

L'hyperparathyroïdie primaire : quand et comment la rechercher et la traiter ?

Primary hyperparathyroidism : diagnosis and management

J.-J. Body

Service de Médecine, C.H.U. Brugmann

RESUME

La prévalence de l'hyperparathyroïdie primaire (HPT) varie de 1 à 4/1.000 dans la population générale. L'HPT est aujourd'hui le plus souvent asymptomatique. La maladie osseuse classique est remplacée par une ostéopénie ou une ostéoporose, avec une perte osseuse préférentielle au niveau de l'os cortical.

L'incidence de la lithiase rénale a considérablement diminué, mais elle reste la complication clinique la plus fréquente de l'HPT. Le diagnostic aura le plus souvent été posé par hasard ou à l'occasion de la mise au point d'une masse osseuse abaissée. Une concentration élevée, ou " normale haute ", de PTH, face à une hypercalcémie signe généralement un diagnostic d'HPT. La mise au point complémentaire inclut l'évaluation de la fonction rénale, le dosage de la vitamine D, la calciurie de 24 heures et une ostéodensitométrie. Outre l'HPT symptomatique, les indications chirurgicales généralement admises incluent un âge inférieur à 50 ans, une calcémie dépassant d'au moins 1 mg/dl la limite supérieure des valeurs normales, une clairance de créatinine < 60 ml/min et une ostéoporose clinique ou densitométrique. La décision opératoire tiendra toutefois compte des comorbidités, de l'âge du patient ainsi que de son choix informé. Lorsque l'intervention est pratiquée par un chirurgien expérimenté, le taux de succès est de 95-98 % et le taux de complications permanentes de 1-3 %. La scintigraphie parathyroïdienne est la technique la plus performante de localisation préopératoire de l'adénome. Lorsque l'intervention chirurgicale est refusée ou est refusée par le patient, les bisphosphonates ou le cinacalcet peuvent être indiqués, respectivement en cas d'ostéoporose ou d'hypercalcémie cliniquement significative.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 263-7

ABSTRACT

The prevalence of primary hyperparathyroidism (HPT) varies between 1 and 4/1.000 in the general population. HPT is nowadays most often asymptomatic. The classical bone disease has been replaced by osteopenia or osteoporosis with a preferential bone loss in cortical sites. The incidence of nephrolithiasis has been considerably lowered, but renal lithiasis is still the most frequent complication of HPT. The diagnosis is most often made by chance or during the workup of an abnormal bone mass. Hypercalcemia and an elevated PTH concentration, or at least a PTH level in the upper part of the normal range, generally point to a diagnosis of HPT. Additional tests include an evaluation of renal function, vitamin D measurement, determination of 24-hour urinary calcium and bone densitometry. Besides symptomatic HPT, classical recommendations for surgery include age less than 50, serum Ca at least 1 mg/dl above the upper limit of normal, creatinine clearance < 60 ml/min and osteoporosis. Surgical referral will, however, take into account patient age and comorbidities, as well as patient preferences. In the hands of an experienced surgeon, the success rate of parathyroidectomy is 95-98 % and the rate of permanent complications is 1-3 %. Parathyroid scintigraphy is the best preoperative localization technique of the adenoma. When surgery is contraindicated or refused by the patient, bisphosphonates or cinacalcet can be indicated in cases of osteoporosis or clinically significant hypercalcemia, respectively.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 263-7

Key words : hyperparathyroidism, osteoporosis, hypercalcemia, nephrolithiasis

L'hypercalcémie tumorale et l'hyperparathyroïdie primaire (HPT) constituent 90 % des causes d'hypercalcémie, l'HPT étant la cause la plus fréquente en dehors du milieu hospitalier¹. L'HPT est une endocrinopathie relativement fréquente, atteignant une incidence de plus de 2/10.000 par année d'observation. La prévalence varie de 1-4/1.000 dans la population générale adulte. Une augmentation de l'incidence d'un facteur 4 à 5 fut notée au début des années '70 suite au dosage plus systématique de la calcémie grâce aux " autoanalyseurs à canaux multiples ". Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (rapport 3:1)². La majorité des patients sont des femmes diagnostiquées durant la première décennie après la ménopause.

La maladie est causée par un adénome solitaire dans plus de 80 % des cas³. Les autres formes d'HPT incluent l'hyperplasie des 4 glandes parathyroïdiennes et, beaucoup plus rarement, la présence d'adénomes multiples ou d'un cancer parathyroïdien. Une position ectopique de l'adénome (médiastin, intrathyroïdien, cervical) a été rapportée dans 4-16 % des cas⁴. La pathogenèse de l'HPT est liée à une modification du rétrocontrôle physiologique de la sécrétion de PTH par la calcémie, une calcémie plus élevée étant nécessaire pour supprimer la sécrétion de PTH⁵. Suite à une carence chronique en vitamine D, le risque d'avoir une maladie touchant plusieurs glandes paraît accru ; la taille des adénomes pourrait également être majorée⁶. La taille de l'adénome est toutefois davantage fonction du taux circulant de PTH. En cas d'adénome, la sensibilité de la cellule parathyroïdienne à la calcémie est réduite, tandis que dans l'hyperplasie, la sensibilité individuelle de chaque cellule est maintenue, mais l'accroissement du nombre de cellules semble être la cause de l'hypercalcémie. L'hyperplasie des parathyroïdes peut être isolée ou rentrer dans le cadre d'une adénomatose endocrinienne multiple.

FORMES CLINIQUES DE L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

Les dernières décennies ont vu un *shift* majeur de la maladie hyperparathyroïdienne classique vers une forme le plus souvent asymptomatique⁷. De plus, l'HPT normocalcémique, une forme fruste d'HPT, a récemment été reconnue comme une entité à part entière⁸. Les modifications de la présentation clinique au cours des dernières décennies sont résumées

dans le tableau 1⁹⁻¹².

L'hyperparathyroïdie " classique "

L'HPT " classique " est associée à des complications squelettiques et rénales. La maladie squelettique classique, " *osteitis fibrosa cystica* ", est caractérisée par une résorption osseuse sous-périostée au niveau des phalanges distales, des extrémités distales des clavicules, un aspect " poivre et sel " de la voûte crânienne, des kystes osseux et des tumeurs brunes des os longs. Une telle maladie osseuse floride concerne actuellement moins de 5 %, voire moins de 1 %, des patients. Cette atteinte osseuse est remplacée aujourd'hui par une ostéopénie ou une ostéoporose, avec une perte osseuse préférentielle au niveau de l'os cortical¹³. La masse osseuse va typiquement être abaissée au niveau du radius distal (riche en os cortical), conservée au niveau vertébral (riche en os trabéculaire) et avoir des valeurs intermédiaires au niveau de la hanche. La conservation de la connectivité trabéculaire et de la microarchitecture osseuse différencie cette affection osseuse métabolique de l'ostéoporose postménopausique. Les manifestations digestives de l'HPT incluaient l'ulcère gastrique et la pancréatite. L'ulcère gastrique n'est plus considéré aujourd'hui comme pouvant être lié à l'HPT, sauf dans les adénomatoses endocriniennes multiples, tandis que la pancréatite n'est quasi plus jamais observée dans l'HPT.

L'incidence de la lithiase rénale a aussi considérablement diminué, passant de 50 % dans les années '60 à 15-20 % actuellement (tableau 1). La lithiase rénale reste toutefois la complication clinique la plus fréquente de l'HPT et atteint davantage les sujets jeunes¹⁴. Les autres complications rénales de l'HPT incluent la néphrocalcinose (dépôt de complexes phosphocalciques dans le parenchyme rénal), une diminution de la clairance de créatinine et une hypercalciurie (calciurie de 24 h > 250 mg pour les femmes et > 300 mg pour les hommes).

La myopathie classique est remplacée par un syndrome plus vague associant une fatigabilité musculaire accrue et une sensation de faiblesse généralisée. Ceci est parfois accompagné par une impression de diminution des facultés cognitives. Il pourrait y avoir des caractéristiques psychologiques, voire psychiatriques, typiques, mais dont les études

Tableau 1 : Modifications de la présentation clinique de l'hyperparathyroïdie primaire (adapté de Silverberg SJ et Bilezikian JP¹²).

Auteurs (période étudiée) (Réf)	Symptômes observés (fréquence, %)			
	Lithiases rénales	Hypercalciurie franche	Maladie osseuse	Absence de symptômes évidents
Cope (1930-1965) (9)	57	-	23	0,6
Heath (1965-1974) (10)	51	36	10	18
Mallette (1965-1974) (11)	37	40	14	22
Silverberg (1984-2006) (12)	17	39	1,4	80

n'ont pas clairement démontré une amélioration après parathyroïdectomie. D'autre part, il est possible que l'incidence de l'hypertension artérielle soit accrue, mais elle est rarement améliorée après chirurgie. Les calcifications artérielles extensives, la goutte et la pseudo-goutte, la kératopathie en bande et la perte de dents sont aujourd'hui tout à fait exceptionnelles¹².

L'hyperparathyroïdie " asymptotique "

La présentation la plus fréquente de l'HPT aujourd'hui est une forme dite asymptotique avec une calcémie ne dépassant pas de plus de 1 mg/dl la limite normale supérieure de la calcémie. Il est important d'exclure un déficit en vitamine D chez ces patients, déficit qui abaisse la calcémie mais qui peut rester dans les valeurs normales alors que la PTH sera élevée. Une réévaluation sera faite après correction du déficit en vitamine D.

La plupart des patients n'ont pas de plaintes spécifiques et n'ont pas de complications cliniques. Le diagnostic aura le plus souvent été fait par hasard ou à l'occasion de la mise au point d'une masse osseuse abaissée. Ces patients peuvent présenter le stade précoce d'une maladie à tropisme essentiellement osseux. Un risque cardiovasculaire accru dans l'HPT " asymptotique " est controversé¹⁵. De manière analogue à l'HPT symptomatique, une incidence accrue de symptômes neuropsychologiques tels que anxiété, dépression, malaises, asthénie a été rapportée⁷, mais la réversibilité de ces symptômes après parathyroïdectomie est très controversée. Des études longitudinales avec un suivi de 10-15 années montrent toutefois que cette forme d'HPT va généralement rester sans symptômes évidents et sans perte osseuse accélérée¹⁶. La masse osseuse augmente toutefois, parfois de manière très nette, après correction chirurgicale de l'HPT¹⁷.

Présentations inhabituelles

La " crise hyperparathyroïdienne " avec hypercalcémie sévère et potentiellement létale est heureusement très rare. L'HPT peut aussi être familiale, néonatale ou faire partie des adénomatoses endocriniennes multiples.

L'HPT normocalcémique est une entité nouvelle dont l'évolution naturelle a encore été peu étudiée. La fréquence d'ostéoporose densitométrique ou même fracturaire paraît être accrue dans cette entité, tandis que certains patients vont progresser vers la forme plus classique d'HPT hypercalcémique¹⁸. La confirmation du diagnostic d'HPT normocalcémique implique d'avoir exclu un déficit en vitamine D, une insuffisance rénale ou une malabsorption.

DIAGNOSTIC ET EVALUATION D'UNE HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

Un diagnostic d'HPT est le plus souvent évoqué lors de la découverte d'une hypercalcémie chez un

patient asymptotique. La calcémie devrait être corrigée en fonction du degré d'hypoalbuminémie car environ la moitié du Ca circulant est lié à l'albumine. La formule la plus couramment utilisée est la suivante : $Ca \text{ corrigé} = Ca \text{ total mesuré (en mg/dl)} + [0,8 \times (4 - \text{albuminémie en g/dl})]$. Le dosage de la PTH est l'étape suivante. Une concentration élevée, ou " normale haute ", face à une hypercalcémie signe généralement un diagnostic d'HPT. Beaucoup plus rarement, ceci est observé en cas de traitement par un dérivé thiazidique ou par du lithium, en cas d'HPT tertiaire chez l'insuffisant rénal chronique ou en cas d'hypercalcémie hypocalciurique familiale. Un taux bas de PTH face à une hypercalcémie doit faire évoquer d'autres diagnostics, tels qu'une hypercalcémie d'origine tumorale ou une sarcoïdose¹⁹.

La mise au point complémentaire inclut l'évaluation de la fonction rénale, le dosage de la vitamine D (25 hydroxy-vitamine D) et la calciurie de 24 heures. L'insuffisance en vitamine D, déjà très fréquente dans la population " normale ", l'est encore davantage chez l'hyperparathyroïdien, sans doute à cause d'une stimulation de la conversion en 1,25 dihydroxy-vitamine D et d'un métabolisme accru²⁰. Une insuffisance en vitamine D doit être traitée et corrigée avant de prendre une décision thérapeutique. La détermination de la calciurie de 24 heures permet d'exclure un diagnostic d'hypercalcémie hypocalciurique familiale et d'évaluer le risque lithiasique. L'hypercalcémie hypocalciurique familiale est une affection autosomique dominante, due à une mutation inactivante du récepteur au calcium ; bénigne ou totalement asymptotique, elle est malheureusement le plus souvent diagnostiquée après échec d'une chirurgie parathyroïdienne réalisée pour un diagnostic erroné d'HPT. Une échographie rénale est obligatoire en cas d'anamnèse de lithiases urinaires et elle est souvent pratiquée pour exclure la présence de lithiases asymptotiques ou d'une néphrocalcinose.

La masse osseuse doit être évaluée par densitométrie radiologique (" DEXA ") au niveau de la colonne, de la hanche et du tiers distal de l'avant-bras. La PTH exerce en effet une action catabolique sur l'os cortical, et les sites riches en os cortical sont préférentiellement atteints. La masse osseuse est le plus souvent préservée au niveau de la colonne (voir plus haut), mais il y a un sous-groupe de patients (environ 15 %) qui ont essentiellement une ostéopénie ou une ostéoporose vertébrale¹⁷.

Des tests génétiques ne sont pas recommandés de manière générale. Ils doivent être envisagés en cas de suspicion de maladie génétique, comme chez les patients ayant une maladie récidivante, une atteinte de plusieurs glandes, chez l'enfant ou le jeune adulte, en cas d'histoire familiale d'HPT ou de néoplasies endocriniennes multiples. Les examens de localisation de l'adénome parathyroïdien n'ont pas d'utilité diagnostique mais sont recommandés lorsque la décision opératoire est prise.

TRAITEMENT DE L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

Le traitement chirurgical par parathyroïdectomie est indiqué en cas d'HPT symptomatique. L'hypercalcémie sera systématiquement corrigée avant l'intervention par un bisphosphonate en intraveineux si la calcémie dépasse 12 mg/dl. Les indications de parathyroïdectomie chez les patients asymptomatiques ont été récemment revues et sont résumées dans le tableau 2²¹. Il faut toutefois souligner qu'il ne s'agit pas de règles absolues et la décision opératoire tiendra compte des comorbidités que le patient présente, de son âge ainsi que de son choix informé.

Tableau 2 : Recommandations pour le traitement de l'hyperparathyroïdisme primaire (adapté de Bilezikian JP et al.).

Paramètres	Indications de traitement chirurgical
Calcémie	> 1,0 mg/dl au-delà de la limite sup. des valeurs normales
Clairance de créatinine (calculée)	< 60 ml/min
Densité min. osseuse ("DEXA")	T-score < -2,5 à au moins 1 des 3 sites (colonne, hanche, avant-bras distal), antécédent de fracture de fragilité ou les deux
Age	< 50 ans

Lorsque l'intervention est pratiquée par un chirurgien expérimenté, le taux de succès est de 95-98 % et le taux de complications permanentes de 1-3 % (essentiellement paralysie du nerf laryngé récurrent et hypoparathyroïdisme partielle ou complète). Comparativement à la chirurgie classique "ouverte" explorant les 4 glandes, la chirurgie orientée, de type "mini-invasif", est associée à un temps opératoire plus court, une récupération postopératoire plus rapide et un taux de complications moindre²². Même si elle a ses détracteurs, cette chirurgie "limitée" est de plus en plus utilisée. Elle implique toutefois une localisation préopératoire de l'adénome. La technique la plus performante à ce propos est la scintigraphie parathyroïdienne, particulièrement si son interprétation est combinée à celle d'un scanner ou d'une IRM de la région. Une exploration classique reste indiquée si les examens de localisation sont négatifs, en cas de goitre de taille importante ou lors de réinterventions. Le dosage de la PTH circulante durant l'intervention peut être utile, particulièrement en cas de chirurgie "mini-invasive"; une diminution d'au moins 50 % du taux de PTH 10 minutes après l'exérèse de l'adénome suggère que tout le tissu parathyroïdien hyperfonctionnel a été enlevé. La plupart des équipes chirurgicales n'utilisent pas systématiquement ces dosages durant l'intervention car la mise en place logistique est parfois compliquée et ils prolongent souvent l'intervention. La calcémie est rapidement normalisée après une intervention chirurgicale réussie et les récurrences sont rares en cas d'HPT sporadique. Toutefois, l'hypercalciurie peut persister, reflétant sans doute un

défaut tubulaire rénal indépendant²³. La masse osseuse augmente généralement graduellement pendant plusieurs années après la parathyroïdectomie, mais l'effet sur le risque fracturaire est controversé.

Lorsque l'intervention chirurgicale n'est pas indiquée ou est refusée par le patient, la calcémie et la fonction rénale seront surveillées tous les 6-12 mois et la masse osseuse tous les 1-2 ans. Une intervention chirurgicale est souvent recommandée lorsque la maladie progresse. Il convient de maintenir un taux de 25 hydroxy-vitamine D suffisant (≥ 30 ng/ml) et il n'est pas indiqué de prescrire un régime pauvre en calcium. Un traitement médical complémentaire peut être indiqué dans ces cas. L'hormonothérapie substitutive est utile pour préserver la masse osseuse et un bisphosphonate est indiqué en cas d'ostéoporose. Selon une méta-analyse récente de 36 études, la masse osseuse augmente de façon similaire chez les patients traités par chirurgie ou par bisphosphonates, tandis qu'elle diminue lentement chez les patients qui sont simplement suivis²⁴. Le cinacalcet, un calcimimétique, permet de réduire et souvent de normaliser la calcémie en diminuant le taux de PTH, mais il n'exerce pas d'action significative sur la masse osseuse²⁵. Cette nouvelle option thérapeutique est remboursée sous certaines conditions, mais il faut souligner que le traitement n'est pas aisé, impliquant notamment un contrôle de la calcémie tous les 2 à 3 mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. Body JJ : Hypercalcemia of malignancy. *Seminars in Nephrology* 2004 ; 24 : 48-54
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr, Guest Editors for the Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism : The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 333-4
3. Fraser WD : Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009 ; 374 : 145-58
4. Phitayakorn R, McHenry CR : Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006 ; 191 : 418-23
5. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan G et al : Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2844-8
6. Untch BR, Barfield ME, Dar M, Dixit D, Leight GS Jr, Olson JA Jr : Impact of 25-hydroxyvitamin D deficiency on perioperative parathyroid hormone kinetics and results in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007 ; 142 : 1022-6
7. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR : Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism : proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 351-65
8. Silverberg SJ, Bilezikian JP : "Incipient" primary hyperparathyroidism : a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5348-52
9. Cope O : The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966 ; 274 : 1174-82
10. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA : Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 189-93

11. Mallette LE, Bilezikian JP, Heath DA, Aurbach GD : Primary hyperparathyroidism : clinical and biochemical features. *Medicine (Baltimore)* 1974 ; 53 : 127-46
12. Silverberg SJ, Bilezikian JP : The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006 ; 2 : 494-503
13. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L *et al.* : Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989 ; 4 : 283-91
14. Sneider MS, Solorzano CC, Montano RE, Anello C, Irvin GL 3rd, Lew JI : Sporadic primary hyperparathyroidism in young individuals : different disease and treatment ? *J Surg Res* 2009 ; 155 : 100-3
15. Habib Z, Camacho P : Primary hyperparathyroidism : an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010 ; 17 : 554-60
16. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP : A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1249-55
17. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP : Vertebral osteopenia : a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 4007-12
18. 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 : 3001-5
19. Body JJ, Bouillon R : Emergencies of calcium homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003 ; 4 : 167-75
20. Silverberg SJ : Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 (Suppl 2) : V100-4
21. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr : Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism : summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 335-9
22. Marcocci C, Cetani F : Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2389-97. Erratum in : *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2138
23. Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM : Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU Int* 2009 ; 103 : 670-8
24. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A : Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 1653-62
25. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M *et al.* : Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism : biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 4860-7

Correspondance et tirés à part :

J.-J. BODY
 C.H.U. Brugmann
 Service de Médecine
 Place A. Van Gehuchten 4
 1020 Bruxelles
 E-mail : jean-jacques.body@chu-brugmann.be

Travail reçu le 3 juillet 2012 ; accepté dans sa version définitive le 3 juillet 2012.