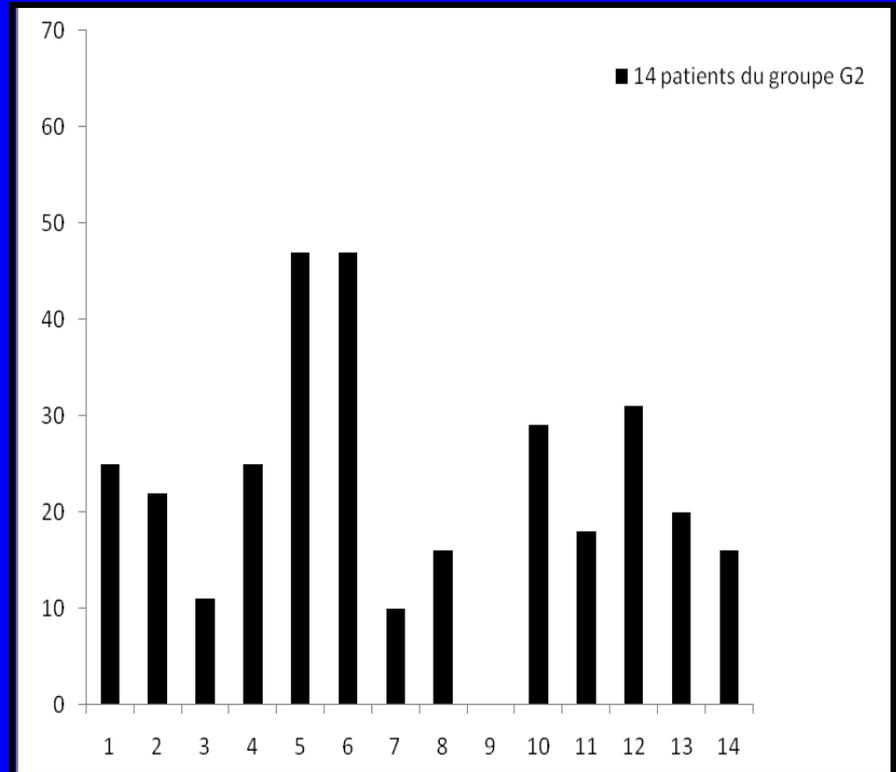
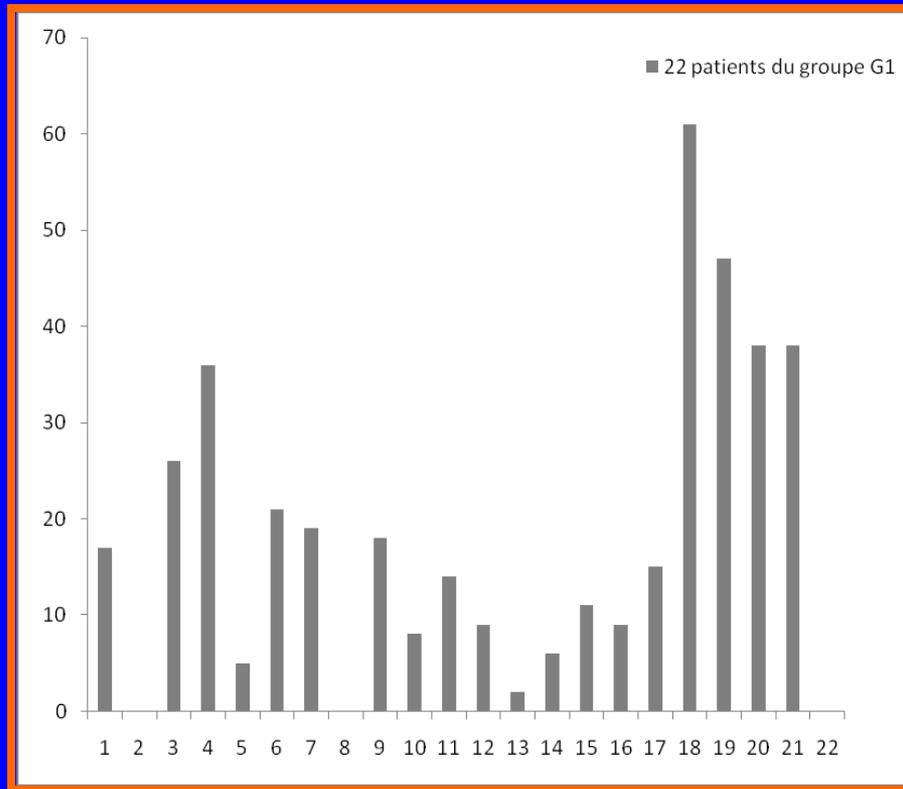
Groupe 1 : évolution des paramètres calciques, des taux de 25 OH D₃ et de PTH avant et après substitution en vitamine D (STEROGYL^R 1200-2000 U/j ou UVEDOSE 100 000/mois)



	25 OH (ng/ml)	Ca (mg/l)	CaU (mg/24h)	PTH (ng/l)
inclusion	11	108	211	190
6mois	16	97	234	97

Variations relatives de la masse osseuse (%)

(T score à t₀ – T score à 6 mois) / T score à t₀



VARIABLES	Déficit en vit. D (Groupe 1, n = 22)			Pas de déficit en vit. D (Groupe 2, n = 14)			p G1v G2
	Inclusion	À 6mois	p	Inclusion	À 6mois	p	
Age (ans)	66,8 (16)			50,4 (14)			0,001
IMC (Kg/m ²)	27 (6)			25,29 (3,9)			0,46
Calcium (mg/l)	107,8 (9,4)	97,3 (8,03)	0,001	110,6 (11,2)	93,6 (6,7)	0,001	0,61
Calcium ionisé	59,3 (5,9)	53,6 (5,45)	0,004	63,9 (8,1)	52,2 (4)	0,001	0,11
Phosphore (mg/l)	23,9 (4,9)	28 (5,9)	0,018	23 (3,8)	31 (7,6)	0,003	
Calciurie *(mg/24h)	211 (162)	235 (128)	0,13	445 (189)	279 (148)	0,033	0,001
PTH (ng/l)	191 (209)	97 (49)	0,002	107 (33)	61 (28)	0,013	0,04
25 OH vit.D (ng/ml)	11 (5,5)	15,5 (5,6)	0,006	30,6 (9,9)	27,1 (13,3)	0,15	<0,05
1,25 OH vit.D	42,8 (20,2)	59 (24,8)	0,001	68,3 (24,46)	65,2 (14,3)	0,7	<0,05

VARIABLES	Déficit en vit. D			Pas de déficit en vit. D			p**
	(Groupe 1, n = 22)			(Groupe 2, n = 14)			
	Inclusion	à 6mois	p	Inclusion	À 6mois	p	
Ostéocalcine (ng/ml)	58,3 (15,8)	52,8 (15,4)	0,011	44,57 (22,7)	39,4 (19,9)	0,03	0,05
P A (µg/l)	21,35 (3,1)	19,9 (4,2)	0,33	20,3 (2,93)	18,6 (2,8)	0,021	0,32
Télopeptides (µg/l)	7,2 (3,3)	6,5 (3,1)	0,098	5 (2,2)	3,4 (1,3)	0,012	0,018
Cross laps (pmol/l)	5711 (4128)	4247 (2191)	0,009	5105 (1811)	3985 (1992)	0,009	0,69
T score fémoral	-2,23 (0,49)	-1,75 (0,86)	0,001	-1,78 (0,33)	-1,47 (0,66)	0,05	0,003

LIMITES DE L'ÉTUDE

- ▣ Petit nombre de sujets
- ▣ Brièveté de la période d'observation
- ▣ Pas de groupe témoin véritable
- ▣ Prudence de la substitution vitaminique D et absence d'optimisation parfaite du statut vitaminique
- ▣ Pas d'évaluation de la substitution dans la prévention du risque hypocalcémique postopératoire
- ▣ Population caucasienne, probablement non homogène
- ▣ Transposition hasardeuse à d'autres populations

CONCLUSIONS

- ▣ Dans une région septentrionale, la carence relative en vitamine D affecte plus de la moitié (51%) des sujets atteints d'HPT primaire.
- ▣ La carence en vitamine D contribue à un accroissement plus net des taux de PTH, des marqueurs du remodelage osseux, et à la sévérité de la raréfaction osseuse.
- ▣ La substitution vitaminique prudente n'augmente pas le niveau calcémique, majore non significativement la calciurie et le risque lithiasique.
- ▣ Elle réduit franchement les taux de PTH et améliore significativement les paramètres ostéodensitométriques, à un niveau analogue à celui obtenu par la chirurgie des sujets non carencés

CONCLUSIONS

- ▣ La mesure des taux de 25 OH cholecalciférol est indispensable à l'évaluation de tout sujet atteint d'HPT primaire. Celle du 1,25 OH D₃ apparaît dénuée d'intérêt diagnostique ou pronostique.
- ▣ La correction prudente du déficit vitaminique peut être abordée sans risque métabolique ou lithiasique évident.
- ▣ Les modalités optimales de la substitution vitaminique sont imparfaitement évalués

- ▣ Causes de la carence en vitamine D
 - Défaut d'apport et d'ensolleillement
 - Âge
 - Accroissement des taux de PTH : la PTH augmente la clairance métabolique du 25 OHCC (Clements Clin Science 1987)

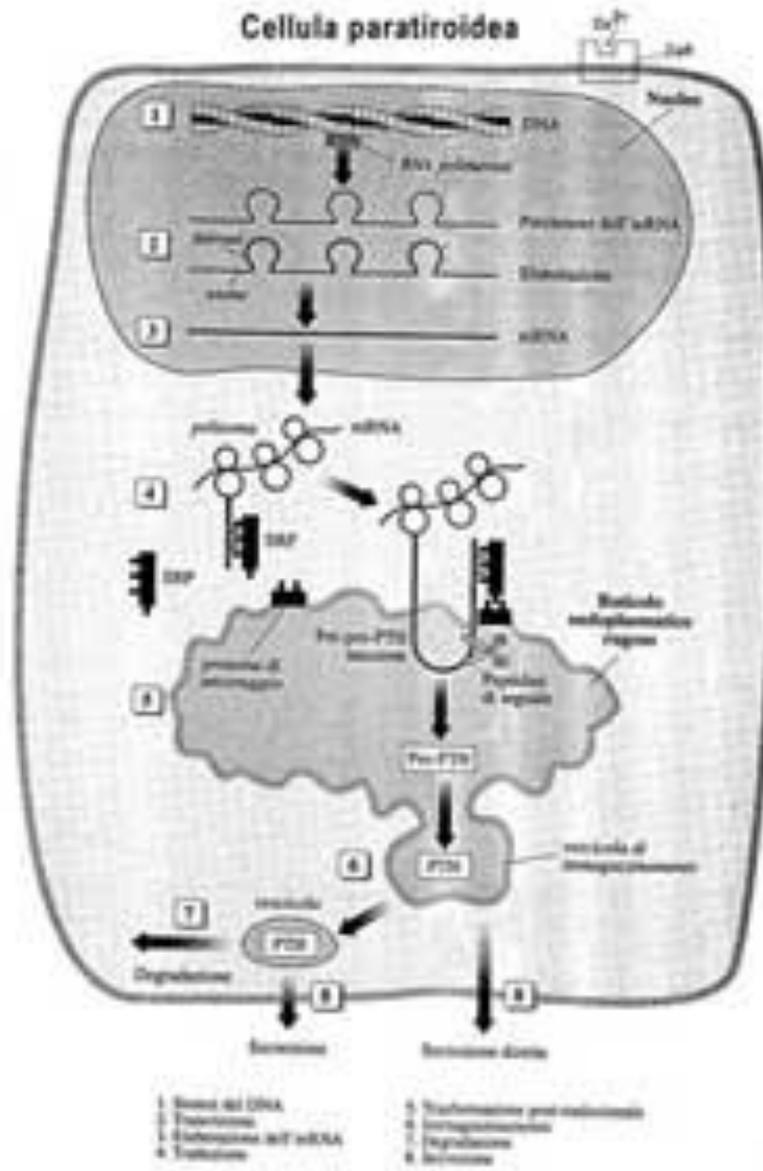


Figura 3

FACTEURS CONTRIBUANT A L'ATTEINTE OSSEUSE

1 Aug. activité et nombre ostéoclastes

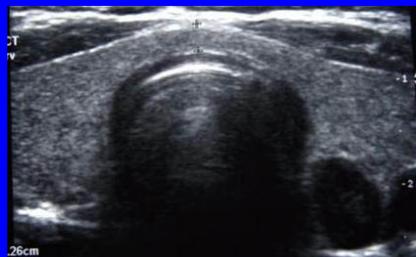


Aug. réabs. tubulaire de calcium

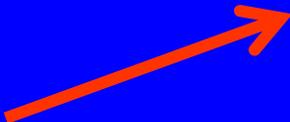


hypercalcémie

Aug. abs. calcium

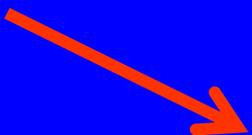


PTH ↗



hypophosphatémie

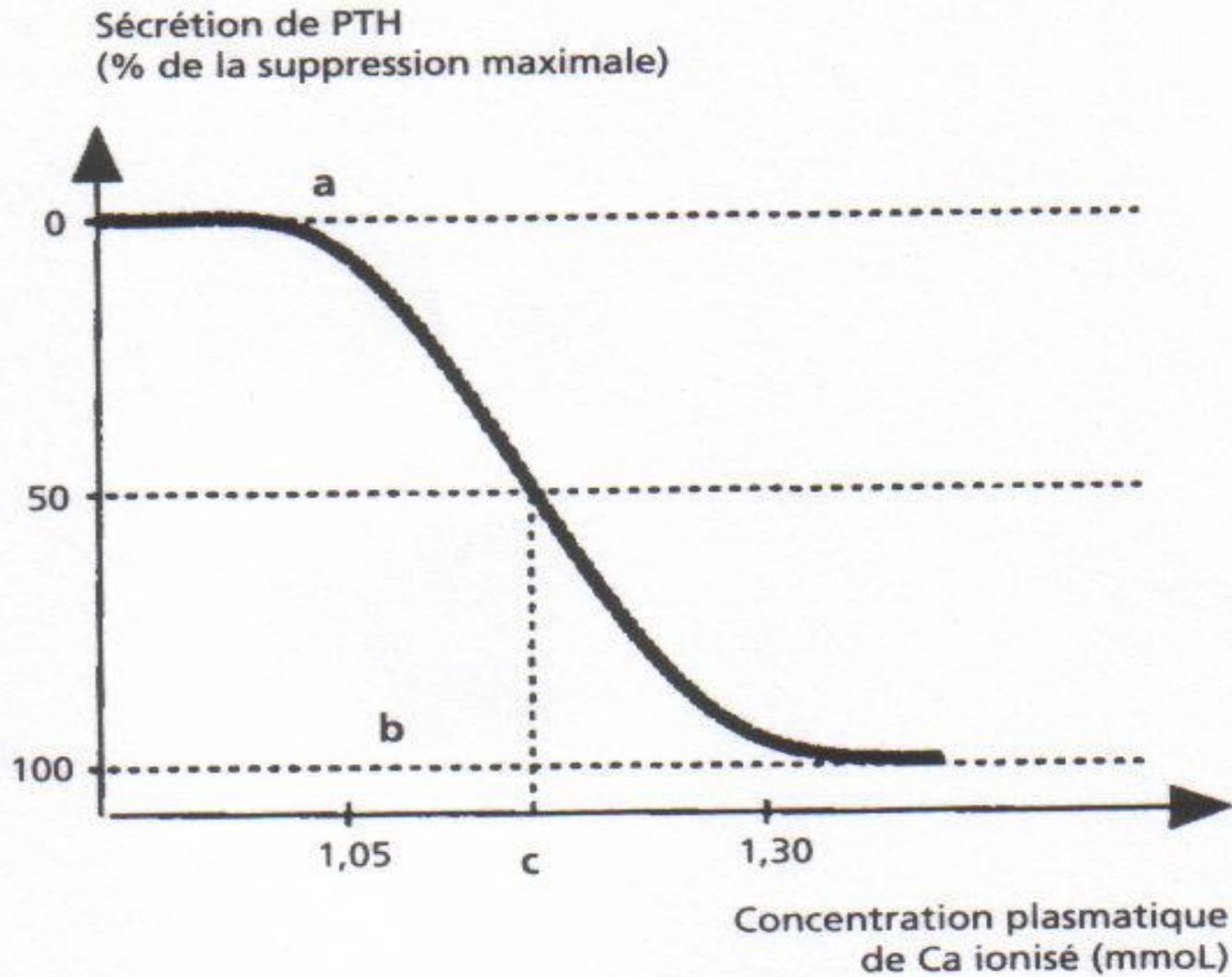
2 Fuite rénale de phosphore

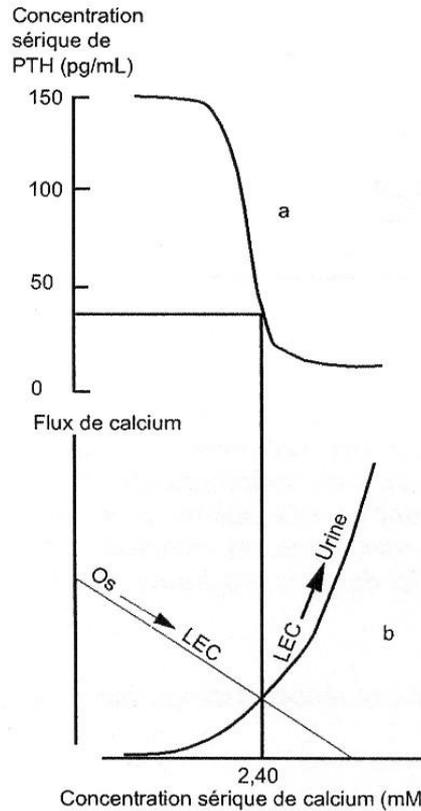


hypercalciurie

3 Aug. excrétion urinaire de calcium

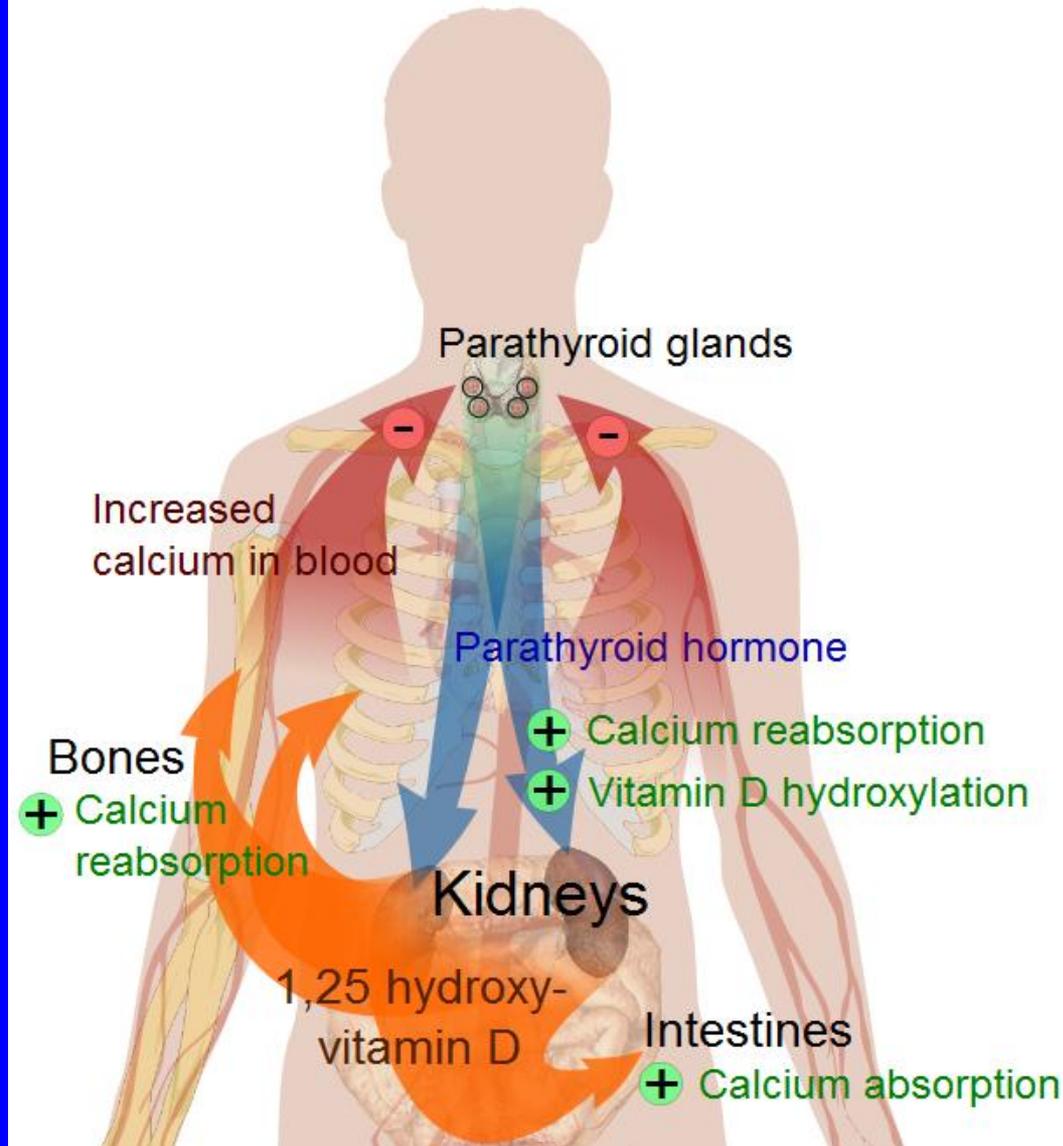
Calcium setpoint

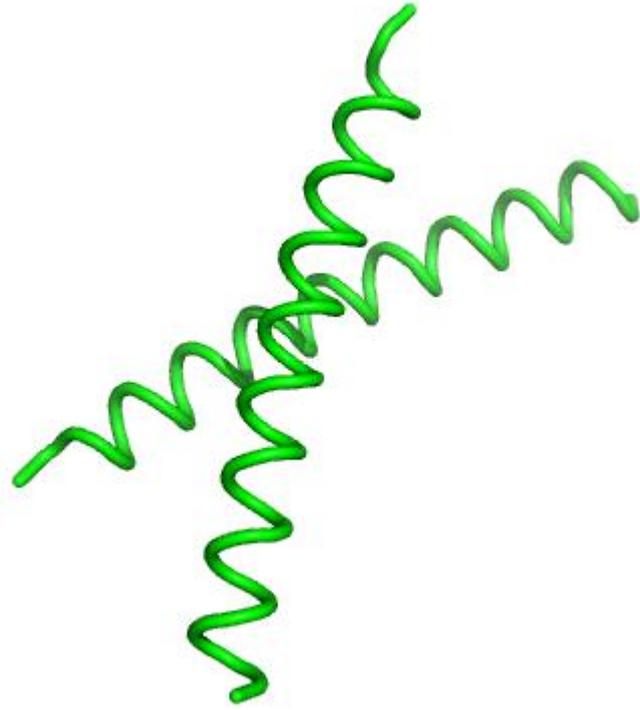


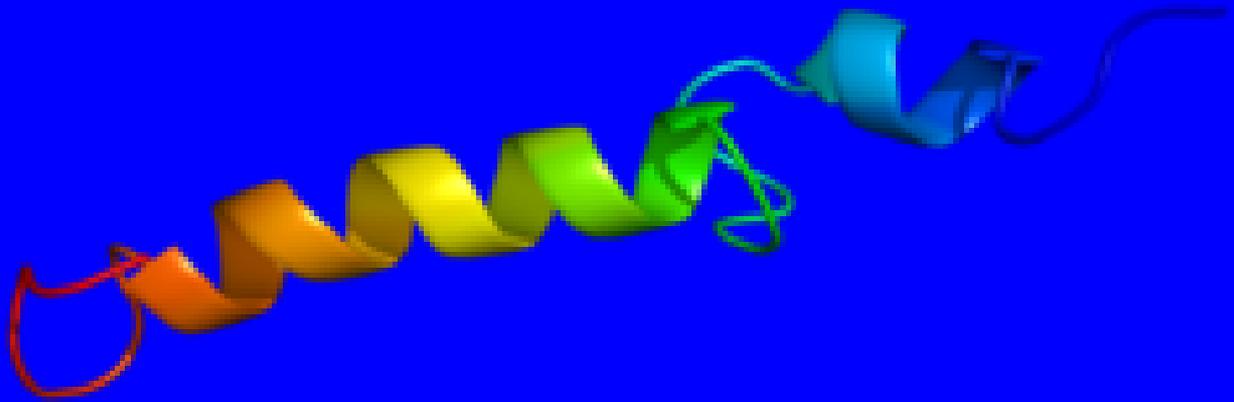


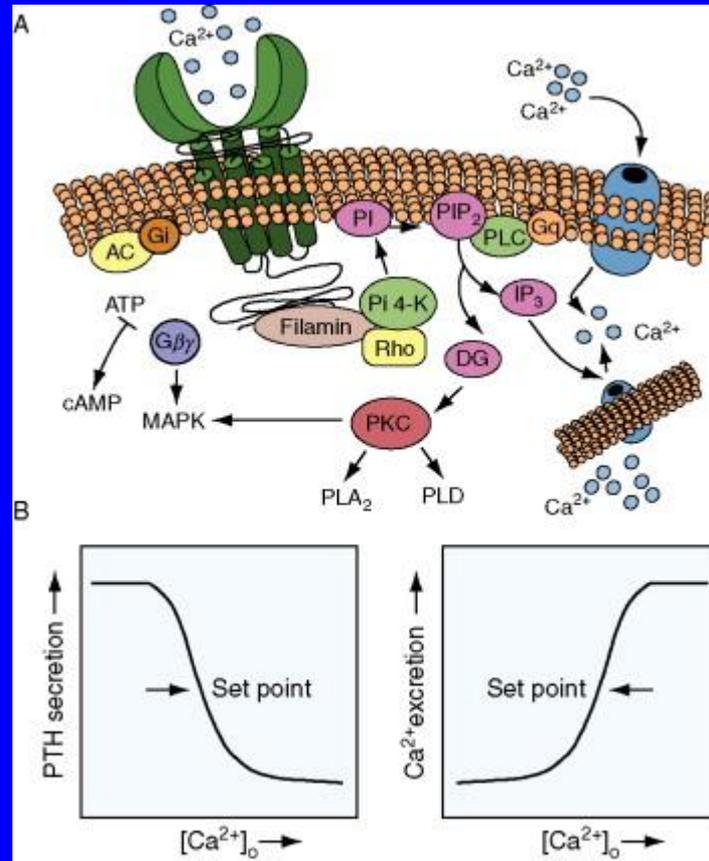
1 Relations entre la concentration sérique de calcium à jeun et la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne (PTH) (a), et les flux de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire, et le liquide extracellulaire et l'urine (b) ^[33]. À jeun, la calcémie est stable parce que la perte urinaire obligatoire de calcium qui existe dans cette situation est compensée par une libération, quantitativement identique, de calcium osseux. La correction d'un écart de la calcémie par rapport à sa valeur d'équilibre nécessite la présence du récepteur sensible au calcium dans les cellules parathyroïdiennes. En effet, une diminution de la calcémie provoque une augmentation de la sécrétion de PTH qui augmente la mobilisation du calcium osseux et diminue l'excrétion urinaire de calcium, permettant ainsi le retour de la calcémie à sa valeur d'équilibre. À l'opposé, une élévation de la calcémie inhibe la sécrétion de PTH et la mobilisation du calcium osseux, et augmente l'excrétion urinaire de calcium. LEC : liquide extracellulaire.

Calcium regulation

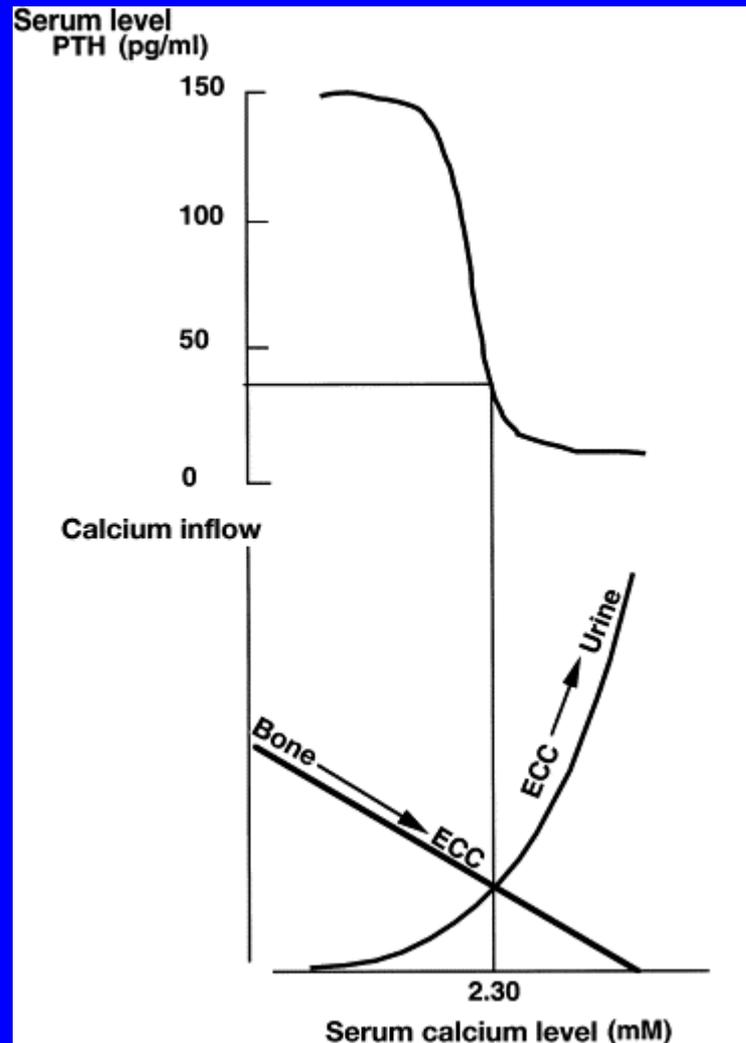




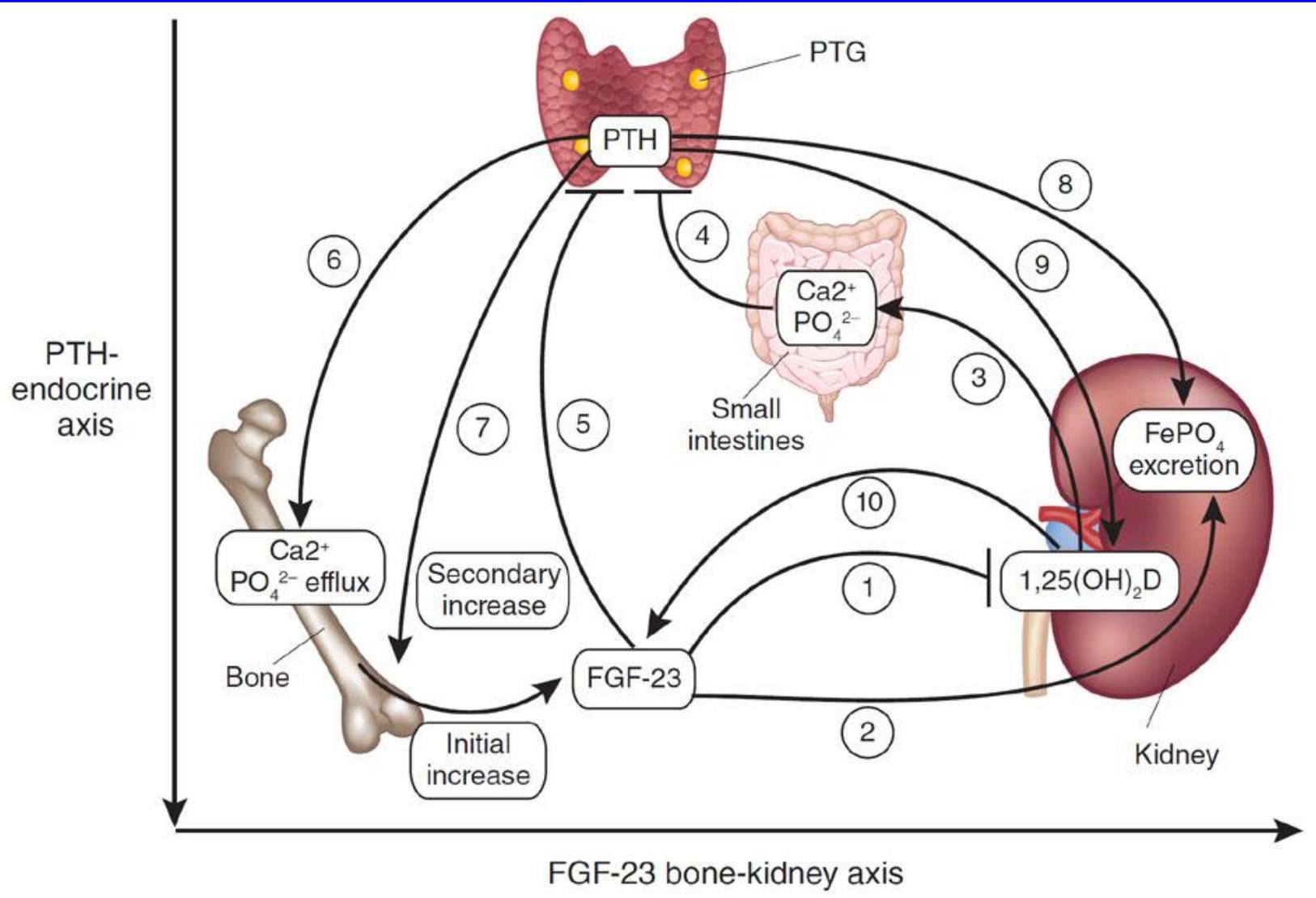




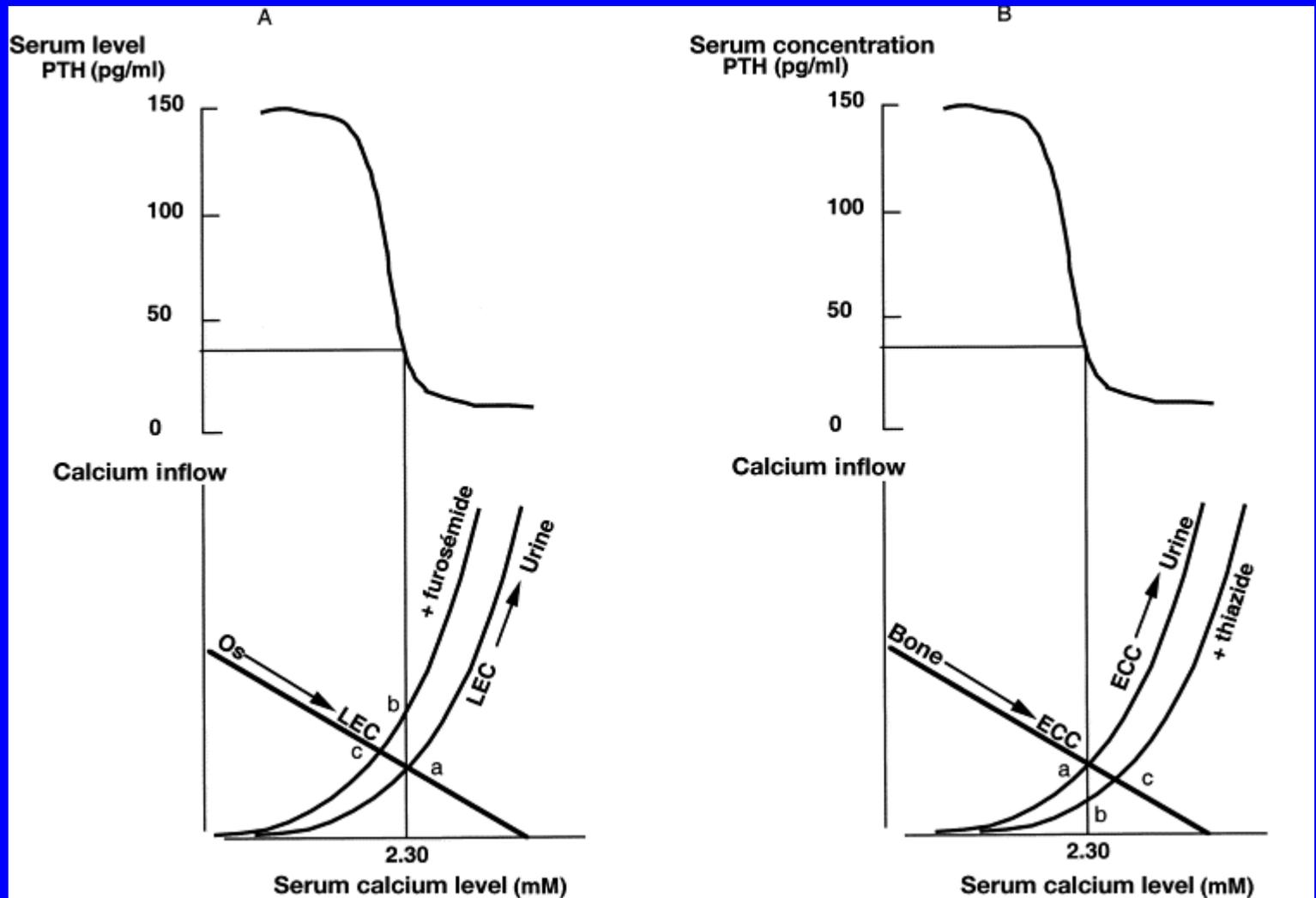
Équilibre calcium - PTH



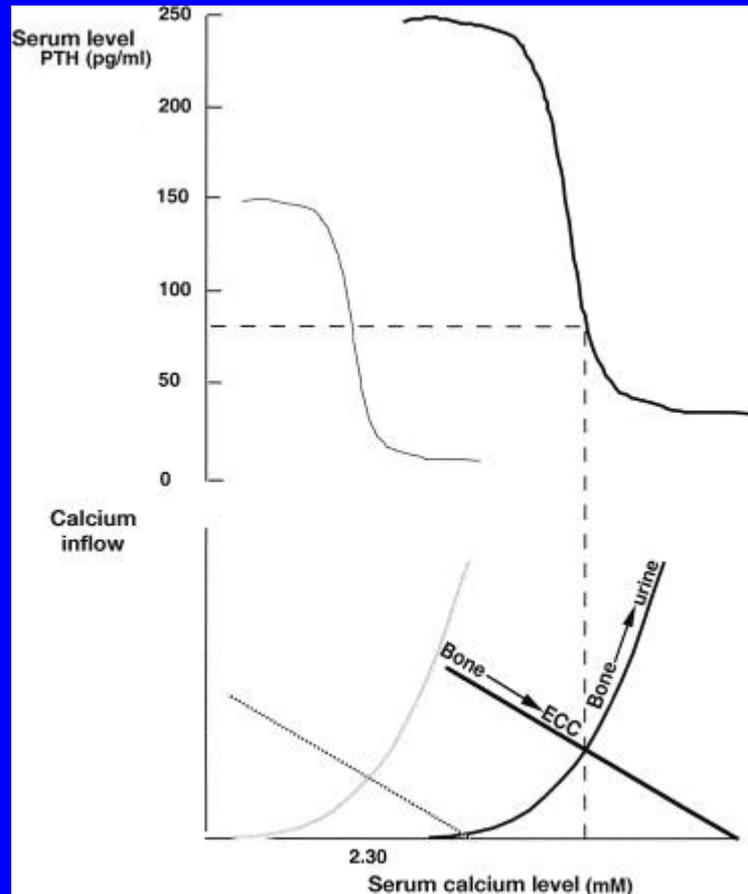
FGF23



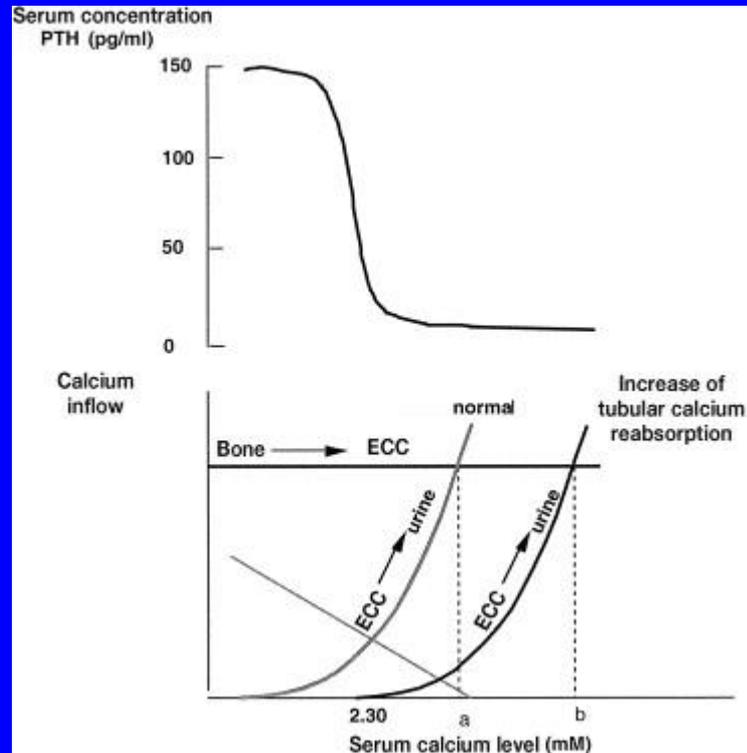
Influence de la manipulation rénale



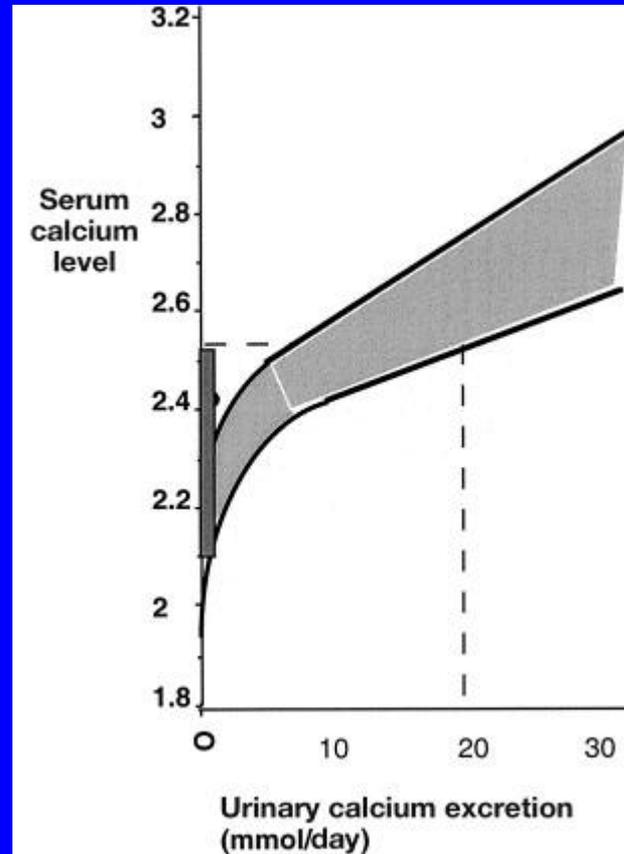
Équilibre calcium - PTH dans l'HPT primaire



Effet d'une ostéolyse



Relation excrétion urinaire de calcium et calcium sérique



FACTEURS CONTRIBUTANT A L'ATTEINTE OSSEUSE

CARENCE RELATIVE EN VITAMINE D ?

25 OH vitamine D < 30 ng/mL

