

## Diagnostic et prise en charge

# L'hyperparathyroïdie primaire

Prof. Dr méd. Olivier Lamy<sup>a</sup>, Dr méd. Delphine Stoll<sup>b</sup>, Dr méd. Elena Gonzalez Rodriguez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Service de Médecine Interne et Centre des Maladies Osseuses, Départements de Médecine et de l'Appareil Locomoteur, CHUV, Lausanne;

<sup>b</sup> Centre des maladies Osseuses, Département de l'Appareil Locomoteur, CHUV, Lausanne, et Cabinet médical, Yverdon-les-Bains; <sup>c</sup> Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme et Centre des Maladies Osseuses Départements de Médecine et de l'Appareil Locomoteur, CHUV, Lausanne



L'hyperparathyroïdie primaire est une pathologie fréquente dont le diagnostic est biologique. Elle est longtemps asymptomatique et nécessite un suivi annuel. Lorsque les critères opératoires sont remplis, un ultrason du cou et une scintigraphie parathyroïdienne sont réalisés dans le but de favoriser la chirurgie minimale invasive. Les traitements médicamenteux sont transitoires, ils permettent de contrôler ou la calcémie ou la densité osseuse.

## Introduction

James Stevenson décède le 18 février 1775. Le Dr William Hunter, assisté de M. Thomson, réalise l'examen post-mortem. Il écrira «*The cavity of the bone is much enlarged, and was full of oil mixed with blood; no appearance of cancellae, but cross-bridges or septa here and there. The two extremities are less altered than the other parts; the cortical part thin as paper and as soft as bees-wax almost*» [1]. Il s'agit de la première description de l'ostéite fibreuse. Jusqu'en 1891, la description princeps a toujours été attribuée à tort à Friedrich von Recklinghausen (1891) qui lui-même s'était référé à un cas décrit par Gerhard Engel en 1864.

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est un diagnostic devenu fréquent depuis que les dosages du calcium et de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sont effectués de routine grâce à l'introduction d'analyseurs automatisés dans la biochimie clinique dans les années 70. La fréquence de l'HPP augmente à partir de l'âge de 50 ans et touche plus souvent les femmes que les hommes. Sa prévalence est d'environ 1% à 65 ans et atteint 3% à 80 ans. Dans 80% des cas, la cause est un adénome unique d'une des quatre glandes parathyroïdes. L'HPP est asymptomatique dans 80% des cas.

Le but de cet article est de revoir la stratégie diagnostique et thérapeutique de l'HPP en s'attardant notamment sur les particularités biologiques, la présentation clinique et le rôle de l'imagerie préopératoire.

## Démarche diagnostique

### Diagnostic

Le diagnostic d'HPP est biologique. Il est posé en présence d'une calcémie corrigée élevée ou dans la limite supérieure de la norme associée à une valeur de PTH

élevée ou normale de façon inappropriée. Le dosage du calcium ionisé n'est pas recommandé. Ce dosage nécessite des règles strictes (prélèvement, acheminement) et son coût est élevé par rapport à la calcémie [2]. La calcémie ionisée est utile uniquement en cas de perturbation importante de l'équilibre acido-basique. Le diagnostic est évident lorsque la calcémie et la PTH sont au-dessus de la norme. On peut cependant avoir une calcémie dans la norme haute et une PTH élevée, une calcémie augmentée et une PTH dans le haut de la norme, ou encore une calcémie et une PTH toutes deux dans le haut de la norme (fig. 1).

La PTH est influencée par la valeur sanguine de 25OH vitamine D, indépendamment de la calcémie. Une valeur abaissée de 25OH vitamine D stimule la sécrétion de PTH, et est donc responsable d'un certain degré d'hyperparathyroïdisme secondaire. La définition de l'HPP suppose une valeur sanguine de vitamine D dans la norme idéale (env. 30 µg/l ou 75 nmol/l), c'est-à-dire n'influençant pas la sécrétion de PTH.

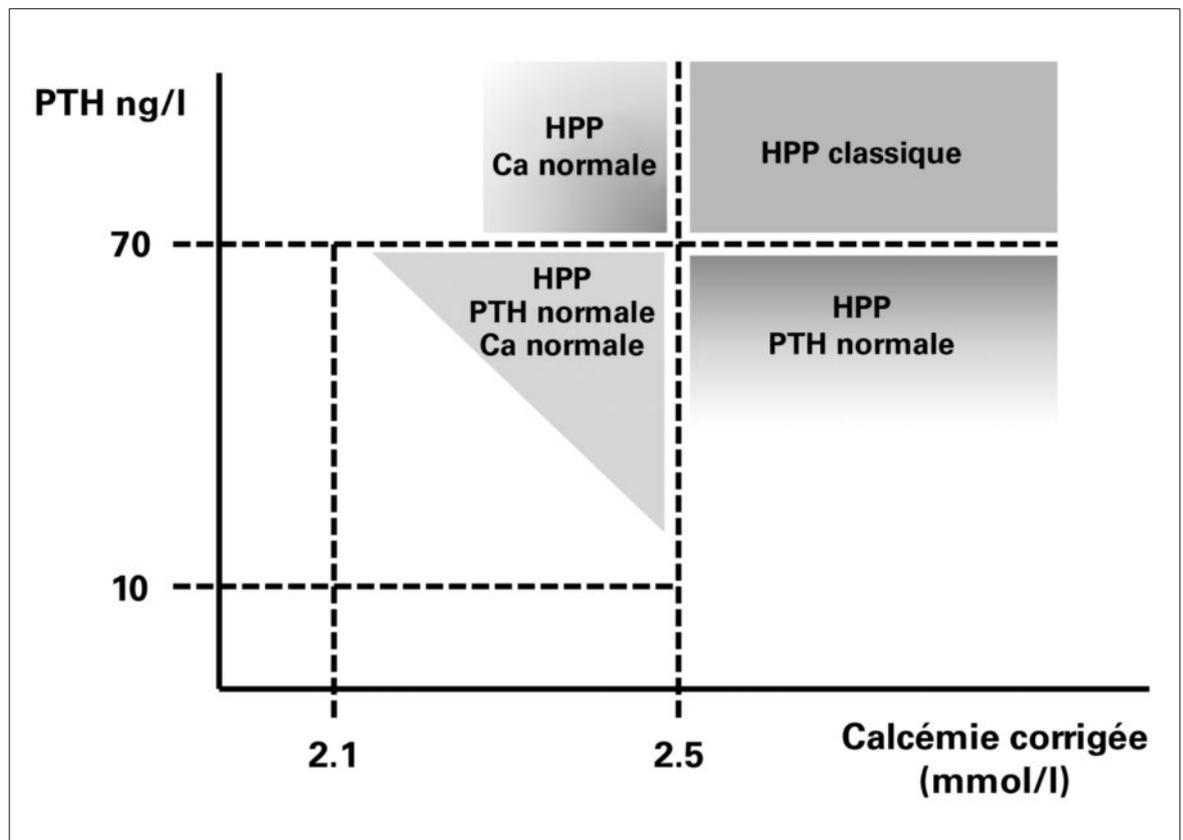
### Etiologie

La sécrétion accrue de PTH résulte d'un adénome bénin solitaire dans 80–85% des cas (prolifération monoclonale de cellules principales), d'adénomes multiples dans 2% des cas, d'une hyperplasie des 4 glandes dans 5–20% des cas (doit faire rechercher une cause génétique), ou d'un carcinome parathyroïdien dans <1% des cas [3].

Les formes héréditaires concernent 5–10% des situations. Elles sont associées à des mutations génétiques. La recherche de ces mutations est encore coûteuse. Cependant elle peut être utile pour préciser le diagnostic, assurer une prise en charge adéquate des pathologies concomitantes, et aider à la prise en charge des familles.



Olivier Lamy



**Figure 1:** Représentation graphique du concept d'hyperparathyroïdisme primaire en supposant une valeur sanguine normale de 25OH vitamine D. Ca = calcémie corrigée; HPP = hyperparathyroïdie primaire; PTH = parathormone.

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN-1) se caractérise par l'association de tumeurs touchant les glandes parathyroïdes, des tumeurs neuroendocrines entéro-pancréatiques, et l'antéhypophyse (transmission autosomale dominante, gène de la ménine, chromosome 11q13). La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (MEN-2) associe le cancer médullaire de la thyroïde, le phéochromocytome et, dans sa variante MEN-2A, une HPP (transmission autosomale dominante, gène RET muté). Le syndrome d'hyperparathyroïdie familiale Jaw Tumor associe une HPP, des tumeurs osseuses maxillo-mandibulaires, des tumeurs rénales ou encore utérines (anomalies du gène HRPT2 portée par le chromosome 1 q25-32).

### Physiopathologie

La PTH augmente la calcémie en stimulant le remodelage osseux (ostéolyse > ostéoformation avec augmentation de la phosphatase alcaline) et en augmentant (effet indirect par élévation de la 1,25OH vitamine D via l'augmentation de l'hydroxylation en position 1) l'absorption digestive et la réabsorption tubulaire rénale de calcium. Malgré ce dernier effet, la calciurie est élevée. La PTH induit aussi une fuite urinaire de phosphate (réabsorption tubulaire du phosphate <85%) et

des bicarbonates (par diminution de leur réabsorption au niveau du tube proximal). Il s'en suit au niveau sanguin une hypophosphatémie et une acidose hyperchlorémique.

### Présentation clinique

En raison de la fréquence des dosages de la calcémie et de la PTH, des diagnostics d'HPP sont de plus en plus souvent retenus. L'HPP serait ainsi asymptomatique dans près de 80% des cas [2]. Par ailleurs la progression de l'HPP est lente. Les patients asymptomatiques suivis pendant 15 ans développent des traits de la maladie dans un tiers des cas (hypercalcémie symptomatique, lithiase rénale, diminution de la fonction rénale, fracture, diminution accélérée de la densité minérale osseuse) [4].

De nos jours les présentations cliniques concernent les reins, les os, ou sont en lien avec l'hypercalcémie ou encore sont aspécifiques. La néphrolithiase toucherait près de 20% des patients, alors que la néphrocalcinose est rare. La densité osseuse corticale (mieux évaluée sur le tiers distal du radius par densitométrie osseuse) diminue plus rapidement que la moyenne, et le risque fracturaire global est augmenté. Certaines manifestations squelettiques, autrefois classiques, sont devenues

rare: tumeurs brunes, ostéite fibrokystique, fracture pathologique. L'hypercalcémie est associée à une polyurie/polydipsie, une anorexie, des nausées et une constipation. Elle s'associe également à des manifestations neuropsychologiques. Plus la calcémie est élevée, plus ces manifestations sont fréquentes.

Des plaintes peu spécifiques tels que douleurs musculosquelettiques, fatigue, anxiété, symptômes neuropsychologiques sont souvent retrouvées. Les symptômes neurocognitifs sont sujets de débat dans les formes peu sévères et un bilan neuropsychologique n'est pas recommandé. Certains patients décrivent une amélioration après chirurgie (anxiété, dépression, troubles cognitifs, qualité de vie) [2].

Il n'y a pas d'atteinte vasculaire ou cardiovasculaire en lien avec l'HPP, en tout cas si elle est modérée, à l'exception d'un QT raccourci en lien avec le degré d'hypercalcémie. Il en va de même pour les ulcères digestifs (exclure un syndrome de Zollinger-Ellison dans le cadre d'un MEN1) et les pancréatites mentionnés autrefois.

### Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel de l'HPP asymptomatique est l'hypercalcémie hypocalciurique familiale (FHH). Dans ce cas la calcémie et la PTH sont faiblement augmentées, et la calciurie est effondrée (fraction d'excrétion du calcium à <1%). On retrouve des hypercalcémies modérées dans la famille. La mutation du CASR («calcium sensing receptor») confirme le diagnostic, mais un bilan génétique négatif ne permet pas de l'exclure. Il existe un défaut de sensibilité de ce récepteur à la calcémie qui réagit à des valeurs plus hautes de calcémie. Ces patients ne présentent pas de complications liées à l'hypercalcémie.

Le deuxième diagnostic différentiel de l'HPP asymptomatique est le traitement par lithium qui peut augmenter faiblement la calcémie et la PTH. Le lithium, comme dans la FHH, va modifier la sensibilité du récepteur au calcium. La calciurie est diminuée mais non pas effondrée comme dans l'HFF. Dans ces cas, une hyperplasie des 4 glandes parathyroïdiennes est plus souvent retrouvée.

Ces deux diagnostics différentiels (d'une hypercalcémie associée à une PTH non supprimée) sont importants à rechercher, car il n'y a pas de traitement à proposer. En effet, une chirurgie parathyroïdienne ne va pas changer le tableau biologique.

### Bilan lors du diagnostic d'HPP

#### Biologie

Calcémie corrigée à l'albumine, phosphate, créatinine, phosphatase alcaline, 25OH vitamine D, PTH, calciurie

de 24 heures avec clearance du calcium. Le dosage des marqueurs du remodelage osseux (beta-crosslaps, PINP) est optionnel.

#### Densitométrie osseuse

Elle doit être faite systématiquement en y intégrant la mesure du tiers distal du radius. C'est le tiers distal du radius qui donne la meilleure information sur l'os cortical. Idéalement, la morphométrie vertébrale, à la recherche d'une fracture vertébrale non connue, est à faire dans le même temps. La mesure du TBS («trabecular bone score») est recommandée par certains auteurs.

#### Calciurie de 24 heures

Son intérêt est double. Une calciurie augmentée (sous une diète normale en calcium chez un patient avec une vitamine D dans la norme idéale) poserait l'indication à rechercher une néphrolithiase asymptomatique. A l'opposé un ratio de la clearance du calcium sur celle de la créatinine <0,01 pause le diagnostic d'une FHH.

#### Imagerie abdominale

Bien qu'elle soit recommandée systématiquement (CT ou US abdominal) pour rechercher une néphrolithiase, ce bilan nous semble excessif.

### Démarche thérapeutique

La chirurgie est le seul traitement définitif de l'HPP. L'imagerie préopératoire est indiquée pour favoriser une chirurgie minimale invasive (en anesthésie locale lors d'un adénome touchant une glande unique) ou mettre en évidence les glandes en position ectopique (4-16% des cas): médiastinale, intrathyroïdienne, cervicale. Le cinacalce et les bisphosphonates sont des traitements transitoires. En l'absence de chirurgie, un suivi annuel est nécessaire.

#### Indications opératoires

Les recommandations pour la parathyroïdectomie sont: (1) âge <50 ans; (2) calcémie corrigée >0,25 mmol/l de la limite supérieure de la norme; (3) ostéoporose densitométrique (T-score <-2,5 DS) ou fracture de fragilité; (4) néphrolithiase ou néphrocalcinose ou calciurie de 24h >10 mmol/l associée à une lithiase rénale ou clearance à la créatinine <60 ml/min [2]. Le seuil de clearance à la créatinine proposé est controversé, certains auteurs proposent <30 ml/min. Nous partageons cet avis, la PTH étant peu modifiée pour une clearance à la créatinine passant de 60 à 30 ml/min [5] (tab. 1).

Les bénéfices de la chirurgie sont: (1) amélioration de la densité osseuse; (2) diminution de l'incidence des

**Tableau 1:** Indications chirurgicales lors d'hyperparathyroïdisme primaire.

Age <50 ans
Calcémie corrigée >0,25 mmol/l de la limite supérieure de la norme
Ostéoporose densitométrique ou fracture de fragilité
Néphrocalcinose ou néphrolithiase
Calciurie de 24 heures >10 mmol/l et présence de calcul
Insuffisance rénale (clearance <30 ml/min)*
Plaintes peu spécifiques**: atteinte neuropsychologiques, douleurs musculosquelettiques, fatigue

\* Les recommandations officielles de 2013 proposent une clearance <60 ml/min [2].

\*\* Indication controversée

fractures (études de cohortes); (3) diminution des épisodes de lithiases rénales; et (4) probable amélioration neurocognitive (non confirmée dans les études randomisées contrôlées).

### Imagerie préopératoire

L'imagerie des parathyroïdes n'est pas une procédure diagnostique et ne doit pas être effectuée si une chirurgie n'est pas prévue. Son but est la localisation des glandes parathyroïdes adénomateuses ou hyperplasiques pour permettre, lorsqu'une seule parathyroïde est atteinte, une chirurgie minimale invasive. La non localisation des glandes n'est pas un obstacle, car dans les mains d'un chirurgien expérimenté, le taux de réussite d'une exploration bilatérale du cou est similaire avec ou sans imagerie préalable [6]. Il est conseillé de réaliser dans le cadre du bilan d'imagerie préopératoire un ultrason (US) thyroïdien et parathyroïdien et une scintigraphie.

Tous les patients devraient avoir un US du cou, qui est le «gold standard» pour l'examen de la thyroïde. Dans 30% des cas il existe une maladie occulte de la thyroïde avec indication opératoire, dont 10% de cas de malignité. L'US permet de localiser les glandes parathyroïdes anormales. Il permet aussi, si nécessaire, de réaliser des ponctions de nodule pour doser la parathormone «in situ».

L'imagerie est complétée par une scintigraphie parathyroïdienne qui peut être réalisée selon différents protocoles. Le plus complet inclut une scintigraphie planaire, combinée à une scintigraphie dynamique avec simple / double isotope  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi /  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate, ainsi qu'une tomographie par émission monophotonique couplée à une tomographie par émission de positons («single-photon emission computed tomography/computed tomography»; SPECT/CT). L'intérêt de l'association à une tomographie par émission de positons est de déterminer les repères anatomiques chirurgicaux, surtout lors de reprise chirurgicale. Le taux de détection de la scintigraphie couplée au SPECT/CT est de 88%, avec une va-

leur prédictive positive (PPV) pouvant aller jusqu'à 95%. La scintigraphie permet de localiser des parathyroïdes ectopiques: thymus, médiastin, à l'intérieur de la thyroïde, retro-œsophagienne. La localisation des glandes ectopiques est particulièrement importante dans les formes génétiques pour lesquelles la chirurgie est habituellement bilatérale avec une exploration des 4 sites parathyroïdiens.

En cas de discordance, non localisation, ou récurrence après une chirurgie, deux alternatives existent: soit le patient est adressé en chirurgie pour une exploration du cou, soit une troisième imagerie est effectuée pour optimiser la localisation de l'adénome et faciliter une chirurgie dirigée et moins invasive. Différentes imageries sont proposées dans la littérature, mais c'est surtout en médecine nucléaire que les imageries les plus encourageantes sont à l'étude, pour profiter de l'excellente résolution spatiale et temporelle du PET/CT grâce à des marqueurs spécifiques qui commencent à être utilisés en routine clinique. Le traceur le plus prometteur est la 18-F-choline [7]. Trois études ont montré des résultats préliminaires excellents même chez des patients avec un SPECT-CT au  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (méthoxy-isobutyl-isonitrile) négatif ou des examens discordants, avec une sensibilité de 80–95% et une PPV de 89–100% selon la méta-analyse la plus récente [7]. Pour l'instant une demande à l'assurance doit être effectuée car son remboursement n'est pas reconnu dans cette indication. Il commence à être utilisé au CHUV dans des cas particuliers.

### Chirurgie

La PTH a une demi-vie inférieure à 4 minutes et des dosages rapides sont possibles. Certains centres proposent un dosage de la PTH peu avant l'opération et une fois réséquée(s) la ou les glande(s) malade(s). Si la PTH chute de plus de 50%, la chirurgie est considérée comme réussie. Si elle ne baisse pas, l'exploration chirurgicale doit se poursuivre.

Les complications sont très rares avec une mortalité voisine de 0% et une atteinte du nerf récurrent <1% dans les centres spécialisés. Par contre l'hypocalcémie est fréquente, en lien avec un certain degré de «hungry bone syndrom». Cette hypocalcémie est plus fréquente chez les personnes plus âgées, en cas de déficit en vitamine D non substitué, et lors d'HPP sévère. Elle nécessite une supplémentation calcique et du calcitriol parfois pour plusieurs mois.

### Traitements médicamenteux

#### Cinacalcet

Le cinacalcet (Mimpara®) est un calcimimétique. Il sensibilise le récepteur au calcium de la parathyroïde à la

Correspondance:  
Prof. Dr méd. Olivier Lamy  
BH10-624  
Rue du Bugnon 44  
CH-1011 Lausanne-CHUV  
olivier.lamy[at]chuv.ch

calcémie et diminue la sécrétion de PTH. Il normalise ainsi la calcémie et diminue modestement la PTH. Le cinacalcet n'a pas d'effet sur la densité osseuse. Ses principaux effets secondaires sont des arthralgies (38%), des myalgies (27%), des diarrhées (22%) et des nausées (22%). Ses indications sont une chirurgie contraindiquée ou cliniquement non appropriée, ou alors un HPP sévère dans l'attente de la chirurgie.

### Les bisphosphonates

L'alendronate a été le mieux étudié. Il améliore la densité osseuse et le remodelage osseux, mais n'a pas ou peu d'effet sur la calcémie et la PTH.

Le choix thérapeutique dépend si l'on veut contrôler la densité osseuse ou la calcémie. Une association du cinacalcet et d'un bisphosphonate pourrait être envisageable dans le but de contrôler la densité osseuse et la calcémie. Les traitements médicamenteux de l'HPP n'ont pas montré d'effet antifracturaire (taille d'échantillons?).

## L'essentiel pour la pratique

- L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est un diagnostic biologique. Il est asymptomatique dans 80% des cas et l'adénome unique en est la cause principale dans >80% des cas.
- Le principal diagnostic différentiel de l'HPP asymptomatique est l'hypercalcémie hypocalciurique familiale.
- Les principales manifestations cliniques sont osseuses, rénales, voire neuropsychologiques. Les indications à la parathyroïdectomie sont: 1) âge <50 ans; 2) calcémie corrigée >0,25 mmol/l de la limite supérieure de la norme; 3) ostéoporose densitométrique (T-score <-2,5 DS) ou fracture de fragilité; 4) insuffisance rénale ou lithiase rénale ou néphrocalcinose.
- La chirurgie est le seul traitement définitif de l'HPP. Le but de l'imagerie préopératoire, incluant ultrason du cou et scintigraphie parathyroïdienne, est la localisation des glandes parathyroïdes adénomateuses ou hyperplasiques pour permettre, lorsqu'une seule parathyroïde est atteinte, une chirurgie minimale invasive.
- Les traitements médicamenteux de l'HPP ont un effet transitoire. Le cinacalcet normalise la calcémie et diminue la parathormone. Les bisphosphonates maintiennent la densité osseuse et diminuent un peu la calcémie.
- Lors du suivi, il faut une supplémentation quotidienne en vitamine D d'environ 800 UI/j (les hautes doses de charge sont contraindiquées) pour obtenir une valeur sanguine d'environ 30 µg/l ou 75 nmol/l. L'apport calcique total doit être normal aux environs de 1000 mg/j.

### Suivi

En cas d'absence d'indication à la chirurgie, il est proposé de doser 1x/an la calcémie corrigée, la créatinine, et la PTH. La densitométrie osseuse (avec la mesure du tiers distal du radius et la morphométrie vertébrale) est à faire chaque 2 ans, ou plus tôt si une indication opératoire est discutée. Les fractures vertébrales doivent être suspectées en cas de douleurs dorsales ou lombaires ou de perte de taille. Il faut également rechercher la lithiase rénale en cas de doute.

Une supplémentation quotidienne en vitamine D d'environ 800 UI/j (les hautes doses de charge sont contraindiquées) doit être donnée pour obtenir une valeur sanguine d'environ 30 µg/l ou 75 nmol/l. L'apport calcique total (avec ou sans supplément) doit être normal aux environs de 1000 mg/j, mais ne doit pas être diminué [2].

### Conclusion

L'HPP est une pathologie fréquente surtout après 50 ans. Elle est asymptomatique dans près de 80% des cas. Elle nécessite une évaluation des complications osseuses et rénales ainsi qu'une appréciation neuropsychologique, souvent plus subjective. En cas d'indication opératoire, une imagerie associant échographie du cou et scintigraphie est indiquée dans le but d'identifier un adénome isolé (80% des cas), permettant ainsi une chirurgie minimale invasive.

### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références

- 1 Buchanan WW, Kraag GR, Palmer DG, Cockshott WP. The first recorded case of osteitis fibrosa cystica. Canadian Medical Association journal. 1981;124:812-5.
- 2 Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3561-9.
- 3 Mackenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, Sharif J, Khan A. Primary hyperparathyroidism: an overview. Int J Endocrinol. 2011;251410. doi:10.1155/2011/251410.
- 4 Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3462-70.
- 5 Hendrickson CD, Castro Pereira DJ, Comi RJ. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: do the data support this recommendation? J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:2646-50.
- 6 Kelz RR, Fraker DL. Hyperparathyroidism. What preoperative imaging is necessary? Advances in Surgery. 2015;49:247.
- 7 Kluijffhout WP, Pasternak JD, Drake FT et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg. 2016;401:925-35.