

Hyperparathyroïdie primaire

Muriel Babey, Peter Kopp

Abteilung für Endokrinologie, Metabolismus und Molekulare Medizin, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Quintessence

- L'hyperparathyroïdie primaire (P-HPT) est souvent diagnostiquée de manière fortuite en présence d'une hypercalcémie avec parathormone (PTH) augmentée et l'affection est le plus souvent asymptomatique.
- Les femmes sont plus souvent atteintes de P-HPT que les hommes (3:1) avec un pic d'incidence entre 50 et 60 ans.
- Chez approximativement 80% des patients, un adénome bénin solitaire est responsable de l'HPT.
- La parathyroïdectomie minimale invasive est actuellement le traitement de première intention chez la plupart des patients.
- La substitution œstrogénique ou les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), les bisphosphonates et les calcimimétiques peuvent être utilisés pour le traitement médicamenteux de la P-HPT.

Introduction

Avec l'introduction des examens de laboratoire automatisés dans les années 1970, l'hyperparathyroïdie primaire (P-HPT) a été reconnue comme une pathologie endocrinienne fréquente. La P-HPT est souvent diagnostiquée de manière fortuite comme maladie asymptomatique en présence d'une hypercalcémie relativement discrète. Dans la plupart des cas, la calcémie (norme 2,20–2,55 mmol/l) n'est que légèrement élevée et la PTH (norme 15–65 pg/ml) est à env. 1,5–2 fois au dessus de sa norme supérieure. La confirmation d'une hypercalciurie est une preuve formelle de P-HPT et permet d'exclure une hypercalcémie familiale hypocalciurique. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (3:1) et le pic d'incidence est entre 50 et 60 ans.

Les patients sont pour la plupart asymptomatiques lorsque le diagnostic est établi. Mais à l'anamnèse plus précise, env. 50% signalent des symptômes aspécifiques tels que fatigue et irritabilité. Chez la plupart des patients souffrant de P-HPT, la densité osseuse corticale diminue, surtout si elle est mesurée au niveau du tiers distal du radius. Les manifestations squelettiques graves (ostéite fibrokystique, tumeurs brunes, fractures pathologiques) sont rares de nos jours. Env. 20% des patients P-HPT sont porteurs d'une néphrolithiase.

La P-HPT résulte d'une sécrétion accrue de PTH. Un adénome bénin solitaire est découvert chez 80% des

patients. Parmi les autres causes de P-HPT, des adénomes multiples sont découverts. Dans 5% des cas, il s'agit de formes héréditaires de P-HPT (MEN 1, MEN 2A, syndrome d'hyperparathyroïdie avec tumeur de la mâchoire). Un carcinome parathyroïdien est découvert dans moins de 1% des cas.

De nos jours, le traitement chirurgical est recommandé plus fréquemment pour les patients symptomatiques souffrant de P-HPT. La chirurgie parathyroïdienne en cas de P-HPT, qu'elle soit symptomatique ou pas, permet généralement une normalisation du calcium et de la PTH, et permet d'augmenter durablement la densité osseuse. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées chez les patients souffrant de P-HPT asymptomatique. Si leur hypercalcémie n'est que modérée et qu'aucune intervention chirurgicale n'est prévue, il faudra assurer un suivi régulier de la calcémie. Le traitement médicamenteux de la P-HPT peut inclure une substitution œstrogénique ou un traitement par SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), bisphosphonates et calcimimétiques [1].

Hyperparathyroïdie primaire

Définition

La P-HPT est définie par la présence d'une sécrétion autonome accrue de PTH dans une ou plusieurs parathyroïdes. Ces patients ont en général un calcium total élevé¹ (valeur qui doit être corrigée en fonction de la

Abréviations

CaSR	Récepteur sensible au calcium
FHH	Hypercalcémie familiale hypocalciurique
HPT	Hyperparathyroïdie
MEN	Néoplasies endocriniennes multiples
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
P-HPT	Hyperparathyroïdie primaire
PTH	Parathormone
PTHrP	PTH-related peptide
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
S-HPT	Hyperparathyroïdie secondaire
T-HPT	Hyperparathyroïdie tertiaire

Muriel Babey a été soutenue pour ce travail par le Fonds PB-EA3-121541 du Fonds national suisse (FNS) pour l'encouragement des sciences médicales. Peter Kopp précise qu'il n'a aucun conflit d'intérêts en rapport avec cet article.


¹ Calcium total = (calcium dosé [mmol/l] – 0,025) × (albumine [g/l] + 1).



Muriel Babey

concentration d'albumine) ou bien un taux élevé du calcium ionisé.

Quelques patients souffrant de P-HPT ont des calcémies normales et ne présentent aucun signe d'hyperparathyroïdie secondaire (par ex. secondaire à une carence en vitamine D, une insuffisance rénale, une hypercalciurie nette ou une malabsorption) [2].

Dans la P-HPT, le contrôle de la rétroaction de la PTH par le calcium extracellulaire est défectueux. Dans les adénomes parathyroïdiens, les cellules principales perdent leur sensibilité normale au calcium, qui contrôle normalement la sécrétion de PTH par un feed-back négatif (fig. 1 ). La population cellulaire monoclonale

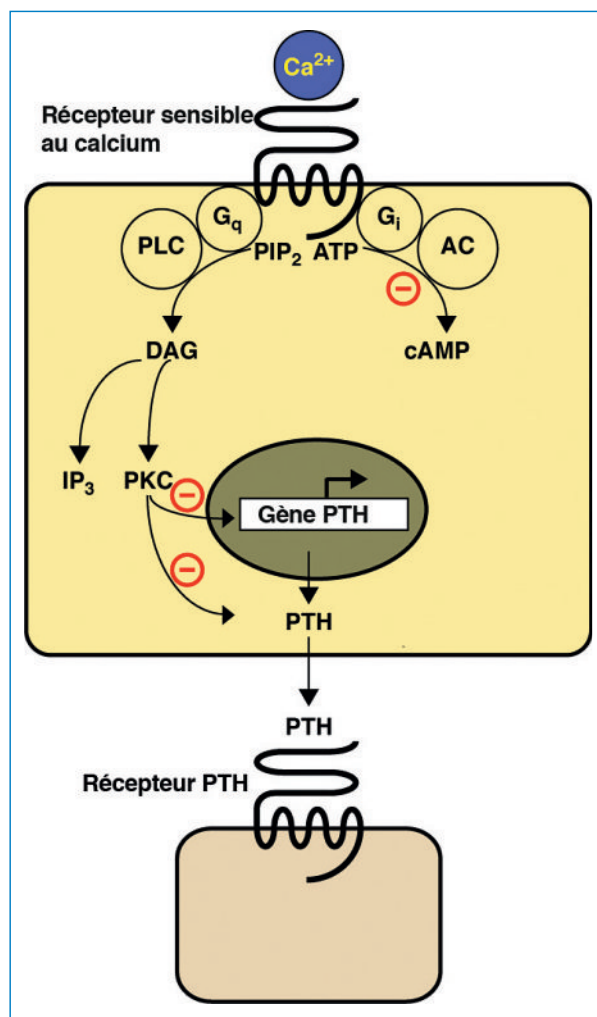



Figure 1. Régulation de la sécrétion de PTH par le récepteur sensible au calcium


Des variations minimales de la concentration extracellulaire de calcium provoquent d'importantes variations de la sécrétion de PTH dans le but de maintenir une concentration de calcium la plus constante possible. Le calcium se lie au récepteur sensible au calcium (CaSR) couplé aux protéines G. L'activation de la sous-unité Gq active la phospholipase C et hydrolyse le phospho-inositol (PIP₂) en triphosphate d'inositol (IP₃) et diacylglycérol (DAG). Le DAG stimule la protéine kinase C et l'IP₃ augmente ensuite la concentration intracellulaire de calcium, ce qui provoque une régulation négative de l'expression du gène de la PTH. L'activation de la sous-unité G inhibitrice provoque une inhibition de l'adénylyl cyclase convertissant l'ATP en AMP cyclique (cAMP). L'importance physiologique de cette cascade de signaux n'est pas clairement définie.

des adénomes parathyroïdiens indique que la pathogenèse résulte d'anomalies dans des gènes contrôlant la prolifération des cellules parathyroïdiennes. La mise en évidence de l'oncogène PRAD1 dans ces adénomes défini par la présence d'un réarrangement chromosomique somatique qui provoque la fusion du promoteur de la PTH avec le gène de la cycline-D1 confirme cette hypothèse [3]. Dans les parathyroïdes hyperplasiques, c'est une augmentation du nombre de cellules qui provoque une augmentation de la PTH et une hypercalcémie.

Clinique

La clinique de la P-HPT est principalement attribuable aux effets directs et indirects de la PTH en excès sur le squelette, le rein et le tube digestif, de même qu'aux conséquences d'une hypercalcémie. La PTH stimule les ostéoclastes en agissant sur les ostéoblastes, qui résorbent davantage de calcium et de phosphore de l'os. La PTH provoque en outre au niveau du rein la conversion de la 25-hydroxy-vitamine D en sa forme active, la 1,25-dihydroxy-vitamine D. Cette dernière stimule la résorption intestinale du calcium. Et enfin la PTH augmente la résorption rénale tubulaire de calcium et diminue celle de phosphate. En anglais, les manifestations cliniques de la P-HPT sont décrites de manière pertinente par «stones, bones, abdominal groans and psychic moans». Les manifestations organiques systémiques sont présentées dans le tableau 1 .

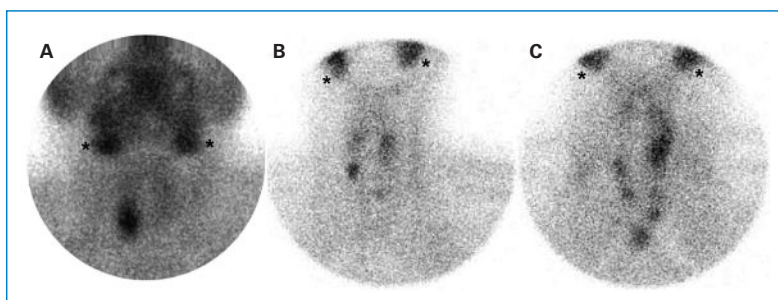
Diagnostic

Le dosage du calcium sérique avec correction en fonction de la concentration d'albumine permet de suspecter le diagnostic dans de nombreux cas. Le dosage du calcium ionisé peut confirmer une hypercalcémie et être très utile pour confirmer une hypercalcémie modérée, surtout dans les cas où la calcémie est à la limite supérieure de la norme. Une hypercalcémie doit généralement être confirmée plus d'une fois. L'étape diagnostique suivante est le dosage de la PTH intacte par immunoassay. Une PTH augmentée et une hypercalcémie rendent probable le diagnostic de P-HPT. La suite des examens chez un patient souffrant de P-HPT doit comporter une collecte d'urine sur 24 heures avec dosage de l'excrétion de calcium et calcul de la clearance de la créatinine, dans le but d'exclure une hypercalcémie familiale hypocalciurique (FHH)², qui est cependant rare. Quelques patients souffrant de P-HPT ont des calcémies normales et ne présentent aucun signe d'hyperparathyroïdie secondaire (par ex. secondaire à une carence en vitamine D, une insuffisance rénale, une hypercalciurie ou une malabsorption). Pour localiser le tissu parathyroïdien, on injecte du sestamibi radiomarqué (scintigraphie au sestamibi): celui-ci s'accumule plus longtemps dans les parathyroïdes que dans la thyroïde et persiste dans le tissu parathyroïdien pathologique (fig. 2 ). La sensibilité

² HPT: clearance du calcium/clearance de la créatinine: 0,02–0,05 (2–5%); FHH: clearance du calcium/clearance de la créatinine: <0,01 (<1%).

Tableau 1. Manifestations de l'hyperparathyroïdie primaire.

Rénales	Hypercalciurie (>4 mg/kg/24 h). Néphrocalcinose, lithiases rénales chez env. 20% des patients. Il n'y a pas de réelle corrélation entre l'excrétion rénale de calcium et la présence de lithiases rénales.
Squelettiques	Accélération du remaniement osseux avec un effet de catabolisme qui touche d'abord l'os cortical. La baisse de la densité osseuse la plus fréquente est observée au niveau du tiers distal du radius avec augmentation de l'incidence des fractures du poignet. Densité osseuse très peu diminuée au niveau des vertèbres lombaires.
Gastro-intestinales	Douleurs abdominales et constipation fréquentes. Incidence de la pancréatite non augmentée. En cas d'ulcères peptiques, exclure un syndrome de Zollinger-Ellison: ulcères récidivants secondaires à des néoplasies sécrétant de la gastrine dans le cadre de néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (MEN 1).
Neurologiques, neuropsychiatriques	Faiblesse neuromusculaire et fatigabilité. Paresthésies et crampes musculaires aspécifiques. Etats dépressifs, insomnies et dysfonctions cognitives fréquentes.
Cardiovasculaires	Raccourcissement de l'intervalle QT. Hypertrophie du ventricule gauche. Calcifications valvulaires et myocardiques. Diminution de l'élasticité vasculaire par dépôts de calcium dans la paroi des vaisseaux.

**Figure 2. Résultats de la scintigraphie au technetium 99-sestamibi dans différentes formes d'hyperparathyroïdie primaire**

- A Adénome de la parathyroïde inférieure droite chez une patiente de 60 ans souffrant d'une HPT primaire. Cliché tardif (75 minutes après administration de Tc99-sestamibi).
- B Hyperplasie des 4 parathyroïdes chez une patiente de 23 ans ayant des néoplasies endocriniennes multiples de type 1. Cette patiente a présenté par la suite un insulinoome malin de la tête du pancréas avec métastases pulmonaires.
- C Résultat scintigraphique chez une patiente de 60 ans souffrant d'un carcinome parathyroïdien récidivant dans le cadre d'un syndrome HPRT2. Cette patiente présentait plusieurs tumeurs kystiques de sa mandibule.

* = glandes salivaires sous-mandibulaires.

de la scintigraphie au sestamibi dans la détection des adénomes parathyroïdiens est d'env. 85%. La «Single Photon Emission Computer Tomography» (SPECT) au sestamibi est meilleure que l'imagerie plane car elle est tridimensionnelle. L'échographie Doppler cervicale a également fait ses preuves dans la détection des adénomes parathyroïdiens; mais sa sensibilité dépend dans une large mesure de l'examineur. Ces deux techniques d'imagerie sont moins efficaces dans les pathologies parathyroïdiennes pluriglandulaires.

Diagnostic différentiel

Si un patient a une hypercalcémie et une PTH augmentée, il faut penser d'abord à une P-HPT mais le diagnostic différentiel doit inclure les pathologies suivantes: hyperparathyroïdie (HPT) secondaire aux diurétiques thiazidiques ou au lithium, hyperparathyroïdie familiale hypocalciurique et HPT tertiaire dans

l'insuffisance rénale terminale. Dans l'hypercalcémie paranéoplasique, pouvant résulter soit d'une sécrétion de PTH-related peptide (PTHrP) soit d'une résorption accrue de calcium (par ex. myélome multiple), la PTH est supprimée.

Chez les patients hypercalcémiques, il faut si possible stopper les diurétiques thiazidiques et le lithium et réévaluer la situation après 3 mois. La résorption du calcium dans les tubes distaux augmente sous thiazides et l'hypercalcémie qui en résulte supprime normalement la sécrétion de PTH. Le lithium se lie au récepteur sensible au calcium (CaSR) et diminue son feedback au niveau des parathyroïdes et des reins. Cette perturbation du mécanisme de rétrocontrôle fait augmenter le calcium et la PTH. L'hypercalcémie peut se prolonger longtemps après l'arrêt du lithium.

L'hyperparathyroïdie familiale hypocalciurique est une variante autosomale dominante à laquelle il faut penser en cas d'anamnèse familiale positive d'hypercalcémie modérée. Le diagnostic de cette rare entité clinique est assuré par le calcul d'un quotient calcium urinaire sur créatinine urinaire inférieur à 1:100. Dans les urines de 24 heures, il s'agit donc de mesurer l'excrétion de calcium et la clearance de la créatinine pour différencier la P-HPT de l'hyperparathyroïdie familiale hypocalciurique. L'hyperparathyroïdie familiale hypocalciurique est la conséquence de mutations monoalléliques du gène du *CaSR*, qui provoquent une sous-expression systémique du récepteur sensible au calcium. Le diagnostic d'hyperparathyroïdie familiale hypocalciurique est important car les individus porteurs de cette variante n'ont besoin d'aucun traitement.

Une HPT secondaire (S-HPT) avec PTH augmentée et hypocalcémie peut se voir chez des patients souffrant d'une carence en vitamine D, d'une insuffisance rénale ou d'une malabsorption gastro-intestinale. En présence d'une insuffisance rénale avancée et inadéquatement traitée, une HPT tertiaire (T-HPT) peut se développer avec hypercalcémie, hyperphosphatémie et PTH augmentée. Une T-HPT s'observe la plupart du temps chez des patients souffrant d'une S-HPT après transplantation rénale. Les parathyroïdes hypertrophiées ne peuvent retrouver leur état original et produisent trop de PTH autonome malgré une calcémie normale ou même augmentée. Une diminution des récepteurs de la vitamine D et des récepteurs sensibles au calcium a été démontrée dans des parathyroïdes autonomes de patients souffrant de T-HPT.

Hyperparathyroïdie héréditaire

L'hyperparathyroïdie héréditaire comprend un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de pathologies endocriniennes, présenté au tableau 2: néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (MEN 1), néoplasies endocriniennes multiples de type 2A (MEN 2A), syndrome d'hyperparathyroïdie et de tumeur de la mâchoire, hypercalcémie familiale hypocalciurique et hyperparathyroïdie primaire néonatale grave. Ces formes héréditaires de P-HPT sont responsables de moins de 5% des cas d'HPT [4, 5].

Tableau 2. Formes héréditaires d'hyperparathyroïdie.

Formes	OMIM	Protéine génique	Chromosome	Hérédité	Manifestation	Commentaire
MEN 1	131100	<i>MEN1</i> ménine	11q13	Autosomale-dominante	Hyperparathyroïdie (85%), syndrome de Zollinger-Ellison ^a (35%), prolactinome (25%), néoplasies pancréatiques neuroendocriniennes	Exemple du mécanisme «Knudson Two-Hit»: hérédité autosomale-dominante par transmission d'un allèle anormal dans les cellules germinales et mécanisme récessif au niveau cellulaire par mutation somatique (limitée au tissu pathologique) du deuxième allèle initialement normal
MEN 2A	171400	<i>RET</i> RET-tyrosine-kinase	10q11	Autosomale-dominante	Carcinome médullaire de la thyroïde (90%), phéochromocytome (50%), tumeurs multiglandulaires des parathyroïdes (20–30%)	MEN 2B ne cause pas d'hyperparathyroïdie mais se manifeste comme MEN 2A avec habitus marfanoides, ganglioneuromes muqueux et intestinaux
Syndrome hyperparathyroïdie-tumeur de la mâchoire	145001	<i>HRPT2</i> parafibromine	1q24	Autosomale-dominante	Hyperparathyroïdie (80%, dont 10% de carcinomes parathyroïdiens), fibromes ossifiants de la mâchoire, kystes rénaux, tumeurs de Wilms et hamartomes rénaux	Hypercalcémie souvent récidivante. Traitement par chirurgie et cinacalcet
Hypercalcémie familiale hypocalciurique	14598	<i>CaSR</i> Récepteur sensible au calcium	3q13	Autosomale-dominante	Hypercalcémie modérée à vie avec clearance du calcium normale. PTH légèrement augmentée	Variante bénigne. Aucun traitement nécessaire!
Hyperparathyroïdie primaire néonatale grave	239200	<i>CaSR</i> Récepteur sensible au calcium	3q13	Autosomale-récessive	Nette augmentation de volume des parathyroïdes, PTH très élevée et hypercalcémie prononcée	Traitement immédiat du nourrisson. Rare!

^a Syndrome de Zollinger-Ellison = gastrinomes dans le pancréas, le duodénum ou les ganglions lymphatiques abdominaux, provoquant une production accrue de suc gastrique et des ulcères. MEN 1 = néoplasies endocriniennes multiples de type 1; MEN 2 = néoplasies endocriniennes multiples de type 2; OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man, banques de données sur les maladies génétiques (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>); CaSR = récepteur sensible au calcium.

Pathologie

Adénomes parathyroïdiens

Les adénomes parathyroïdiens sont des tumeurs bénignes de cellules principales ou oncocytiennes. La plupart de ces adénomes se développent dans les parathyroïdes normalement situées. Le poids moyen d'un adénome chez des patients sans manifestation squelettique est d'environ 1 g, mais des microadénomes de moins de 0,1 g peuvent être à l'origine d'une P-HPT. De manière générale, les adénomes volumineux sont associés à des concentrations de calcium et de PTH plus élevées. Les microadénomes sont typiquement encapsulés; les adénomes de taille majeure sont séparés du tissu parathyroïdien environnant par une capsule fibreuse. Ces adénomes sont en très grande majorité isolés et d'origine monoclonale, ce qui indique qu'ils résultent de mutations géniques influençant la prolifération cellulaire (par ex. l'oncogène PRAD1) ou l'apoptose.

Hyperplasie parathyroïdienne

L'hyperplasie parathyroïdienne est définie par une augmentation de la masse des cellules parenchymateuses dans plusieurs parathyroïdes. Contrairement à l'adénome monoclonal, il s'agit d'un processus polyclonal. L'augmentation de volume des parathyroïdes est symétrique dans env. 50% des cas. Le poids de ces parathyroïdes hyperplasiques peut varier de 150 mg à

plus de 10 g. 25% des cas d'hyperplasie parathyroïdienne figurent dans le groupe cliniquement et génétiquement hétérogène des HPT héréditaires, surtout les MEN 1.

Carcinome parathyroïdien

Le carcinome parathyroïdien est une tumeur rare qui se manifeste souvent comme une masse relativement volumineuse. Il est généralement associé à des augmentations significatives de la PTH et du calcium. Le diagnostic ne doit être posé qu'en présence d'une invasion confirmée du stroma environnant, de la thyroïde, des vaisseaux sanguins ou des gaines péri-neurales, ou de métastases documentées. Un examen par imagerie diagnostique de la mâchoire et des reins doit être effectué pour exclure un syndrome d'hyperparathyroïdie avec tumeur de la mâchoire [6]. Si les résultats sont positifs, il est possible de faire une analyse de mutation du gène *HRPT2*, ce qui peut faciliter l'examen dirigé chez les autres membres de la famille.

Traitement

La P-HPT peut se guérir par exérèse du tissu parathyroïdien pathologique. Un traitement chirurgical, effectué par une technique mini-invasive, est recommandé aux patients souffrant de P-HPT symptomatique.

Tableau 3. Recommandations pour le traitement chirurgical de la P-HPT (2008, modifié d'après [7]).

A Signes et/ou symptômes tels que néphrolithiase, ostéite fibrokystique, pathologie neuromusculaire.

B Chez patients asymptomatiques

Paramètre	Seuil	Commentaire
Calcémie	>0,25 mmol/l en dessus de la norme	
Calcium dans les urines de 24 heures	N'est plus un critère retenu contrairement aux recommandations de 1990 et 2002	Certains experts considèrent une valeur >400 mg/24 heures comme une indication chirurgicale
Clearance de la créatinine	<60 ml/min	
Densité osseuse	T-score <-2,5 à un quelconque site de mesure et/ou anamnèse de fracture de fragilité	La densité osseuse doit être mesurée par le Z-score chez les femmes préménopausées et les hommes de moins de 50 ans
Age	<50	Complications de la P-HPT plus fréquentes chez les patients jeunes

Chez les patients asymptomatiques, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables. Les premières recommandations pour l'indication au traitement chirurgical ont été publiées en 1990 et revues en 2008 (tab. 3) [7]. Elles posent l'indication au traitement chirurgical de manière relativement conservatrice. Mais il faut bien préciser que plusieurs études ont montré que le traitement chirurgical améliore la densité osseuse et la qualité de vie même en cas de P-HPT modérée. Les techniques chirurgicales les plus récentes étant plus efficaces, l'option de l'intervention chirurgicale est de nos jours beaucoup plus courante. Si cette option n'est pas retenue, il faut contrôler la calcémie deux fois par an, et une évaluation clinique annuelle est recommandée, avec dosage de la créatinine sérique et densitométrie osseuse en 3 points [7].

Traitement chirurgical

Une parathyroïdectomie avec résection suffisante de tissu pathologique est la seule option thérapeutique permettant de guérir la P-HPT. Les parathyroïdes étant très petites, et leur nombre et leur localisation pouvant considérablement varier, il est essentiel que le chirurgien ait une grande expérience dans ce domaine.

Plusieurs études ont démontré que le traitement chirurgical améliore la densité osseuse et la qualité de vie même en cas de P-HPT modérée

Le tissu parathyroïdien pathologique n'est pas toujours à sa localisation classique, derrière les pôles des lobes thyroïdiens: il peut se situer n'importe où le long du chemin de migration embryologique.

Environ un quart des parathyroïdes inférieures se trouvent dans le thymus.

La localisation préopératoire du tissu pathologique est indispensable chez tous les patients candidats à une chirurgie mini-invasive. La scintigraphie au ^{99m}Tc-sestamibi est la technique la plus utilisée et sa sensibilité est d'env. 85%. Echographie Doppler, scanner et IRM peuvent également être des techniques de localisation préopératoire.

L'exploration conventionnelle des quatre parathyroïdes a un taux de réussite de plus de 95% entre des mains

expertes. Elle comporte une exploration cervicale bilatérale, avec identification des quatre glandes et résection du tissu pathologique en fonction de sa taille, de sa couleur et de sa consistance. Les chances de succès sont tout aussi bonnes avec une parathyroïdectomie focalisée avec localisation préopératoire.

La mesure peropératoire de la PTH à différents moments, par ex. 5, 10 et 15 minutes après la résection du tissu parathyroïdien pathologique, est très utile du fait que sa demi-vie est de 3 à 5 minutes seulement. Une chute de 50% de la PTH indique que l'intervention a réussi. Si elle ne baisse pas, il faut poursuivre l'exploration chirurgicale. La parathyroïdectomie efficace amène à une normalisation des concentrations de calcium et de PTH, de même qu'à une augmentation durable de la densité osseuse. Les symptômes neuromusculaires et la qualité de vie de la plupart des patients s'en trouvent améliorés [8].

En présence d'une hyperplasie parathyroïdienne, on entreprendra une parathyroïdectomie soit subtotale (exérèse de 3½ parathyroïdes) soit totale avec transplantation immédiate de tissu parathyroïdien autologue, en général au niveau de l'avant-bras.

Un suivi attentif de la calcémie est essentiel en phase postopératoire. Une hypocalcémie modérée transitoire se voit souvent après une parathyroïdectomie, et est considérée comme un stimulateur important des parathyroïdes saines inhibées. En général la PTH et le calcium retrouvent leurs valeurs normales dans les 30 heures suivant l'intervention.

Après une parathyroïdectomie peut survenir une hypocalcémie prononcée et persistante, aussi connue sous le nom de «Hungry Bone Syndrome». La PTH chute dramatiquement après l'exérèse de tissu parathyroïdien autonome étant donné que les parathyroïdes saines étaient supprimées en présence de l'hypercalcémie et ne sécrétaient donc plus ou presque de PTH. La résorption osseuse ostéoclastique induite par la PTH prend donc fin abruptement, alors que l'activité ostéoblastique, avec résorption accrue de calcium, phosphate et magnésium par le tissu osseux se poursuit.

Une hypocalcémie aiguë se manifeste cliniquement par une excitabilité exagérée du système nerveux périphérique avec paresthésies, crampes musculaires, fasciculations et tétanie. Une hypocalcémie grave peut

provoquer crises épileptiques, allongement de l'intervalle QT et arythmies cardiaques.

La probabilité de la manifestation d'un «Hungry Bone Syndrome» est en rapport direct avec les concentrations préopératoires de la PTH, du calcium et de la phosphatase alcaline.

L'incidence du «Hungry Bone Syndrome» est plus élevée chez les patients âgés (>60 ans) et porteurs d'adénomes parathyroïdiens volumineux (>5 cm). Chez la plupart de ces patients, l'hypocalcémie est importante et impose un traitement de longue durée avec du calcium intraveineux et de la vitamine D active (calcitriol) [9].

Traitement médicamenteux

Aucune progression de la maladie ne peut être constatée chez deux tiers des patients souffrant d'une P-HPT asymptomatique malgré l'absence de toute intervention thérapeutique [10]. Les patients de moins de 50 ans ont par contre un risque accru de voir progresser leur P-HPT. Les patients souffrant de P-HPT asymptomatiques peuvent donc être contrôlés régulièrement s'ils n'ont aucune autre raison de subir un traitement chirurgical. Il est indispensable de leur recommander de s'hydrater suffisamment, d'éviter toute immobilisation et d'avoir un apport de calcium normal. S'ils ont un taux normal de 1,25-dihydroxy-vitamine D, l'administration d'un gramme de calcium par jour peut être proposé sans risque de développer une hypercalciurie. Les diurétiques thiazidiques et le lithium sont à éviter.

Substitution œstrogénique

Sous substitution œstrogénique, la concentration sérique et la clearance rénale du calcium diminuent légèrement, sans qu'aucune baisse des taux de PTH n'ait pu être constatée. Bien que la substitution hormonale puisse être envisagée en cas de P-HPT modérée, il faut bien souligner que l'indication aux œstrogènes chez les femmes postménopausées doit être soigneusement posée. Les SERMs («Selective Estrogen Receptor Modulators») tels que le raloxifène peuvent être envisagés en raison de leur effet anabolisant sur le tissu osseux.

Bisphosphonates

Les bisphosphonates peuvent être utiles chez les patients chez qui une densité osseuse diminuée est objectivée, surtout si aucune intervention chirurgicale ne peut être envisagée. Il existe des données d'études d'intervention contrôlées contre placebo avec l'alendronate, qui ont prouvé une augmentation de la densité osseuse au niveau de la colonne vertébrale et du col du fémur. Le traitement par bisphosphonates n'a aucune influence sur les taux de calcium et de PTH.

Calcimimétiques

Les calcimimétiques sont les premiers médicaments intervenant de manière ciblée sur la physiopathologie des cellules parathyroïdiennes hyperactives. Par activation du récepteur sensible au calcium (CaSR), ils diminuent

la sécrétion de PTH (fig. 1). Avec le calcimimétique cinacalcet, la calcémie des patients ayant une P-HPT modérée peut être normalisée. La PTH diminue sans toutefois toujours retrouver ses valeurs normales. Aucune augmentation de la densité osseuse, comme observée après une parathyroïdectomie efficace, n'a pu être démontrée jusqu'ici sous cinacalcet [11]. Le cinacalcet a surtout fait ses preuves dans l'HPT secondaire grave et comme traitement de l'hypercalcémie secondaire à un carcinome parathyroïdien inopérable. Le cinacalcet abaisse la calcémie avec relativement peu d'effets indésirables.

Carence en vitamine D

Les patients atteints de P-HPT symptomatique ont très souvent une carence en vitamine D. Ceux qui ont les taux de PTH les plus élevés ont généralement les taux de vitamine D les plus bas. Une explication possible au manque de vitamine D chez les patients souffrant de P-HPT, est que la PTH et la 1,25-dihydroxy-vitamine D accélèrent le catabolisme de la 25-hydroxy-vitamine D et provoquent par là-même une carence en vitamine D. Un dosage de la 25-hydroxy-vitamine D est donc recommandé de routine. Selon les directives tout récemment publiées, il faut viser des taux de 25-hydroxy-vitamine D ≥ 50 nmol/l (20 ng/ml) [7]; de nombreux experts considèrent cependant des taux ≥ 75 nmol/l (30 ng/ml) comme suffisants.

La 25-hydroxy-vitamine D peut être substituée chez les patients ayant une P-HPT modérée sans augmentation significative de la calcémie [12]. Chez ceux qui ont une P-HPT plus importante, la substitution de vitamine D peut provoquer une hypercalcémie. Cette substitution doit donc se faire sous contrôles réguliers des taux de calcium et de PTH, surtout chez les patients âgés souffrant de P-HPT.

Conclusion

La plupart des patients souffrant de P-HPT sont oligosymptomatiques. Une P-HPT doit être envisagée chez tout patient, particulièrement chez les patients âgés ayant une hypercalcémie. Le diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie (HPT) doit inclure un effet indésirable des diurétiques thiazidiques ou du lithium, une hypercalcémie familiale hypocalciurique et une HPT tertiaire présente en cas d'insuffisance rénale terminale.

Dans l'évaluation clinique, les manifestations multi-systémiques de la P-HPT peuvent altérer les fonctions du rein, du métabolisme osseux, du système digestif, des systèmes nerveux et cardiovasculaire. Les patients âgés peuvent rarement présenter une crise parathyroïdienne avec hypercalcémie potentiellement fatale. Le suivi à long terme de patients asymptomatiques a montré que la plupart d'entre eux n'auront aucune progression de leur maladie même en l'absence de toute intervention.

Aucune progression de la maladie ne peut être constatée chez deux tiers des patients P-HPT asymptomatiques malgré l'absence de toute intervention thérapeutique

Il n'y a aucun paramètre prédictif fiable de la progression de la P-HPT. Donc les patients souffrant de P-HPT n'ayant subi aucune intervention chirurgicale doivent être régulièrement contrôlés. La concentration sérique de calcium doit être dosée deux fois par an, et son excrétion urinaire une fois par an avec la créatinine. Une densitométrie osseuse en trois points doit être effectuée tous les 12-18 mois. La parathyroïdectomie mini-invasive est actuellement le traitement de choix en cas de P-HPT.

Références recommandées

- Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005;257(1):6-17.
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335-9.

Correspondance:

Peter Kopp, MD
Director ad interim Center
for Genetic Medicine and Associate Professor
Division of Endocrinology,
Metabolism and Molecular Medicine
Northwestern University, Tarry 15
303 East Chicago Avenue
Chicago, IL 60611
USA
p-kopp@northwestern.edu

- Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15-years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462-70.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

Primärer Hyperparathyroidismus / Hyperparathyroïdie primaire

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005;257(1):6–17.
- 2 Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3001–5.
- 3 Krebs LJ, Arnold A. Molecular basis of hyperparathyroidism and potential targets for drug development. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2002;2(2):167–79.
- 4 Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, Yang B, Skarulis MC, Hendy GN, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(1):1–26.
- 5 Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(1):129–48.
- 6 Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 349. 2003;349(18):1722–9.
- 7 Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335–9.
- 8 Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg.* 2005;242(5):642–50.
- 9 Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988;84(4):654–60.
- 10 Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15-years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462–70.
- 11 Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):135–41.
- 12 Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2007;22(Suppl 2):V100-4.