

L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

I – Introduction:

L'hyperparathyroïdie **primaire** (HPTP) est une hypersécrétion de parathormone (PTH) non freinable par l'hypercalcémie, à différencier de l'hyperparathyroïdie (HPT) **secondaire** (réactionnelle, suite à une hypocalcémie, le cas de l'insuffisance rénale et le déficit en vit D) et **tertiaire** (c'est une HPT secondaire qui s'autonomise malgré la correction de l'hypocalcémie).

L'HPT primaire a été longtemps considérée comme une pathologie rare, responsable d'épouvantables douleurs, de fractures pathologiques, de déformations osseuses à l'origine d'impotences fonctionnelles ainsi que de calculs rénaux récidivants pouvant se compliquer d'insuffisance rénale terminale.

L'HPT primaire est désormais de plus en plus fréquente, représentant le 2^{ème} motif de consultation en endocrinologie après les thyroïdopathies. Elle est surtout asymptomatique, découverte à l'occasion d'un bilan phosphocalcique systématique.

Les contraintes de prise en charge de ces HPTP dans notre pays sont principalement en rapport avec les difficultés rencontrées dans la mise en évidence par imagerie (échographie, TDM, scintigraphie) de l'adénome parathyroïdien responsable dans 80% des cas d'HPTP.

La prise en charge thérapeutique est principalement chirurgicale dans les formes symptomatiques et chez les sujets jeunes. Toute la discussion est en revanche entamée dans les formes asymptomatiques où plusieurs consensus internationaux se sont succédés pour aider à la décision thérapeutique.

II - Epidémiologie : L'HPTP s'observe à tout âge de la petite enfance jusqu'aux âges les plus avancés. Cependant l'incidence s'accroît avec l'âge. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 58 ans. L'incidence est de 27 nouveaux cas/ 100 000 habitants dans une étude New Yorkaise (aucune évaluation dans notre pays n'a été faite jusqu'à maintenant).

La prévalence est de 1 sujet/1000 (1/500 pour les femmes de plus de 45 ans).

La prédominance féminine est nette : de 2 à 3/1.

III- Etiopathogénie: L'HPTP est due:

- A un adénome parathyroïdien unique : dans 80 à 85 % des cas, et dans 10% des cas, les adénomes sont situés dans des parathyroïdes ectopiques : intra thyroïdien, l'espace rétroœsophagien, médiastin.
- Dans moins de 5% des cas les adénomes sont multiples.
- Hyperplasie des glandes parathyroïdes : 15-20%, développées à partir des cellules principales.
- Cancer des parathyroïdes : 1% des cas.

Les facteurs étiopathogéniques ne sont pas totalement élucidés.

L'exposition aux radiations ionisantes prédispose à l'HPTP (latence clinique de 25 à 40 ans).

Les traitements chroniques par le lithium : Ils s'accompagnent dans 10% à 20% des cas d'hypercalcémies. Chez certains patients, on assiste à une augmentation du volume des parathyroïdes et une hypersécrétion de la PTH. Une altération du récepteur calcique des parathyroïdes a été évoquée (donc pas de rétrocontrôle par le calcium).

D'autres facteurs ont été incriminés devant la constatation de certaines situations cliniques. Ainsi, l'association à une gammopathie monoclonale (stimulation par la PTH de la production d'interleukine 6 à l'origine de l'émergence d'un clone plasmocytaire ?), ou à d'autres néoplasies (altération de gènes suppresseurs de tumeurs ?) a été soulevée, de la même manière que l'association fréquente des adénomes parathyroïdiens et la myotonie de Steinert.

L'HPTP est **sporadique** dans 90 à 95% des cas. Les facteurs incriminés dans la prolifération monoclonale des cellules principales à l'origine du développement d'adénome sont mal connus. Sont évoqués : mutations ponctuelles responsables de la surexpression d'un proto-oncogène, inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, anomalies de la méthylation de l'ADN, facteurs hormonaux, facteurs environnementaux...

L'HPTP est **familiale** dans 5 à 10% des cas, en rapport avec des mutations génétiques bien identifiées : gène de la Ménine (pour les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 1), gène RET (NEM de type 2), gènes HRPT 1 et 2 (HPTP familiale isolée) et le gène codant pour le récepteur sensible au calcium (syndrome de Marx et Aurbach). La recherche de ces formes génétiques est justifiée en pratique clinique devant les situations suivantes : HPTP chez un sujet jeune de moins de 40 ans, hyperplasie des 4 glandes parathyroïdiennes, atteinte pluriglandulaire, adénome kystique, carcinome parathyroïdien, HPT persistante ou récidivante après chirurgie.

***NEM type 1** ou syndrome de Wermer : associant : hyperparathyroïdie primaire (retrouvée dans presque 100% des cas, sous forme d'hyperplasie des 4 glandes) + tumeur entéropancréatique (insulinome, glucagonome, gastrinome) + adénome hypophysaire (le plus souvent un prolactinome) + tumeur surrénalienne + tumeur bronchique.

***NEM type 2a** ou syndrome de Sipple : associant cancer médullaire de la thyroïde +/- phéochromocytome +/- hyperparathyroïdie (souvent sous forme d'adénome).

***HPTP familiale isolée** : évoquée devant l'absence de caractéristiques suggestives de NEM type 1 et 2. Dans cette situation, est notée la fréquence d'adénomes kystiques, carcinomes parathyroïdiens, et l'association possible à des tumeurs mandibulaires (Jaw Tumor) ou rénales.

***Syndrome de Marx et Aurbach** : C'est l'hypercalcémie hypocalciurique familiale. Certains auteurs inscrivent cette entité dans les HPTP bien que la présentation clinique soit différente : latence clinique, hypercalcémie familiale modérée, rapport clearance du calcium/clearance de la créatinine <0,01, mutation du récepteur sensible au calcium dans 90% des cas. L'intervention chirurgicale n'est pas justifiée en principe dans ces situations.

IV – Physiopathologie : La PTH est une hormone **Hypercalcémiante** et ce,

- En augmentant le remodelage osseux, principalement l'ostéolyse
- En favorisant la réabsorption tubulaire rénale du calcium
- En majorant l'absorption intestinale du calcium : cet effet est indirect en activant la 1α hydroxylase rénale qui produit la $1, 25 (OH)_2$ cholécaciférol .

La PTH est également **hypophosphorémiante** (effet phosphodiurétique) et réduit l'élimination rénale des ions H^+ , d'où le profil biologique de l'HPTP : **hypercalcémie, hypoposphorémie, hyperphosphaturie, tendance à l'acidose hyperchlorémique**, et l'alcalinisation des urines. L'**hypercalciurie** rencontrée malgré la réabsorption tubulaire accrue de calcium est due à l'augmentation de la fraction filtrée par le glomérule et le dépassement du seuil de réabsorption rénale.

Au stade initial de la maladie, l'hypercalcémie résulte d'abord de l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium et non de la résorption osseuse. L'association à un déficit en vitamine D conduit à un défaut d'absorption intestinale du calcium, une stimulation plus importante de la sécrétion de la PTH et une atteinte osseuse plus accentuée.

V - Manifestations cliniques :

V- 1 - Atteinte rénale : Parmi les formes symptomatiques, la forme rénale est la plus fréquente, retrouvée dans 60 à 70% des cas. Les signes rencontrés sont : un syndrome polyuro-polydipsique, des lithiases rénales souvent révélatrices, récidivantes, bilatérales, spontanément radio opaques à l'ASP, responsables de crises de coliques néphrétiques, Nephrocalcinose et insuffisance rénale représentant le risque évolutif majeur de l'hyperparathyroïdie.

V -2 - Atteinte osseuse : Douleurs osseuses, fractures spontanées, déformations osseuses, tuméfactions osseuses. Radiographie : déminéralisation diffuse, géodes, calcification des tissus mous donnant un aspect mité, érosion sous périostée des os longs surtout mais également des os plats, lésions lytiques : kystes ou tumeurs brunes ...

V- 3 - Manifestations digestives : anorexie, nausées, vomissements, constipation. Plus évocatrice, la survenue d'une pancréatite aiguë ou chronique ou d'ulcères récidivants de l'estomac.

V- 4 - Manifestations neuropsychiques et musculaires : asthénie, céphalées, irritabilité, dépression, mélancolie ...

V- 5 - Manifestations cardio-vasculaires : Hypertension artérielle, troubles du rythme, diminution de l'espace QT à l'ECG.

VI – Formes cliniques :

VI- 1 – Formes asymptomatiques : Ce sont les formes les plus fréquentes, représentant 80% des cas selon certaines séries, découvertes à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie pour une autre affection.

VI - 2 – Formes symptomatiques : Il existe des formes osseuses, formes rénales et des formes générales

VI - 3 – Formes selon le terrain :

* L'enfant : il s'agit surtout de formes osseuses.

* La femme enceinte : risque d'avortement, morbidité et mortalité périnatale.

VI - 4 – Formes familiales

VI - 5 – Formes évolutives :

L'évolution se fait par poussées sur un mode chronique, ces poussées sont parfois déclenchées par un régime riche en calcium ou un traitement par la vitamine D. Les manifestations osseuses règlent le pronostic fonctionnel, alors que le pronostic vital dépend de l'atteinte rénale avec le risque de mort par IRC terminale.

Crise aiguë hypercalcémique : C'est une urgence métabolique. Il existe le plus souvent un facteur déclenchant survenant sur un fond d'hypercalcémie chronique modérée : déshydratation, diurétiques thiazidiques ... La calcémie est ≥ 150 mg/l.

- Sur le plan clinique : état d'agitation, délire, confusion, jusqu'au coma

Vomissements, douleurs abdominales pseudo-chirurgicales

Déshydratation sévère + fièvre, insuffisance rénale aiguë.

VII – Manifestations biologiques :

Le tableau biologique typique d'HPTP : Hypercalcémie, hypophosphorémie, hypercalciurie, hyperphosphaturie, tendance à l'acidose hyperchlorémique, PTH élevée (parfois normale mais inappropriée à une hypercalcémie).

A noter qu'à côté de ce tableau biologique typique, existent plusieurs formes sources de pièges diagnostiques de l'HPTP :

-Formes sans hypercalcémie : sont rencontrées en cas de pancréatite aiguë (fixation du calcium sur la cytotéatonecrose), l'insuffisance rénale, carence sévère en vitamine D, prise de diurétiques de l'anse (furosémide), HPTP normocalcémique par résistance tissulaire à l'action de la PTH.

- Formes sans hypercalciurie : rencontrées en cas de déficit en vitamine D associé, insuffisance rénale, diurétiques thiazidiques, hypercalcémie hypocalciurique familiale (syndrome de Marx et Aurbach avec le rapport clearance du calcium / clearance de la créatinine $< 0,01$)

- Formes sans élévation de la PTH : en rapport peut être avec la présence d'Ac anti PTH ou d'anticorps hétérophiles interférant lors des dosages.

VIII- Diagnostic topographique : Les explorations morphologiques ne sont justifiées que chez les patients de moins de 50 ans ou dans les formes symptomatiques relevant de l'intervention chirurgicale. Elles sont assez fréquemment négatives dans les NEM de type 1 où existe une hyperplasie multiglandulaire.

VIII- 1 – L'échographie cervicale : Elle fournit une image anatomique précise mais ne peut visualiser les adénomes ectopiques.

VIII - 2 – La scintigraphie au Sestamibi marqué au technétium Tc 99 m (MIBI): reste l'examen le plus performant, mieux encore la technique de **SPECT – CT** (tomoscintigraphie couplée au scanner X) permet de localiser avec précision les foyers en particuliers les parathyroïdes ectopiques.

VIII - 3 – Le scanner cervico – médiastinal triphasique : Il permet une localisation précise des adénomes parathyroïdiennes. La mesure de densité permet de distinguer ces adénomes (densité spontanée < 80UH) des ganglions lymphatiques et de la glande thyroïde normale (densité spontanée > 80UH). Il est indiqué en 2^{ème} intention quand les examens de 1^{ère} intention (échographie et scintigraphie) ne sont pas contributifs.

Le scanner multi-détecteur est plus performant que l'IRM dans la visualisation des adénomes parathyroïdiens à condition de suivre un protocole strict.

VIII - 4 – Artériographie sélective des artères parathyroïdiennes, le cathétérisme des veines parathyroïdiennes avec prélèvements étagés et dosage de la PTH : sont des méthodes abandonnées vue leur caractère invasif.

VIII - 5 – Intervention chirurgicale : à la fois exploratrice et curatrice.

IX – Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel en cas d'élévation de la PTH se pose avec les autres causes d'HPT :

- HPT secondaire : l'HPT est réactionnelle à l'hypocalcémie en cas de carence en vit D, d'insuffisance rénale, ou de résistance à l'action de la PTH (forme génétique de la pseudohypoparathyroïdie avec ou sans phénotype d'ostéodystrophie d'Albright)
- HPT tertiaire : c'est une HPT secondaire qui s'autonomise malgré la correction de l'hypocalcémie nécessitant à ce stade une prise en charge spécifique de la maladie parathyroïdienne.

En cas d'hypercalcémie, le diagnostic différentiel se pose avec:

- hypercalcémie d'origine néoplasique :
Métastases osseuses ostéolytiques, localisations osseuses des hémopathies (myélome)
Hypercalcémie humorale maligne : production d'un facteur hypercalcémiant (PTH rp, interleukine, prostaglandine, exceptionnellement PTH)
- Granulomatoses
- endocrinopathies : hyperthyroïdie, hypothyroïdie (surtout chez l'enfant en début de traitement), insuffisance surrénale, phéochromocytome, VIPome...
- Iatrogènes : Vit D, Vit A
- Syndrome des buveurs de lait et d'alcalins
- immobilisation prolongée
- Syndrome de Williams et Beuren : associant une dysmorphie du visage particulière, des malformations cardiaques, un retard psychomoteur et une hypercalcémie durant la petite enfance.

X – Traitement :

X – 1 Moyens thérapeutiques :

X – 1 – 1 Traitement chirurgical : l'exérèse totale en cas d'adénome unique est indiquée et ablation de trois parathyroïdes et d'une partie de la quatrième en cas d'hyperplasie des 4 glandes
En cas de cancer : exérèse large avec curage ganglionnaire.

Les suites opératoires sont marquées par les risques suivants:

- **Hypoparathyroïdie post opératoire:** Avec les signes d'hypocalcémie : crise de tétanie, en règle jugulée par un traitement associant vit D et calcium. C'est une hypoparathyroïdie transitoire, si elle survient précocement en post opératoire ; définitive, si elle survient tardivement.

- **Récidive, ou geste chirurgical incomplet.**

- **Risques de la chirurgie thyroïdienne :** infection, hématome, atteinte du nerf récurrent...

X – 1 - 2 – Traitement médical :

La crise hypercalcémique : Le traitement médical est urgent précédant la chirurgie, et conduit dans une unité de soins intensifs.

- Réhydratation : SSI : 3-4 L / 24H sous surveillance de la TA, Fc , diurèse ,

-Furosémide : Lasilix à 40 – 80mg/4-6h entraînant une diurèse forcée avec fuite de Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, H⁺ nécessitant une correction de ces troubles électrolytiques heure par heure.

-Calcitonine : efficacité transitoire.

-Biphosphonates : Ils sont principalement indiqués dans les hypercalcémies malignes d'origine néoplasique : clodronate 300mg, pamidronate 90 mg, ibandronate 6 mg et zoledronate 4 mg, en une seule perfusion. Quand à leur indication dans l'HPTP, elle reste discutée selon les cas, mais plusieurs études n'avaient pas démontré d'efficacité des biphosphonates sur le taux de PTH et sur la calcémie bien qu'ils améliorent la densité osseuse altérée par l'HPTP.

-Mithramycine : antibiotique cytolytique doué d'une puissante action antitumorale, donne des résultats intéressants dans le traitement des hypercalcémies malignes.

- Dans les cas les plus extrêmes on peut recourir à l'hémodialyse.

Dans l'hypercalcémie modérée :

- Régime désodé ou les diurétiques de l'anse ou épargneurs de K⁺ sont à éviter car ils aggravent l'hypercalcémie en augmentant la réabsorption rénale du Ca⁺⁺. Le traitement par le lithium est aussi à proscrire.

- Assurer un apport normal en Ca⁺⁺ (1g en moyenne) car un apport restreint aggrave encore l'hypersécrétion de PTH.

- Substituer un déficit en vitamine D associé qui majore les risques de L'HPTP : Sterogyl 10 et 15 gouttes, Uvedose 100 000, une ampoule buvable à répéter mensuellement tous les 2 mois avec surveillance de la calcémie et de la calciurie.

- La substitution oestrogénique chez la femme ménopausée, quand celle-ci est indiquée, inhibe la résorption osseuse induite par la PTH et donc diminue l'hypercalcémie.

- Phosphate élément : la dose maximale : 1,5 g à 2g /24h

-Les agents calcimimétiques (Cinacalcet) ou agonistes du récepteur sensible au calcium entraînent une diminution de la sécrétion de la PTH.

X -2 Indications :

Le traitement chirurgical est impératif, précédé ou non par une préparation médicale selon l'intensité de l'hypercalcémie, dans tous les cas d'HPTP survenant chez les patients jeunes de **moins de 50 ans** et dans les formes **symptomatiques**.

Les indications opératoires dans les formes **asymptomatiques** ainsi que le protocole de surveillance en cas de non opérabilité ont fait l'objet de recommandations de sociétés savantes Française (SFE) et Américaine (NIH) résumées sur le tableau 1.

Tableau 1 : Critères opératoires et éléments de surveillance des hyperparathyroïdies primaires asymptomatiques selon la NIH (National Institutes of Health en 2002), la SFE (publié en 2006) et le groupe d'experts du 3^{ème} workshop international sur les HPTP asymptomatiques en 2008 et publié en 2009

	NIH 2002	SFE 2006	3 ^{ème} workshop international 2009
<p>Critère opératoire (un seul critère suffit)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age - Calcémie - Calciurie - Clearance de la créatinine - Ostéodensitométrie (DMO) 	<p><50 ans > 10 mg/l (0,25 mmol/l) Au dessus des Normes du labo >400 mg/24h (10 nmol/24H) Diminution de 30% T score < -2,5 A n'importe quel site</p>	<p><50 ans >110 mg/l (2,75 mmol/l) >400 mg/24h (10 nmol/24H) Diminution de 30% Z score < -2DS Rachis et/ou Fémur</p>	<p><50 ans > 10 mg/l (0,25 mmol/l) Au dessus des Normes du labo Non indiquée < 60 ml/mn T score < -2,5 A n'importe quel Site et/ou Antécédents de Fracture pathologique</p>
<p>Critères de surveillance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calcémie - Calciurie - Clearance de la créatinine - Créatinine - DMO - ASP 	<p>Tous les 6 mois Non recommandée Non recommandée Une fois/an Une fois/an Non recommandé</p>	<p>Tous les 6 mois Non recommandée Non recommandée Une fois/an Tous les 2 ou 3ans Non recommandé</p>	<p>Tous les ans Non recommandée Non recommandée Une fois/an Chaque1- 2 ans Non recommandé</p>

Bibliographie :

- 1- Sywak MS, et al. Do the national institutes of health consensus guidelines for parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperthyroidism? *Surgery* 2002; 132: 1013-9
- 2- Calzada – Nacaudie M, Chanson P, et al. Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique, consensus d'expert de la SFE. *Ann Endocrinol.* 2006 ; 67, 1 : 7-12
- 3- Bilezikian JP, et al. Guidelines For the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2009; 95: 335-339
- 4- Richard B. Hyperparathyroïdie primaire: échographie et scintigraphie. *J. Radiol.* 2009 ; 90 :397-408
- 5- Ernst O. Hyperparathyroïdie primaire: application du scanner et de l'IRM. *J. Radiol.* 2009 ; 90 :409-12
- 6- Wémeau JL. Hyperparathyroïdie primaire. *J. Radiol.* 2009 ; 90 : 392-6