

Introduction:

- Le Téréparatide est une PTH humaine recombinante indiquée dans le traitement de l'ostéoporose sévère chez des patients à risque fracturaire élevé. Parmi ses effets secondaires, une hypercalcémie légère transitoire peut survenir 4 à 6 heures après l'injection sous cutanée. Des hypercalcémies asymptomatiques sont décrites chez 3 % des patients, avec parfois des taux dépassant 114 mg/l, et très rarement dépassant 130 mg/l.
- Nous rapportons le cas d'une hypercalcémie sévère et persistante chez un patient traité par téréparatide.

Observation:

- Il s'agit d'un patient âgé de 42 ans suivi pour un hypercorticisme lié à une maladie de Cushing en attente d'une prise en charge chirurgicale. L'hypercorticisme a entraîné une ostéoporose sévère (T-Score au niveau lombaire = -1,10 et au niveau du col fémoral = -3,40) associée à plusieurs fractures vertébrales (de T10 à L4) nécessitant l'introduction de Téréparatide (une injection sous-cutanée de 20 µg par jour), associé à une supplémentation per os en vitamine D et en calcium. Six semaines après l'introduction de téréparatide, il a présenté une altération de l'état général, avec anorexie, nausées, vomissements et douleurs abdominales modérées.
- Le bilan biologique montre (Figure A): hypercalcémie à 136 mg/l (contre 95 mg/l avant le début du téréparatide) avec calcium ionisé augmenté à 1,64 mmol/l (1,17-1,30), calcium urinaire à 835.8 mg/l, phosphorémie à 34 mg/l, 25-OH-vitamine D et 1-25 OH vitamine D basses à 20 ng/ml et <6 pg/ml respectivement, et parathormone adaptée à 3 pg/ml (15-68). L'enzyme de conversion de l'angiotensine (54 UI/L), la bêta2microglobulinémie (2.37 mg/L), le LDH (209 UI/L) et l'électrophorèse des protéines plasmatiques sont normaux. L'hypercorticisme est bien contrôlé sous métyrapone (3000 mg par jour) et kétoconazole (800 mg par jour) avec un cortisol libre urinaire à 9.6 µg/24heures (20-110).
- Une hydratation efficace associée à l'arrêt du Téréparatide et de la supplémentation en calcium et en vitamine D ont permis une normalisation progressive de la calcémie au bout de 10 jours à 97 mg/l. Le traitement de l'ostéoporose a été remplacé par un bisphosphonate : l'acide zolédronique.

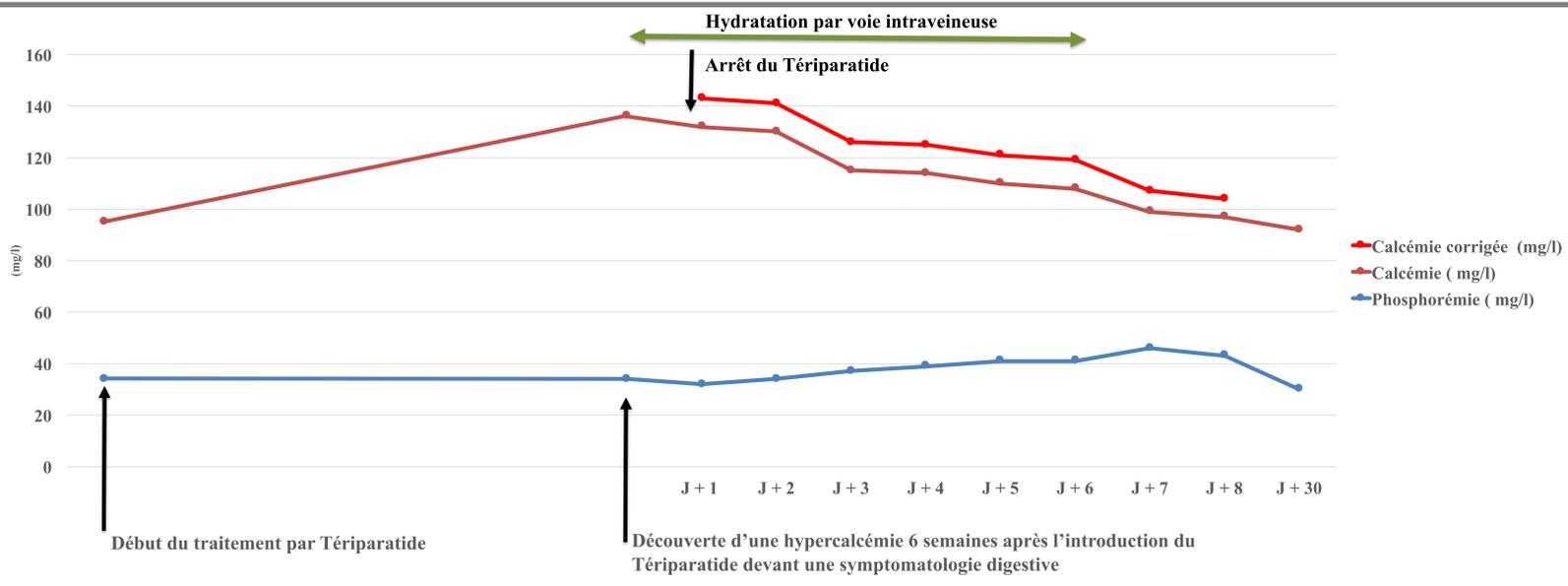


Figure A. Evolution de la calcémie mesurée et corrigée ainsi que de la phosphorémie au cours du temps.

Age (années)	Sexe	Posologie de Téréparatide (microgamme)	Délai entre le début du Téréparatide et la découverte de l'hypercalcémie	Supplémentation associée		Taux maximal d'hypercalcémie (mg/l)	PTH (pg/ml)	Référence
				Calcium Per os	Vitamine D			
78	F	20 par jour	2 mois	oui	oui	146	1	Koo et al., 2012
74	F	20 par jour	7 mois	N.C	N.C	145	4,5	Karatoprak et al., 2012
65	F	20 par jour	5 mois	oui	oui	138	< 4	Thiruchelvam et al., 2014
49	F	20 par jour	8 semaines	N.C	N.C	110	5	Hajime et al., 2014
74	F	20 par jour	5 mois	oui	oui	125	18	Marsot et al., 2014

Tableau A. Résumé des cas d'hypercalcémie persistante sous Téréparatide rapportés dans la littérature. (F=féminin, NC=non cité)

Discussion:

- Le Téréparatide représente la séquence active de la parathormone (rh PTH (1-34)). Les actions physiologiques de la PTH incluent une stimulation de la formation osseuse via son action sur les ostéoblastes, indirectement une augmentation de l'absorption intestinale et de la réabsorption tubulaire rénale du calcium.
- Lors des essais cliniques de phases 3, parmi les effets indésirables observés liés au téréparatide, une hypercalcémie légère a été rapportée chez environ 3% des femmes et 1% des hommes. La pharmacocinétique du téréparatide, avec une demi-vie d'environ une heure, peut expliquer l'élévation transitoire de la calcémie observée 4 à 6 heures après l'injection sous-cutanée, avec un taux qui se normalise 16 à 24 heures après l'injection.
- Chez notre patient plusieurs arguments plaident pour l'imputabilité de l'hypercalcémie au traitement par Téréparatide : l'apparition d'une hypercalcémie après l'introduction de ce traitement, la négativité du bilan étiologique d'hypercalcémie et l'absence de récurrence depuis son arrêt.
- Une surveillance systématique de la calcémie au cours de traitement par Téréparatide n'est recommandée que chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. Très peu de cas dans la littérature rapportent la survenue d'une hypercalcémie sévère et persistante sous Téréparatide (tableau A), d'où la nécessité d'une surveillance régulière de la calcémie chez les patients sous ce traitement.

Bibliographie:

- C Marsot, S Koubar, E Pont, A Crand, H Rachidi-Koussa. Case Report : hypercalcémie modérée sous téréparatide. Annales d'Endocrinologie. Volume 75, Issues 5-6, October 2014, Page 345.
 C Karatoprak, K Kayatas, H Kilicaslan, S Yolbas, N.A Yazimci, T Gümüşkemer, R Demirtun. Severe hypercalcemia due to teriparatide. Indian J Pharmacol. 2012 Mar-Apr; 44(2): 270-271.
 JW Koo, JH Lee, NE Jang, Kim H, HY Seok, YR So, AR Shin, JH Cho, SH Lee. A Case of Severe Hypercalcemia after Treatment with Teriparatide for Osteoporosis. Korean J Bone Metab. 2012 May;19(1):53-58.
 M Hajime, Y Okada, Mori H, Y Tanaka. A case of teriparatide-induced severe hypophosphatemia and hypercalcemia. J Bone Miner Metab. 2014 Sep;32(5):601-4.
 N Thiruchelvam, J Randhawa, H Sadiek, and G Kistangari. Teriparatide Induced Delayed Persistent Hypercalcemia. Case Rep Endocrinol. 2014; 2014: 802473.