

CAHIER DE

Formation

N°49 **Biologie médicale**

2012

Le vieillissement hormonal

TOME 2



BIOFORMA

FORMATION CONTINUE DES BIOLOGISTES



Chère Consœur, Cher Confrère,

L'homéostasie du glucose rendue possible par un ensemble de réactions croisées est une merveilleuse mécanique qui est en fait celle du maintien de la vie.

Une équipe de biopathologistes, sous la conduite du Professeur Fiet, nous expose dans ce 49^{ème} numéro des Cahiers de Formation Bioforma, le détail des relations biochimiques qui permettent l'équilibre nécessaire au niveau du glucose circulant.

L'intrication du jeu des différentes hormones intervenant dans ce processus permanent ainsi que la participation des organes concernés dévoilent les mécanismes autorégulés du maintien d'un taux de glucose circulant essentiel pour la vie cellulaire du corps tout entier.

Au cours du processus de vieillissement, l'évolution du métabolisme phosphocalcique et l'implication de la vitamine D en particulier jouent un rôle prépondérant.

Le laboratoire de biologie médicale est un acteur incontournable pour éclairer le clinicien sur cette évolution. Un chapitre complet est consacré à cette question et aux valeurs de référence indispensable à l'établissement d'un diagnostic précis.

Nous espérons qu'il vous sera utile dans votre pratique quotidienne ainsi que dans votre relation avec les cliniciens.

Bioforma, avec la réforme de la formation dite du dpc, devra très prochainement mettre fin à ses missions telles que vous les connaissiez et appréciez depuis 20 ans.

Profitez vite du site internet de Bioforma pour télécharger les anciens numéros.

www.bioforma.net

Je tiens à remercier tous les auteurs de ces 50 cahiers qui ont participé à cette belle transmission des connaissances, et à l'amélioration de nos pratiques.

Nous vous prions d'agréer nos cordiales et confraternelles salutations.

Adrien BEDOSSA
Président

86 rue du Cherche-Midi
75006 Paris

Tél. 01.56.54.39.39
Fax : 01.56.54.39.30

site internet : www.bioforma.net
E-mail : bioforma@wanadoo.fr

Association régie par la loi de 1901
siret : 391 155 744 00025
code APE : 8040

Le vieillissement hormonal

Tome 2

Ouvrage réalisé sous la direction
du Professeur J. Fiet

Préface

Homéostasie du glucose et vieillissement

Siméon Pierre Choukem et Jean-François Gautier, nous présentent les conséquences du vieillissement sur l'homéostasie du glucose. Leur travail a consisté d'abord à nous rappeler les rôles de l'insuline et du glucagon, puis des hormones intestinales sur la régulation de la glycémie. Ils font ensuite le point sur les méthodes d'évaluation de la sécrétion d'insuline, puis de la mesure de la sensibilité de l'organisme à l'insuline, méthodes dont ils ont une grande pratique. Ils distinguent opportunément, les méthodes dites « courantes » utilisables dans des laboratoires non spécialisés de celles réservées plus à la recherche. Les modifications de l'homéostasie du glucose liées à l'âge sont dues à plusieurs facteurs tels qu'une diminution de la sécrétion d'insuline, une diminution de la sensibilité à l'insuline pouvant être en partie en relation avec la diminution bien connue de la sécrétion de testostérone chez les sujets âgés (Tome 1 du vieillissement hormonal), sans oublier les modifications corporelles au cours du vieillissement comme l'augmentation de l'IMC et la tendance à une sarcopénie. L'accroissement de la fréquence du diabète dans le monde est parallèle au vieillissement de la population. Le biologiste donc a tout intérêt à être au fait du dépistage du prédiabète et du diabète en vue de leurs préventions.

Vieillessement et métabolisme phosphocalcique

Dans le deuxième sujet du tome 2 consacré au vieillissement hormonal, Etienne Cavalier (EC) et Jean-Claude Souberbielle (JCS) rapportent les relations entre l'exploration du métabolisme phosphocalcique (MPC) et le vieillissement. On trouve dans leur document, entre autre, un rappel des conditions pré-analytiques et analytiques des dosages du calcium et des phosphates du sérum et des urines, du dosage de la PTH et de la Vitamine D (Vit D). Ils soulignent les difficultés d'établissement des valeurs de référence de la PTH (en fonction des méthodes de dosage) et de la Vit D (en fonction des populations étudiées). Ils proposent des concentrations idéales de Vit D situées entre 30 et 100 ng/ml (EC) ou entre 30 et 60 ng/ml (JCS). Ils rappellent les propriétés classiques de la Vit D et en particulier la réduction du risque fracturaire chez le sujet âgé traité par des doses suffisantes de Vit D. Les propriétés moins classiques bénéfiques de la Vit D sur plusieurs pathologies fréquentes chez le sujet âgé sont présentées. (pathologies cardio-vasculaires, altérations des fonctions cognitives et dépression, certains cancers). EC et JCS nous montrent le rôle de la biologie dans le diagnostic de deux pathologies relativement fréquentes chez le sujet âgé, l'hyperparathyroïdie primitive et l'hyperparathyroïdie secondaire (l'ostéoporose a été traitée dans le n°39 de Bioforma). Enfin, deux nouveaux acteurs du MPC sont présentés : le FGF23 et la protéine Klotho très liée au processus de vieillissement. Le FGF23 et la protéine Klotho seraient impliqués dans les risques fracturaires, les calcifications vasculaires, l'insuffisance rénale du sujet âgé.

Pr Jean Fiet

Liste des auteurs

- **Siméon Pierre CHOUKEM,**
Interniste-Endocrinologue. Ancien chef de clinique associé
Service d'Endocrinologie du Pr Patrick Vexiau, Hôpital Saint-Louis, Paris
Faculté de Médecine, Université de Paris 7
sipic2@yahoo.com
Adresse actuelle : Service de Médecine Interne, Hôpital Général de Douala,
BP 4856 Douala, Cameroun

- **Jean-François GAUTIER,**
Professeur d'Endocrinologie,
Service d'Endocrinologie du Professeur Patrick Vexiau,
Hôpital Saint-Louis, Paris Faculté de Médecine, Université de Paris 7
jean-francois.gautier@sls.aphp.fr

- **Dr Etienne CAVALIER,**
Service de Chimie Médicale,
Université de Liège, CHU Sart-Tilman,
Domaine du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

- **Dr Jean-Claude SOUBERBIELLE,**
Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles,
Hôpital Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75014 Paris

SOMMAIRE

CHAPITRE I - Homéostasie du glucose et vieillissement	09
INTRODUCTION	10
L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE	10
LE GLUCOSE ET LA GLYCÉMIE	10
ORGANES PRODUCTEURS ET ORGANES UTILISATEURS DU GLUCOSE	12
Le foie	12
Stockage hépatique du glucose.....	13
Production hépatique du glucose.....	13
Les reins	14
L'intestin	14
Organes utilisateurs du glucose	14
LES HORMONES DE L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE	15
Hormones pancréatiques	15
L'insuline	15
Structure et synthèse.....	15
Sécrétion et régulation.....	17
Rôle physiologique de l'insuline.....	18
Relation insulinosécrétion-sensibilité à l'insuline.....	19
Métabolisme de l'insuline.....	20
Le glucagon	20
Hormones intestinales	21
Autres hormones	22
L'hormone de croissance	22
Le cortisol	22
Les catécholamines	23
RÉSUMÉ DE LA RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE	23
MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE	25
EVALUATION DE LA SÉCRÉTION DE L'INSULINE	25
Principes généraux	25
Les concentrations plasmatiques d'insuline ne reflètent pas fidèlement la sécrétion	25
Le peptide C est un bon indicateur de la sécrétion d'insuline	26
Les méthodes de pratique courante	26
L'indice HOMA-B	26
Le test au glucagon	26
L'hyperglycémie provoquée par voie orale et le repas test	27
Les méthodes réservées à la recherche	28
L'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse	28
Le clamp hyperglycémique	28
Le test de perfusion de glucose par paliers	29

Le test à l'arginine.....	30
Le test au GLP-1.....	30
MESURE DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE.....	30
Les méthodes courantes.....	30
Les indices basés sur l'insulinémie à jeun.....	30
L'insulinémie à jeun.....	30
L'indice HOMA-IR.....	31
Les autres modèles mathématiques basés sur l'insulinémie à jeun.....	31
Le test de tolérance à l'insuline.....	31
Les méthodes réservées à la recherche.....	31
Le clamp euglycémique hyperinsulinémique.....	31
Le modèle minimal de Bergman.....	33
Mesure de la sensibilité hépatique à l'insuline.....	33
ÉVALUATION DE LA SÉCRÉTION DU GLUCAGON.....	33
EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE.....	34
MODIFICATIONS DES TISSUS PARTICIPANTS À L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE.....	35
BAISSE DU MÉTABOLISME DE BASE.....	35
ALTÉRATIONS DE LA SÉCRÉTION DE L'INSULINE.....	36
DIMINUTION DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE.....	40
ALTÉRATION DES HORMONES DE LA CONTRE-RÉGULATION.....	43
CONSÉQUENCES CLINIQUES ET ASPECTS PRATIQUES.....	44
AUGMENTATION DE LA PRÉVALENCE DU DIABÈTE AVEC L'ÂGE.....	44
RISQUES LIÉS À L'HYPOGLYCÉMIE.....	46
INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS GLYCÉMIQUES ET HORMONAUX CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES.....	46
CONCLUSION.....	47
BIBLIOGRAPHIE.....	48
CHAPITRE II - <i>Vieillesse et métabolisme phosphocalcique</i>.....	55
INTRODUCTION.....	56
LE CALCIUM ET LE PHOSPHORE.....	57
Généralités.....	57
Régulation de la calcémie et de la phosphatémie.....	58
Absorption intestinale du calcium et du phosphore.....	60
Absorption intestinale du calcium.....	60

Absorption intestinale du phosphore	60
Régulation rénale du calcium	61
Régulation rénale du phosphate	63
Calcium, phosphate et métabolisme osseux.....	64
Dosages du calcium et du phosphate.....	65
Calcémie	65
Calciurie	65
Phosphatémie et phosphaturie.....	66
LA PARATHORMONE (PTH)	67
Généralités	67
Dosage de la PTH et valeurs de référence	68
LA VITAMINE D	70
Introduction	70
Effets de la vitamine D	70
Effets “classiques” de la vitamine D	71
Effets “non classiques” de la vitamine D	72
Vitamine D et maladies cardiovasculaires	73
Neurologie, fonction cognitive, et vitamine D	74
Vitamine D et cancers	75
Vitamine D et fonction neuromusculaire.....	76
Vitamine D et système immunitaire	76
Evaluation du statut vitaminique D	77
Dosages de la vitamine D	84
Facteurs préanalytiques	84
Facteurs analytiques	84
Valeurs de référence de la 25OHD et interprétation des résultats	85
LE FGF-23	86
Généralités	86
FGF23 et risque fracturaire.....	86
FGF23 et calcifications vasculaires.....	87
FGF23 et hyperparathyroïdie secondaire liée à l’insuffisance rénale	87
Dosage du FGF23.....	88
KLOTHO	88
Vieillesse et insuffisance rénale.....	88
Klotho et voies de signalisation associées à une prolongation de la survie	89
MALADIES PHOSPHOCALCIQUES PLUS FRÉQUENTES CHEZ LE SUJET ÂGÉ	89
Hyperparathyroïdie primitive (HPP)	89
Hyperparathyroïdies secondaires	91
Conséquences à long terme des hyperparathyroïdies.....	92
Maladies cardiovasculaires	92
Perte de masse osseuse	92
Ostéoporose	92
POUR EN SAVOIR PLUS	93

Homéostasie du glucose et vieillissement

Siméon Pierre Choukem

Jean-François Gautier

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Le vieillissement normal est associé à la détérioration de plusieurs, voire de toutes les fonctions physiologiques humaines (Bellantoni 2000 ; Scheen 2005). Ces altérations physiologiques liées à l'âge entraînent une susceptibilité accrue des personnes âgées à développer des maladies (Bellantoni 2000). La réduction du métabolisme des hydrates de carbone est l'un des principaux marqueurs du vieillissement, et il est bien connu que l'augmentation de l'âge est associée à une baisse de la tolérance au glucose et une augmentation du risque de diabète de type 2 (Ryan and Goldberg 2000). Dans cet ouvrage, nous abordons l'homéostasie du glucose avec ses principaux déterminants, et les méthodes pour l'évaluer. Par la suite nous exposons les effets du vieillissement sur l'homéostasie du glucose dans ses divers aspects. Nous terminons enfin par les implications dans la pratique quotidienne, tant chez les biologistes que chez les médecins.

L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE

Le glucose et la glycémie

Le glucose est le monosaccharide le plus abondant et il constitue un substrat énergétique majeur chez l'homme. Le glucose corporel est la résultante de différents paramètres : son absorption intestinale, sa production endogène et son utilisation par les différentes cellules de l'organisme. La concentration sanguine de glucose (glycémie), peut être mesurée par plusieurs méthodes. Les plus utilisées sont : la méthode de la *glucose oxydase*, et la méthode de l'*hexokinase*. Chez un individu normal, la glycémie est maintenue dans des limites assez strictes que ce soit en période postabsorptive (à jeun) ou en période absorptive (prandiale et post-prandiale). La glycémie normale se situe habituellement aux alentours de 80mg/dl à jeun le matin avant le petit déjeuner, et elle augmente pour atteindre environ 120 mg/dl en période post-prandiale pour diminuer et retrouver les valeurs de base quelques heures plus tard (Guyton and Hall, 1996 ; Andreelli and Girard, 2005). Les normes actuelles de glycémie plasmatique veineuse mesurée le matin après au moins 10 heures de jeûne doivent être comprises entre 80 et 100 mg/dl selon l'Association Américaine du Diabète (ADA). Lorsqu'elle est mesurée 2 heures après une charge de 75g de glucose (épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale), elle doit rester inférieure à 140 mg/dl (Expert Committee, 2003). Les normes et anomalies de la glycémie sont détaillées au [tableau 1](#). L'équilibre rigoureux de la glycémie résulte des interactions complexes entre les organes producteurs de glucose, les organes utilisateurs de glucose et les hormones qui assurent le contrôle.

Tableau 1 : Normes et anomalies de la glycémie (Expert Committee 2003).

Test**		
Catégorie	Glycémie à jeun	2h HGPO (75g)
Normal	< 100 mg/dl (< 5.6 mmol/l)	< 140 mg/dl (< 7.8 mmol/l)
Hyperglycémie modérée à jeun	100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l)	-
Intolérance au glucose	-	140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/l)
Diabète*	≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)

Si tous les tests sont réalisés, l'hyperglycémie modérée à jeun ou l'intolérance au glucose ne doit être diagnostiquée que si le diabète n'est pas diagnostiqué par l'autre test.

* Un diagnostic de diabète nécessite une confirmation un autre jour, sauf s'il y a des signes évidents d'hyperglycémie.

** les valeurs sont celles de la glycémie plasmatique veineuse.

HGPO : épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Le diabète est diagnostiqué sur la base d'au moins un des critères suivants :

- Symptômes cardinaux (polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement inexpliqué) et une glycémie plasmatique occasionnelle (à n'importe quel moment de la journée quel que soit le moment du dernier repas) d'au moins 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

Ou

- Glycémie plasmatique à jeun (pas de consommation de calorie pendant au moins 8 h de temps) 126 mg/dl (7.0 mmol/l).

Ou

- Glycémie plasmatique à 2 h 200 mg/dl (11.1 mmol/l) au cours d'une HGPO (ingestion 75 g de glucose chez l'adulte).

Organes producteurs et organes utilisateurs de glucose

Trois organes sont dotés de la capacité à produire du glucose ; il s'agit du foie, du rein et des intestins. Cette particularité est liée au fait que leurs cellules expriment la *glucose-6-phosphatase*, enzyme spécifique qui permet l'hydrolyse du glucose-6-phosphate en glucose qui peut ainsi être libéré dans la circulation sanguine (Andreelli and Girard, 2005). En revanche, toutes les cellules et tous les tissus de l'organisme sont capables d'utiliser le glucose. C'est d'ailleurs le seul substrat énergétique pour certains organes comme le cerveau, la rétine, et l'épithélium germinale des gonades (Guyton and Hall, 1996). La grande majorité des organes ou tissus tels que le muscle strié squelettique ou le tissu adipeux ont besoin d'**insuline** pour le captage et l'utilisation du glucose par leurs cellules (organes insulino-sensibles). Dans les autres tissus dits insulino-insensibles notamment le cerveau, l'intestin, la médulla rénale et le sang, les cellules sont normalement perméables au glucose qu'elles captent et utilisent sans l'effet de l'**insuline** (Adrogue, 1992 ; Guyton and Hall, 1996).

Le transport transmembranaire cellulaire du glucose produit ou capté se fait par le biais de deux grandes familles de transporteurs dont la distribution est hétérogène selon les tissus (Zierler, 1999) : les SGLT (*sodium-dependent glucose transporter*) qui sont Na⁺ dépendants, et les GLUT (*glucose transporter*) qui sont Na⁺ indépendants. Les SGLT sont très peu distribués à quelques cellules épithéliales notamment au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, et il existe 2 isoformes (SGLT-1, SGLT-2). Ils assurent le transport du glucose contre le gradient de concentration couplé au transport du Na⁺, ce qui fournit de l'énergie nécessaire. Les GLUT sont ubiquitaires et assurent la diffusion facilitée du glucose dans le sens du gradient de concentration. Il en existe plusieurs isoformes dont certains sont sensibles à l'**insuline**, d'autres non.

Le foie

Le rôle du foie dans l'homéostasie du glucose est fondamental car, plus qu'un organe producteur de glucose, il est un véritable «système tampon de la glycémie» ou «glucostat» (Guyton and Hall, 1996). Il a la capacité de stocker ou de libérer le glucose selon les besoins de l'organisme. Il est aussi le principal siège de catabolisme de l'**insuline** car il en assure environ 50%.

Stockage hépatique du glucose

Lorsqu'il y a du glucose en excès dans la circulation comme au cours ou après un repas, le foie le capte et le met en réserve sous forme de glycogène, qu'il hydrolysera plus tard pour le libérer en cas de besoin (Guyton and Hall, 1996). Le glucose provenant de l'alimentation est absorbé au niveau du duodénum et du jéjunum, où le transport à travers la membrane apicale des entérocytes est assuré par le transporteur SGLT-1. Il passe par la suite dans la circulation portale via la membrane basale de l'entérocyte (transporteur GLUT-2). Au niveau du foie, il subit un premier passage hépatique au cours duquel les hépatocytes le captent et le mettent en réserve sous l'effet de l'**insuline**, en fonction des besoins de l'organisme, permettant ainsi que la glycémie périphérique ne dépasse pas un seuil. Le transfert du glucose dans les hépatocytes est assuré par les transporteurs GLUT-2 (Andreelli and Girard, 2005). On estime que le foie peut stocker jusqu'à l'équivalent de 5 à 6% de son poids en glycogène, soit environ 100 g (Guyton and Hall, 1996). Une fois dans l'hépatocyte, deux enzymes vont être à la base du captage et du stockage, *la glucokinase* qui 'emprisonne' temporairement le glucose en le phosphorylant dès son entrée dans la cellule empêchant ainsi sa diffusion hors de la cellule, et *la glycogène synthétase* qui va assurer la polymérisation du glucose en glycogène (Guyton and Hall, 1996). Lorsque la capacité de stockage du glucose en glycogène par les hépatocytes est dépassée, le foie peut le stocker sous forme d'acides gras qui vont participer à la synthèse hépatique des triglycérides (Guyton and Hall, 1996).

Production hépatique du glucose

En période postabsorptive, le foie est responsable d'environ 75% de la production endogène totale de glucose. Chez l'homme, cette production est de 2 mg par kg de poids corporel par minute (Andreelli and Girard, 2005). Deux mécanismes sont à la base de la production hépatique de glucose, la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Le premier mécanisme mis en route est la glycogénolyse, qui est l'hydrolyse des réserves de glycogène grâce à deux enzymes hépatocytaires : *la phosphorylase* qui découpe le glycogène en glucose-phosphate, et *la glucose phosphatase* qui déphosphoryle le glucose-phosphate et libère ainsi le glucose qui peut diffuser hors de la cellule (Guyton and Hall, 1996). La néoglucogenèse est la synthèse du glucose à partir de substrats non glucidiques qui sont : les acides aminés, le lactate et le glycérol (Andreelli and Girard, 2005). Elle contribue pour environ 30% (Consoli, 1992) à 55% (Gerich, *et al.*, 2001) de la production hépatique de glucose, et est responsable de toute la production hépatique de glucose lorsque le jeûne se prolonge à plus de 24 heures et que les réserves de glycogène sont épuisées. L'enzyme clé de la néoglucogenèse est *la phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK).

Les autres organes producteurs de glucose

ies reins

Initialement considérée comme négligeable, les études faites chez l'homme ont montré que la production rénale de glucose en période postabsorptive représentait entre 5 et 28% de la production endogène totale de glucose selon les auteurs (Adroque, 1992 ; Cersosimo, *et al.*, 1994 ; Cherrington, *et al.*, 1998 ; Gerich, *et al.*, 2001). Elle provient exclusivement de la néoglucogenèse qui a lieu au niveau des cellules de la corticale rénale, qui expriment la PEPCK. Exprimée par gramme de tissu, la néoglucogenèse corticale rénale est supérieure à celle du foie (Adroque, 1992).

i'intestin

Les données récentes montrent que dans certaines conditions comme le jeûne prolongé, l'intestin grêle produit du glucose par néoglucogenèse (Andreelli and Girard, 2005). Les enzymes telles que la PEPCK et la *glucose-6-phosphatase* y sont exprimées.

Organes utilisateurs du glucose

Toutes les cellules et tous les tissus de l'organisme sont capables d'utiliser le glucose. Le glucose est d'ailleurs le seul substrat énergétique pour certains organes comme le cerveau, la rétine, et l'épithélium germinale des gonades (Guyton and Hall, 1996). En période postabsorptive, environ 60% du glucose produit par le foie est consommé par le cerveau qui est un organe insulino-insensible (Consoli, 1992). Les organes de la région splanchnique, les reins et les hématies consomment environ 20 à 25%, et le reste soit seulement environ 15% est consommé par les muscles squelettiques (Consoli, 1992).

Le transport de glucose vers les neurones se fait via les transporteurs GLUT-3 qui sont insulino-indépendants (Andreelli and Girard, 2005). Ce transport est maintenu tant que la glycémie est au dessus de 36 mg/dl (2 mmol/l). Dans les neurones le glucose est oxydé dans les mitochondries (cycle de Krebs).

Le transport du glucose vers les cellules musculaires squelettiques est sensible à l'**insuline**. En présence d'**insuline**, le captage musculaire du glucose augmente grâce à la translocation des transporteurs GLUT-4 insulino-sensibles (Andreelli and Girard, 2005). Dans la cellule musculaire, le glucose va être utilisé par glycolyse aérobie ou anaérobie pour produire de l'énergie, ou être stocké sous-forme de glycogène pour un usage ultérieur par le muscle. Il est important de noter que le glucose libéré par le glycogène musculaire reste sous forme de glucose-6-phosphate et ne peut donc sortir de la cellule pour participer à la

production systémique de glucose, car la cellule musculaire est dépourvue de *glucose-6-phosphatase*.

Le glucose entre dans les adipocytes via les transporteurs GLUT-4. Il y participe à la synthèse du glycérol nécessaire à la formation des triglycérides.

Les hormones de l'homéostasie du glucose

Qu'elles aient pour effet d'élever la glycémie ou d'empêcher sa montée, les hormones de l'homéostasie du glucose participent de manière coordonnée au maintien d'une glycémie constante.

Hormones pancréatiques

Le pancréas endocrine est organisé sous forme d'îlots de Langerhans au sein du tissu exocrine. Les îlots comportent 4 types cellulaires principaux :

- les cellules beta qui sécrètent l'insuline et représentent 60 à 80% de la population cellulaire de l'îlot
- les cellules alpha qui sécrètent le glucagon
- les cellules delta qui sécrètent la somatostatine
- les cellules PP qui sécrètent le polypeptide pancréatique.

L'insuline et le glucagon sont les deux hormones majeures de l'homéostasie du glucose.

L'insuline

Structure et synthèse (figures 1 et 2)

L'insuline est un peptide de 51 acides aminés. Elle est constituée de 2 chaînes A et B liées par des ponts disulfures, indispensables à son activité biologique. **L'insuline** est synthétisée à partir d'une pré-prohormone, la pré-**proinsuline**. La suppression du peptide signal génère la **proinsuline**. La **proinsuline** comporte l'insuline et un peptide de connexion au milieu appelé **peptide-C**. L'excision du peptide C dans le réticulum endoplasmique va générer la forme mature de l'**insuline**. L'**insuline** et le **peptide C** sont stockés dans des granules de sécrétion cytoplasmique et sont co-sécrétés de façon équimolaire par exocytose après stimulus.

Figure 1 : Biosynthèse de l'insuline.

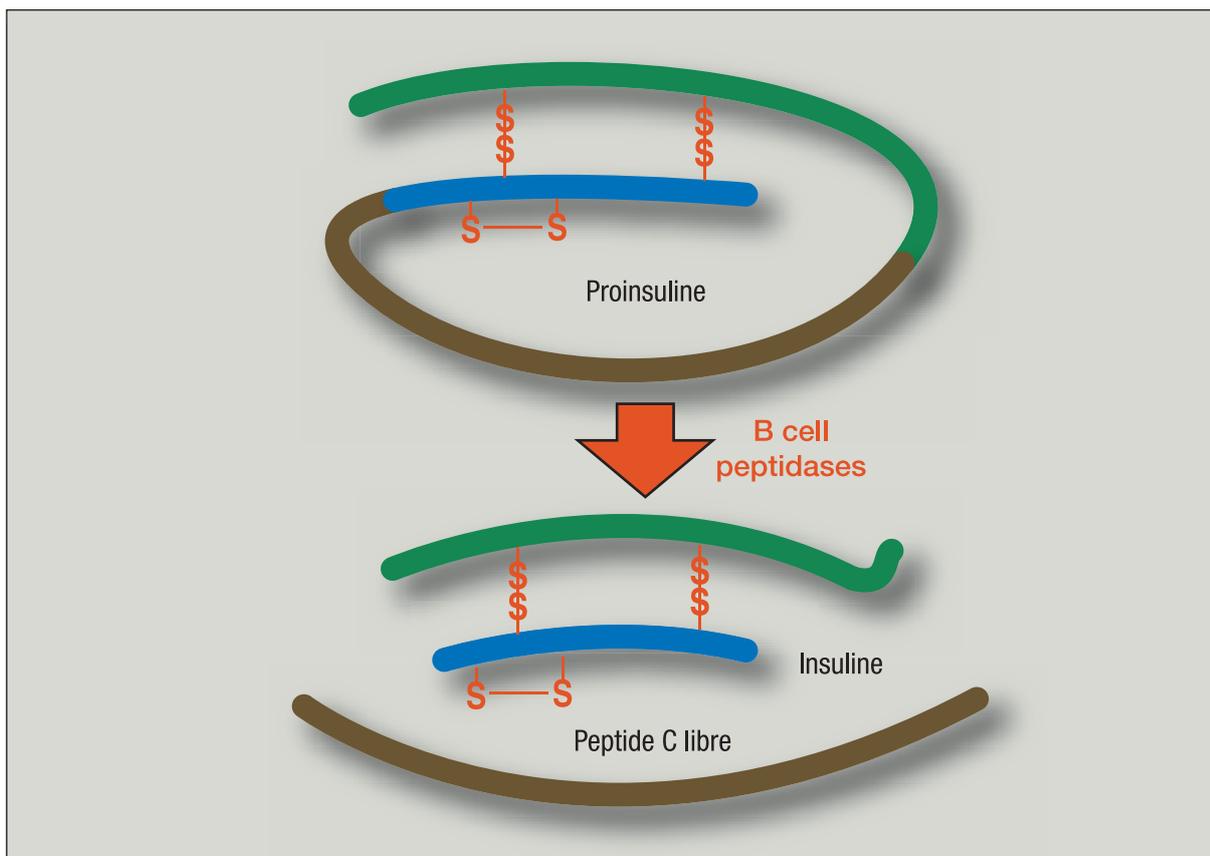
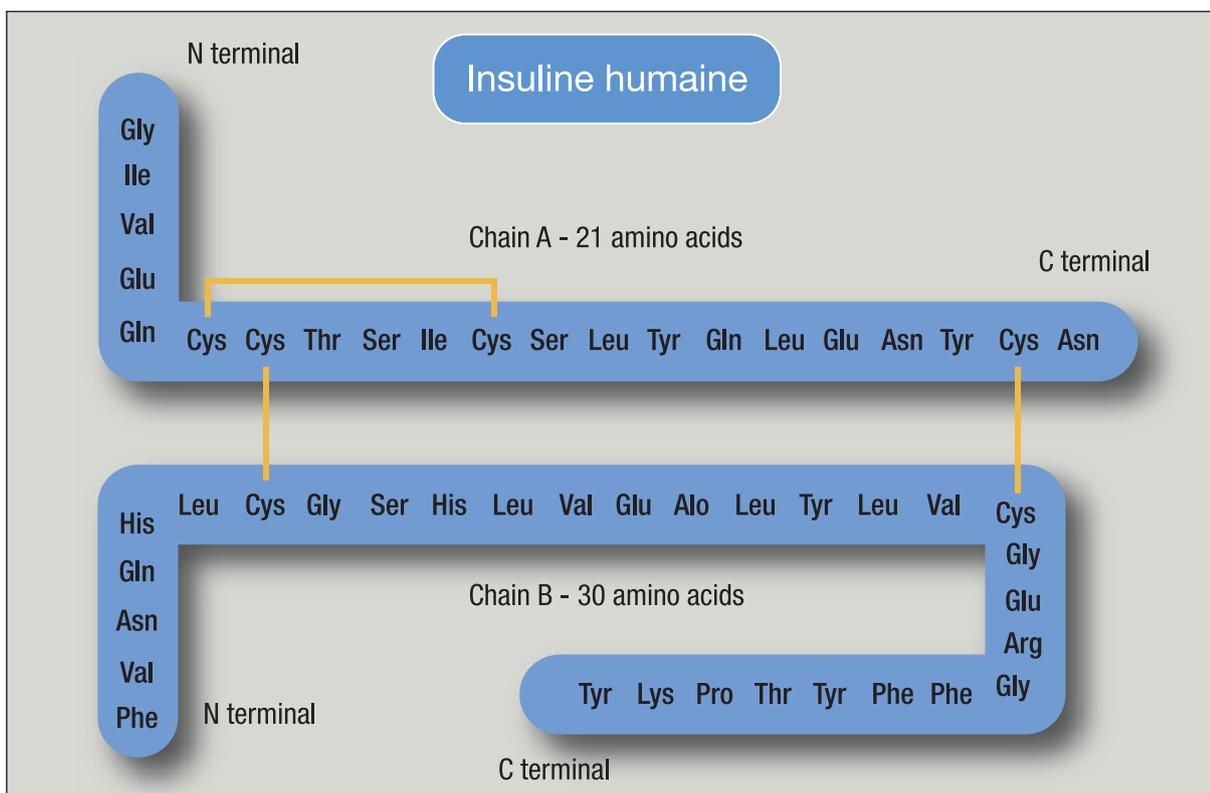


Figure 2 : Structure primaire de l'insuline humaine.

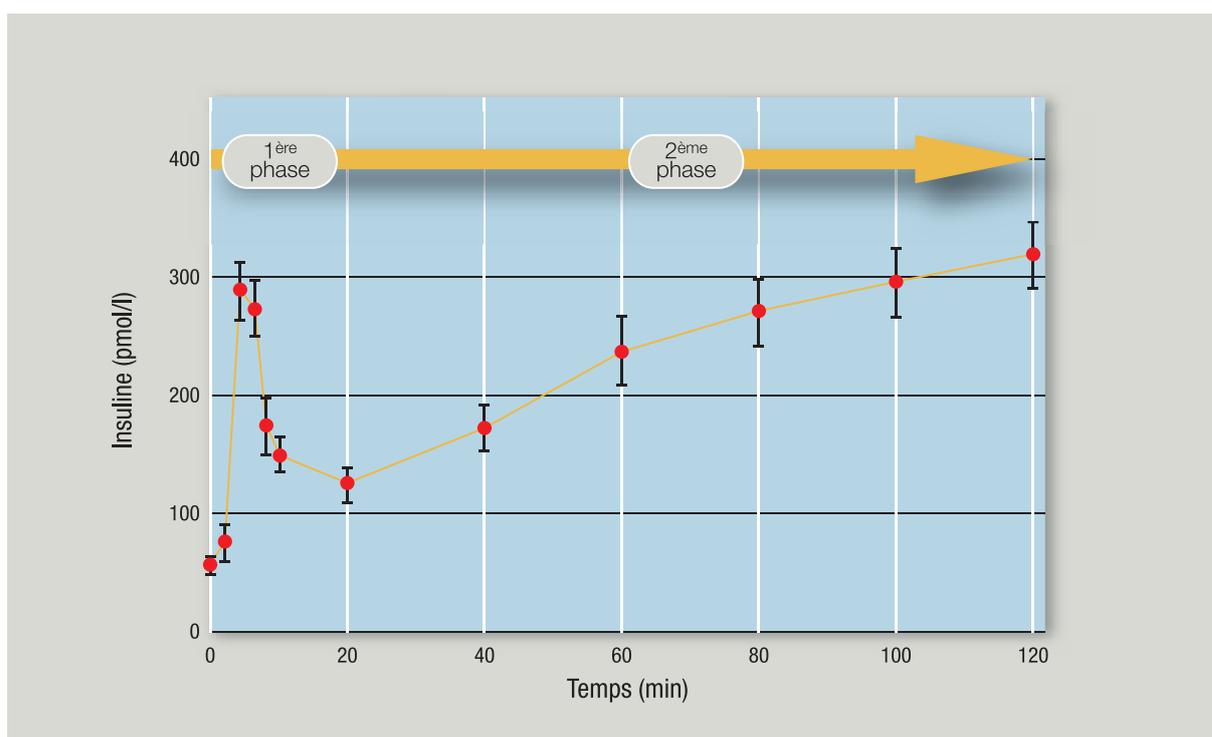


Sécrétion et régulation

L'**insuline** peut être sécrétée en réponse à divers stimuli physiologiques (métaboliques, hormonaux ou nerveux) ou pharmacologiques. Toutefois, le glucose est le principal régulateur de la synthèse et de la sécrétion d'*insuline*. En effet, la cellule beta adapte sa sécrétion principalement aux variations de concentrations circulantes de glucose, ce qui crée un véritable système de feed-back glucose-**insuline**. Les principaux facteurs amplificateurs sont : le **glucagon**, le **GIP (glucose-dependent insulintropic peptide)**, le **GLP-1 (glucagon-like peptide-1)** et le système nerveux parasympathique (Henquin, 2000).

La cinétique de l'insulinosécrétion peut être subdivisée en une sécrétion basale relativement constante au cours du nyctémère, à laquelle se rajoutent des pics de sécrétion à la suite de chaque ingestion d'aliments. La sécrétion basale représente chez l'homme sain environ 70% de la sécrétion quotidienne totale d'**insuline**. La sécrétion d'**insuline** en réponse au repas ou au glucose IV est d'allure biphasique avec un pic précoce suivi d'une seconde phase augmentant progressivement et de façon persistante tant que le stimulus glucosé est présent (**figure 3**). La première phase d'insulinosécrétion correspond à l'exocytose des granules de sécrétion immédiatement disponibles. La deuxième phase correspond à l'exocytose des granules de stockage d'insuline et à la synthèse d'**insuline** de novo.

Figure 3 : Aspect biphasique de la sécrétion de l'insuline en réponse à une perfusion de glucose.

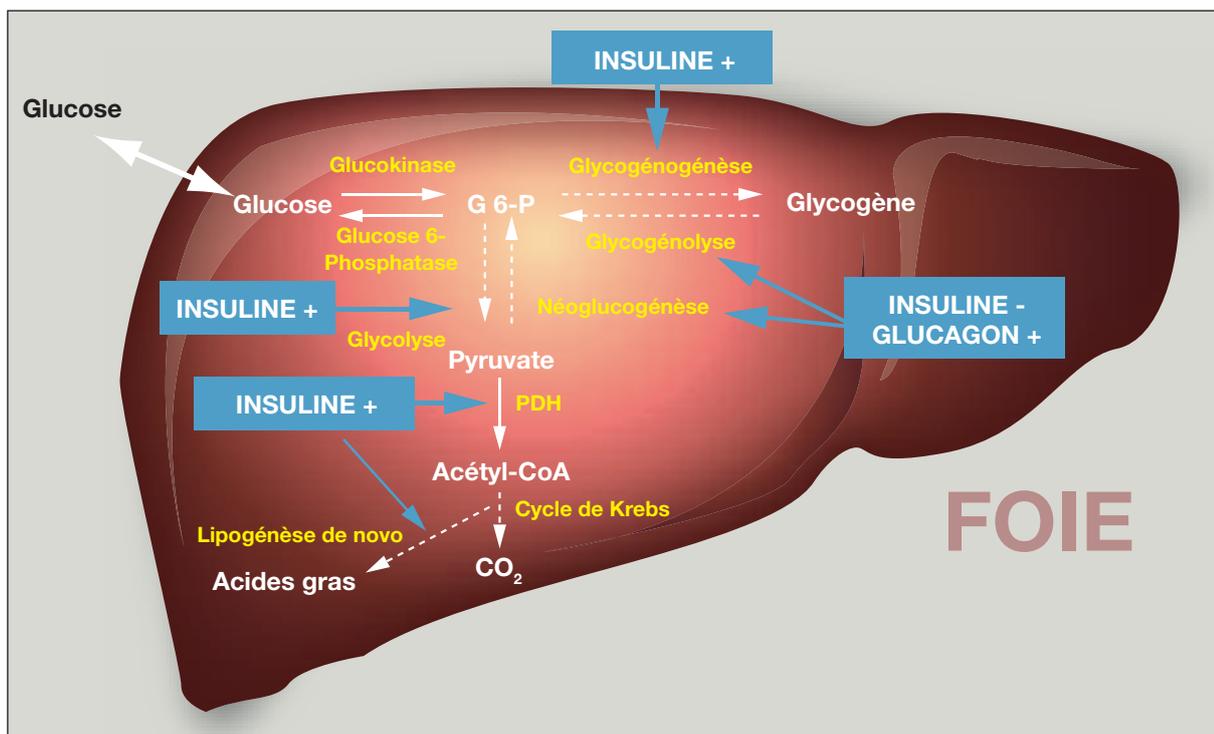


Rôle physiologique de l'insuline

L'insuline est la seule hormone qui permette l'entrée de glucose dans les tissus périphériques et son rôle majeur est d'empêcher la montée de la glycémie. L'action de **l'insuline** sur le métabolisme du glucose consiste en la stimulation du captage de glucose par le muscle et le tissu adipeux de la synthèse du glycogène par le foie et le muscle, et l'inhibition de la production hépatique de glucose (néoglucogénèse et glycogénolyse). **L'insuline** stimule notamment les enzymes des voies métaboliques de captage, stockage et d'utilisation du glucose, et inhibe celles des voies métaboliques de production du glucose (figure 4).

- Activation des enzymes de la glycolyse : *glucokinase*, *phosphofructokinase*, *pyruvate kinase*.
- Stimulation de l'enzyme principal de la glycogénogenèse, la *glycogène synthétase*.
- Inhibition des enzymes de la glycogénolyse : *phosphorylase*, *glucose-phosphatase*.
- Inhibition des enzymes de la néoglucogénèse (*PEPCK*), et diminution de la quantité de substrat disponibles (acides aminés) pour la néoglucogénèse hépatique, car **l'insuline** inhibe la protéolyse.

Figure 4 : Voies métaboliques sur lesquelles agissent l'insuline et le glucagon (exemple du foie). Tiré de Frayn, 1999.

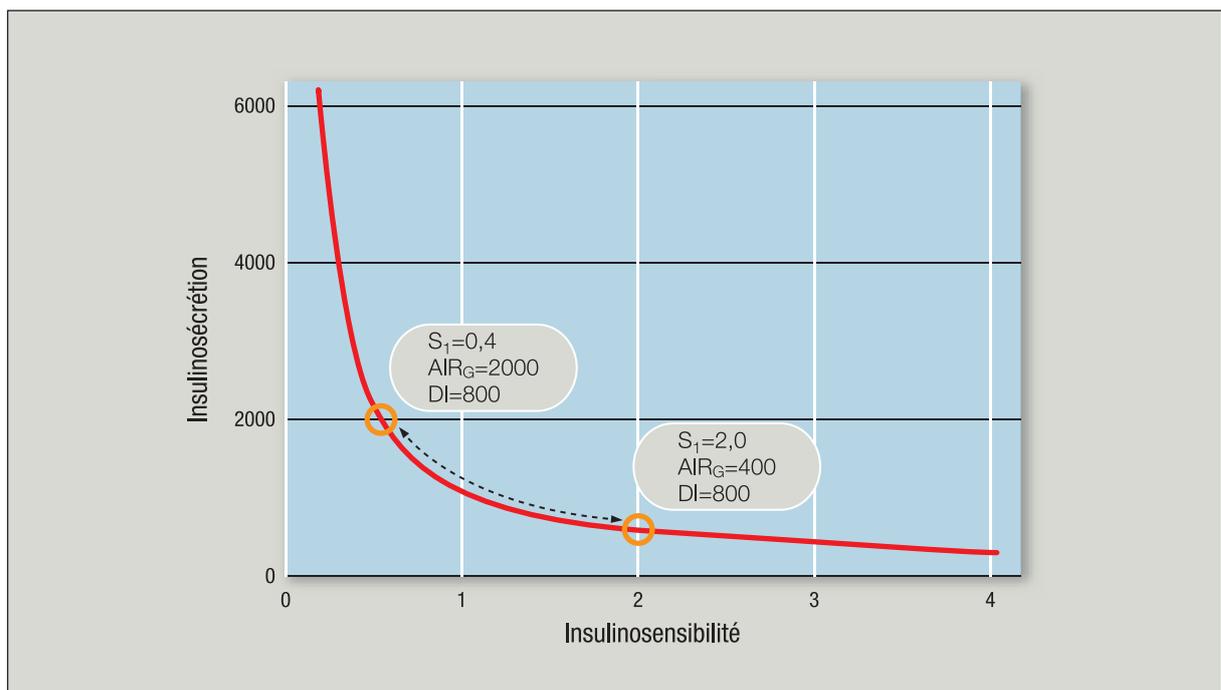


Relation insulinosécrétion – sensibilité à l’insuline

Il existe un lien très étroit entre le pic précoce d’insulinosécrétion et la sensibilité à l’**insuline**. Ce lien est souvent représenté par une relation hyperbolique entre l’insulinosécrétion et l’action de l’**insuline** (Kahn, *et al.*, 1993) (figure 5). Autrement dit, il est physiologique pour un individu très sportif et donc qui présente une augmentation de la sensibilité à l’**insuline**, d’avoir un pic précoce de l’insulinosécrétion réduit. A l’inverse, une personne obèse, aura une augmentation de son pic précoce d’insulinosécrétion pour compenser une diminution de la sensibilité à l’**insuline** afin de maintenir une tolérance au glucose normale. L’existence de cette relation entre ces 2 paramètres métaboliques majeurs dans le maintien de la glycémie fait que l’interprétation de l’insulinosécrétion chez un individu nécessite une estimation de sa sensibilité à l’**insuline**.

L’index de disposition ajuste l’insulinosécrétion à la sensibilité périphérique à l’**insuline** et reflète la fonction bêta cellulaire. C’est un paramètre majeur d’appréciation de l’homéostasie du glucose, car c’est le témoin du feed-back entre la sensibilité et la sécrétion de l’**insuline**. Il a été mis au point initialement par Bergman en multipliant la réponse insulinosécrétoire aiguë au glucose (AIR_G) intraveineux avec l’indice de sensibilité à l’**insuline** (S_I) obtenu par le modèle minimal de Bergman (Bergman, *et al.*, 1979 ; Bergman, 1989).

Figure 5 : Relation entre insulinosensibilité (mesurée par le modèle minimal) et phase précoce de l’insulinosécrétion au cours d’une HGPIV (Kahn SE, 2003).

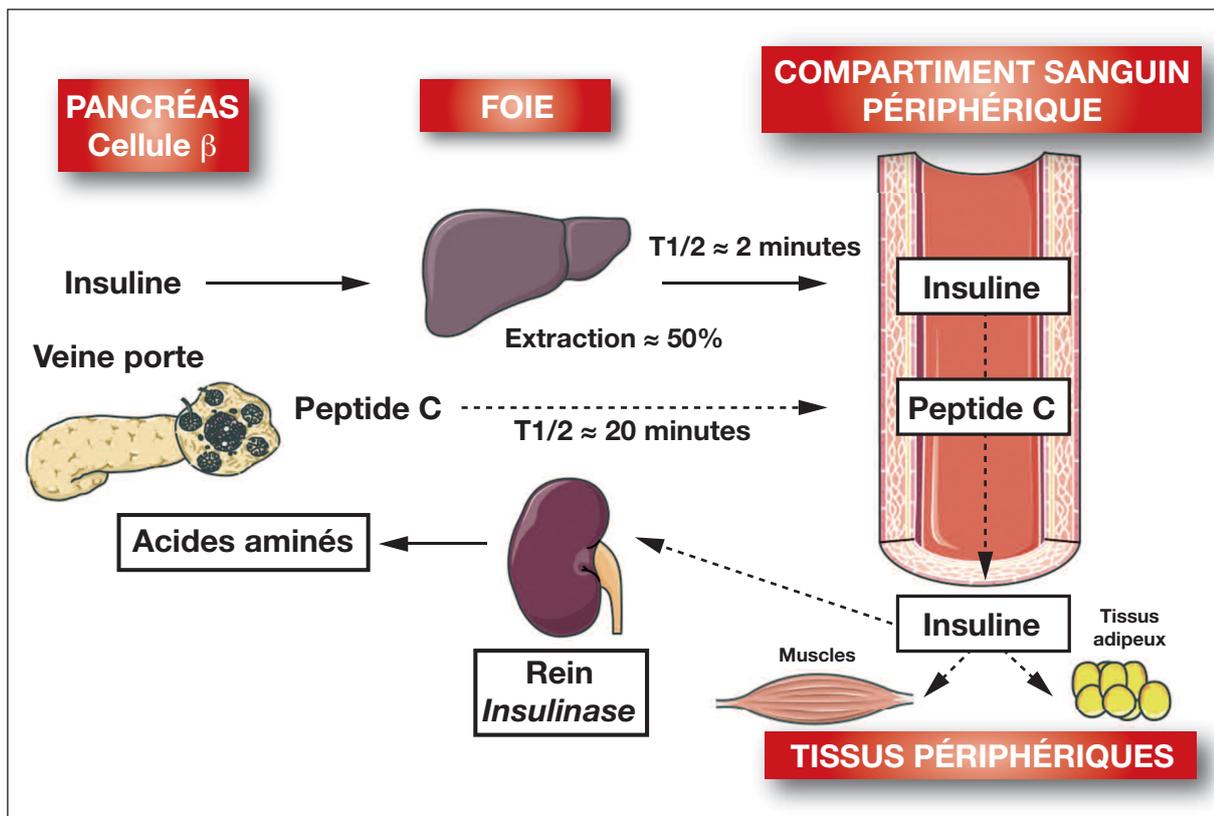


Métabolisme de l'insuline

Le cheminement métabolique de l'insuline est résumé sur la [figure 6](#).

L'insuline est métabolisée dans le foie et le rein. Dans le foie : 40% à 50% de l'insuline sécrétée est captée dès le 1^{er} passage et n'atteint pas la circulation générale. Des enzymes séparent les chaînes et clivent le peptide en acides aminés. L'insulinémie dans la veine porte = insulinémie périphérique x 2. Ainsi la demi-vie de l'insuline n'est que d'environ 2 min. Le reste est métabolisé par l'insulinase rénale ([figure 6](#)).

Figure 6 : Cheminement métabolique de l'insuline.



Le glucagon

Le glucagon est un peptide monocaténaire de 29 acides aminés. Il est sécrété par la cellule alpha en réponse à une baisse de la glycémie. Les effets du **glucagon** sur l'homéostasie du glucose s'opposent point par point à ceux de l'insuline. C'est la principale hormone hyperglycémisante. Elle élève la glycémie par deux mécanismes, la stimulation de la glycolyse et de la néoglucogénèse (Guyton and Hall, 1996) ([figure 4](#)). Le **glucagon** agit en se fixant sur un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G. Il s'en suit une cascade d'évènements qui aboutissent à la stimulation d'une part, de toutes les enzymes de la glycolyse, d'autre part des enzymes de la néoglucogénèse, notamment la **PEPCK** (Guyton and Hall, 1996). Le résultat net est une augmentation de la production

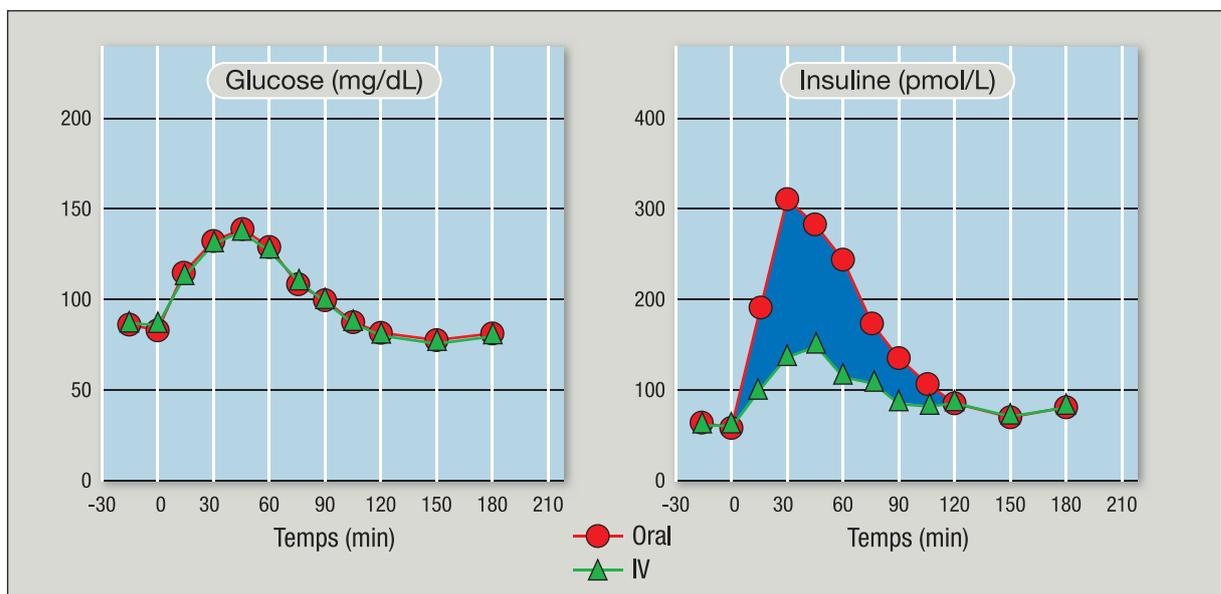
hépatique du glucose qui entraîne une élévation de la glycémie.

Le principal stimulus de la sécrétion du **glucagon** c'est la baisse de la glycémie. Sa sécrétion est inhibée par l'**insuline**, une glycémie normale ou élevée.

Hormones intestinales

Comme nous l'avons vu dans la régulation de la sécrétion de l' **insuline**, le **glucose-dépendent insulino-tropique peptide (GIP)** et le **glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)**, deux peptides sécrétés respectivement par les cellules K du duodénum et les cellules L de l'iléon et du colon proximal en réponse au repas sont responsables de l'effet incrétine (**figure 7**), c'est-à-dire qu'ils potentialisent l'insulinosécrétion induite par le glucose (Choukem and Gautier, 2006). L'effet incrétine est considéré aujourd'hui comme un acteur essentiel de l'homéostasie du glucose, car 50 à 60% de l'**insuline** sécrétée pendant un repas résulte de l'effet des incrétines. De plus, le **GLP-1** inhibe la sécrétion du **glucagon** par la cellule alpha (Choukem and Gautier, 2007). Il existe des arguments pour penser qu'une diminution des effets des incrétines pourrait contribuer à la physiopathologie du diabète de type 2 (Gautier, *et al.*, 2008).

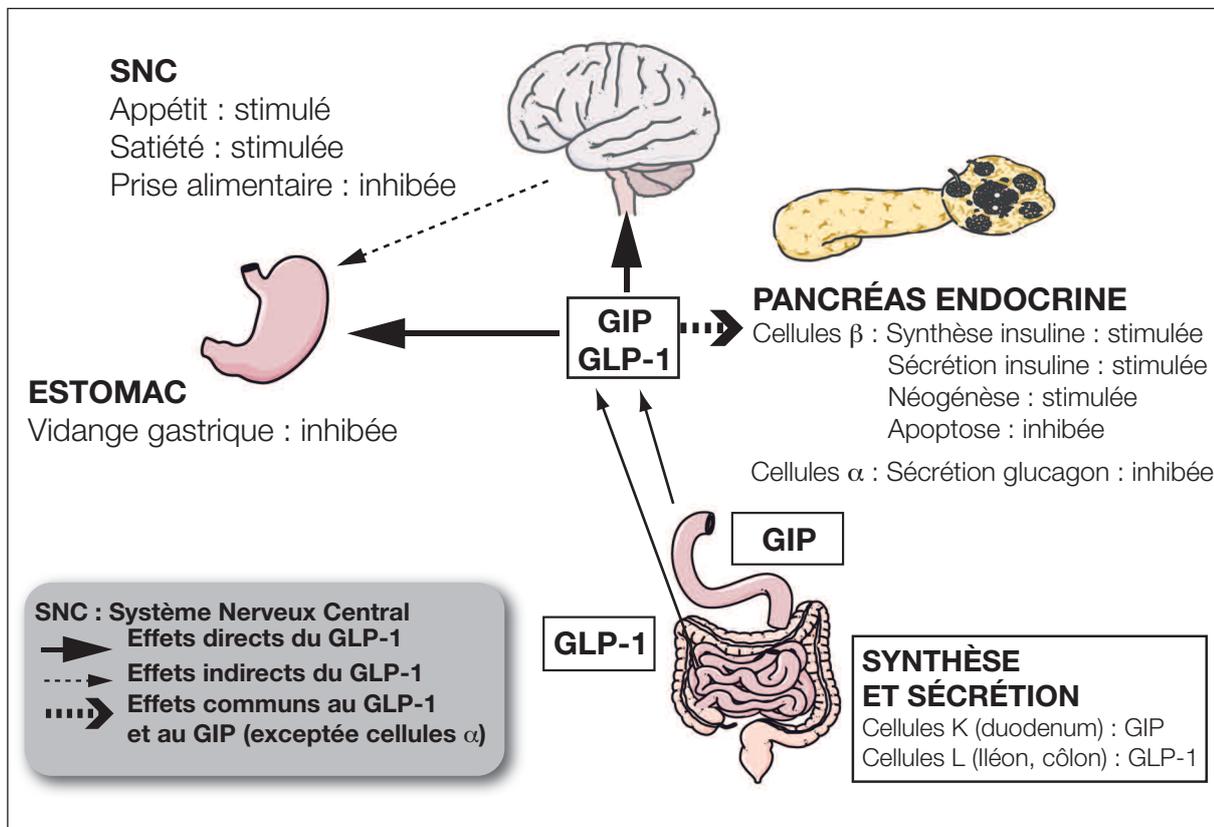
Figure 7 : L'effet incrétine (en bleu).



Le **GLP-1** et le **GIP** ont une demi-vie très courte de l'ordre de 1 à 2 minutes, car ces 2 hormones sont métabolisées par une enzyme, la *dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV)*, qui les clive en peptides inactifs. La *DPP-IV* est exprimée de manière ubiquitaire, en particulier, dans la moelle osseuse, la bordure en brosse des entérocytes, et dans l'endothélium vasculaire (McIntosh, *et al.*, 2006).

La figure 8 résume le rôle des incrétines dans l'homéostasie du glucose.

Figure 8 : Rôle des incrétines dans l'homéostasie du glucose.



Autres hormones

Les autres hormones intervenant dans l'homéostasie du glucose sont : **l'hormone de croissance**, le **cortisol** et les **catécholamines**. Toutes s'opposent, comme le **glucagon**, à l'action de **l'insuline** sur le métabolisme du glucose d'où l'appellation « hormones de la contre-régulation » utilisée souvent pour désigner ces 4 hormones. Elles sont donc toutes des hormones hyperglycémiantes. Leur cheminement métabolique et leur régulation sont traités dans les chapitres correspondants dans cet ouvrage.

L'hormone de croissance

Sécrétée par l'antéhypophyse, elle inhibe l'utilisation du glucose dans les cellules comme source d'énergie et favorise plutôt l'utilisation des acides gras, inhibe le captage cellulaire du glucose, et stimule directement la sécrétion d'**insuline** (Guyton and Hall, 1996).

Le cortisol

Sécrété par la zone fasciculée de la corticosurrénale, c'est une hormone hyperglycémiante par 2 mécanismes :

- Il stimule intensément la néoglucogenèse car il augmente les enzymes qui y participent, et mobilise les acides aminés gluconéoformateurs (Guyton and Hall, 1996).
- Il inhibe l'utilisation du glucose comme source d'énergie par les cellules.

Les catécholamines

L'**adrénaline** sécrétée par la médullosurrénale et la **noradrénaline** sécrétée par la médullosurrénale et le système nerveux sympathique interviennent dans l'homéostasie du glucose en situation de stress ou d'hypoglycémie sévère. L'**adrénaline** a une activité métabolique 5 à 10 fois plus élevée que celle de la noradrénaline (Guyton and Hall, 1996). Elles agissent principalement en stimulant la glycogénolyse hépatique.

Résumé de la régulation de la glycémie (Guyton and Hall, 1996)

La question est : pourquoi est-il si important de maintenir une glycémie constante ? En période postabsorptive (à distance des repas), il est important que la glycémie ne baisse pas trop et qu'elle soit maintenue à un niveau suffisant pour approvisionner les organes gluco-dépendants pour leur énergie notamment le cerveau. À l'inverse de la période postabsorptive, il est important qu'en postprandiale la glycémie ne monte pas trop, car il s'en suivrait un diabète sucré avec des conséquences telles que la rétinopathie, la néphropathie ou la neuropathie. La régulation peut être résumée en plusieurs points, avec comme organes centraux le foie qui est le glucostat, le pancréas producteur des principales hormones, et des systèmes de feed-back glucose-**insuline-glucagon** :

- 1 - En période post-prandiale, lorsque la glycémie augmente, la sécrétion d'insuline augmente en réponse au glucose, ce qui permet au foie de stocker jusqu'à 2/3 de tout le glucose absorbé sous forme de glycogène. En même temps la sécrétion du **glucagon** est conjointement inhibée par le glucose et l'**insuline** (Greenbaum, *et al.*, 1991).
- 2 - En période post-absorptive, lorsque la glycémie baisse, l'effet stimulateur du glucose sur la sécrétion de l'**insuline** cesse de même que son effet inhibiteur sur la sécrétion du **glucagon**. Ainsi le stockage hépatique du glucose est bloqué alors que la production hépatique du glucose est stimulée.

- 3 - Lorsque survient une hypoglycémie sévère par exemple en situation de jeûne prolongé ou d'effort physique intense, le système nerveux sympathique est stimulé au niveau de l'hypothalamus par un effet direct de l'hypoglycémie. Il s'en suit une stimulation de la sécrétion de l'**adrénaline** par la médullosurrénale. L'**adrénaline** stimule davantage la glycogénolyse hépatique, libérant ainsi du glucose dans la circulation.
- 4 - En situation d'hypoglycémie prolongée de plusieurs heures, l'**hormone de croissance** et le **cortisol** interviennent en diminuant l'utilisation périphérique du glucose et en favorisant l'utilisation des acides gras par les cellules, ce qui permet une normalisation de la glycémie et une disponibilité du glucose pour les tissus gluco-dépendants.

MÉTHODE D'ÉVALUATION DE L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE

La glycémie est le principal reflet de la normalité ou non de l'homéostasie du glucose. Cependant, la glycémie elle-même n'étant que la résultante des interactions entre la sécrétion de l'**insuline** et du **glucagon** et la sensibilité des tissus à l'**insuline**, une appréciation précise de l'homéostasie du glucose fait appel à des tests dynamiques qui intègrent la relation glucose-hormone.

Évaluation de la sécrétion de l'insuline

L'évaluation de l'insulinosécrétion, ou plus exactement de la fonction de la cellule beta est réputée difficile en raison de la complexité des modes de stimulation physiologiques, des modalités de réponse sécrétoire et des adaptations physiologiques de l'insulinosécrétion aux autres composantes de l'homéostasie glucidique. L'évaluation de l'insulinosécrétion se base en général sur des mesures des concentrations plasmatiques d'**insuline** et plus souvent sur l'interprétation de la réponse à différents tests de stimulation. Certaines méthodes sont peu complexes et peuvent être utilisées couramment dans les services spécialisés. Nous passerons en revue la description de leurs techniques, le type d'information générée, leurs intérêts, leurs limites et leurs applications. D'autres explorations, plus complexes sont réservées à la recherche clinique et seront brièvement évoquées.

Principes généraux

Les concentrations plasmatiques d'insuline ne reflètent pas fidèlement la sécrétion

Afin d'effectuer une mesure directe et précise des débits de sécrétion d'**insuline**, le cathétérisme de veine porte devrait être nécessaire. En effet, les concentrations plasmatiques d'**insuline** évaluées à partir de prélèvements de veines périphériques présentent une limite majeure. Lorsque l'**insuline** est sécrétée par le pancréas, une quantité importante et variable, avoisinant 50%, est extraite par le foie avant le passage dans la circulation générale (Polonsky and Rubenstein, 1986 ; Hovorka and Jones, 1994). Or le cathétérisme de la veine porte est une procédure très lourde.

Le peptide C est un bon indicateur de la sécrétion d'insuline

On sait que l'**insuline** et le **peptide C** sont co-sécrétés de façon équimolaire par les cellules bêta pancréatiques, et que le **peptide C** ne subit pas cette extraction par le foie. De ce fait, la mesure de concentrations plasmatiques de **peptide C** est un bon indicateur de la sécrétion d'insuline (Eaton, *et al.*, 1980 ; Polonsky and Rubenstein, 1986). La cinétique du **peptide C** étant linéaire, au cours de situations de stabilité métabolique, la sécrétion est donc proportionnelle aux concentrations plasmatiques (Polonsky, *et al.*, 1986). Toutefois, l'**insuline** a une demi-vie beaucoup plus courte que le peptide C. Ainsi, dans des conditions d'instabilité métabolique ou de variations rapides, cette relation simple n'est plus valable, puisque les concentrations plasmatiques de **peptide C** reflètent à la fois la sécrétion immédiate, et l'accumulation de sécrétions antérieures non encore éliminées. Ce processus d'accumulation est appelé « convolution » en termes mathématiques. La reconstitution de la cinétique d'insulinosécrétion à partir de mesures de **peptide C** nécessite donc la réalisation de l'opération inverse qui est une procédure dite de déconvolution (Volund, *et al.*, 1987; Van Cauter, *et al.*, 1992; Hovorka, *et al.*, 1996).

Les méthodes de pratique courante

L'indice HOMA-β

Les mesures d'insulinémie ou de peptide C à jeun sont beaucoup plus souvent influencées par la sensibilité à l'**insuline** que par la capacité sécrétoire de la cellule beta. Toutefois, l'utilisation de divers ratio insulinémie / glycémie à jeun et notamment l'indice HOMA (homeostasis model assessment) donne une estimation de la fonction beta cellulaire. Il s'agit d'une procédure basée sur la modélisation mathématique de la relation entre l'**insulinémie** et la glycémie (Matthews, *et al.*, 1985). L'utilisation de l'indice HOMA est indiquée essentiellement dans le cadre d'études épidémiologiques où la réalisation de tests dynamiques est difficile (Wallace, *et al.*, 2004). Le HOMA est également tributaire de la précision du dosage de l'insulinémie utilisé.

La formule est : $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{Insulinémie} / (\text{Glycémie} - 3,5 \text{ mmol})$.

Le test au glucagon

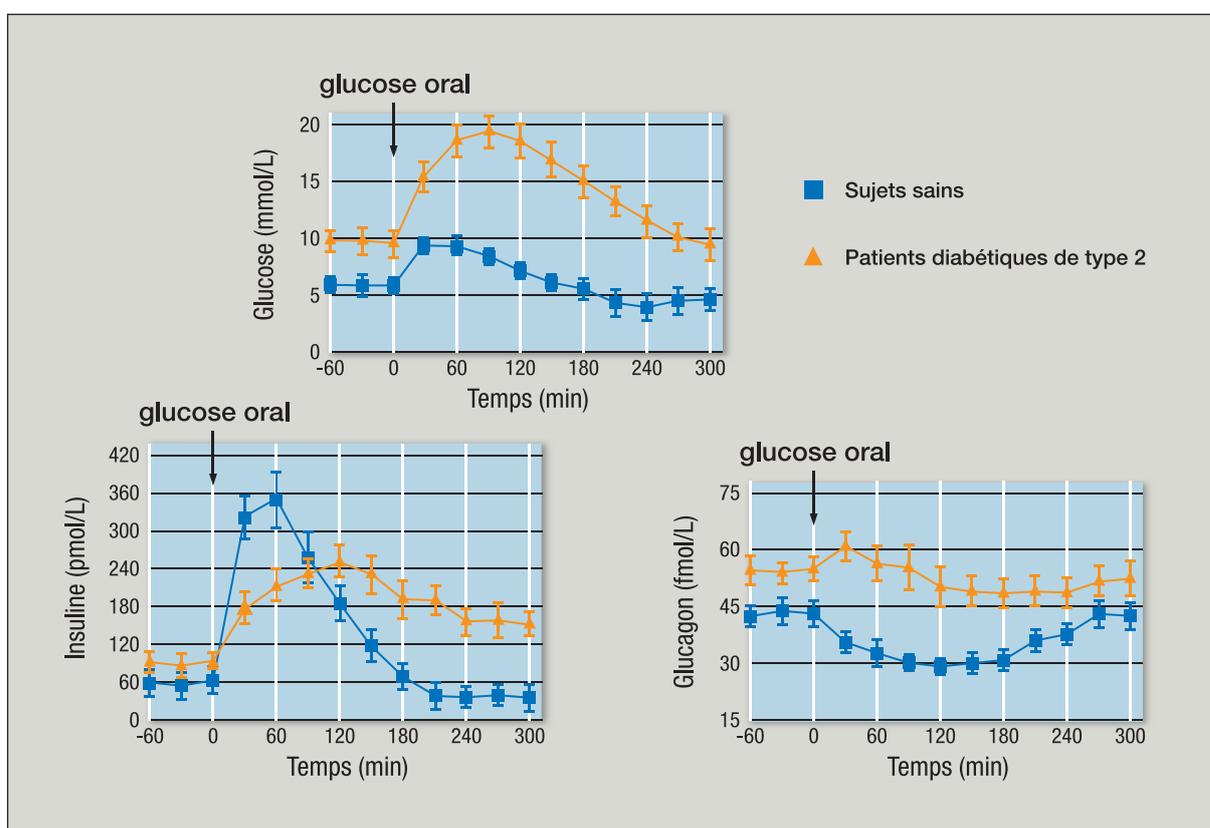
L'injection intraveineuse d'un bolus de 1 mg de **glucagon** induit une augmentation très rapide de l'**insuline** et du **peptide C** plasmatique, maximale aux alentours de la 6^{ème} minute. Le test au **glucagon** est un test simple, reproductible, bien corrélé aux autres tests d'insulinosécrétion, en particulier à la réponse insulinosécrétoire à des repas tests. La réponse au test au **glucagon** peut être affectée par la glycémie. La glycémie optimale pour la

réalisation de ce test se situerait aux alentours de 7 mmol/L, l'hyperglycémie augmentant la réponse du **peptide C** et l'hypoglycémie l'inhibant (Scheen, *et al.*, 1996). Le test au **glucagon** présente l'avantage de la simplicité de réalisation, d'une bonne reproductibilité et répond à la question de l'évaluation de l'insulinosécrétion résiduelle (Scheen, *et al.*, 1996). C'est le principal test dynamique évaluant l'insulino-sécrétion in vivo, utilisé en routine clinique, en particulier pour évaluer les capacités sécrétoires d'un diabétique avant mise à l'insulinothérapie quand l'indication est douteuse. Chez le patient diabétique de type 2, une valeur de peptide C inférieure à 1.8 ng/ml (< 0.6 pmol/ml) traduit une évolution vers l'insulino-requérance.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale et le repas test

Il est possible d'évaluer l'insulinosécrétion en réponse au glucose oral ou à un repas standard. Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) consiste en l'administration par voie orale en moins de cinq minutes de 300ml d'une solution contenant 75 grammes de glucose chez un individu à jeun depuis au moins 10 heures, avec prélèvement de sang veineux avant et généralement 30, 60, 90 et 120 minutes après (figure 9).

Figure 9 : Profil de la glycémie, de l'insulinémie et de la glucagonémie au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (Mitrakou, *et al.*,1990).



Les prélèvements à 0, 30 et 120 minutes sont incontournables dans la majorité des protocoles. A chaque temps des mesures de glucose, les dosages d'**insuline** et éventuellement de **peptide C** sont réalisés. Le principe est le même pour la stimulation par un repas test. Les repas utilisés sont sous forme liquide et contiennent des quantités connues de glucose et d'acides aminés (Stumvoll, *et al.*, 2000).

L'indice le plus fréquemment utilisé est l'indice insulino-génique = (insulinémie à 30 minutes – insulinémie de base) / (glycémie à 30 minutes – glycémie de base) (Haffner, *et al.*, 1995). Cet indice est utilisé comme reflet de la phase précoce de l'insulinosécrétion. L'HGPO et les repas test présentent le double avantage de la simplicité de réalisation pratique et de la proximité avec les conditions physiologiques, puisque l'axe entéro-insulaire est stimulé (Stumvoll, *et al.*, 2000). Les résultats moyens d'indice insulino-génique obtenus dans notre équipe pour une population non-diabétique caucasienne est de 17.7 mU/mmol (Sobngwi, *et al.*, 2003).

Les méthodes réservées à la recherche

Elles ont l'avantage de permettre d'avoir une mesure précise d'un paramètre donné de la fonction insulinosécrétoire. Leur inconvénient majeur est qu'elles sont fastidieuses et sont donc d'application difficile en pratique clinique quotidienne.

L'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse

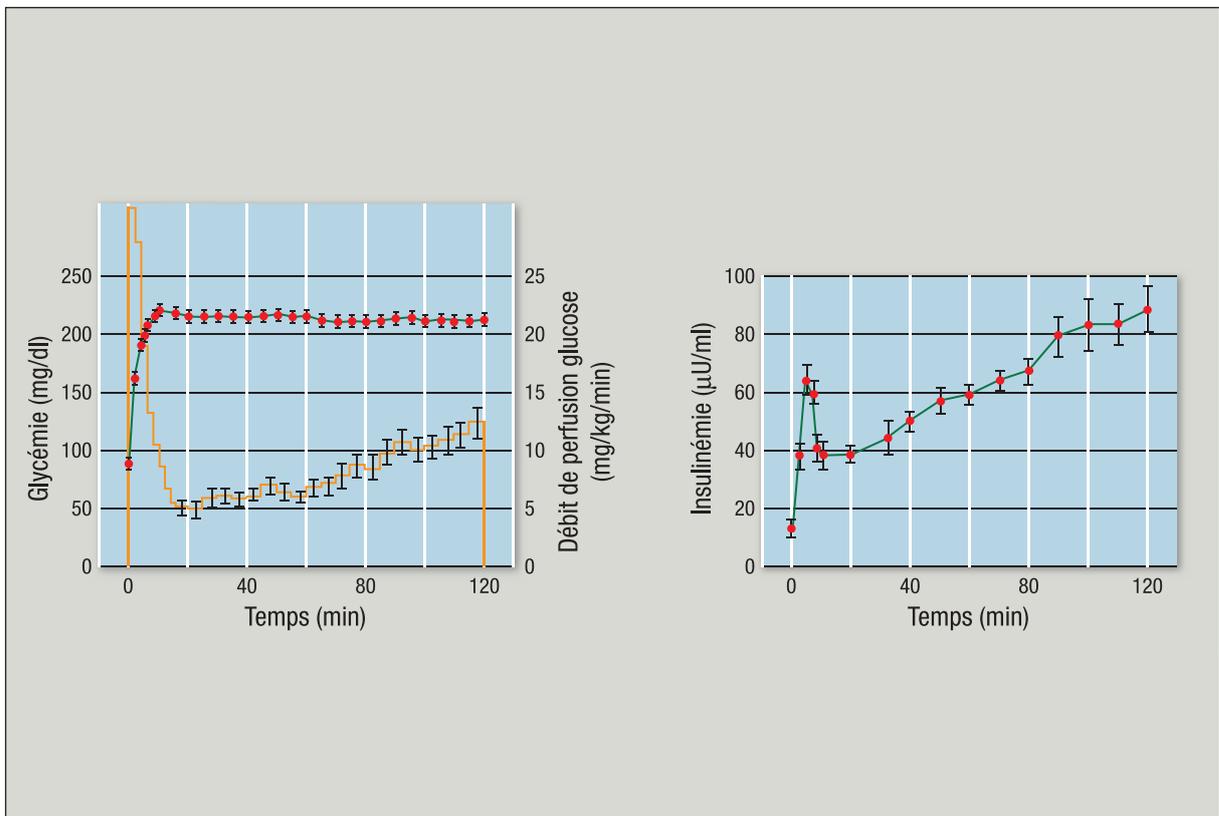
Le principe est d'évaluer la réponse insulinosécrétoire à un bolus de glucose administré par voie intraveineuse. Le bolus de glucose est de 0,3 ou 0,5g/kg de poids corporel administré en 30 à 60 secondes, avec des prélèvements sanguins subséquents toutes les 2 minutes au cours de 10 premières minutes, puis à une fréquence plus faible par la suite, avec une durée totale du test comprise en général entre 3 et 4 heures. Dans tous les cas, des mesures de glycémie, insulinémie et de concentrations de peptide C sont effectuées sur tous les échantillons prélevés (Bergman, 1989). Ce test permet une bonne évaluation de la phase précoce de l'insulinosécrétion. Cependant, il présente une forte variabilité intra-individuelle de 15-20%. Il permet de mesurer la phase précoce de l'insulinosécrétion en calculant l'aire sous la courbe de l'insulinémie des 5 premières minutes après l'injection. Celle-ci a une valeur moyenne de 81 ± 23 mUI/l.

Le clamp hyperglycémique (figure 10)

La technique consiste chez un individu à jeun, à administrer un bolus de glucose permettant de se rapprocher de la valeur glycémique cible, habituellement aux alentours de 10mmol/l. Les débits de perfusion de glucose sont ensuite ajustés afin de maintenir la gly-

cémie à cette valeur cible en utilisant des mesures instantanées de glycémie capillaire réalisées toutes les 5 minutes et des algorithmes informatisés ou non (DeFronzo, *et al.*, 1979). L'hyperglycémie ainsi induite stimule la sécrétion d'insuline sur un mode biphasique comme observé en physiologie. Des prélèvements sanguins sont effectués toutes les 2 minutes au cours des 10 premières minutes suivant l'administration de bolus pour la mesure de la phase précoce de l'insulinosécrétion, puis à intervalles plus grands (toutes les 10 à 20 minutes) par la suite pour la mesure de la seconde phase (DeFronzo, *et al.*, 1979 ; Pacini and Mari, 2003). Il permet d'estimer la sensibilité à l'insuline en mesurant la clairance métabolique du glucose.

Figure 10 : Le clamp hyperglycémique (tiré de DeFronzo RA *et al.*, 1979).



Les tests de perfusion de glucose par paliers

Ce test consiste en l'administration de glucose par voie intraveineuse à doses croissantes à un individu afin de reconstituer le profil dose-réponse du couple glucose – insulinosécrétion (Polonsky, *et al.*, 1986 ; Polonsky and Rubenstein, 1986 ; Polonsky, 1995). Ce test comme le clamp hyperglycémique présente une bonne reproductibilité. Il permet de comparer des petits groupes d'individus ou d'évaluer l'effet d'un médicament sur un échantillon restreint.

Le test à l'arginine

Les acides aminés, notamment l'arginine, stimulent l'insulinosécrétion par une dépolarisation directe de la membrane de la cellule.

Ce test consiste en l'administration d'un bolus de 5 grammes d'arginine par voie intraveineuse suivi de prélèvements sanguins rapprochés (toutes les minutes pendant 5 à 10 minutes). Il est généralement couplé au clamp hyperglycémique ou au test de perfusion par paliers, pour estimer les capacités sécrétoires maximales d'un sujet. Tous ces tests métaboliques sont utilisés dans le cadre d'études de recherche clinique en comparaison à un groupe contrôle.

Le test au GLP-1

La fonction insulinosécrétoire peut aussi être évaluée en couplant la stimulation glucosée intraveineuse à celle du GLP-1 afin de mesurer l'effet de la potentialisation par des **incrétines** (Ahrén, *et al.*, 1997 ; Vilsboll, *et al.*, 2000). Pour une stimulation plus importante les tests peuvent additionner le GLP-1, l'arginine et le glucose par voie intraveineuse (Vilsboll, *et al.*, 2000).

Mesure de la sensibilité à l'insuline

Compte tenu de la relation étroite qui existe entre la sécrétion d'*insuline* et l'action de l'**insuline**, l'interprétation des mesures de sécrétion d'**insuline** doit idéalement se faire en fonction de la sensibilité à l'**insuline**. Il est donc souhaitable lors de l'évaluation de la sécrétion d'**insuline**, de mesurer de façon concomitante, l'action de l'**insuline**. Plusieurs méthodes existent. Comme dans le cas de l'étude de la sécrétion de l'**insuline**, certaines méthodes ou certains indices peuvent être utilisés couramment dans les services spécialisés et seront vus en détail, alors que les méthodes complexes réservées à la recherche clinique seront brièvement évoquées.

Les Méthodes courantes

Les indices basés sur insulinémie à jeun

L'insulinémie à jeun

L'**insulinémie** à jeun elle-même est un indicateur de la résistance à l'**insuline** plutôt que de la sécrétion. Son élévation traduit un état d'insulinorésistance, qui reflète plus la sensibilité

hépatique à l'**insuline** que celle des autres tissus. Elle présente deux limites majeures, celle de la spécificité des dosages, et la difficulté d'interprétation en cas de déficit de l'insulino-sécrétion (Radziuk, 2000). Dans notre équipe les résultats obtenus montrent une moyenne de 6.7 mUI/l (Choukem, *et al.*, 2008) chez les sujets non-diabétiques ou des limites de 2 à 20 mUI/ml. Ces normes sont plus élevées chez le sujet âgé.

L'indice HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance)

Il est calculé à partir de l'**insulinémie** et de la glycémie à jeun (Insulinémie en mUI/L x glycémie en mmol/L / 22,5). Les limites liées à l'insulinémie s'appliquent également à cette méthode, qui, en raison de corrélations acceptables avec les mesures directes de sensibilité à l'**insuline**, est utilisée dans les études épidémiologiques (Matthews, *et al.*, 1985).

Les autres modèles mathématiques basés sur l'insulinémie à jeun

Il s'agit notamment du ratio glycémie/insulinémie à jeun, de l'indice QUICKI ($1/[\log \text{insuline} + \log \text{glucose}]$) (Katz, *et al.*, 2000). Tous posent le problème de validité différente suivant la tolérance au glucose et ont un intérêt limité aux études de populations (Rabasa-Lhoret and Laville, 2001 ; Rabasa-Lhoret, *et al.*, 2003).

Le test de tolérance à l'insuline

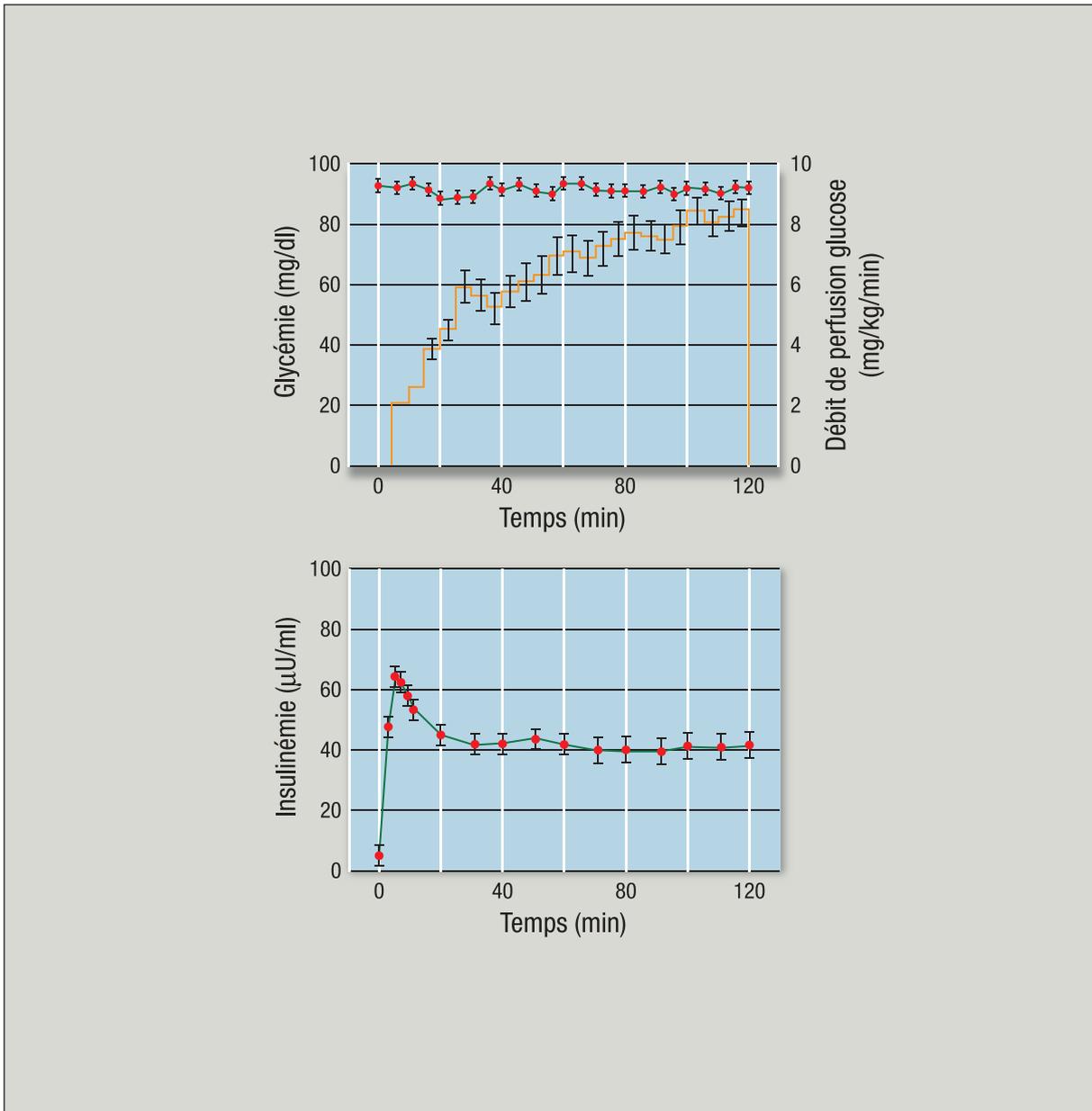
C'est une méthode simple d'estimation de la sensibilité à l'*insuline*. Elle consiste en l'estimation de la sensibilité à l'*insuline* par la détermination d'un coefficient de disparition du glucose plasmatique (K_{ITT}) après administration d'insuline (Monzillo and Hamdy, 2003). Après la mesure de la glycémie capillaire de base le matin à jeun, un bolus de 0,1UI/kg de poids corporel est immédiatement injecté le matin à jeun et la glycémie capillaire est ensuite mesurée 3, 6, 9, 12, et 15 minutes après. Le coefficient de disparition K_{ITT} est calculé grâce à un programme informatique et il est exprimé en %/min. Dans notre équipe les résultats obtenus montrent une moyenne de 5.6 ± 0.9 %/min chez les sujets non-diabétiques contre 2.1 ± 0.9 % chez les diabétiques de type 2 (Mauvais-Jarvis, *et al.*, 2004).

Les méthodes réservées à la recherche

Le clamp euglycémique hyperinsulinémique (figure 11)

C'est la méthode de référence pour mesurer l'action de l'insuline *in vivo*. Elle consiste en l'évaluation de l'utilisation de glucose chez un individu en réponse à l'administration en perfusion continue d'**insuline** à des doses supra-physiologiques dans un contexte où l'on « clamp » la glycémie à un niveau désiré en général compris entre 5,0 et 5,5 mmol/l, par l'administration à débit variable de glucose (DeFronzo, *et al.*, 1979).

Figure 11 : Le clamp euglycémique hyperinsulinémique (tiré de DeFronzo RA *et al.*, 1979).



Le modèle minimal de Bergman

Il permet grâce à un modèle mathématique de mesurer la sensibilité à l'insuline au cours de l'Hyperglycémie provoquée par voie IV. Il est basé sur l'analyse des profils de glycémie et d'**insulinémie** au cours d'une HGPIV avec collecte fréquente d'échantillons sanguins. Il est très fortement corrélé aux mesures obtenues au cours du clamp et est de réalisation pratique moins difficile que ce dernier (Bergman, *et al.*, 1979 ; Finegood, *et al.*, 1990).

Mesure de la sensibilité hépatique à l'insuline

L'évaluation de la sensibilité hépatique à l'**insuline** se fait par la mesure de la production hépatique du glucose à jeun et en réponse à une perfusion d'**insuline**. Un traceur est utilisé au cours des tests tels que le clamp euglycémique hyperinsulinémique, ce qui permet à la fin de calculer la production hépatique de glucose (Steele, 1959).

Evaluation de la sécrétion du glucagon

L'évaluation de la sécrétion du **glucagon** n'est pas faite en routine. Comme dans le cas de l'insuline, la sécrétion de **glucagon** ne peut être jugée qu'en fonction de la glycémie et accessoirement de l'insulinémie, car comme nous l'avons vu plus haut, dans les conditions physiologiques, le glucose et l'**insuline** inhibent conjointement la sécrétion du **glucagon**. La relation glucagon-glucose et/ou **glucagon-insuline** peut être évaluée au cours des tests utilisés pour étudier la sécrétion ou la sensibilité à l'**insuline**. Les plus couramment utilisés en recherche sont :

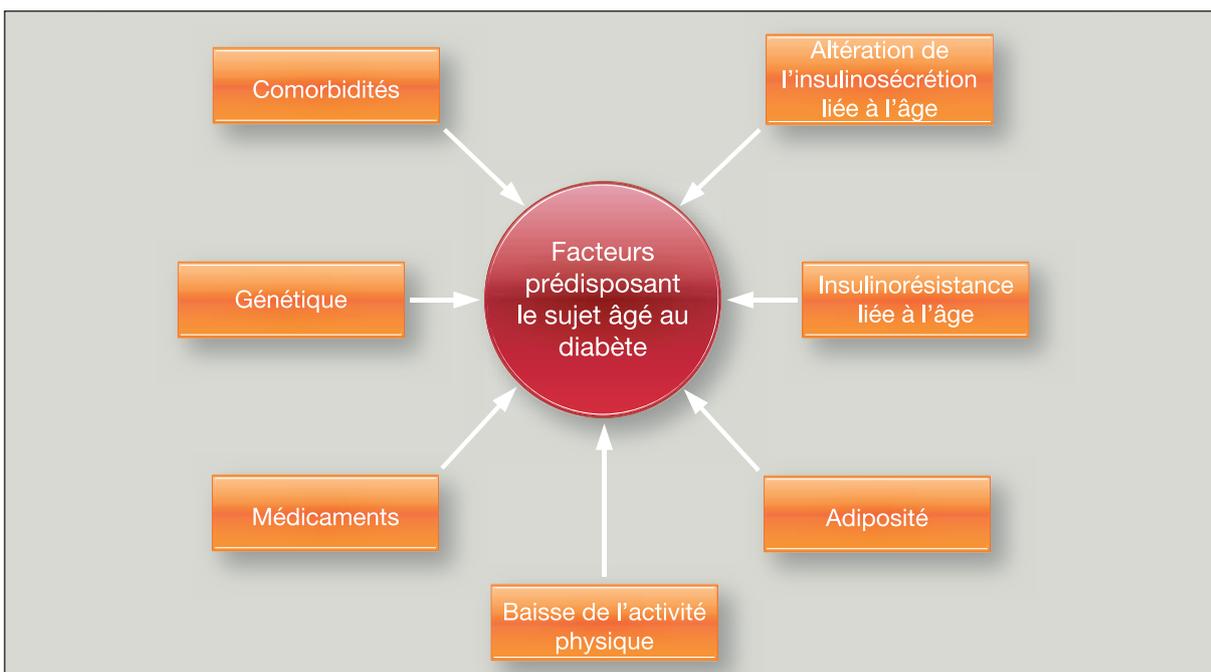
- L'hyperglycémie provoquée par voie orale et les repas tests
- L'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse
- Les tests de perfusion de glucose par paliers
- Le test à l'arginine : l'arginine stimule la sécrétion du glucagon par la cellule alpha.
- Le test au GLP-1 permet d'évaluer la suppression de la sécrétion du glucagon en réponse au GLP-1
- Le clamp euglycémique hyperinsulinémique: la glycémie étant constante et normale au cours de cette épreuve, elle permet d'étudier la suppression de la sécrétion du glucagon en réponse à l'hyperinsulinémie induite au cours du clamp.

EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE

Plusieurs anomalies survenant au cours du vieillissement physiologique sont susceptibles d'altérer l'homéostasie du glucose. Le résultat est une baisse de la tolérance au glucose avec l'âge, entraînant une augmentation progressive de la glycémie à jeun et postprandiale qui a été bien documentée dans la littérature (Goldman, *et al.* 1980; Basu, *et al.* 2003; Rhee, *et al.* 2006). L'une des premières études réalisées à ce sujet date des années 50 (Silverstone, *et al.* 1957). Dans ladite étude, une comparaison des résultats des tests d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse sans et avec perfusion concomitante d'insuline entre des personnes jeunes (20 à 39 ans), d'âge moyen (40 à 59 ans) et âgées (60 à 90 ans) a montré une dégradation progressive de la tolérance au glucose et de la réponse à l'insuline en fonction de l'âge. Les principales anomalies pouvant contribuer ou conduire à cette détérioration de la tolérance au glucose sont (figure 12) :

- Les modifications des tissus participant à l'homéostasie du glucose.
- La baisse du métabolisme de base.
- Les altérations de la sécrétion de l'insuline.
- Les altérations de la sensibilité périphérique à l'insuline.

Figure 12 : facteurs pouvant contribuer à l'augmentation de la fréquence de l'intolérance au glucose et du diabète chez le sujet âgé (Halter, 2000).



Modifications des tissus participant à l'homéostasie du glucose

Des modifications de la composition corporelle accompagnent le vieillissement physiologique (Basu, *et al.*, 2003 ; Ritz and Berrut, 2005). Le poids tend à augmenter jusqu'à 75 ans, puis diminue. La taille quand à elle baisse, ce qui entraîne une augmentation de l'index de masse corporelle. La masse grasse augmente alors que la masse maigre diminue. L'augmentation de la masse grasse concerne autant le tissu adipeux sous-cutané que viscéral. La diminution de la masse maigre est en rapport avec une diminution de la masse musculaire squelettique (sarcopénie) d'où une diminution de la consommation de glucose puisque le muscle est le principal organe consommateur de glucose en réponse à l'insuline (Ritz and Berrut, 2005). D'après certaines études, ces changements liés à l'âge sont déjà visibles chez des personnes dont l'âge moyen est de 57 à 58 ans, et pourraient à eux seuls expliquer la baisse de la tolérance au glucose survenant avec l'âge, plutôt que l'âge lui-même (Imbeault, *et al.*, 2003). Cependant, cette étude n'a pas concerné les personnes vraiment âgées, car elle comparait les personnes jeunes (âge moyen 25-26 ans) à des adultes dont l'âge moyen était de 57-58 ans. En fait ces études montrent que l'obésité viscérale plus que l'âge lui-même corrèle avec l'intolérance au glucose chez les sujets d'âge moyen (Imbeault, *et al.*, 2003). D'après ces auteurs l'âge n'influencerait pas le captage du glucose par le tissu adipeux.

Baisse du métabolisme de base

La dépense énergétique de base diminue avec l'âge. Cette diminution commence aux environs de 30 ans et s'accélère à partir de 40 ans chez l'homme et 50 ans chez la femme. Elle se fait à une vitesse d'environ 2 à 4% par décennie soit environ 13 à 20% entre 30 et 80 ans (Ritz, 2000 ; Wilson and Morley, 2003).

La diminution du métabolisme de base est responsable d'une diminution de la consommation de glucose. Cette baisse du métabolisme de base semble liée directement à la perte de la masse maigre, bien que certaines études suggèrent que l'âge à lui tout seul soit un facteur indépendant.

Altérations de la sécrétion de l'insuline

Elle est sans doute le facteur majeur responsable de la détérioration de la tolérance au glucose avec l'âge. Une diminution avec l'âge de l'intensité et de la qualité de la réponse insulinosécrétoire au glucose oral ou intraveineux, au repas test ou aux autres stimuli a été rapportée par plusieurs études en utilisant divers tests détaillés ci-dessus, chez des personnes âgées ayant une tolérance normale (Chen, *et al.*, 1985; Basu, *et al.*, 2003) (figure 13) (Szoke, *et al.*, 2008) ou une intolérance au glucose (Szoke, *et al.*, 2008). Les indices de la phase précoce ou la première phase de l'insulinosécrétion sont les plus touchés (Basu, *et al.*, 2003 ; Szoke, *et al.*, 2008 ; Basu, *et al.*, 2006).

L'index de disposition quant à lui est diminué chez les sujets âgés quelle que soit la phase de l'insulinosécrétion considérée pour son calcul, preuve que chez le sujet âgé, à sensibilité à l'insuline diminuée ou normale, l'insulinosécrétion est inappropriée (Basu, *et al.*, 2003 ; Szoke, *et al.*, 2008) (figure 14) (Basu, *et al.*, 2006) Plusieurs études ont recherché les éventuels mécanismes responsables de l'altération de la sécrétion de l'insuline :

- Diminution de la sensibilité de la cellule beta au glucose (Basu, *et al.*, 2006)
- Diminution de la masse cellulaire beta : elle a été suggérée par la faible réponse insulinosécrétoire à l'arginine chez des personnes âgées comparativement aux personnes jeunes (Chen, *et al.*, 1985).
- Augmentation de l'extraction hépatique de l'insuline au cours du premier passage hépatique (Basu, *et al.*, 2003, 2006).
- Altérations de la pulsatilité de l'insuline : une diminution de l'amplitude et de la fréquence des pulses rapides d'insuline, et de l'amplitude, la fréquence et la régularité des pulses ultradiens (Meneilly, *et al.*, 1999).
- Altération de l'axe entéro-insulaire : une augmentation de la sécrétion du GIP et du GLP-1 (Ranganath, *et al.*, 1998 ; Meneilly, *et al.*, 2000) (figure 15) en réponse au glucose a été décrite chez des personnes âgées non diabétiques comparativement aux personnes plus jeunes, alors que parallèlement la sécrétion de l'insuline était plus faible chez les personnes âgées. Ceci reflète une diminution de la réponse de la cellule beta aux incrétines et une réponse compensatoire des incrétines liée à l'absence du feed-back négatif normalement exercé par l'insuline.

Les facteurs contributeurs, les marqueurs retrouvés au cours des tests et les probables mécanismes impliqués dans la diminution de la sécrétion de l'insuline sont résumés dans le [tableau 2](#).

Figure 13 : Evolution des concentrations d'insuline, de glucose et de C peptide dans le sang chez des sujets jeunes et chez des sujets âgés après ingestion d'un repas test (Basu *et al.*, 2006).

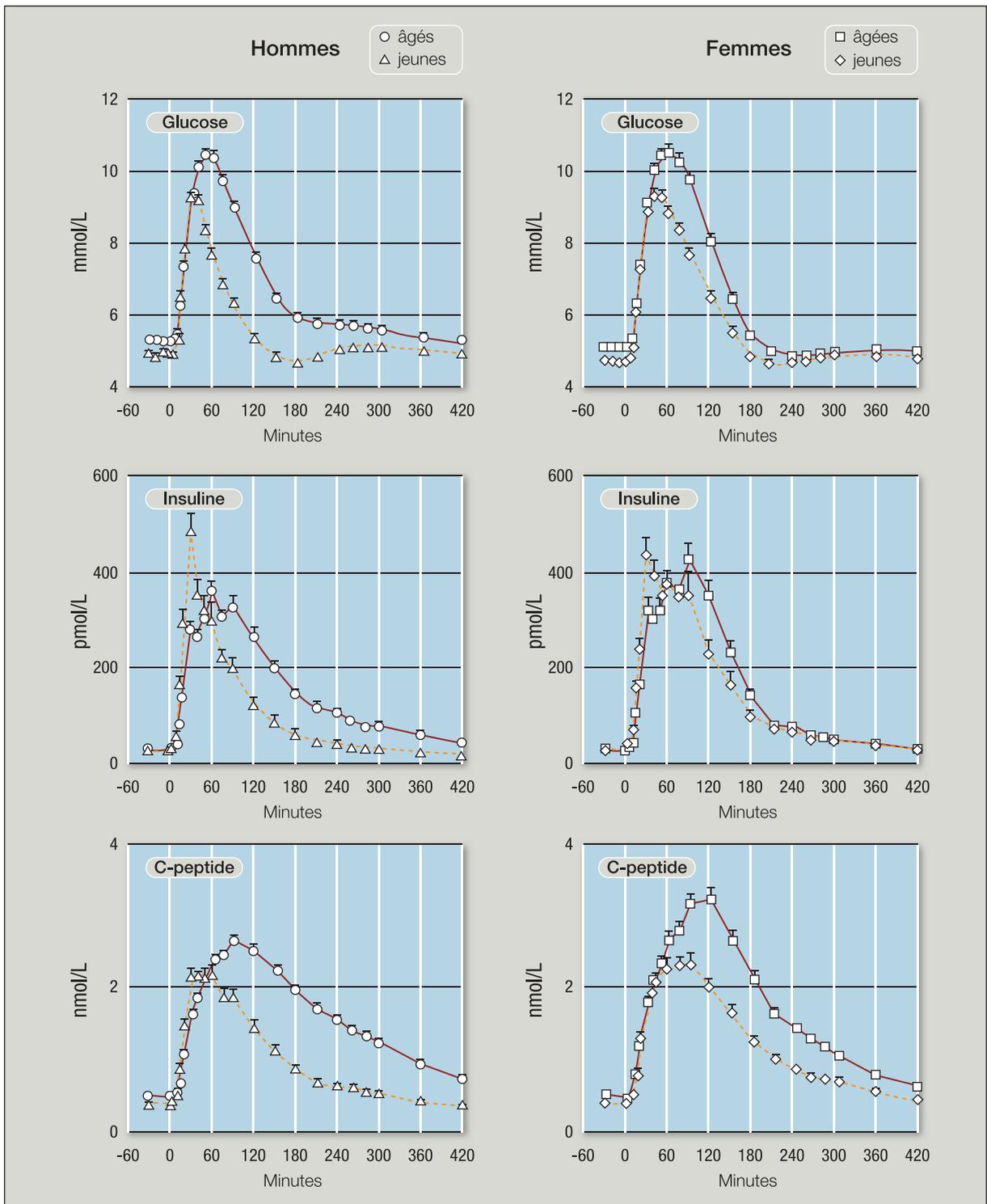


Figure 14 : Cette figure illustre la dégradation progressive de l'insulinosécrétion au cours du temps chez des sujets intolérants au glucose (IGT) et chez des sujets normotolérants (NGT). (Szoke *et al.*, 2008).

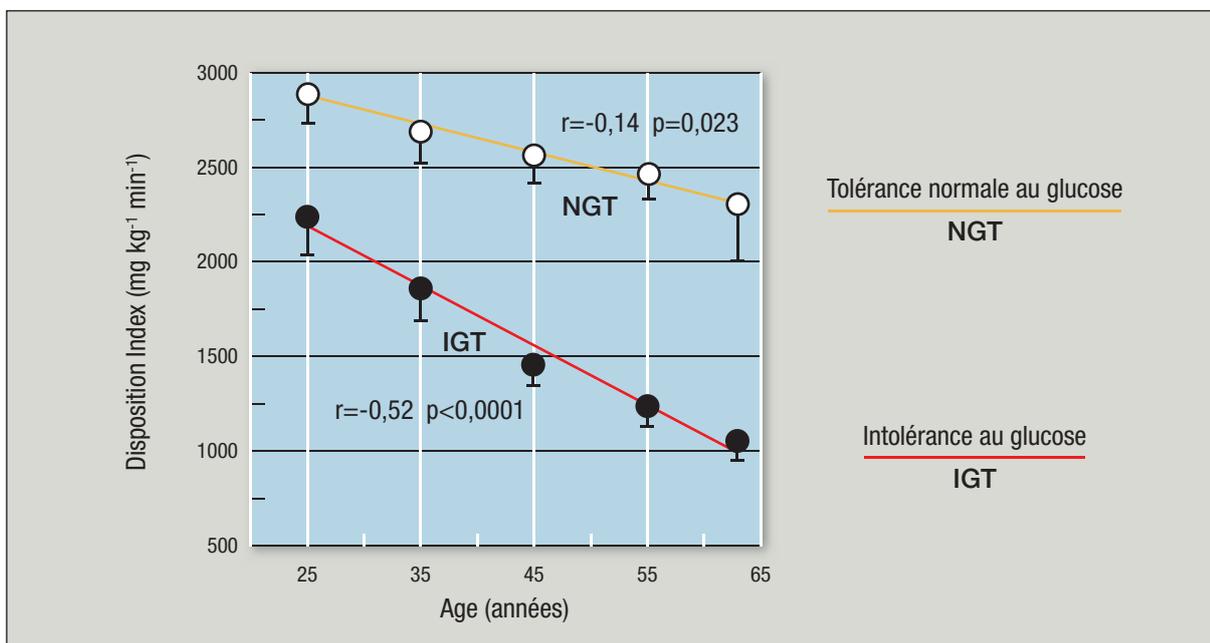


Figure 15 : Sécrétion du GIP et du GLP-1 chez des femmes jeunes et âgées après ingestion de glucose (Meneilly *et al.*, 2000).

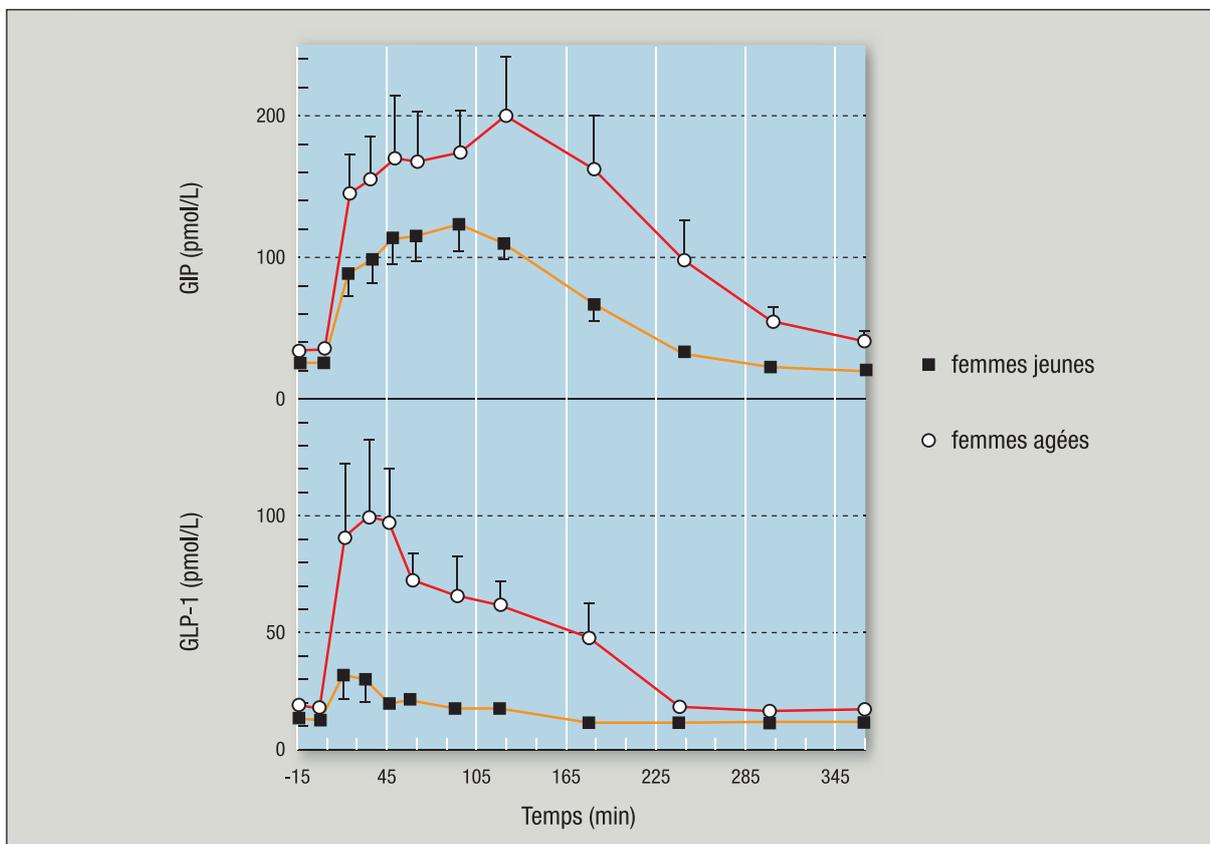


Tableau 2 : Facteurs contributeurs, marqueurs retrouvés au cours des tests et probables mécanismes impliqués dans la diminution de la sécrétion de l'insuline (Scheen, 2005).

Facteurs contributeurs
Mauvaises habitudes alimentaires (riche en graisses, pauvre en hydrates de carbone)
Médicaments
Marqueurs au cours des tests
Altération de la pulsatilité
Augmentation de la proinsuline et du ratio proinsuline/insuline
Baisse de la sécrétion d'amyline
Baisse de la phase précoce d'insulinosécrétion au cours de l'HGPO
Baisse de la réponse insulinosécrétoire aiguë au glucose IV (HGPIV)
Baisse de la phase précoce et tardive de l'insulinosécrétion (clamp hyperglycémique)
Baisse de la réponse insulinosécrétoire à la perfusion de glucose par paliers
Baisse de la réponse insulinosécrétoire à l'arginine
Baisse de l'index de disposition (baisse relative de la fonction cellulaire β par rapport à l'insulinorésistance ambiante)
Mécanismes potentiels
Diminution de masse cellulaire β due à l'âge
Augmentation des dépôts insulaires d'amyline
Baisse de la sensibilité de la cellule β au glucose
Baisse de la sensibilité de la cellule β aux incrétines

IV : intraveineux.

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.

HGPIV : hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

Diminution de la sensibilité à l'insuline

Si la relation entre l'âge et la détérioration de la sécrétion de l'insuline semble indubitable, l'imputabilité à l'âge des anomalies de la sensibilité à l'insuline décrites est un sujet de controverses. Certaines études les relient directement à l'âge (Chen, *et al.*, 1985) notamment pour le sexe masculin (Basu, *et al.*, 2006), d'autres en revanche suggèrent que l'âge en soi n'en est pas le principal facteur, et que ce serait plutôt les modifications de la masse et de la composition corporelle les principales responsables (Ferrannini, *et al.*, 1996 ; Basu, *et al.*, 2003 ; Szoke, *et al.*, 2008). L'inactivité physique constitue un important facteur contributeur (Ryan and Goldberg, 2000). On décrit chez les personnes âgées :

- une production hépatique à jeun plus élevée comparativement aux personnes jeunes, mais qui est mieux supprimée lorsque l'insulinémie augmente (Basu, *et al.*, 2006). Ainsi globalement, on estime que la sensibilité hépatique à l'insuline est préservée avec l'âge (Scheen, 2005)
- une sensibilité périphérique (musculaire) à l'action de l'insuline, qui est diminuée.

Les facteurs contributeurs, les marqueurs retrouvés au cours des tests et les probables mécanismes impliqués dans la diminution de la sensibilité à l'insuline sont résumés dans le [tableau 3](#) (Scheen, 2005).

- Plusieurs études suggèrent l'implication de la testostérone dans l'augmentation de la résistance à l'insuline. Une corrélation est trouvée entre la réponse des cellules de Leydig au cours d'un test à l'hCG (c'est à dire l'augmentation de la sécrétion de testostérone) et la sensibilité à l'insuline déterminée au cours d'un clamp hyperinsulinique euglycémique. De même on observe des testostéronémies plus basses chez les sujets ayant une intolérance au glucose ou un diabète de type 2, que chez les sujets normo-tolérants au glucose. Ainsi, la baisse des concentrations de testostérone pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance et les perturbations de la tolérance au glucose observées chez le sujet âgé ([figures 16 et 17](#)).

Tableau 3 : Facteurs contributeurs, marqueurs retrouvés au cours des tests et probables mécanismes impliqués dans la diminution de la sensibilité de l'insuline (Scheen, 2005).

Facteurs contributeurs
Augmentation de la masse grasse totale
Augmentation de l'adiposité viscérale (abdominale)
Diminution de la masse maigre (muscles squelettiques)
Structure musculaire anormale
Mauvaises habitudes alimentaires (riche en graisses, pauvre en hydrates de carbone)
Baisse de l'activité physique
Comorbidités
Médicaments
Marqueurs au cours des tests
Augmentation de l'insulinémie à jeun
Augmentation de l'insulinémie tardive post charge en glucose (HGPO)
Baisse de l'index de sensibilité à l'insuline au cours du clamp
Baisse de l'index de sensibilité à l'insuline mesuré par le modèle minimal (HGPIV)
Sensibilité hépatique à l'insuline préservée
Mécanismes potentiels
Diminution du nombre de transporteurs GLUT4
Baisse de l'IGF-1
Baisse de la signalisation cellulaire de l'insuline
Baisse de l'augmentation normale du débit sanguin en réponse à l'insuline

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

HGPIV : hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse

IGF-1 : insulin growth factor-1

Figure 16 : Relations entre la sensibilité à l'insuline (M) et les niveaux de testostérone (T) après administration d'hCG chez 18 hommes normaux (Pitteloud *et al.*, 2005).

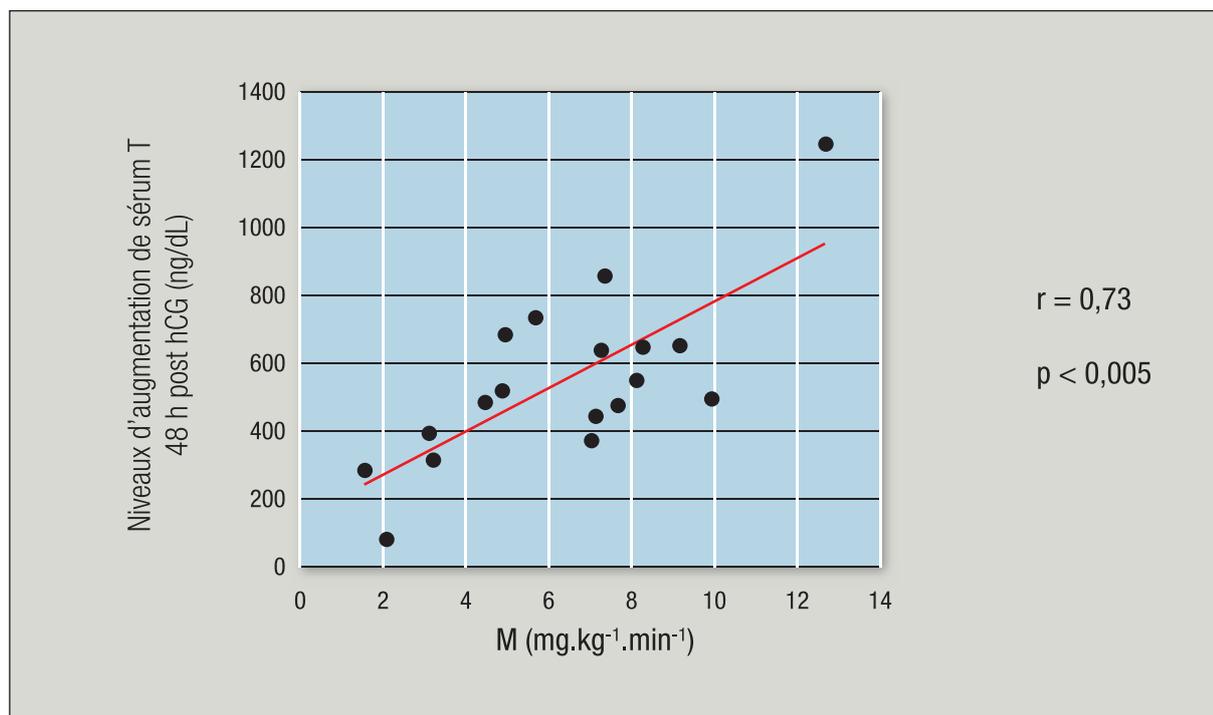
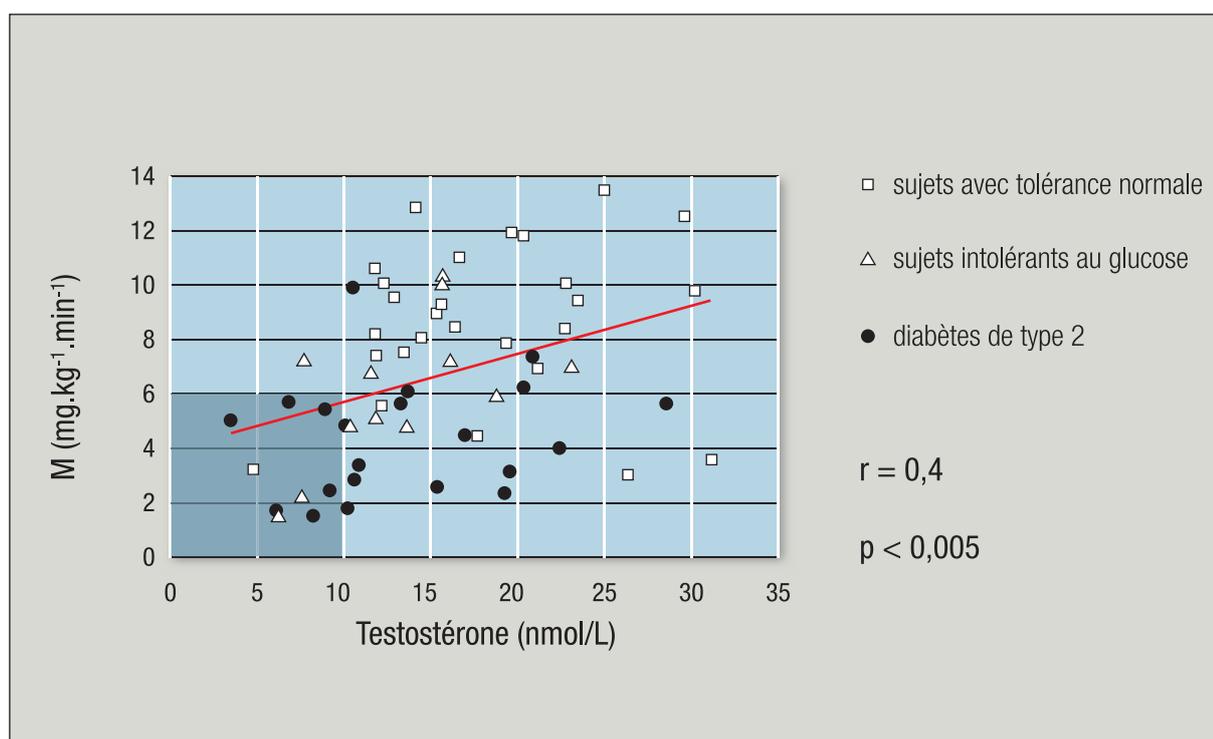


Figure 17 : Corrélations entre la testostéronémie et la sensibilité à l'insuline M. (Pitteloud *et al.*, 2005).



Altérations des hormones de la contre-régulation

Une hyperglucagonémie à jeun et post charge en réponse au repas test a été décrite (Basu, *et al.*, 2003). Elle pourrait contribuer à l'élévation de la glycémie à jeun chez la personne âgée.

Une autre étude a comparé les seuils de survenue des signes et symptômes d'hypoglycémie et les seuils de réactivité des hormones de la contre régulation à l'hypoglycémie entre les personnes jeunes (âge < 30 ans) et les personnes âgées (âge > 65 ans) non diabétiques (Meneilly, *et al.*, 1994). Les personnes âgées avaient un seuil de perception plus bas pour les signes autonomes (tremblements, palpitations, sueurs, tachycardie...), mais identique pour les signes neuroglycopéniques (sensation de faim, somnolence, obnubilation...) de l'hypoglycémie. Quant aux hormones de la contre régulation, le seuil de réactivité défini par une augmentation de la concentration plasmatique de l'hormone (de 2 déviations standard par rapport à la valeur obtenue en normoglycémie) était plus bas chez les personnes âgées par rapport aux personnes jeunes pour le glucagon (3,3 mmol/L vs. 2,8 mmol/L) et l'adrénaline (3,3 mmol/L vs. 2,8 mmol/L), mais similaire pour le cortisol, l'hormone de croissance et la noradrénaline.

En conclusion, il y aurait chez le sujet âgé une altération de la sensibilité au glucose de la cellule alpha pancréatique, qui sécréterait trop de glucagon en normo ou hyperglycémie et pas assez en hypoglycémie.

CONSÉQUENCES CLINIQUES ET ASPECTS PRATIQUES

Augmentation de la prévalence du diabète avec l'âge

La prévalence du diabète de type 2 et du pré-diabète augmente significativement avec l'âge (Resnick, *et al.*, 2001). En France, les données obtenues en 2000 à partir de l'assurance maladie montrent que cette prévalence est de 11%, 11,7%, 14% et 8,2% pour les tranches d'âge de 65-69 ans, 70-74 ans, 75-79 ans et 80 ans et plus, respectivement. (Fagot-Campagna, *et al.*, 2005) (figure 18). Pendant le même temps, la prévalence du diabète dans la population générale était estimée à 3%. En 2007 (BEH), elle est estimée à 3.5% comme déjà rapportée. Cette augmentation est rencontrée dans tous les pays où des études ont été réalisées (Fagot-Campagna, *et al.*, 2005). Aux Etats-Unis, 15% à 20% des personnes âgées de plus de 65 ans sont affectées par le diabète (Halter, 2000), soit environ 3 fois celle retrouvée chez les adulte de 40 ans et 2 fois celle des adultes de 50 ans (Ryan and Goldberg, 2000). Les stratégies de dépistage du pré-diabète et du diabète en vue de la prévention trouvent toute leur application chez les personnes âgées.

Plus récemment, l'étude DECODE, montre une augmentation de la prévalence de l'hyperglycémie modérée à jeun (IFG), de l'intolérance au glucose (IGT) et de l'association des 2 (IFG et IGT) en fonction de l'âge chez l'homme et la femme (figure 19).

Figure 18 : Prévalence du diabète chez les personnes âgées en France comparée avec la population générale (Fagot-Campagna, *et al.*, 2005).

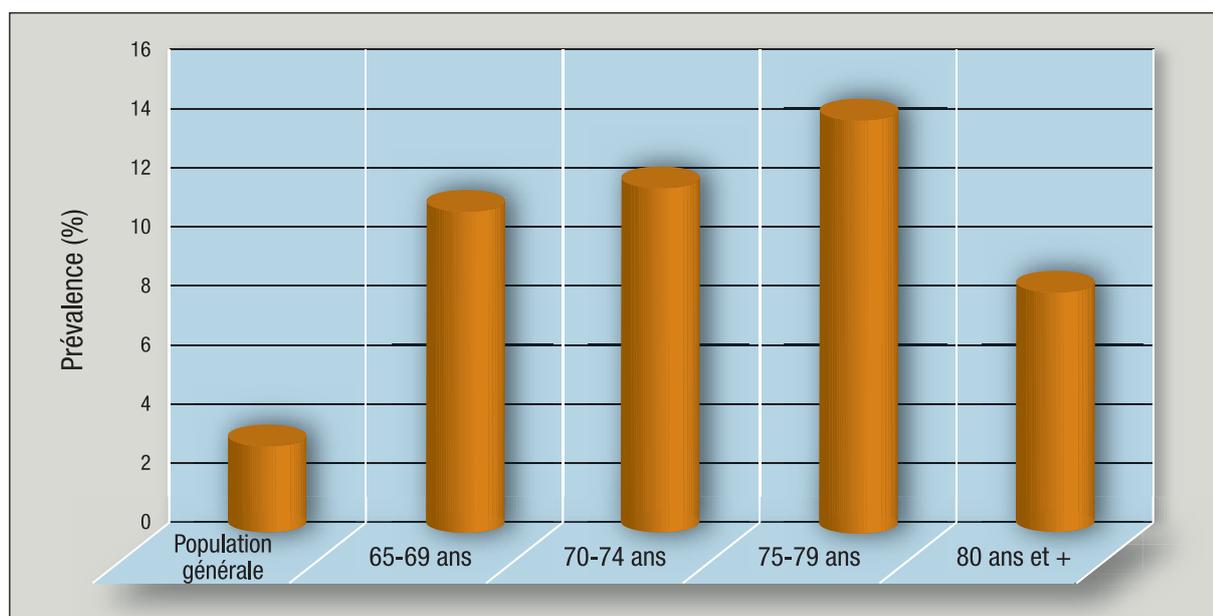
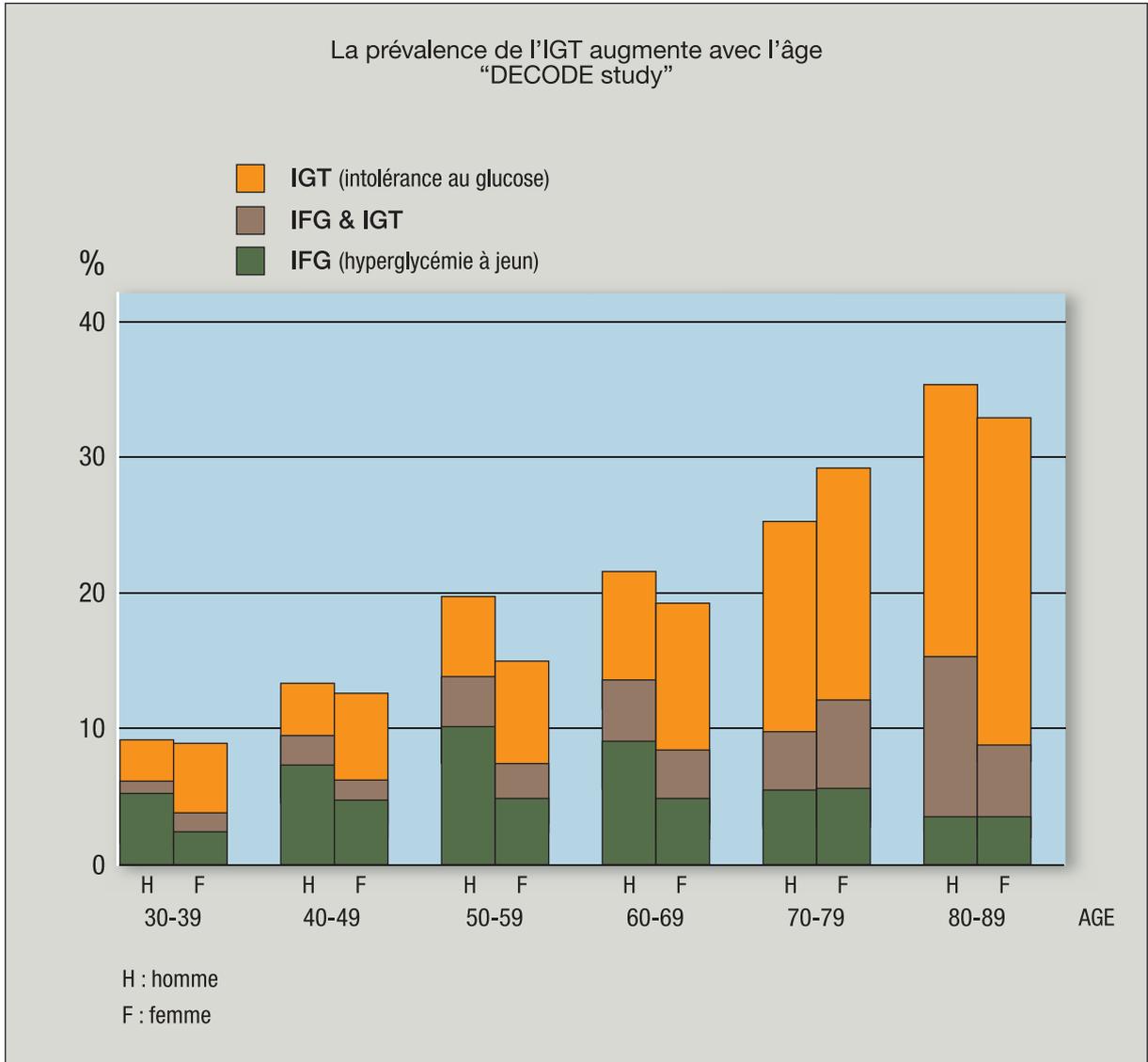


Figure 19 : Augmentation de l'intolérance du glucose (IGT) et de l'hyperglycémie modérée à jeun (IFG) avec l'âge.



Risques liés à l'hypoglycémie

La moindre réactivité des hormones du glucagon et de l'adrénaline (Meneilly, *et al.*, 1994), deux hormones majeures de la réponse aiguë à l'hypoglycémie est responsable d'une susceptibilité accrue aux hypoglycémies notamment induites par les médicaments, chez les personnes âgées non diabétiques ou diabétiques. Le diagnostic est souvent tardif à cause de la baisse de la perception de l'hypoglycémie, ce qui lorsqu'elle est sévère peut être à l'origine de décès.

Interprétation des résultats glycémiques et hormonaux chez les personnes âgées

L'une des conséquences des différentes altérations de l'homéostasie du glucose décrite ci-dessus est que la glycémie à jeun dans les valeurs normales est positivement corrélée à l'âge (Chiu *et al.* 2005). De même, l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose sont plus fréquentes chez les personnes âgées.

En ce qui concerne l'HbA1c, paramètre principal de suivi de l'équilibre glycémique chez les personnes diabétiques, plusieurs études ont recherché une relation avec l'âge, notamment chez des personnes non diabétiques. Ainsi une corrélation positive a été décrite entre l'âge et le taux d'HbA1c (Chiu *et al.* 2005 ; Kilpatrick *et al.* 1996). Dans l'une de ces études, ce taux d'HbA1c augmentait de 3.98% à 4.44% entre l'âge de 20 ans et l'âge de 70 ans ($r = 0.49$). Dans la même étude, il n'a pas été retrouvé de variation du taux de fructosamine avec l'âge. Tout ceci suggère clairement que la glycation de l'hémoglobine augmente avec l'âge, mais pas celle du fructosamine. En somme il est important de tenir compte de ces altérations dans l'interprétation de l'équilibre glycémique chez les personnes âgées diabétiques.

Enfin, les dosages hormonaux réalisés à jeun ou au cours des tests dynamiques doivent aussi tenir compte des modifications survenant avec l'âge qui ont été décrites dans ce chapitre.

Conclusion

Le vieillissement physiologique s'accompagne d'un certain nombre de modifications morphologiques et fonctionnelles qui altèrent l'homéostasie du glucose. Les anomalies morphologiques concernent notamment la composition corporelle, alors que les anomalies fonctionnelles touchent la sécrétion ou l'action des hormones impliquées dans la régulation de l'homéostasie du glucose. Les conséquences sont la survenue plus fréquente des troubles de la tolérance au glucose, allant de l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose, au diabète de type 2. Certaines de ces altérations rendent aussi le sujet âgé plus à risque de faire une hypoglycémie. En outre, la glycation de l'hémoglobine augmente avec l'âge, avec comme conséquence une surestimation du taux d'HbA1c chez les personnes âgées diabétiques. L'interprétation du taux d'HbA1c et des dosages hormonaux chez les personnes âgées doit tenir compte de toutes ces modifications.

Bibliographie

- Adrogué HJ. Glucose homeostasis and the kidney. *Kidney Int*, 1992, 42 : 1266-1282.
- Ahrén B., Larsson H. Quantification of insulin secretion in relation to insulin sensitivity in nondiabetic postmenopausal women. *Diabetes*, 2002, 51 Suppl 1 : S202-11.
- Ahrén B., Larsson H., Holst J. Effects of glucagon-like peptide-1 on islet function and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 : 473-478.
- Andreelli F., Girard J. Régulation de l'homéostasie glucidique. *Traité de diabétologie*. A Grimaldi. Paris. Flammarion Médecine-Sciences, 2005, p.22-40.
- Avignon A., Boegner C., Mariano-Goulart D., Colette C., Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23 : 512-517.
- Basu R., Breda E., Oberg AL., Powell CC., Dalla Man C., Basu A., Vittone JL., Klee GG., Arora P., Jensen MD., Toffolo G., Cobelli C., Rizza RA. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*, 2003, 52 : 1738-1748.
- Basu R., Dalla Man C., Campioni M., Basu A., Klee G., Toffolo G., Cobelli C., Rizza RA. Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes*, 2006, 55 : 2001-2014.
- Belfiore F., Iannello S., Camuto M., Fagone S., Cavaleri A. Insulin sensitivity of blood glucose versus insulin sensitivity of blood free fatty acids in normal, obese, and obese-diabetic subjects. *Metabolism*, 2001, 50 : 573-582.
- Bellantoni MF. Diagnosis and management of the elderly patient. *Kelly's textbook of internal medicine*. H David Humes. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2000 : 3020-3026.
- Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes*, 1989, 38 : 1512-1527.
- Bergman RN., Ider YZ., Bowden CR., Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity, *Am J Physiol* 1979, 236 : E667-677.
- Breda E., Cavaghan MK., Toffolo G., Polonsky KS., Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes*, 2001, 50 : 150-158.

- Cersosimo E., Judd R.L., Miles J.M. Insulin regulation of renal glucose metabolism in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1994, 93 : 2584-2589.
- Chen M., Bergman R.N., Pacini G., Porte D. Jr. Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man : insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985 60 : 13-20.
- Cherrington A.D., Edgerton D., Sindelar D.K. The direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production in vivo. *Diabetologia*, 1998, 41 : 987-996.
- Chiu K.C., Martinez D.S., Chu A. Comparison of the relationship of age and beta cell function in three ethnic groups. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005 ; 62(3) : 296-302.
- Choukem S.P., Gautier J.F. How do different GLP-1 mimetics differ in their actions ? *CurrDiab Rep*, 2006, 6 : 365-372.
- Choukem S.P., Gautier J.F. Le GLP-1 : de la physiologie à l'application thérapeutique. *CahNutrDiet*, 2007 42 : 199-206.
- Choukem S.P., Sobngwi E., Fetita L.S., Boudou P., De Kerviler E., Boirie Y., Hainault I., Vexiau P., Mauvais-Jarvis F., Calvo F., Gautier J.F. Multitissue insulin resistance despite near-normoglycemic remission in Africans with ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care*. 2008, 31(12) : 2332-2337.
- Consoli A. Role of liver in pathophysiology of NIDDM. *Diabetes Care*, 1992, 15 : 430-441.
- DECODE Study Group. Age - and sex - specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003 Jan, 26 (1) : 61-69.
- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979, 237 : E214-23.
- Eaton R.P., Allen R.C., Schade D.S., Erickson K.M., Standefer J. Prehepatic insulin production in man : kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 51 : 520-528.
- Elahi D. In praise of the hyperglycemic clamp. A method for assessment of beta-cell sensitivity and insulin resistance. *Diabetes Care*, 1996, 19 : 278-286.
- Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. "Expert committee : Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus" *Diabetes Care*, 2003, 26 : 3160-3167.
- Fagot-Campagna A., Bourdel-Marchasson I., Simon D. Burden of diabetes in an aging population : prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. *Diabetes Metab*, 2005, 31 : 5S35-5S52.

- Ferrannini E., Vichi S., Beck-Nielsen H., Laakso M., Paolisso G., Smith U. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).Diabetes, 1996, 45 : 947-953.
- Finegood DT., Hramiak IM., Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. J Clin Endocrinol Metab.1990, 70(6) : 1538-1549.
- Frayn KN. Metabolic regulation : A human perspective. London : Portland Press Ltd ; 1999.
- Gautier JF., Choukem SP., Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2008, 34 Suppl 2 : S65-72.
- Gerich JE., Meyer C., Woerle HJ., Stumvoll M. Renal gluconeogenesis : its importance in human glucose homeostasis. Diabetes Care, 2001, 24(2) : 382-391.
- Goldman JA., Reichman J., Resnik R. Age-related glucose metabolism alterations in nondiabetic and potentially diabetic women. Maturitas 1980, 2 : 119-124.
- Greenbaum CJ., Havel PJ., Taborsky GJ. Jr., Klaff LJ. Intra-islet insulin permits glucose to directly suppress pancreatic a cell function. J Clin Invest, 1991, 88 : 767-773.
- Guyton AC., Hall JE. Textbook Of Medical Physiology, Philadelphia, W.B. Saunders Company ; 1996.
- Haffner SM., Miettinen H., Gaskill SP., Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of niddm in Mexican-Americans. Diabetes, 1995, 44 : 1386-1391.
- Halter JB. Approach to the elderly patient with diabetes. In : David Humes H. (Ed.) Kelley's Textbook Of Internal Medicine. 4th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams And Wilkins, 2000.
- Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. Diabetes, 2000, 49 : 1751-1760.
- Hosker JP., Matthews DR., Rudenski AS., Burnett MA., Darling P., Bown EG., Turner RC. Continuous infusion of glucose with model assessment : measurement of insulin resistance and beta-cell function in man. Diabetologia, 1985, 28 : 401-411.
- Hovorka R., Jones RH. How to measure insulin secretion. Diabetes Metab Rev, 1994, 10 : 91-117.
- Hovorka R., Soons PA., Young MA. Isec : A program to calculate insulin secretion. Comput Methods Programs Biomed, 1996, 50 : 253-264.

- Imbeault P., Prins JB., Stolic M., Russell AW., O'moore-Sullivan T., Despres JP., Bouchard C., Tremblay A. Aging per se does not influence glucose homeostasis : *in vivo* and in vitro evidence. *Diabetes Care*, 2003, 26 : 480-484.
- Kahn SE., Prigeon RL., Mcculloch DK., Boyko EJ., Bergman RN., Schwartz MW., Neifing JL., Ward WK., Beard JC., Palmer JP. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence For A Hyperbolic Function. *Diabetes*, 1993, 42 : 1663-1672.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003 ; 46(1) : 3-19.
- Katz A., Nambi SS., Mather K., Baron AD., Follmann DA., Sullivan G., Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index : A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 : 2402-2410.
- Kilpatrick ES., Dominiczak MH., Small M. The effects of ageing on glycation and the interpretation of glycaemic control in Type 2 diabetes. *QJM*, 1996 ; 89(4) : 307-312.
- Matthews DR., Hosker JP., Rudenski AS., Naylor BA., Treacher DF., Turner RC. Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28 : 412-419.
- Mauvais-Jarvis F., Sobngwi E., Porcher R., Riveline JP., Kevorkian JP., Vaisse C., Charpentier G., Guillausseau PJ., Vexiau P., Gautier JF. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-saharan african origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*, 2004, 53 : 645-653.
- Mcintosh CH., Demuth HU., Kim SJ., Pospisilik JA., Pederson RA. Applications of dipeptidyl peptidase iv inhibitors in diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38 : 860-872.
- Meneilly GS., Cheung E., Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78, 1341-1348.
- Meneilly GS., Demuth HU., Mcintosh CH., Pederson RA. Effect of ageing and diabetes on glucose-dependent insulintropic polypeptide and dipeptidyl peptidase iv responses to oral glucose. *Diabet Med*, 2000, 17 : 346-350.
- Meneilly GS., Veldhuis JD., Elahi D. Disruption of the pulsatile and entropic modes of insulin release during an unvarying glucose stimulus in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 : 1938-1943.

- Mitrakou A., Kelley D., Veneman T., Jenssen T., Pangburn T., Reilly J., Gerich J. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes*, 1990, 39(11) : 1381-1390.
- Monzillo LU., Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutr Rev*, 2003, 61 : 397-412.
- Pacini G., Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003, 17 : 305-322.
- Pitteloud N., Mootha VK., Dwyer AA., Hardin M., Lee H., Eriksson KF., Tripathy D., Yialamas M., Groop L., Elahi D., Hayes FJ. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care*, 2005, 28(7) : 1636-1642.
- Polonsky KS. Lilly Lecture 1994 : The beta-cell in diabetes : from molecular genetics to clinical research. *Diabetes*, 1995, 44, 705-717.
- Polonsky KS., Licinio-Paixao J., Given BD., Pugh W., Rue P., Galloway J., Karrison T., Frank B. Use of biosynthetic human c-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type i diabetic patients. *J Clin Invest*, 1986, 77 : 98-105.
- Polonsky KS., Rubenstein AH. Current approaches to measurement of insulin secretion. *Diabetes Metab Rev*, 1986, 2 : 315-329.
- Rabasa-Lhoret R., Bastard JP., Jan V., Ducluzeau PH., Andreelli F., Guebre F., Bruzeau J., Louche-Pellissier C., Maitrepierre C., Peyrat J., Chagne J., Vidal H., Laville M. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 : 4917-4923.
- Rabasa-Lhoret R., Laville M. [How to measure insulin sensitivity in clinical practice ?]. *Diabetes Metab*, 2001, 27 :2 01-208.
- Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement : structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 : 4426-4433.
- Ranganath L., Sedgwick I., Morgan L., Wright J., Marks V. The ageing entero-insular axis. *Diabetologia*, 1998, 41 : 1309-313.
- Resnick HE., Shorr RI., Kuller L., Franse L., Harris TB. Prevalence and clinical implications of american diabetes association-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults : the Health, Aging And Body Composition study. *J Clin Epidemiol*, 2001, 54 : 869-576.

- Rhee MK., Ziemer DC., Kolm P., Phillips LS. Postchallenge glucose rises with increasing age even when glucose tolerance is normal. *Diabet Med*, 2006, 23 : 1174-1179.
- Ritz P. Physiology of aging with respect to gastrointestinal, circulatory and immune system changes and their significance for energy and protein metabolism. *Eur J Clin Nutr*, 2000, 54 Suppl 3 : S21-25.
- Ritz P., Berrut G. Mitochondrial function, energy expenditure, aging and insulin resistance. *Diabetes Metab*, 2005, 31 (Spec No 2) : 5s67-5s73.
- Ryan AS., Goldberg AP. Exercise In The Elderly. In : David Humes, H. (Ed.) *Kelley's Textbook Of Internal Medicine*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
- Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion ? *Diabetes Metab*, 2005, 31 Spec No 2, 5s27-5s34.
- Scheen AJ., Castillo MJ., Lefebvre PJ. Assessment Of Residual Insulin Secretion In Diabetic Patients Using The Intravenous Glucagon Stimulatory Test : Methodological Aspects And Clinical Applications. *Diabetes Metab*, 1996, 22 : 397-406.
- Silverstone FA., Brandfonbrener M., Shock NW., Yiengst MJ. Age differences in the intravenous glucose tolerance tests and the response to insulin. *J Clin Invest*, 1957, 36 : 504-514.
- Sobngwi E., Boudou P., Mauvais-Jarvis F., Leblanc H., Velho G., Vexiau P., Porcher R., Hadjadj S., Pratley R., Tataranni PA., Calvo F., Gautier JF. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet*, 2003, 361 : 1861-1865.
- Steele R. Influences of glucose loading and of injected insulin on hepatic glucose output. *Ann N Y Acad Sci*, 1959, 82 : 420-430.
- Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W., Jenssen T., Yki-Jarvinen H., Van Haeften T., Renn W., Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000, 23 : 295-301.
- Szoke E., Shrayyef MZ., Messing S., Woerle HJ., Van Haeften TW., Meyer C., Mitrakou A., Pimenta W., Gerich JE. Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2008, 31 : 539-543.
- Van Cauter E., Mestrez F., Sturis J., Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from c-peptide levels. comparison of individual and standard kinetic parameters for c-peptide clearance. *Diabetes*, 1992, 41, 368-377.

- Vilsboll T., Toft-Nielsen MB., Krarup T., Madsbad S., Dinesen B., Holst JJ. Evaluation of beta-cell secretory capacity using glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care*, 2000, 23 : 807-812.
- Volund A., Polonsky KS., Bergman RN. Calculated pattern of intraportal insulin appearance without independent assessment of c-peptide kinetics. *Diabetes*, 1987, 36 : 1195-1202.
- Wallace TM., Levy JC., Matthews DR. Use and abuse of homa modeling. *Diabetes Care*, 2004, 27 : 1487-1495.
- Wilson MM., Morley JE. Invited review: aging and energy balance. *J Appl Physiol*, 2003, 95 : 1728-1736.
- Zierler K. Whole Body Glucose Metabolism. *Am J Physiol*, 1999, 276 : E409-426.

Vieillessement et métabolisme phosphocalcique

Dr Etienne Cavalier

Dr Jean-Claude Souberbielle

CHAPITRE II

Introduction

Le millénaire qui vient de s'écouler a vu la population mondiale être multipliée par 22, passant d'environ 270 millions d'individus en l'an mil à plus de six milliards en l'an deux mille. Cette progression extraordinaire ne s'est pour autant pas effectuée de manière continue. En effet, après plusieurs siècles de stabilité caractérisés par de forts niveaux de mortalité et de natalité, la transition démographique s'amorce en Europe dès la révolution industrielle grâce à une baisse lente et irrégulière de la mortalité. Dans un deuxième temps, la forte diminution de la mortalité après 1820, alors que la fécondité restait élevée, a considérablement accéléré le processus, provoquant ce que divers auteurs ont appelé une "explosion blanche" qui explique la déferlante des émigrants et des colons européens sur le reste du monde au cours du XIX^{ème} siècle. A partir de 1950 environ, l'introduction massive des médicaments occidentaux dans les pays en voie de développement y a permis une diminution spectaculaire de la mortalité alors que la fécondité y restait incontrôlée. Dès lors, la presque totalité de la croissance démographique mondiale (de 2,5 à 6 milliards d'êtres humains) n'est due qu'au Tiers-Monde. Si, en l'an mil, l'espérance de vie au niveau mondial se situait probablement autour de 24 ans, en 1820, elle était d'environ 26 ans avant de croître d'une manière sans précédent : 31 ans en 1900, 49 en 1950 et 66 ans en 1999. La croissance démographique et l'augmentation de l'espérance de vie de la population mondiale devraient se poursuivre dans les cinquante années à venir, quoiqu'à un rythme plus modéré. La nouveauté "démographique" de la fin du second millénaire et du début du troisième, c'est donc le vieillissement de la population.

Cette évolution ne va pas sans conséquences au niveau du Laboratoire de Biologie Clinique. Un exemple parmi d'autres est l'établissement des valeurs dites « de référence ». Comme chacun le sait, ces valeurs sont établies sur une population dite « en bonne santé ». L'exemple type de population « en bonne santé » est la population de donneurs sanguins. Jusqu'il y a peu, la limite d'âge pour un don de sang était fixée à 60 ans. Les valeurs de référence obtenues dans cette population « jeune » étaient donc généralement également utilisées pour les individus plus âgés. Mais cette transposition est-elle bien raisonnable ? Suite à l'évolution de la population (mais aussi, il faut bien le dire, à la pénurie de donneurs), cette limite d'âge a évolué vers les 70 ans. Mais encore une fois, est-ce que des valeurs de référence établies chez un individu actif et en bonne santé de 70 ans sont applicables à un centenaire vivant en maison de repos médicalisée ? Ensuite, faut-il vraiment compa-

rer des valeurs à une population « jeune » de référence (comme le T-score de l'ostéodensitométrie osseuse), à une population « de même âge » (comme le Z-score) ou bien alors faut-il utiliser des normes « attendues », souhaitables ou « cliniques » (comme pour la 25-OH vitamine D, le cholestérol, les triglycérides,...). Une autre adaptation des laboratoires de biologie clinique se situera probablement également dans le choix de techniques ne nécessitant que peu de volume sanguin, vu la difficulté d'obtenir des échantillons chez ces personnes difficiles à prélever et aux veines plus fragiles. Enfin, ce vieillissement de la population va également entraîner une augmentation des coûts de soins de santé. Ce coût sera malheureusement supporté par une frange de plus en plus réduite de la population « active ». Le Biologiste devra certainement jouer un rôle dans le choix le plus judicieux des analyses à réaliser pour arriver à moindre coût à un diagnostic biologique le plus fiable possible.

Le but de ce travail est de mettre en relation le métabolisme phosphocalcique et le vieillissement. Dans un premier temps, nous reverrons les bases du métabolisme phosphocalcique. Ensuite, nous nous intéresserons à l'influence du vieillissement sur l'axe rein-os. Nous reverrons ensuite les maladies phosphocalciques qui sont plus fréquentes chez le sujet âgé. Enfin, nous discuterons du rôle de certains paramètres biologiques très médiatiques, comme la vitamine D, le FGF-23 et Klotho dans le vieillissement.

le calcium et le phosphore

Généralités

En plus de leur rôle dans la minéralisation osseuse, le calcium et le phosphore ont de multiples fonctions dans l'organisme. Le calcium est impliqué dans la conduction nerveuse, la contraction musculaire, la coagulation, la différenciation cellulaire et le message hormonal. Le phosphore est impliqué dans les échanges énergétiques (ATP...), certaines activités enzymatiques (phosphatases, phosphorylases), l'équilibre acide-base et le message hormonal (AMPc et GMPc). Le corps humain d'un adulte de 70 kg contient environ 1 kg de calcium et 550 g de phosphore dont l'immense majorité (> 99% du calcium et environ 85% du phosphore) est localisée dans le cristal d'hydroxyapatite du squelette.

Dans le plasma, le calcium est présent sous différentes formes : environ 40-45% est lié à des protéines, principalement l'albumine, environ 5-10% lié à des anions, et environ 50%

sous la forme de calcium ionisé. La somme du calcium ionisé et du calcium lié aux anions est appelée calcium « ultrafiltrable ». Dans le plasma, le phosphore est présent sous forme de phosphate inorganique (on dose la phosphatémie et non la phosphorémie). Environ 55% des phosphates sont sous forme ionisée, 10% sont liés à des protéines, et environ 35% sont associés à des cations. Le produit phospho-calcique (calcémie x phosphatémie) doit rester à peu près constant afin d'assurer une minéralisation osseuse optimale. S'il est trop fort (hypercalcémie et hyperphosphatémie), des calcifications extra-squelettiques peuvent apparaître. S'il est trop faible (hypocalcémie et hypophosphatémie), la minéralisation osseuse peut être altérée.

Régulation de la calcémie et de la phosphatémie

Seule la calcémie ionisée est régulée et sa concentration est maintenue dans des limites très étroites. En condition normale, la calcémie ionisée et la balance calcique (c'est-à-dire la différence entre la quantité de calcium qui entre dans le liquide extracellulaire [LEC] et la quantité qui en sort) sont maintenues à des valeurs fixes. En conditions pathologiques, le maintien de la calcémie ionisée peut nécessiter une altération de la balance calcique. Les entrées et sorties de calcium dans, et hors du LEC, sont assurées par 3 organes : l'intestin, l'os, et le rein. Après un repas, la calcémie peut augmenter transitoirement (c'est pourquoi il faut mesurer la calcémie à jeun). En revanche, à jeun, le maintien de la calcémie dépend seulement de l'équilibre entre la quantité de calcium libérée par l'os et la quantité de calcium « perdue » dans l'urine.

La phosphatémie est également très régulée, mais dans des limites plus larges que celles de la calcémie. C'est le rein qui, chez l'adulte, est prépondérant pour le maintien de la phosphatémie et du bilan du phosphate. Une hormone découverte relativement récemment, le fibroblast-growth factor 23 (FGF23), intervient dans la régulation de la phosphatémie en diminuant la réabsorption tubulaire proximale des phosphates et en inhibant la synthèse de 1,25OH₂D.

Les **figures 1 et 2** proposent une représentation schématique de la régulation de la calcémie et de la phosphatémie par les hormones calciotropes

Figure 1 : Réponse physiologique à une diminution de la calcémie.

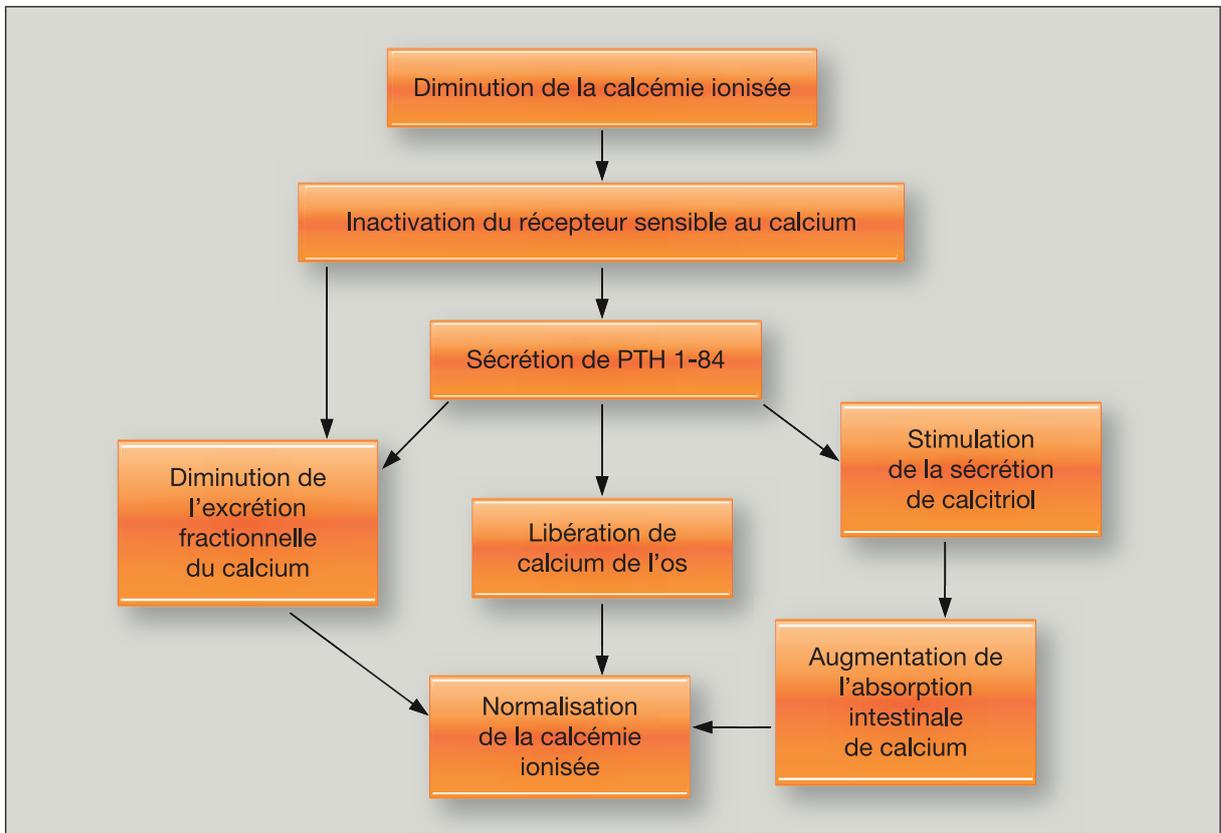
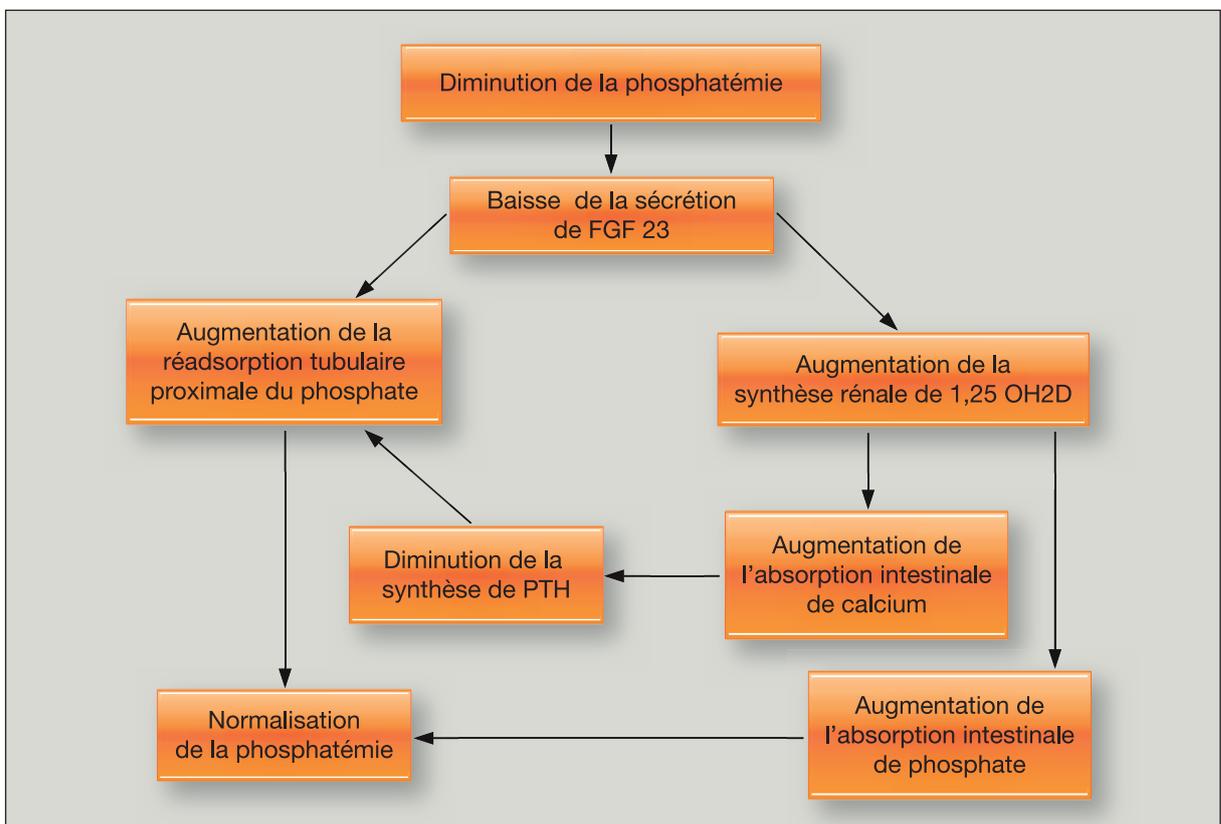


Figure 2 : Réponse physiologique à une diminution de la phosphatémie.



Absorption intestinale du calcium et du phosphore

Le calcium et le phosphore sont absorbés, principalement dans le duodénum, le jéjunum et l'iléon, selon deux processus distincts, l'un passif, l'autre actif, dont l'importance respective dépend de la quantité de calcium et de phosphore apportée par l'alimentation.

Absorption intestinale du calcium

Les principales sources alimentaires en calcium sont les laitages et les eaux riches en calcium. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont de l'ordre de 1000-1200 mg/jour. Seule une fraction (10 à 60%) de la quantité de calcium ingérée est absorbée. L'absorption « nette » du calcium correspond à la quantité absorbée moins la quantité sécrétée par les entérocytes vers la lumière intestinale. Si les apports alimentaires sont très faibles (200 mg ou moins), l'absorption nette de calcium est négative. Si l'absorption « nette » de calcium est inférieure à la quantité de calcium éliminée par le rein, la « balance calcique » est également négative. En fonction de la quantité de calcium de la diète, l'absorption dépend de deux processus :

- 1- Un processus passif paracellulaire qui dépend du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma.
- 2- Un processus actif transcellulaire médié par la 1,25OH₂D qui stimule, dans l'entérocyte, différents gènes dont les produits participent à ce transport actif.

Le processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse, lactation) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies...) où la concentration plasmatique de 1,25OH₂D est élevée. Il permet d'augmenter significativement la fraction de calcium absorbé par rapport à la quantité ingérée. Au contraire, le processus passif est prépondérant lorsque les apports calciques sont élevés. Il est non saturable, c'est-à-dire que même si les apports calciques sont élevés, une fraction (5 à 10%) de la quantité de calcium de la diète sera absorbée pouvant ainsi être responsable en cas d'apports très élevés d'hypercalcémies comme dans le syndrome dit « des buveurs de lait ».

Absorption intestinale du phosphore

Le phosphate est présent dans la majorité des aliments et les apports alimentaires sont généralement compris entre 25-60 mmol/J. Dans ces conditions, 60 à 80% du phosphate alimentaire sont absorbés. Si toutefois ces apports sont <10 mmol/J, une sécrétion nette

de phosphate de l'entérocyte vers la lumière intestinale existe. Comme pour le calcium, l'absorption intestinale du phosphate se fait via un processus passif non saturable, prépondérant en conditions normales de diète phosphatée, et via un processus actif saturable (lorsque la concentration de phosphate intra-luminale est $<1\text{mmol/L}$ environ) impliquant un cotransporteur sodium-phosphate, NPT2b, dont l'expression au niveau de la membrane apicale des entérocytes est stimulée par la $1,25\text{OH}_2\text{D}$ et des apports faibles en phosphate.

Régulation rénale du calcium

Chaque jour, environ 250 mmol (10 g) de calcium (il s'agit de la fraction dite « ultrafiltrable » présente dans le plasma) sont filtrés et 98 % du calcium filtré sont ensuite réabsorbés le long du tubule rénal afin de maintenir la balance calcique.

- Environ 70 % du calcium filtré sont réabsorbés de façon passive et par voie paracellulaire au niveau du tubule proximal, parallèlement à la réabsorption du sodium.
- Approximativement 20 % du calcium filtré sont réabsorbés au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé, également par voie paracellulaire du fait d'une électropositivité luminale.
- Le tubule distal réabsorbe environ 8 % du calcium filtré et se fait par voie transcellulaire en trois étapes: le calcium entre dans la cellule par un canal calcium, TRPV5 (transient receptor potential channel vanilloid subtype 5), puis est transféré à travers le cytosol jusqu'à la membrane basolatérale par la calbindin-D28K, pour finalement être extrudé hors de la cellule vers l'interstitium par l'échangeur Na^+-Ca^+ (NCX1) et la $\text{Ca}^+-\text{ATPase}$ membranaire (PMCA1b).

La régulation de la réabsorption du calcium par le rein est cruciale pour maintenir l'homéostasie calcique. De nombreux facteurs participent à cette régulation, TRPV5 étant la cible principale de la régulation de la réabsorption tubulaire distale de calcium :

- La PTH agit sur le néphron à plusieurs niveaux. Elle réduit le débit de filtration glomérulaire et donc la charge filtrée de calcium. Elle est également le principal régulateur de la réabsorption tubulaire du calcium : La PTH stimule la réabsorption du calcium au niveau de la

branche ascendante large de Henlé et du tubule distal où elle augmente l'abondance de TRPV5.

- Les œstrogènes participent à l'homéostasie calcique. La carence en œstrogène post ménopausique s'associe à une perte de calcium qui peut être corrigée par le traitement hormonal substitutif . De plus, il existe des récepteurs aux œstrogènes dans le néphron distal : les œstrogènes y stimulent l'expression de TRPV5, indépendamment du niveau de calcitriol.
- Le calcium extracellulaire module la réabsorption du calcium par l'intermédiaire du CaSR.

Celui-ci est exprimé dans quasiment tous les segments du néphron mais son expression est la plus intense au pôle basolatéral des cellules de la branche ascendante large de l'anse de Henlé. En cas d'hypercalcémie, le CaSR est stimulé ce qui diminue la réabsorption de calcium au niveau de branche ascendante large de l'anse de Henlé.

- L'augmentation du volume extra cellulaire (VEC) diminue la réabsorption tubulaire proximale de calcium, qui suit celle du NaCl dans cette partie du tubule. La diminution du VEC a l'effet inverse.
- La protéine Klotho est exprimée principalement dans le tube contourné distal rénal et, dans une moindre mesure, dans les glandes parathyroïdes et le plexus choroïde cérébral. Le gène Klotho découvert en 1997 code pour une protéine transmembranaire, dont une partie peut également être sécrétée. Comme nous le verrons plus loin, les souris invalidées pour Klotho présentent un phénotype de vieillissement accéléré, alors qu'une surexpression de Klotho conduit à une augmentation significative de la durée de vie des souris et à une suppression des symptômes liés au vieillissement. De nombreux arguments semblent impliquer Klotho dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique et dans la réabsorption tubulaire du calcium en particulier. Il a été montré récemment que l'activité β -glucuronidase de la protéine Klotho était responsable d'une augmentation de l'expression membranaire de TRPV5. Ainsi, la modification de la glycosylation de TRPV5 par Klotho module l'adressage membranaire apical de TRPV5, donc la réabsorption distale de calcium.
- L'excrétion urinaire de calcium augmente avec l'acidose et diminue avec l'alcalose. Le pH extracellulaire module l'activité et le recrutement à la membrane apicale de TRPV5 selon

un mécanisme non connu aujourd'hui : l'alcalinisation du milieu extracellulaire induit un recrutement rapide à la membrane des vésicules contenant TRPV5, alors que l'acidification stimule le retrait de TRPV5 de la membrane plasmique.

Régulation rénale du phosphate

Le rein joue un rôle déterminant dans la régulation de l'homéostasie du phosphate en raison de sa capacité à augmenter ou diminuer la réabsorption tubulaire du phosphate en fonction des besoins de l'organisme. L'excrétion urinaire de phosphate est comprise entre 25 et 33 mmol/jour (750 à 1000 mg). Environ 85 % de la réabsorption du phosphate a lieu dans le tube contourné proximal et moins de 10% sont réabsorbés dans des segments tubulaires plus distaux. L'étape limitante de la réabsorption rénale du phosphate se situe au niveau du pôle apical des cellules tubulaires proximales qui sont le siège d'un cotransport sodium/phosphate. Une augmentation progressive de la charge de phosphate filtré induit une augmentation de la réabsorption de phosphate jusqu'à ce qu'un seuil maximal de réabsorption tubulaire du phosphate (TmP) soit atteint. Au-delà de ce seuil, l'excrétion urinaire du phosphate augmente de façon proportionnelle à la quantité de phosphate filtré. Il existe des variations inter et intra individuelles du TmP, en partie dues aux variations du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ainsi, le ratio TmP/DFG représente la capacité maximale de réabsorption tubulaire du phosphate par unité de DFG. Le TmP/DFG est la meilleure estimation de la capacité globale du rein à réabsorber le phosphate et détermine la concentration sérique de phosphate à jeun.

Au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales, trois cotransporteurs sodium/phosphate ont été identifiés et permettent le transport du phosphate de la lumière tubulaire vers le compartiment intracellulaire. Le cotransporteur sodium phosphate de type IIa (Npt2a) est le principal déterminant du TmP/DFG. Les patients ayant, à l'état hétérozygote, des mutations du gène codant pour Npt2a présentent une hypophosphatémie secondaire à une fuite rénale de phosphate et une élévation de la calcitriolémie induisant une hypercalciurie pouvant s'accompagner de lithiases rénales.

Les protéines à domaines PDZ ont pour fonction de lier d'autres protéines afin de faciliter, entre autres, l'interaction protéine/protéine et l'adressage membranaire de certaines protéines liées. Parmi les nombreuses protéines à domaines PDZ interagissant avec Npt2a in vitro, NHERF1 (sodium-hydrogen regulatory factor 1) semble avoir une pertinence physiologique notable puisque les souris invalidées pour NHERF1 présentent, tout comme les sou-

ris Npt2a $-/-$, une hypophosphatémie secondaire à une fuite rénale de phosphate. Ceci est dû à un défaut d'adressage à la membrane apicale de Npt2a qui est retenu dans un compartiment sous membranaire en l'absence de NHERF1.

La réabsorption rénale de phosphate est régulée par plusieurs facteurs :

- Une diète pauvre en phosphate entraîne une augmentation de l'abondance de Npt2a et du cotransport sodium/phosphate au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales, et donc une augmentation de la réabsorption du phosphate, alors qu'un régime riche en phosphate conduit à l'internalisation de la protéine Npt2a puis à sa dégradation lysosomiale, et donc à une diminution de la réabsorption de phosphate. Ces modifications de la réabsorption rénale du phosphate en fonction de l'apport en phosphate sont indépendantes de variations de la PTH, de la calcémie ou du volume extracellulaire.
- La PTH induit l'internalisation suivie de la dégradation lysosomale de Npt2a, donc une diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate.
- Le FGF23 est une phosphatonine, c'est-à-dire un facteur circulant ayant un effet phosphaturiant majeur. Il inhibe l'adressage à la membrane apicale des cellules tubulaires proximales de Npt2a et diminue la calcitriolémie par inhibition de la 1-alpha hydroxylase et stimulation de la 24-hydroxylase

Calcium, phosphate, et métabolisme osseux

L'os est un tissu en perpétuel renouvellement grâce à un processus appelé remodelage osseux. Brièvement, des cellules, les ostéoclastes, détruisent l'os « ancien » (résorption osseuse), et d'autres cellules, les ostéoblastes, reconstruisent un os « nouveau » (formation osseuse). Le remodelage osseux est très important à intégrer dans la réflexion sur le métabolisme du calcium et du phosphore puisque lors de la résorption osseuse, du calcium et du phosphate sont transférés de l'os vers le plasma alors que lors de la formation osseuse, ces éléments vont du plasma vers l'os. La formation et la résorption osseuse sont deux processus étroitement couplés, c'est-à-dire que lorsque la résorption osseuse augmente, la formation osseuse augmente également (ceci n'est toutefois plus exact dans des situations particulières dites de « découplage » comme par exemple lorsqu'il existe un excès de glucocorticoïdes qui induisent une diminution de l'activité ostéoblastique et une augmentation transitoire de l'activité ostéoclastique). La quantité de calcium allant sur l'os lors de la formation osseuse est donc égale à la quantité qui sort de l'os lors de la résorption. Cela n'est

cependant vrai que lorsque la résorption est « équivalente » à la formation c'est-à-dire grossièrement chez les adultes de 20 à 50 ans. Dans certaines situations physiologiques (ménopause, vieillissement), ou pathologiques (hyperparathyroïdies, hyperthyroïdies...) la résorption est plus importante que la formation et il existe donc un certain déséquilibre (variable d'un sujet à un autre) entre la quantité de calcium qui sort et celle qui « entre » dans l'os.

Dosages du calcium et du phosphate

Calcémie

La calcémie est un paramètre qui devrait être mesuré le matin à jeun car toute absorption de calcium (laitages, eaux riches en calcium...) peut augmenter transitoirement la calcémie. Les valeurs de référence pour la calcémie totale sont en général de 2,20-2,60 mmol/L. Il faut savoir cependant que la mesure de la calcémie totale est un « pis-aller » pour approcher la calcémie ionisée. S'il existe une hyper- ou une hypoalbuminémie, on pourra trouver une hyper- ou une hypocalcémie alors que la calcémie ionisée est parfaitement normale. Il existe de très nombreuses formules de correction de la calcémie totale par les protides ou (mieux) par l'albumine. Elles sont toutes très imparfaites mais peuvent toutefois éviter parfois de conclure à une fausse hypo- ou hypercalcémie. En pratique nous n'utilisons la formule suivante que lorsque l'albuminémie est < 40 g/L :

$$\text{Cacorrigé (mmol/L)} = \text{Catotal (mmol/L)} + 0,02 \times [40 - \text{albuminémie (g/L)}].$$

Les différentes formules de correction ignorent cependant l'influence majeure du pH sur la liaison Ca-albumine, qui augmente quand le pH augmente. Autrement dit, chez un sujet en alcalose, et pour une même calcémie totale et une même albuminémie, la calcémie ionisée sera plus basse que chez un sujet en acidose. Le mieux est de doser le calcium ionisé mais il existe pour cette mesure des pièges préanalytiques à considérer absolument (en particulier, le respect de l'anaérobiose stricte, c'est-à-dire que le tube contenant le sang ne doit pas être ouvert entre le prélèvement et le dosage). Il vaut donc mieux bien doser la calcémie totale et la corriger par l'albumine (en connaissant les limites de ces corrections) que mal doser la calcémie ionisée ! Si toutefois la calcémie ionisée est dosée, il faut utiliser la mesure directe (c'est-à-dire au pH du patient) et non pas la correction pour un pH de 7,40.

Calciurie

La calciurie des 24 heures représente l'absorption intestinale du calcium (à condition que les entrées et les sorties osseuses soient égales). Un régime trop salé ou trop riche en pro-

téines augmente la calciurie. Les valeurs normales habituelles sont : < 250 mg (soit 6,25 mmoles) / 24 heures chez les femmes et < 300 mg (soit 7,5 mmoles) / 24 heures chez les hommes, mais il est préférable de tenir compte du poids du patient : < 4 mg / kg / 24h (hommes et femmes), soit 0,1 mmole / kg / 24 heures). Ces valeurs « normales » devraient en fait prendre en compte les apports calciques (alimentaires et médicamenteux) et, chez la femme, le statut ménopausique, les femmes ménopausées ne prenant pas de traitement hormonal ayant des calciuries plus élevées que les femmes non ménopausées qui ont des apports calciques comparables. Les valeurs données ci-dessus ne sont probablement valables que pour des apports calciques normaux, soit environ 1g par jour.

La calciurie trouvée dans la deuxième miction à jeun vient théoriquement de la dégradation osseuse uniquement. Le rapport calcium/créatinine de la deuxième miction du matin à jeun, parfois appelé « résorption nette », est à utiliser dans les bilans phosphocalciques extensifs, en complément de la calciurie des 24 heures.

Phosphatémie et phosphaturie

Les hématies étant très riches en phosphore, il ne faut surtout pas de prélèvements hémolysés pour doser la phosphatémie. Les valeurs de référence habituelles pour la phosphatémie sont : 0,80-1,45 mmol/L. Les valeurs de référence pédiatriques sont plus hautes (contrairement à la calcémie qui n'est pas différente chez l'enfant et chez l'adulte). Lorsqu'on met en évidence une hypophosphatémie, il faut savoir si elle est due à une fuite rénale de phosphate (« diabète phosphaté ») ou à une autre cause (défaut d'absorption, transfert vers les cellules...). Pour cela, il faut calculer le taux de réabsorption des phosphates (TRP) puis le TmP/DFG. Le TRP correspond à la fraction de phosphate réabsorbée, par rapport à la quantité filtrée par le rein. On le calcule par la formule :

$$\text{TRP} = [1 - (\text{phosphaturie} \times \text{créatininémie} / \text{phosphatémie} \times \text{créatininurie})] \times 100$$

(attention à ce que les 4 mesures soient exprimées dans la même unité).

Le TmPi/DFG s'obtient à partir du TRP et de la phosphatémie que l'on reporte sur un abaque (nomogramme de Bisvoet). Un TmP/DFG bas témoigne d'une fuite rénale de phosphates.

La parathormone (PTH)

Généralités

Les cellules parathyroïdiennes synthétisent continuellement la PTH, un peptide de 84 acides aminés, et la stockent dans des vésicules de stockage. Lorsque la calcémie ionisée s'élève, le récepteur sensible au calcium (CaSR), une protéine à 7 fragments transmembranaires présente à la surface des cellules parathyroïdiennes (mais aussi de bien d'autres tissus, dont le rein), est activé. Ceci induit la dégradation de la PTH dans les vésicules de stockage et la sécrétion par les parathyroïdes de fragments de PTH sans activité hypercalcémiant (ces fragments ne contiennent pas les acides aminés de la partie N-terminale de la PTH). Au contraire, la baisse de la calcémie ionisée entraîne une inactivation du CaSR et la sécrétion de PTH, ce qui va permettre à la calcémie ionisée de remonter.

La PTH est la principale hormone hypercalcémiant. Elle est aussi hypophosphatémiant et agit par différents mécanismes en se liant, via les acides aminés de sa portion N-terminale, à un récepteur à 7 fragments transmembranaires (PTHr1) :

- Elle stimule la libération de calcium de l'os vers le plasma. Ce processus est très rapide mais de faible capacité. Il intéresse le calcium « rapidement échangeable » présent sur les couches superficielles de l'os, et est probablement médié par les ostéocytes. Il est différent du remodelage osseux qui est un processus continu et de grande capacité. Dans l'os, PTHr1 est localisé sur les ostéoblastes et non pas sur les ostéoclastes. La PTH est catabolique pour l'os, en particulier pour l'os cortical, lorsqu'elle est présente continuellement en excès (hyperparathyroïdies). En revanche, elle stimule fortement la formation osseuse lorsqu'elle est injectée une fois par jour et cette propriété est utilisée maintenant en clinique pour le traitement de certaines ostéoporoses sévères.
- Elle augmente la réabsorption rénale du calcium principalement au niveau du tubule contourné distal. Ce processus, qui réduit donc l'excrétion fractionnelle du calcium (la calcémie augmente et la calciurie diminue), concerne 5 à 15 % de la quantité de calcium filtrée par le glomérule.
- Elle diminue la réabsorption rénale des phosphates (ce qui diminue la phosphatémie et augmente la phosphaturie). Dans ce processus, la PTH inhibe l'expression, au niveau de la membrane apicale des cellules du tubule proximal, de NPT2a, un « co-transporteur » sodium-phosphate.

- Enfin, toujours au niveau des cellules du tubule proximal, elle stimule la synthèse et l'activité de la 1-alpha hydroxylase, qui catalyse la transformation de la 25OHD en 1,25(OH)2D.

Dosage de la PTH et valeurs de référence

Depuis 1987, les techniques de dosage disponibles, dites de seconde génération, sont des immunodosages utilisant deux anticorps dirigés contre deux parties distinctes de la PTH. Elles sont globalement appelées dosages de la PTH « intacte » car on pensait initialement qu'elles ne mesuraient que la PTH 1-84. Depuis 1998, on sait que ces dosages de PTH « intacte » reconnaissent, en plus de la PTH 1-84, une famille de fragments proches de la PTH 7-84. Des nouvelles techniques de dosage dites de « 3^{ème} génération » et ne reconnaissant pas la PTH 7-84 sont maintenant disponibles. Quelques travaux récents ont montré que les dosages de PTH de 3^{ème} génération reconnaissent une molécule, appelée amino-PTH, qui n'est pas dosée par les techniques de 2^{ème} génération. Cette molécule semble produite en excès chez certains patients porteurs d'un carcinome parathyroïdien si bien qu'une élévation du rapport PTH 3^{ème} génération/ PTH 2^{ème} génération pourrait être un marqueur de cette pathologie. A noter que les dosages de PTH (2^{ème} ou 3^{ème} génération) ne mesurent absolument pas la PTHrP que l'on peut doser par immunoanalyse dans des laboratoires spécialisés. Il n'existe plus aujourd'hui d'argument pour utiliser préférentiellement la 2^{ème} génération de dosages de PTH plutôt que la 3^{ème}, en particulier depuis la parution des recommandations KDIGO pour la prise en charge des patients IRC. Par contre, la PTH (1-84) semble beaucoup plus stable que les fragments, ce qui donnerait un avantage aux trousse de 3^{ème} génération.

Que la technique choisie soit de 2^{ème} ou de 3^{ème} génération, il est important d'avoir une réflexion critique sur les valeurs de référence de PTH. Ces valeurs de référence doivent être établies en mesurant la PTH dans une population de référence pour laquelle les critères d'exclusion devraient être très rigoureusement définis comme étant tout sujet présentant une cause éventuelle de modification de la concentration de PTH. A côté des patients qui présentent une pathologie chronique ou qui prennent un traitement pouvant influencer sur la sécrétion de PTH (bisphosphonates, anticonvulsivants, phosphore, lithium, inhibiteurs de la pompe à protons...) et qui sont facilement éliminés à l'interrogatoire, il ne faut en particulier pas inclure des sujets hyper- ou hypocalcémiques ou qui présenteraient une insuffisance rénale (ce qui suppose que la calcémie et la créatininémie soient mesurées dans la population de référence). Dans ce cas, il est logique de ne pas inclure des sujets ayant une insuffisance en vitamine D puisqu'on sait clairement que chez ces patients, la PTH peut être aug-

mentée et qu'elle va baisser quand ils recevront de la vitamine D. Le problème est que pour savoir si quelqu'un a une insuffisance en vitamine D, il faut lui doser la 25OHD, une pratique qui complique significativement l'établissement des valeurs de référence de PTH et qui n'avait pas été prise en compte dans la plupart des travaux qui ont proposé des valeurs de référence de PTH. Les valeurs de référence proposées dans les inserts de kit de dosage de la PTH ne prennent généralement pas non plus en compte le taux de vitamine D. Dans notre expérience sur 10 trousse de 2^{ème} ou 3^{ème} génération, le fait de sélectionner des patients « de référence » sur des critères clinico-biologiques tels que définis ci-dessus entraîne une diminution significative de la valeur de référence supérieure de la PTH (**Tableau 1**). Ceci permet un dépistage plus précoce des hyperparathyroïdies.

Tableau 1 : Valeurs de référence fournies par 10 fabricants de trousse de PTH comparées aux valeurs que nous observons dans une population de référence pour la PTH.

Méthode	Valeurs de référence proposées par le fabricant (pg/ml)	Valeurs de référence (pg/mL) observées dans notre population de référence (120 hommes et 120 femmes en bonne santé, présentant des taux de 25OHD >30 ng/mL, un débit de filtration glomérulaire > 60 mL/min/1.73 m ² et des taux normaux de calcium et de phosphate)
Trousses de 2^{ème} génération		
Abbott Architect	15.0 - 68.3	16.3 - 64.7
Beckman Access	12 - 88	10.1 - 47.4
DiaSorin N-tact IRMA	13 - 54	7.2 - 35.7
DiaSorin Liaison N-tact	17.3 - 72.9	21.3 - 68.2
Ortho Vitros	7.5 - 53.5	10.8 - 47.5
Roche Elecsys	15 - 65	13.7 - 50.2
Scantibodies Total intact PTH	14 - 66	7.8 - 49.7
Siemens Immulite	12 - 65	5.4 - 57.1
Trousses de 3^{ème} génération		
DiaSorin Liaison 1-84	15.0 - 68.35.5 - 38.4	4.6 - 25.8
Scantibodies Ca-PTH IRMA	5 - 39	6.8 - 30.8

La Vitamine D

Introduction

La vitamine D est très importante pour la croissance et la santé osseuse. Le terme vitamine est inapproprié pour la vitamine D qui doit être plutôt considérée comme une prohormone. En effet, la peau peut la synthétiser à partir du 7-déhydrocholesterol sous l'effet de certains rayonnements UVB (dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm). En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de prévitamine D3 formé est transformé en composé inactif et il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition trop forte au soleil. La vitamine D existe sous deux formes, la vitamine D3 (cholécalférol) qui est la molécule synthétisée par la peau sous l'influence des UVB ou retrouvée dans les rares sources alimentaires animales (poissons gras en particulier), et la vitamine D2 (ergocalciférol) qui est la vitamine D des plantes. Parmi les spécialités médicamenteuses, certaines sont de la vitamine D2 et d'autres sont de la vitamine D3. Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation ou la supplémentation, la vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la « vitamin D binding protein » (DBP), jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25 hydroxy-vitamine D (25OHD). Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25OHD formée est grande. La 25OHD circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de 3-4 semaines. Elle entre dans les cellules du tubule proximal rénal et est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25 dihydroxy vitamine D [1,25(OH)2D] ou calcitriol grâce à une enzyme, la 1-alpha hydroxylase (CYP27B1). Cette hydroxylation rénale est étroitement régulée et est stimulée principalement par la PTH, par une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium, et est inhibée par le FGF 23 et une hyperphosphatémie. La 1,25(OH)2D est le métabolite actif de la vitamine D, et sa demi-vie dans le sérum est de 4 heures environ.

Effets de la vitamine D

La 1,25(OH)2D peut exercer des effets endocrines (la 1,25(OH)2D produite par le rein est transportée dans le sang jusqu'à ses tissus cibles), ou des effets qu'on peut qualifier d'autocrines (de nombreux tissus expriment la 1 alpha-hydroxylase ainsi que le VDR. La 25OHD pénètre dans ces tissus et y est hydroxylée en 1,25(OH)2D qui ne « ressort » pas de la cellule et y agit localement, l'excès étant métabolisé en composé inactif). Dans la cellule, la 1,25(OH)2D se lie au VDR. Le complexe VDR-1,25(OH)2D est « dirigé » vers le noyau de la

cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)2D se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D » (VDRE), proches de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines.

Effets « classiques » de la vitamine D

Le rôle le mieux connu de la 1,25(OH)2D est le maintien de l'homéostasie phospho-calcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Dans la cellule intestinale, la 1,25(OH)2D induit la synthèse de la protéine TRPV6 (qui crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte permettant l'entrée de calcium dans la cellule), de la calbindin 9K (qui transporte le calcium dans l'entérocyte) et de la protéine NPT2b (qui est un co-transporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée de phosphate dans l'entérocyte). Comme décrit ci-dessus, ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies...) où la concentration plasmatique de 1,25(OH)2D est élevée. Il permet d'augmenter significativement la fraction de calcium et de phosphate absorbée par rapport à la quantité ingérée. Ceci va favoriser un environnement minéral optimal pour le tissu osseux et permettre la minéralisation osseuse (on ne peut toutefois pas dire que la vitamine D « fixe » le calcium). Un déficit profond en vitamine D peut ainsi avoir pour conséquence des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation, rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte. Ceci est particulièrement fréquent lorsque ce déficit est associé à une malabsorption. Lorsque le déficit en vitamine D est moins profond, il n'y a pas de troubles de la minéralisation, mais la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la tendance hypocalcémique qui s'ensuit induisent une élévation de la concentration de PTH qui stimule le remodelage osseux et qui, à long terme, contribue à l'ostéoporose du sujet âgé. Enfin, la 1,25(OH)2D exerce un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes, limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdie.

Quelques données, principalement obtenues dans des études d'observation, suggèrent une relation positive entre les apports en vitamine D et la densité minérale osseuse chez les adolescents et les jeunes adultes, ce qui est intéressant pour l'optimisation du pic de masse osseuse. Plusieurs études d'intervention (randomisées, en double aveugle contre placebo) ont évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine D associée ou non à du calcium sur la diminution du risque de fracture périphérique. Une meta-analyse de 2005 a conclu à une

réduction du risque relatif de fracture si la dose de vitamine D administrée était supérieure à 700-800 UI/J (aucun effet anti-fracturaire n'était noté dans les études qui ont utilisé des doses de 400 UI/J) . Une meta-analyse plus récente qui a pourtant intégré deux très grandes études négatives, a également conclu à l'efficacité de la vitamine D (à des doses d'au moins 800 UI/J) pour réduire le risque de fracture chez les sujets de plus de 50 ans, en particulier lorsqu'elle était associée à du calcium (1200 mg de calcium par jour). Dans cette meta-analyse, les résultats ont montré que cet effet anti-fracturaire était plus prononcé chez les sujets de plus de 70 ans que chez ceux de 50 à 70 ans, ainsi que chez les sujets qui avaient une concentration basse de vitamine D au début de l'étude.

Effets « non classiques » de la vitamine D

La répartition géographique traditionnelle de l'incidence du rachitisme/ostéomalacie est bien connue. En l'absence de supplémentation, ces pathologies sont plus fréquentes dans les pays recevant un faible ensoleillement. Une répartition géographique similaire a été identifiée pour un certain nombre de pathologies comme le diabète de type I, la sclérose en plaques ou les cancers de la prostate, du colon et du sein . L'hypothèse que l'insuffisance en vitamine D pouvait avoir un rôle dans la genèse de ces maladies ou d'autres comme l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque a donc été émise. Alors que le déficit en vitamine D a traditionnellement été défini en termes d'effets osseux, de nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme de l'os ou du calcium, possèdent le VDR et répondent à la 1,25(OH)₂D (par exemple les cellules de la prostate ou du tissu hématopoïétique). Toutefois, alors que les concentrations de 25OHD sériques varient fortement avec la latitude ou la saison, les concentrations de 1,25(OH)₂D sont relativement stables (grâce à une hyperparathyroïdie secondaire lorsque la 25OHD est trop basse) et l'effet endocrine de la vitamine D ne peut donc pas expliquer cette variabilité géographique dans l'incidence de ces maladies. En fait, comme indiqué plus haut, ces cellules expriment la 1-alpha hydroxylase, qui permet la synthèse de 1,25(OH)₂D à partir de la 25OHD, et utilisent la 25OHD circulante pour fabriquer leur propre 1,25(OH)₂D qui agit ensuite de manière autocrine (ou « intracrine »). Les déterminants de la 1-alpha hydroxylase extrarénale sont probablement différents de ceux de l'enzyme rénale et le niveau de vitamine D optimal pour ces organes est inconnu mais est probablement supérieur au niveau requis pour éviter les pathologies osseuse. On peut donc supposer que certaines pathologies puissent être influencées (au moins en partie) par une insuffisance en vitamine D, même en l'absence de signes osseux d'insuffisance en vitamine D.

Vitamine D et maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès dans nos sociétés. Plusieurs études d'observation ont rapporté l'association entre morbidité mais aussi mortalité cardiovasculaire, et concentrations basses de 25OHD. Cependant, la relation de causalité n'est pas définitivement établie. De façon intéressante, cette association restait significative après ajustement statistique pour des facteurs confondants tels que l'obésité, l'inactivité physique et la consommation d'alcool ou de tabac. Ceci est très important car ces facteurs confondants sont tous des facteurs de risque cardiovasculaires et certains, comme l'obésité et la sédentarité, sont particulièrement associés à des concentrations basses de 25OHD. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer un effet de la vitamine D sur le risque cardio-vasculaire. Parmi ceux-ci, on peut noter :

Des effets directs potentiels :

Le VDR et la 1-alpha hydroxylase sont présents dans de nombreuses cellules cardiovasculaires (cardiomyocytes, cellules endothéliales vasculaires...) et la 1,25(OH)₂D contrôle la prolifération de ces cellules tant par des effets génomiques que non génomiques.

Des effets indirects via :

- Un effet de la vitamine D sur la pression artérielle. En effet, la 1,25OH₂D contrôle l'expression du gène de la rénine et les souris dont le gène du VDR est invalidé ont une hypertension artérielle avec rénine élevée. Différentes études interventionnelles ont montré qu'une exposition à des rayonnements UVB (versus des UVA) ou la prise de vitamine D (versus un placebo) pouvait réduire modérément mais significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus. Ceci a récemment été confirmé par une méta-analyse d'essais randomisés.
- Un effet de la vitamine D sur le contrôle de l'hyperparathyroïdie.
- Un effet de la vitamine D sur le contrôle de l'inflammation via l'inhibition de la voie NF-kappa-B, et sur la fonction endothéliale.
- Un effet sur la prévention des calcifications vasculaires.
- Un effet possible sur le risque de diabète de type 2.

Neurobiologie, fonction cognitive, et vitamine D

Plusieurs études récentes ont également démontré un lien indépendant entre déficit en vitamine D et démences de différentes étiologies. Les mécanismes pouvant expliquer cette relation sont variés :

- Il existe une relation entre déficit en vitamine D et différents indicateurs d'anomalies cérébro-vasculaires mis en évidence par IRM.
- La vitamine D, dans des modèles animaux, atténue des anomalies ischémiques cérébrales, protège l'intégrité neuronale, inhibe la NO-synthase, régule le calcium neuronal et l'expression d'enzymes impliquées dans la synthèse de neurotransmetteurs.
- Un lien entre déficit maternel profond en vitamine D et réduction des fonctions cognitives des enfants a été suggéré via des anomalies du développement du cerveau. Ces anomalies, pouvant persister à l'âge adulte, pourraient avoir une influence sur la capacité d'apprentissage mais aussi sur l'incidence de maladies neuro-psychiatriques comme la schizophrénie.
- Dans d'autres domaines de la neurobiologie, le déficit en vitamine D a aussi été cité comme facteur pouvant avoir une influence dans la dépression associée à certains états comme la fibromyalgie, mais aussi en population générale gériatrique (via certains polymorphismes du gène du VDR). A ce jour, une étude randomisée en double aveugle contre placebo a montré une amélioration du score de dépression (score DBI) chez des sujets obèses dépressifs ayant reçu pendant un an 20 000 ou 40 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant un an par rapport à ceux qui avaient reçu le placebo. Une étude très récente sur plus de 81.000 femmes âgées de 50-79 ans (population de l'étude Women Health's initiative) a montré que les femmes qui avaient une consommation totale d'au moins 800 UI de vitamine D avaient une prévalence de symptômes dépressifs de 0.79 (intervalle de confiance à 95% : 0.71-0.89 ; $p < 0.001$) par rapport aux femmes ayant déclaré une consommation totale de < 100 UI de vitamine D. Dans le sous-groupe des femmes ne présentant pas de signes de dépression au départ de l'étude, un apport alimentaire quotidien de ≥ 400 UI de vitamine D par rapport à < 100 UI a été associé à un risque inférieur de 20% des symptômes dépressifs à 3 ans (OR: 0,80, IC 95% : 0,67, 0,95, $p = 0,001$). Il faut cependant noter que les résultats observés chez les femmes qui prenaient une supplémentation étaient moins cohérents. Une autre étude prospective à 6 ans

a également montré qu'une hypovitaminose D (25OHD < 20 ng/mL) était un facteur de risque pour le développement de symptômes dépressifs chez les personnes âgés de 65 ans (hommes et femmes).

- Un lien entre douleurs musculaires chroniques et déficience en vitamine D a également été montré chez des hommes âgés de 40 à 79 ans. En effet, les personnes présentant des taux de 25OHD <15 ng/mL étaient beaucoup plus à risque (OR 1.2 ; IC 95% : 1.01-1.5) de souffrir de ces douleurs comparé aux individus présentant un taux >15 ng/mL. Cette association restait significative après ajustement pour l'âge, la saison, l'activité physique, la tabagie, la consommation d'alcool, et la dépression
- Enfin, différents travaux ont rapporté une potentialisation de la régénération des axones après section expérimentale d'un nerf périphérique chez des rats traités par vitamine D par rapport à des rats non traités.

Vitamine D et cancers

De très nombreuses études dites « écologiques » ont montré une relation entre latitude et prévalence de nombreux cancers : en effet, plus on s'éloigne de l'équateur, plus certains cancers sont fréquents. De très nombreuses études d'observation, études cas-témoin ou études prospectives de cohorte, ont montré que les sujets qui avaient les plus forts apports en vitamine D et/ou les plus fortes concentrations de 25OHD, avaient un risque relatif de cancers, surtout colorectal et du sein, significativement plus faible (souvent environ de moitié) que les sujets qui, au contraire, avaient des faibles apports de vitamine D et/ou des concentrations de 25OHD basses. Au niveau des études interventionnelles, aucune réduction du risque de cancer du colon n'a pu être montrée chez 36 000 femmes américaines ayant reçu soit 400 UI de vitamine D et un gramme de calcium par jour, soit un placebo. Par contre, une étude plus récente chez plus de 1100 femmes ménopausées ayant reçu soit un placebo, soit du calcium, soit du calcium + de la vitamine D à la dose (plus forte que d'habitude) de 1100 UI/J, a montré une réduction de 60% environ du risque de cancers (différents cancers) dans le groupe calcium+vitamine D par rapport au groupe placebo. Notons toutefois que, d'une part, cette étude n'était pas initialement prévue pour étudier le risque de cancer, et que, d'autre part, le nombre de cas de cancers (20/288 soit 6.9% dans le groupe placebo et 13/446 soit 2.9% dans le groupe calcium+vitamine D) était faible. Ces résultats nécessitent donc d'être confirmés dans de nouvelles études dont le critère principal sera l'impact d'une supplémentation en vitamine D sur le risque de cancers, et qui utili-

seront des doses « fortes » de vitamine D avec et sans calcium, pour des durées les plus longues possibles. En se basant sur de nombreuses études expérimentales (culture cellulaire, modèles animaux...), il apparaît que l'explication la plus probable de cet effet anti-tumoral est lié au fait que la 1,25(OH)₂D régule un certain nombre de gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire (comme p21, p27, IGFBP3, beta-caténine...), et stimule d'autres gènes qui, eux, inhibent l'angiogénèse et induisent l'apoptose des cellules tumorales. Il faut par ailleurs noter que l'expression du VDR et de la 1-alpha hydroxylase dans les cellules tumorales diminuent avec la progression du cancer, alors que l'expression de la 24-hydroxylase, et donc potentiellement l'inactivation de la vitamine D, augmente.

Vitamine D et fonction neuromusculaire

Plusieurs études d'observation ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25OHD et une sarcopénie chez les sujets âgés. Ceci ne veut toutefois pas dire qu'il y a une relation de causalité et la 25OHD basse pourrait n'être qu'un marqueur d'un mauvais état général. Cependant, plusieurs études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduisait le risque relatif de chutes (ce qui explique en partie la diminution du risque de fractures périphériques) . Là encore, des doses de 700-800UI/J sont nécessaires pour cet effet antichute (des doses de 400 UI/J n'ont pas d'effet) permettant d'atteindre des concentrations sériques de 25OHD de 24 ng/mL au moins. Cet effet bénéfique de la vitamine D semble être lié d'une part à un effet direct génomique sur la taille des fibres musculaires de type 2, et d'autre part à des effets non génomiques induisant une activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire.

Vitamine D et système immunitaire

Globalement, de nombreuses études expérimentales sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D. Les maladies infectieuses et auto-immunes représentant une partie non négligeable des pathologies rencontrées dans le décours de la vie, ces propriétés sont particulièrement intéressantes.

Pratiquement, le VDR et la 1 alpha-hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. La 1,25(OH)₂D réduit la prolifération des lymphocytes T, en particulier les lymphocytes « T-helper-1 » (Th1) et la production de certaines cytokines, en particulier l'IL2 et l'IFN-gamma. Par contre, la production d'IL4, IL5,

et IL10 est stimulée par la 1,25(OH)₂D favorisant ainsi un phénotype Th2 aux dépens des Th1. Les lymphocytes T régulateurs CD4⁺/CD25⁺ sont également favorisés. Cette inhibition de l'immunité acquise par la 1,25(OH)₂D semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes (ou à composante auto-immune). De nombreuses études ont montré que la 1,25(OH)₂D peut atténuer ou même prévenir différentes maladies dans des modèles animaux, principalement murins, d'encéphalomyélite allergique expérimentale (modèle de la sclérose en plaques)], de lupus, de polyarthrite rhumatoïde et de diabète de type 1. Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGFβ1 et d'IL4 et nécessite la présence de calcium. Concernant l'immunité innée, on sait maintenant que les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux comme le bacille de la tuberculose, surexpriment le « Toll-like receptor 2 », le VDR et la 1-alpha hydroxylase. A condition que la concentration de 25OHD dans le liquide extracellulaire de ces cellules soit suffisante, elles vont former de la 1,25(OH)₂D qui va induire la production de protéines, en particulier la cathélicidine, que l'on peut considérer comme des antibiotiques naturels, et qui vont détruire l'agent infectieux. Ce mécanisme explique, au moins en partie, la relation entre la fréquence de la tuberculose et des concentrations basses de 25OHD retrouvées dans des études épidémiologiques et est avancé comme explication à l'efficacité relative, surtout estivale et automnale, des sanatoriums. A ce jour une étude d'intervention a montré une réduction des infections « grippales » chez des femmes noires américaines ayant reçu 2000 UI/jour de vitamine D3 par rapport à un groupe placebo, et une étude très récente chez des enfants japonais qui ont reçu soit 1200 UI/jour de vitamine D3 soit un placebo entre décembre 2008 et mars 2009, a montré une réduction de 42 % de l'incidence de la grippe saisonnière et de 83% des crises d'asthme chez ceux qui ont reçu la vitamine D par rapport à ceux qui ont reçu le placebo.

Evaluation du statut vitaminique D

Même si la 1,25(OH)₂D est unanimement reconnue comme le métabolite actif de la vitamine D, c'est la 25OHD, représentant le stock de vitamine D de l'organisme, qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D.

Cependant, de nombreux experts ont discuté le fait que les valeurs de référence de 25OHD sont inadaptées (trop basses) et que les suppléments recommandés sont insuffisantes, ce qui a amené une nouvelle approche pour l'établissement de ces valeurs de référence.

Lorsqu'on établit les valeurs de référence pour une variable biologique, on la mesure en général chez un grand nombre de sujets en bonne santé, représentatifs de la population de référence, et on calcule un intervalle de référence (correspondant par exemple à 95% de la population). Si on pratique de cette façon pour la 25OHD, et même en supposant que la même technique de dosage soit utilisée partout, les valeurs de référence dépendront de la population étudiée et en particulier de la saison pendant laquelle les échantillons sanguins ont été recueillis, de la latitude et de l'altitude du lieu où les sujets résident, ainsi que de leur âge et de la pigmentation de leur peau. La limite inférieure obtenue varie ainsi de 4 ng/mL par exemple chez des sujets de race noire, prélevés en hiver et vivant à des latitudes supérieures à 40°, à 20 ou même 30 ng/mL pour des blancs ayant vécu pendant une période prolongée sous un ensoleillement intense. Même s'il est intéressant de connaître ces valeurs « usuelles », il ne faut surtout pas perdre de vue que le médecin qui prescrit un dosage de 25OHD veut dans l'immense majorité des cas tout simplement savoir si son patient ou sa patiente a une valeur normale ou basse pour, le cas échéant, lui prescrire de la vitamine D. La fiabilité des valeurs de référence de 25OHD (c'est-à-dire les valeurs auxquelles on doit se référer) a été mise en question par Heaney (entre autres) qui, en 2000, écrivait dans un éditorial : « Lorsqu'il prescrit et interprète un dosage de vitamine D, le médecin doit dans virtuellement tous les cas, ignorer les normes publiées par le laboratoire... ». Lips propose de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OHD pour lesquelles il peut exister des effets délétères pour la santé et en particulier pour l'os (hyperparathyroïdie secondaire, augmentation du niveau de remodelage osseux). Cependant, ce concept est inhabituel pour les biologistes, et la valeur seuil définissant l'insuffisance en vitamine D n'est pas facile à déterminer. Rappelons par ailleurs, que cette valeur (si elle existe) dépend du dosage utilisé et devrait être déterminée pour toutes les techniques de dosage, ce qui n'est pas le cas. Voici les différentes approches utilisées pour définir les concentrations de 25OHD associées à un statut vitaminique D optimal et par conséquent pour définir l'insuffisance en vitamine D. On peut les séparer en plusieurs catégories :

- 1- Etude de la relation entre les concentrations sériques de 25OHD et de PTH (ou entre les variations des concentrations de PTH et celles des concentrations de 25OHD) dans des populations apparemment en bonne santé. Il s'agit ici de définir la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle il peut exister une hyperparathyroïdie secondaire.
- 2- Etudes de la concentration de 25OHD au dessous de laquelle la PTH diminue après administration de vitamine D.

- 3- Evaluation des concentrations de 25OHD pour lesquelles l'absorption intestinale du calcium est optimale.
- 4- Etude de la relation entre les concentrations de 25OHD et la fréquence de certaines maladies.
- 5- l'étude des concentrations moyennes de 25OHD atteintes (quand on les a !) dans les études d'intervention qui ont montré des effets positifs de la vitamine D sur la réduction du risque de fractures, la réduction du risque de chutes, la réduction du risque de cancer, la réduction du risque de chute des dents et la réduction de la pression artérielle.
- 6- Une étude allemande où 675 biopsies de crête iliaque sur les cadavres de personnes décédées d'un accident de la route a montré que le volume d'ostéoïde était plus important si les taux circulants de 25OHD étaient inférieurs à 30 ng/mL. On peut donc déjà observer un défaut de minéralisation avec des taux de 25OHD < 30 ng/mL.

Les résultats (même variés) de ces six différentes approches sont cohérents avec la proposition faite en 2005 par 5 des 6 experts réunis dans une table ronde, de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OHD < 30 ng/mL (« it is important to ensure that the serum 25OHD level obtained after vitamin D supplementation in individual patients reaches this new threshold. »).

Cependant, en 2011, l'Institute of Medicine américain a publié pour la vitamine D des recommandations nutritionnelles n'allant pas tout à fait dans le même sens. En effet, même si ces recommandations ont été revues à la hausse par rapport aux recommandations précédentes, les doses prescrites ([voir Tableau 2](#)) ne permettent pas de faire monter le taux en 25OHD au-dessus de 30 ng/mL. Il faut noter que cela n'était pas le but de ces recommandations, qui visent avant tout la population générale et qui ciblent un taux de 25OHD minimal à 20 ng/mL dans la population, jugeant que l'évidence médicale n'est pas assez suffisante actuellement pour préconiser des valeurs plus élevées.

Tableau 2 : Recommandation de l'IOM.

Life-stage group (age and gender)	Calcium		Vitamin D		
	RDA (mg/d) (intake that covers needs of ≥97.5% of population)	UL (mg/d) ^a	RDA (IU/d) (intake that covers needs of ≥97.5% of population)	Serum 25OHD level (ng/ml) (corresponding to the RDA) ^b	UL (IU/d) ^a
1–3 yr (M+F)	700	2500	600	20	2500
4–8 yr (M+F)	1000	2500	600	20	3000
9–13 yr (M+F)	1300	3000	600	20	4000
14–18 yr (M+F)	1300	3000	600	20	4000
19–30 yr (M+F)	1000	2500	600	20	4000
31–50 yr (M+F)	1000	2500	600	20	4000
51–70 yr (M)	1000	2000	600	20	4000
51–70 yr (F)	1200	2000	600	20	4000
71+ yr (M+F)	1200	2000	800	20	4000
Pregnant or lactating (F)					
14–18 yr	1300	3000	600	20	4000
19–50 yr	1000	2500	600	20	4000
Infants					
0–6 months (M+F)	200 ^c	1000	400 ^c	20	1000
6–12 months (M+F)	260 ^c	1500	400 ^c	20	1500

En revanche, un groupe d'experts mandaté par l'Endocrine Society a publié des recommandations allant plutôt vers une détermination du taux de 25(OH)D dans diverses pathologies ainsi que des doses de supplémentation en vitamine D plus élevées permettant d'atteindre un taux plasmatique 30 ng/mL ([Tableau 3](#)).

Depuis lors, le débat fait rage entre les partisans du « 20 ng/mL » et du « 30 ng/mL ».

En ce qui nous concerne, notre position est la suivante :

- 1- les deux recommandations ne visent pas la même chose : cible à atteindre dans la population générale pour l'IOM, traitement médical contrôlé pour la Société d'Endocrinologie. Cela dit, au vu de la déficience en vitamine D que l'on observe quotidiennement dans la population générale – et en particulier en hiver –, pour atteindre un taux minimal de 20 ng/mL, à l'échelle de la population, il faudrait systématiquement supplémenter tout le monde.

- 2- L'étude de Priemel discutée au point 5 ci-dessus montre que 8% des individus « en bonne santé » possédant un taux de 25(OH)D compris entre 20 et 30 ng/mL souffrent en fait d'ostéomalacie puisque leur volume d'ostéoïde par rapport au volume osseux est supérieur à 2%.
- 3- Pour être tout à fait pragmatique, lorsque l'on interprète un résultat de biologie clinique pour un patient, il faut tenir compte de la variabilité analytique et de l'incertitude de mesure. Nous avons montré que pour plusieurs dosages de la vitamine D, si l'on se fixe une cible à 20 ng/mL et si on veut que 95% de la population soit au dessus de cette cible, il faut viser 30 ng/mL...
- 4- Ce débat est donc à l'heure actuelle assez stérile et nous attendons les résultats de plusieurs très grandes études randomisées en double aveugle contre placebo avec un hard outcome pour pouvoir se prononcer. Cela dit, dans ce débat quasi passionnel, il n'est pas exclu que les experts regardent différemment les chiffres qui seront montrés...

Life stage group	IOM recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily requirement	UL
Infants						
0 to 6 months	400 IU (10 µg)			1,000 IU (25 µg)	400–1,000 IU	2,000 IU
6 to 12 months	400 IU (10 µg)			1,500 IU (38 µg)	400–1,000 IU	2,000 IU
Children						
1–3 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	2,500 IU (63 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
4–8 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	3,000 IU (75 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
Males						
9–13 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Females						
9–13 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
51–70 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
>70 yr		400 IU (10 µg)	800 IU (20 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Pregnancy						
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
Lactation ^a						
14–18 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 µg)	600 IU (15 µg)	4,000 IU (100 µg)	1,500–2,000 IU	10,000 IU

Si on prend donc en considération un seuil de suffisance en vitamine D à 30 ng/mL, force est de constater que :

- 1) L'insuffisance en vitamine D est très fréquente : A des latitudes > 40° (l'Europe par exemple) et suivant les populations testées et la période de l'année, 50 à presque 100% des individus ne recevant pas de supplémentation ont une concentration sérique de 25OHD < 30 ng/mL (et Tableau 4).

Tableau 4 : Prévalence de l'insuffisance en vitamine D (concentration sérique de 25OHD <30 ng/mL, mesurée avec le dosage RIA DiaSorin ou exprimée en « équivalent RIA DiaSorin ») dans quelques études françaises et européennes.

Référence	Population	Lieu	Pourcentage d'insuffisances en vitamine D (25OHD<30 ng/mL)
Etude DHEage Souberbielle JC. <i>et al</i> J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3086-3090	280 sujets en bonne santé (140 H, 140 F), 60-79 ans	France région parisienne	88%
Etude SUVIMAX Chapuy MC <i>et al</i> Osteoporos Int 1997 ; 7 : 439-443	1579 sujets en bonne santé (805 F, 774 H) 35-60 ans	France toutes régions	78%
Fardellone P <i>et al</i> Rev Rhum Engl Ed 1995 ; 62 : 576-581	126 patients institutionnalisés (99 F, 27H), âge moyen de 84 ans	France (Picardie, région parisienne, Montpellier)	100%
Lips P <i>et al</i> J Intern Med 2006 ; 260 : 245-254	2606 femmes ménopausées ostéoporotiques (âge moyen : 68 ans)	France Suisse Pays-bas Royaume-Uni Allemagne Espagne	49.7% 63.3% 52.0% 74.5% 68.0% 64.7%* <small>*Ces pourcentages basées sur des en 25OHD <20 ng/mL</small>

- 2) Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la vitamine D sont insuffisants pour atteindre cette cible minimale de 30 ng/mL de 25OHD et il faut donc envisager des doses plus importantes. Il est légitime alors de se poser la question d'un éventuel surdosage. La vitamine D est en effet potentiellement toxique. Un excès de vitamine D a pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. La tendance hypercalcémique qui en résulte freine la sécrétion de PTH ce qui augmentera la calciurie avec des risques rénaux potentiels (lithiase, néphrocalcinose). L'étape suivante sera caractérisée par une hypercalcémie, parfois très sévère, surtout si la fonction rénale est altérée. Cette situation est en fait très rare. Les différentes revues de la littérature concernant les cas d'intoxications à la vitamine D <150 ng/mL. Plusieurs études ont par ailleurs démontré que des doses journalières de vitamine D largement supérieures aux ANC (plus de 4000 UI/J) sont sans conséquence sur la calciurie ou la calcémie. Cependant, une étude récemment publiée a montré un risque plus important de chutes, surtout au premier trimestre, chez des patientes âgées ayant reçu une dose massive (500.000 UI en une prise) de vitamine D, par rapport au placebo.
- 3) Les personnes âgées vont particulièrement être sensibles à la déficience en vitamine D. En effet, l'exposition de la peau aux UVB est la principale source de vitamine D (mis à part la supplémentation). La peau vieillissant, sa capacité à synthétiser la provitamine D va être réduite à des valeurs pouvant atteindre 25% de celles de l'adulte jeune. Cette diminution d'efficacité est liée à la diminution linéaire de l'épaisseur cutanée observée à partir de l'âge de 20 ans.

Les valeurs de référence de la 25OHD doivent donc définir le statut vitaminique D optimal. Dans nos laboratoires, nous les appelons valeurs « souhaitables ». Elles sont de 30 à 100 ng/mL (EC) ou de 30 à 60 ng/mL (JCS). La limite supérieure a été choisie arbitrairement pour être suffisamment éloignée de la zone de toxicité potentielle. Etant attentif à la littérature scientifique (abondante), nous n'excluons pas que ces valeurs souhaitables puissent « évoluer » en fonction des données publiées. Par ailleurs, nous n'indiquons (surtout) pas sur nos feuilles de résultats les valeurs retrouvées dans une population apparemment en bonne santé car cela peut être très perturbant pour le clinicien prescripteur.

Dosages de la vitamine D

Le dosage de 25OHD est particulièrement délicat et les dosages disponibles, bien que « marqués CE », ne répondent pas tous aux critères de qualité qu'on pourrait espérer pour une mesure aussi fréquemment pratiquée. Les principales difficultés proviennent du fait que la 25OHD est une molécule hautement hydrophobe et qu'il existe deux formes à doser, la 25OHD2 et la 25OHD3. On peut séparer les techniques de dosage de la 25OHD en deux grandes familles, les immunodosages, les plus pratiqués, et les méthodes séparatives comme l'HPLC avec détection UV ou la chromatographie liquide avec spectrométrie de masse (LCMSMS).

Facteurs préanalytiques

Ce dosage peut s'effectuer sur sérum ou plasma. En pratique c'est le sérum qui est le plus utilisé. Il existe toutefois des travaux qui ont mis en évidence des problèmes avec les dosages de 25OHD en HPLC ou en LCMSMS lorsque l'échantillon est recueilli sur des tubes contenant un gel séparateur.

- La 25OHD est extrêmement stable dans le sérum, probablement en raison de sa liaison à la DBP, rendant inutile des précautions particulières pour la conservation des échantillons.

Facteurs analytiques

- Il est important de participer à un contrôle de qualité externe (comme pour tout autre paramètre biologique). Cependant, la nature hydrophobe de la 25OHD est susceptible d'induire des effets « matrice » très importants ce qui fait que tous les programmes de contrôle de qualité externes qui ne proposent pas des vrais échantillons sériques ne permettent pas de comparer les techniques entre elles. Il est donc conseillé de trouver un contrôle de qualité qui propose des vrais sérums comme le programme anglais DEQAS (www.deqas.org).
- Il n'existe pas de méthode de référence aujourd'hui pour le dosage de la 25OHD ni de standard international. Cependant, cette situation évolue et les caractéristiques requises pour définir la future méthode de référence, qui sera probablement la spectrométrie de masse en tandem après chromatographie gazeuse ou liquide, ont été proposées récemment. Lorsque cette méthode de référence sera clairement établie, il faudra identifier des laboratoires de référence qui la pratiquent et envisager de standardiser les différentes techniques, commerciales ou non.

- Il est important de choisir une technique de dosage qui mesure les 2 formes, 25OHD2 et 25OHD3. En France, certains médicaments sont de la vitamine D2, et d'autres sont de la vitamine D3. Il n'est pas toujours facile de savoir ce que les patients ont pris. Une technique qui ne dose que la 25OHD3 sous-estimera obligatoirement la concentration de 25OHD d'un patient qui prend de la vitamine D2.
- Pour les laboratoires qui utilisent une technique qui rend des concentrations séparées pour la 25OHD2 et la 25OHD3, il est impératif que la somme des deux formes apparaisse comme résultat principal sur la feuille de résultats . C'est la seule information importante pour le clinicien!

Valeurs de référence de la 25OHD et interprétation des résultats

Il n'existe pas de consensus absolu sur les valeurs de référence de la 25OHD. Cependant, quel que soit le seuil utilisé (20 ou 30 ng/mL), il est important de noter que ces valeurs de 25OHD caractérisant un statut vitaminiq ue D optimal sont basées sur des études qui ont, dans leur majorité, utilisé le même dosage de 25OHD, la technique RIA de la société DiaSorin. Si cette technique nécessite d'être recalibrée lorsqu'on la confrontera à la future méthode de référence, il faudra alors revoir aussi ces valeurs de référence.

Dans l'interprétation d'un résultat de 25OHD, il est particulièrement important de tenir compte de l'incertitude de mesure qui est par ailleurs une information qu'il est aujourd'hui demandé de donner sur la feuille de résultats selon les normes ISO. Le coefficient de variation analytique (intra ou inter essai) de la mesure de 25OHD est de l'ordre de 5-10% selon les techniques de dosage pour des concentrations voisines de 30 ng/mL. Lorsqu'on traduit cela en fonction de l'incertitude de mesure calculée selon les dernières recommandations, il apparaît que, pour certaines techniques, une concentration mesurée à 30 ng/mL ne peut pas être considérée comme significativement différente de 22-23 ng/mL .

le FGF-23

Généralités

Le Fibroblast Growth 23 (FGF-23) est une hormone de 251 acides aminés produite majoritairement par l'ostéocyte et dont le site d'action est essentiellement rénal : inhibition de l'adressage à la membrane apicale des cellules tubulaires proximales de Npt2a et diminution de la calcitriolémie (par inhibition de la 1-alpha hydroxylase et stimulation de la 24-hydroxylase). Le FGF 23 est clivé par des enzymes protéolytiques ce qui génère un certain nombre de fragments dans la circulation. Cependant, seule la forme intacte est active. C'est une protéine glycosylée et cette glycosylation est importante pour la stabilité du peptide. La surexpression de FGF23 chez la souris induit une hypophosphatémie secondaire à une fuite urinaire de phosphate, alors que les souris invalidées pour FGF23 présentent une hyperphosphatémie et une élévation du TmP/DFG. Chez des sujets volontaires sains, il a été montré une augmentation de la concentration de FGF23 sérique, indépendante de la concentration de PTH, en réponse à un régime riche en phosphate. Les patients hyperphosphatémiques ont une augmentation, probablement réactionnelle, du FGF23 circulant, cependant insuffisante pour normaliser la phosphatémie. L'augmentation de la concentration du FGF23 circulant peut aussi être primitive et induire des pathologies avec hypophosphatémie et baisse du TmP/DFG, à savoir les TIO (ostéomalacies induites par les tumeurs), l'ADHR (rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant) et le XLH (rachitisme hypophosphatémique lié à l'X). A l'inverse, une diminution du FGF23 circulant ou une résistance à l'action du FGF23 est responsable de calcinose tumorale, avec hyperphosphatémie, augmentation du TmP/DFG et calcifications extra-osseuses. L'ensemble de ces données cliniques et expérimentales suggère que le FGF23 est, comme la PTH, une hormone phosphaturante. Cependant, contrairement à la PTH, le FGF23 inhibe la 1 α -hydroxylase tubulaire proximale, et donc la production de calcitriol, et stimule la 24-hydroxylase et donc l'inactivation du calcitriol. Ceci explique l'absence d'hypercalcitriolémie, donc d'hypercalciurie spontanée observée chez les patients présentant une augmentation primitive du FGF23 circulant.

FGF23 et risque fracturaire

Une étude prospective suédoise organisée chez 2868 hommes âgés (75.4 ± 3.2 ans) suivis pendant une période moyenne de 3.35 ans a mis en évidence la relation entre les taux circulants de FGF 23 et le risque fracturaire (MIRZA JBMR 2011). Dans cette étude, des taux de FGF23 (déterminés grâce à un kit reconnaissant la molécule intacte) supérieurs à 55.7 pg/mL étaient associés à une augmentation du risque de fracture de la hanche ainsi

que de fractures non vertébrales. Cette association reste significative après ajustement par le BMI, la densité osseuse, le DFG, ainsi que les taux de 25(OH)D et de PTH.

FGF23 et calcifications vasculaires

Une calcification excessive des parois artérielles est fréquemment associée au vieillissement, au diabète, à l'insuffisance rénale et à l'athérosclérose. D'un point de vue anatomo-pathologique, le processus de calcification peut toucher l'intima au niveau des plaques d'athérome ou la media, phénomène plus diffus et indépendant de l'athérome. La prévalence de la médiacalcosse ou sclérose de Mönckeberg augmente avec l'âge et elle est particulièrement fréquente chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. Longtemps considérée comme une simple découverte radiologique bénigne, elle est maintenant reconnue comme un facteur de risque d'évènements cardiovasculaires, que ce soit dans la population générale, chez les diabétiques de type 2 ou chez les insuffisants rénaux chroniques (IRC).

Deux études japonaises ne retrouvent aucune association entre les calcifications aortiques et les taux circulants de FGF-23. Il a même été observé une association négative entre calcification radiale et FGF-23 sur 32 patients diabétiques et 56 non diabétiques. Toutefois, un travail publié récemment à partir d'une étude cas témoin de 400 patients issus d'une cohorte de 10 044 sujets incidents en dialyse et ne recevant pas de vitamine D active, montre clairement que les taux de FGF-23 sont un facteur prédictif de mortalité. Dans cette étude, les auteurs rapportent que l'association entre taux de FGF-23 et mortalité n'est significative que si les phosphates sont dans les normes KDOQI, c'est-à-dire, inférieurs à 1,78 mmol/l. Enfin, il a été démontré que les taux de FGF-23 sont associés au score de calcification vasculaire.

FGF23 et hyperparathyroïdie secondaire liée à l'insuffisance rénale

L'hyperparathyroïdie secondaire observée lors de l'insuffisance rénale chronique a longtemps été expliquée par la tendance hypocalcémique liée à la perte de capacité des cellules rénales à fabriquer de la 1.25(OH)₂ vitamine D. Récemment, cependant, il a été montré que les taux de FGF23 s'élevaient bien avant ceux du phosphore ou de la PTH chez l'insuffisant rénal. En fait, on observe une élévation du FGF23 à partir d'un DFG de 57.8 ml/min/1.73m² alors que la PTH s'élève à partir d'un DFG de 46.9 ml/min/1.73m². Les théories actuelles tendent dès lors plutôt à démontrer que c'est cette élévation précoce du FGF23 qui va aller inhiber la 1-alpha hydroxylase rénale et donc la production de 1.25(OH)₂ vitamine D, entraînant une hyperparathyroïdie secondaire.

Dosage du FGF23

Le FGF23 est présent dans la circulation sanguine des individus normaux et peut être dosé facilement par immunoanalyse. Les kits les plus couramment utilisés sont des elisas dosant soit la molécule « intacte », soit la partie C-terminale (plus stable). Récemment, une équipe japonaise a développé un dosage de FGF23 sur une plateforme automatisé. Il est fort probable que différentes sociétés de diagnostic développent également dans les années qui viennent un kit automatisé de dosage du FGF23. Il faut cependant noter que le dosage du FGF 23 ne s'effectue que sur du plasma EDTA.

Klotho

La protéine Klotho est exprimée principalement dans le tube contourné distal rénal et, dans une moindre mesure, dans les glandes parathyroïdes et le plexus choroïde cérébral. Le gène Klotho découvert en 1997 code pour une protéine transmembranaire, dont une partie peut également être sécrétée. La protéine Klotho existe donc sous deux formes : la première est un corécepteur membranaire qui régule l'action du FGF23 et donc l'excrétion du phosphore et la synthèse de vitamine D active dans le rein. La seconde est le Klotho circulant qui agit comme facteur humoral possédant des actions pléiotropes indépendamment du FGF23, notamment la suppression de l'expression de la voie de l'hormone de croissance, du stress oxydant et la régulation de canaux ioniques et de différents transporteurs.

De façon très intéressante, il a été montré que le phénotype des souris invalidées pour Klotho était très proche de celui des souris invalidées pour FGF23 (entre autres : vieillissement accéléré, calcifications vasculaires et ectopiques, anomalies de la minéralisation osseuse, augmentation de la phosphatémie et de la calcitriolémie). Chez l'homme, des mutations de Klotho sont également responsables de calcinose tumorale familiale, tout comme les mutations inactivatrices de FGF23. Par contre, une surexpression de Klotho conduit à une augmentation significative de la durée de vie des souris et à une suppression des symptômes liés au vieillissement.

Vieillessement et insuffisance rénale

Les patients IR présentent une diminution significative de l'expression rénale de Klotho associée à une résistance au FGF23, une hyperphosphatémie et des calcifications vasculaires, qui sont observées chez les souris KO pour Klotho. Ces patients ne décèdent pas

prématurément de leur insuffisance rénale à proprement parler, mais des pathologies communément observées au cours du vieillissement, à savoir des maladies cardiovasculaires, des cancers et des infections. De plus, les patients IR souffrent d'autres symptômes liés à l'âge tels qu'un hypogonadisme, une atrophie cutanée, une ostéopénie et des troubles cognitifs. Ainsi, l'insuffisance rénale peut être vue comme un état de vieillissement accéléré et ou/une pathologie liée à l'âge associée avec une déficience en Klotho et une rétention de phosphore.

Klotho et voies de signalisation associées à une prolongation de la survie

Différentes études expérimentales ont montré que la protéine Klotho circulante pouvant interagir avec de nombreuses voies de signalisation associées à une augmentation de la durée de vie. Sans trop vouloir rentrer dans les détails, Klotho supprime par exemple la voie de signalisation de l'insuline/IGF1. Or, des études expérimentales ont montré qu'une suppression adéquate de cette voie pouvait augmenter la survie de différentes espèces de vers, mouches, ou même de mammifères. De même, d'autres études ont démontré que la protéine Klotho circulante inhibait l'activité du TGF- β 1, empêchant ainsi des mécanismes de différenciation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses et donc la fibrose tissulaire et des métastases.

Maladies phosphocalciques plus fréquentes chez le sujet âgé

Hyperparathyroïdie primitive (HPP).

Cette pathologie résulte d'une production excessive et inappropriée de PTH, qui est sécrétée en continu, et non plus en réponse à une baisse de la calcémie. Cette maladie touche principalement les femmes (2 à 6 femmes pour 1 homme suivant les séries) âgées de plus de 55 ans (mais elle peut apparaître de façon plus précoce). Cette pathologie est le plus souvent asymptomatique, bien que les patients se plaignent très fréquemment de symptômes très peu spécifiques (fatigue, faiblesse musculaire, mais aussi perte de mémoire ou désorientation, même en l'absence d'hypercalcémie importante). L'HPP est, après le diabète de type 2 et les pathologies thyroïdiennes, la 3^{ème} plus fréquente parmi les endocrinopathies. Dans l'immense majorité des cas, l'HPP est due à un adénome bénin unique d'une parathyroïde. Il peut toutefois exister des HPP à adénomes multiples, et des HPP dues à

une hyperplasie autonomisée des 4 glandes parathyroïdes. Les HPP peuvent également s'inscrire dans des pathologies tumorales, situation rare de carcinome parathyroïdien isolé, ou manifestation d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM), le plus souvent NEM de type 1 (mutation du gène MEN1 codant pour la ménine), mais parfois de type 2 (mutation du gène RET). Le traitement actuel de l'HPP est chirurgical mais toutes les HPP ne sont pas opérées. Il existe des critères chirurgicaux définis dans des conférences de consensus (ostéoporose, lithiase ou néphrocalcinose, calcémie > 2,85 mmol/L, débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1.73 m², âge < 50 ans) . Le diagnostic d'HPP est exclusivement biologique (des examens de localisation, scintigraphie ou échographie, négatifs n'excluent pas le diagnostic). Théoriquement, le tableau biologique d'une HPP comporte un certain nombre d'anomalies : hypercalcémie et élévation de la concentration de PTH bien sûr, mais aussi (bien que loin d'être toujours présentes) hypophosphatémie avec TmP/DFG bas, hypercalciurie, élévation de la concentration de la 1,25OH₂D et des marqueurs biologiques du remodelage osseux. Toutefois, et comme indiqué plus haut, le diagnostic peut être basé simplement sur la constatation d'une hypercalcémie et d'une concentration sérique de PTH élevée, donc inappropriée à l'hypercalcémie, à condition que ces anomalies soient franches. Cependant, une hypercalcémie associée à une PTH normale haute (au-dessus de la médiane des valeurs « normales ») est également très évocatrice d'une HPP. Par ailleurs, si une calcémie normale associée à une PTH haute évoque en priorité une hyperparathyroïdie secondaire, le fait de ne retrouver aucune cause d'hyperparathyroïdie secondaire doit faire envisager la possibilité d'une hyperparathyroïdie primitive normo-calcémique. Au total, le diagnostic d'HPP doit être sans ambiguïté avant d'adresser un(e) patient(e) au chirurgien, et si le moindre doute persiste sur le diagnostic, il faut pratiquer un test de charge calcique dans une unité spécialisée. Au cours de ce test, on fera monter la calcémie largement au dessus de la limite supérieure de la normale et on observera l'évolution de la concentration de PTH. Si celle-ci ne descend pas en dessous de la médiane des valeurs normales, ce sera un argument fort pour le diagnostic d'HPP.

Le seul réel diagnostic différentiel de l'HPP est l'hypercalcémie-hypocalciurie familiale bénigne. Il s'agit de la conséquence d'une mutation inactivatrice du gène du CaSR transmise selon un trait autosomique dominant. Il pourrait sembler hors de propos de parler d'une telle anomalie dans un ouvrage dédié au vieillissement, mais en fait la découverte de cette anomalie génétique a le plus souvent lieu lors d'un bilan biologique plus extensif dans le cadre d'un bilan ostéoporose. Dès lors, cette anomalie génétique se détecte donc le plus souvent chez le sujet âgé. Dans cette pathologie bénigne, on constate donc une hypercalcémie avec

PTH normale (elle peut cependant être parfois élevée) et une « hypocalciurie » (il s'agit d'une hypocalciurie « relative », c'est-à-dire une calciurie plus basse qu'elle ne devrait être devant une telle hypercalcémie; la calciurie peut donc être normale). Pour avancer dans le diagnostic différentiel de l'HPP il faut corriger les carences (vitamine D, calcium) si besoin, pratiquer un test de charge calcique pour éliminer une HPP, doser la calcémie dans la proche famille (ascendants et descendants), calculer l'excrétion fractionnelle du calcium [(calciurie x créatininémie) / (calcémie x créatininurie) en exprimant les 4 paramètres dans la même unité]. Si elle est > 1%, c'est très contre le diagnostic. On pourra ensuite faire une recherche de mutation du gène du CaSR.

Hyperparathyroïdies secondaires

Les hyperparathyroïdies secondaires ne sont pas à proprement parler des maladies du métabolisme phosphocalcique. Nous avons cependant tenu à les inclure dans ce chapitre.

Les hyperparathyroïdies secondaires sont dues à une sécrétion de PTH en réponse à une tendance hypocalcémique. C'est une situation très fréquente, en particulier dans le cadre de l'exploration des ostéoporoses et, a fortiori, si le laboratoire utilise des valeurs de référence pour la PTH qui ont été établies chez des sujets ayant un statut vitaminique D « normal » (voir plus haut). Parmi les causes d'hyperparathyroïdie secondaire, l'insuffisance rénale (on considère cette possibilité pour un DFG <60 mL/min/1.73 m²) et l'insuffisance en calcium/vitamine D sont les plus fréquentes. Chez les sujets âgés, la diminution des apports en calcium et vitamine D restera la cause principale d'hyperparathyroïdie secondaire, bien qu'il soit tentant de penser que la principale cause soit la diminution du DFG. Il est vrai que le vieillissement « physiologique » du rein va s'accompagner d'une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire : à 30 ans, le DFG est aux alentours de 120 ml/min/1.73m² et il diminue ensuite d'environ 8 ml par décennie. Il est dès lors tentant d'associer la diminution du DFG « physiologique » observée chez les personnes âgées à une insuffisance rénale chronique. Il est vrai que les personnes âgées de plus de 85 ans et les patients au stade 3 de l'insuffisance rénale chronique présentent 2 caractéristiques en commun : un DFG bas à peu près identique (environ 50 ml/min/1.73m²) et une diminution de la réabsorption tubulaire du sel et de l'eau. Cependant, le rein âgé et le rein chroniquement endommagé diffèrent par plusieurs aspects physiologiques, dont, par exemple, la conservation de la production d'érythropoïétine (conservation de la fonction proximale tubulaire chez la personne âgée). En ce qui concerne les fractions d'excrétion du calcium et du phosphore, elles restent également normales chez la personne âgée alors qu'elles sont altérées chez les insuf-

fisants rénaux, induisant une hypocalcémie et une hyperphosphatémie. La PTH et la 1.25(OH)₂-vitamine D sont aussi tout à fait normales chez l'individu âgé (correctement supplémenté en vitamine D) alors qu'elles sont respectivement augmentées et diminuées chez l'insuffisant rénal.

Conséquences à long terme des hyperparathyroïdies

Maladies cardiovasculaires

Diverses études épidémiologiques ont montré que l'hyperparathyroïdie primaire et secondaire étaient associées avec un risque accru d'événements cardiovasculaires et même de mortalité. Cette association pourrait s'expliquer par divers effets de la PTH : augmentation de la pression sanguine, hypertrophie cardiaque et actions pro-arythmiques.

Perte de masse osseuse

Les rôles respectifs de la PTH et de l'hypovitaminose D dans la perte de masse osseuse ne sont pas encore tout à fait clairs. Néanmoins, il semblerait que ce soit la PTH qui soit à l'origine de la perte de masse osseuse observée dans l'hypovitaminose D.

Ostéoporose

L'ostéoporose est un réel problème de santé publique dans nos sociétés vieillissantes. En effet, au cours de leur vie, les femmes vont perdre de 30 à 50% de leur masse osseuse. Cette perte commence avant la période de transition vers la ménopause et s'accélère durant les premières années de celle-ci. Les hommes sont également touchés, mais moins que les femmes : en effet, la perte de masse osseuse observée chez l'homme peut atteindre 20% au niveau cortical et 30% au niveau radial. Si la diminution des hormones sexuelles liée à l'âge explique en partie la perte osseuse ostéoporotique, il faut savoir que d'autres facteurs (hormonaux ou non) y participent également de façon très importante. En effet, différentes études épidémiologiques ont montré que les personnes âgées souffraient d'une déficience parfois importante en 25(OH)D. Cette déficience (ainsi que des apports faibles en calcium) va entraîner une hyperparathyroïdie secondaire et une diminution de la densité de masse osseuse. Les valeurs de PTH (mais pas de 25(OH)D) observées chez les personnes âgées peuvent être prédictives des taux de perte osseuse chez les personnes âgées souffrant de déficience en vitamine D.

L'ostéoporose et les dosages biologiques des marqueurs osseux ont largement été abordés dans le Cahier de Bioformation n°39 (Drs Garnero et Souberbielle).

Pour en savoir plus ...

- Houiller P. Métabolisme du Calcium et du Phosphate. In Philippe Chanson et Jacques Young, Traité d'Endocrinologie, Médecine-Sciences Flammarion, Paris 2007.
- Brown EM., MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signalling. *Physiol Rev* 2001; 81 : 239-297.
- Prié D., Torres PU., Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009.
- Prié D., Torres PU., Friedlander G. Un nouveau système de régulation du phosphate : FGF23 et Klotho. *Nephrol Ther* 2009 ; 5 : 513-9.
- Cavalier E., Delanaye P., Vranken L. *et al.* Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant* 2011.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 266-81.
- Bischoff-Ferrari HA., Willett WC., Wong JB., Giovannucci E., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 ; 293 : 2257-64.
- Tang BM., Eslick GD., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 370 : 657-66.
- Bischoff-Ferrari HA., Dawson-Hughes B., Platz A. *et al.* Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 : 813-20.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001 ; 22 : 477-501.
- Kuro-o M. Klotho and the aging process. *Korean J Intern Med* 2011 ; 26 : 113-22.
- Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima YI. *Nature*. 1997 Nov 6 ; 390(6655) : 45-51.
- Eastell R., Arnold A., Brandi ML. *et al.* Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 340-50.



ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913633-61-7
SOUS-TITRE
19, avenue d'Italie 75013 Paris
Dépôt légal : Février 2012

