

## **I. définition**

**L'hyperparathyroïdie « hyper PT » : est une endocrinopathie caractérisée par une sécrétion excessive et prolongée de parathormones « PTH » par une ou plusieurs glandes parathyroïdes.**

---

**Elle est défini biologiquement par une PTH élevée**

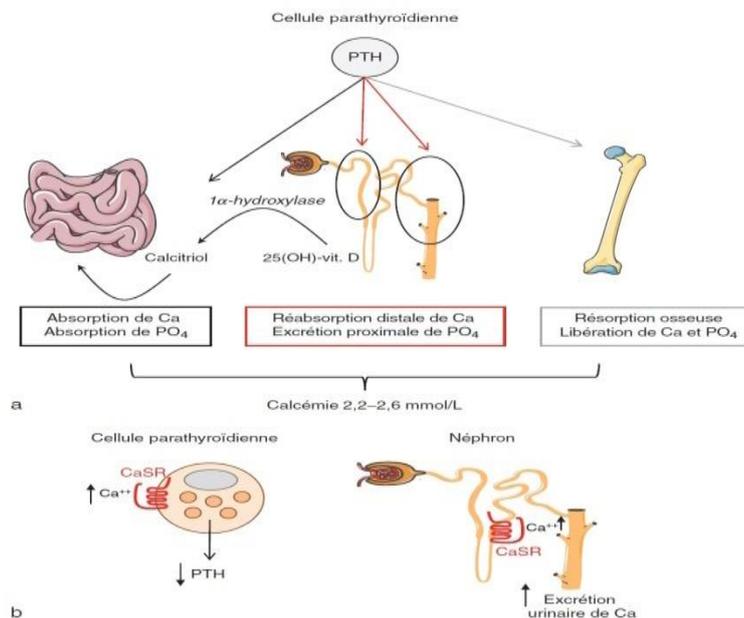
---

**Il s'agit d'une pathologie du métabolisme de calcium et de l'os qui comporte en plus de l'hyperparathyroïdie, l'ostéoporose, les hypocalcémies, la maladie de Paget ...**

## **II. rappel sur le métabolisme phosphocalcique**

- les glandes parathyroïdes au nombre de 4 situé dans la face postérieure de la thyroïde (2 supérieurs P4 et 2 inf. P3)
- des variantes anatomiques (glandes surnuméraires (jusqu'à 12)) et glandes ectopiques (cervicales et médiastinales) peuvent se voir chez le sujet normal
- ont comme origine embryologique les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> arcs bronchiaux, Les glandes parathyroïdes proviennent de l'interaction de l'**endoderme** de la troisième et de la quatrième poche et du mésenchyme de **la crête neurale**.
  - ✓ **La calcémie est étroitement régulée par deux hormones calciotropes :**
- la parathormone (PTH) ;
- et la forme active de la vitamine D, le calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>-D).
  - ✓ **le calcium circule dans le sang sous deux (2) formes : liée à l'Albumine ou ionisé**
  - ✓ **La PTH joue plusieurs rôles :**
- elle stimule la 1 $\alpha$ -hydroxylase dans le tubule proximal du rein et augmente par conséquent la production du calcitriol, qui à son tour augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ;
- elle augmente la résorption osseuse et donc mobilise de l'os le calcium et le phosphore ;
- elle inhibe la réabsorption rénale du phosphore au niveau du tubule proximal et stimule la réabsorption rénale du calcium au niveau du tubule distal. Cet effet dissocié au niveau du rein permet d'augmenter la calcémie et diminuer la phosphatémie, sans modifier le produit phosphocalcique.

- ✓ **la sécrétion de la parathormone par la cellule parathyroïdienne :**
  - elle est régulée par le récepteur sensible au calcium (Calcium Sensor, CaSR) : l'augmentation de la concentration plasmatique du calcium ionisée inhibe, par l'intermédiaire de ce récepteur membranaire, la sécrétion de la PTH.
  - Le CaSR, présent aussi au niveau du tubule rénal, est aussi impliqué dans la régulation de la calciurie : l'augmentation du calcium ionisée plasmatique inhibe la réabsorption rénale du calcium et induit une hypercalciurie.



**Fig. 28.1.** Effets biologiques et régulation de la PTH. **a.** Régulation du métabolisme phosphocalcique par la PTH et le calcitriol. **b.** Régulation de la sécrétion de la PTH et de la calciurie par le récepteur sensible au calcium (CaSR).

### III. Diagnostic étiologique des hyperparathyroïdies :

Avant de procéder à une exploration de l'hyperparathyroïdie et qui peut être longue et coûteuse, il est nécessaire d'établir un diagnostic positif certain à travers les mesures suivantes

1. toute PTH élevée est anormale et doit être explorée
2. le bilan phosphocalcique doit être demandé dans des conditions standards comprenant un régime normo calcique et doit être fait à jeun
3. un bilan phosphocalcique complet doit comprendre une calcémie, phosphorémie, albuminémie, une calciurie phosphaturie créatinurie et volume urinaire des 24

Une hypersécrétion confirmée de la PTH par les glandes parathyroïdes peut rentrer dans le cadre de (3 DIAGNOSTICS) :

- **HPT primaire**
- **HPT secondaire**
- **HPT tertiaire**

## **A. Hyperparathyroïdie primaire :**

### **1) Définition –Pathophysiologie- Épidémiologie :**

#### **Définition :**

L'hyperparathyroïdie **primaire** (HPTP) est une hypersécrétion de parathormone (PTH) non freinable par l'hypercalcémie

#### **physiopathologie :**

elle est liée à une lésion initiale parathyroïdienne, responsable d'une sécrétion autonome de PTH, elle-même responsable des altérations du métabolisme phosphocalcique et de ses conséquences sur le tissu osseux, dont la résultante la plus caractéristique est l'hypercalcémie.

**épidémiologie :** L'incidence de l'hyperparathyroïdie primaire était de **7,8 pour 100 000 en 1970** ; elle est maintenant **de 27 pour 100 000** et une prévalence de 1/1000 , ,vraisemblablement du fait de l'exploration systématique en routine du métabolisme phosphocalcique.

---

**L'HPT primaire est de plus en plus fréquente, représentant le 3ème motif de consultation en endocrinologie après le diabète et la pathologie thyroïdienne.**

---

### **2) Présentation clinique :**

- elle est variable et va de la forme asymptomatique jusqu'à la forme historique avec tumeur osseuse

- deux types de symptômes à distinguer

➤ **symptômes liés à l'hypercalcémie :**

Les symptômes liés à l'hypercalcémie sont rarement révélateurs de l'HPP mais plutôt recherchés après le diagnostic

Il est difficile de les rattacher toujours à l'hyperparathyroïdie du fait de leur non spécificité

Ils sont de type :

- ✓ **digestives** : anorexie, nausées, vomissements, constipation, d'ulcères de l'estomac.
- ✓ **psychiques** : irritabilité, dépression, mélancolie
- ✓ **neuromusculaires** : asthénie, céphalées, ...
- ✓ **cardio-vasculaires** : Hypertension artérielle, troubles du rythme, diminution de l'espace QT à l'ECG.
- ✓ **la pancréatite aiguë ou chronique** est très rare (1.7 à 7p100)

➤ **autres symptômes plus spécifiques :**

Les signes rénaux et osseux sont plus spécifiques à l'HPP et liés essentiellement aux effets de la PTH

- **Manifestations rénales :**

- ✓ retrouvée dans 60 à 70% des cas.
- ✓ Les signes rencontrés sont : un syndrome polyurie-polydipsique, des lithiases rénales souvent révélatrices, récidivantes, bilatérales, spontanément radio opaques à l'ASP, responsables de crises de coliques néphrétiques, hématurie, néphrocalcinose et insuffisance rénale représentant le risque évolutif majeur de l'hyperparathyroïdie.
- ✓ l'atteinte rénale avec lithiase n'est observée actuellement que dans 15 à 20p100 des cas du fait d'un diagnostic plus précoce

- **Manifestations osseuses :**

- ✓ Les signes osseux sont le reflet d'un déséquilibre du remodelage osseux au profit de la résorption ostéoclastique, dont le meilleur témoin est la mesure de la baisse de la densité osseuse.
- ✓ L'étude de la densité osseuse, évaluée au moyen du T-score, fait partie des éléments décisionnels pour l'orientation thérapeutique des hyperparathyroïdies primaires.

- ✓ douleurs osseuses, fractures spontanées, déformations osseuses, tuméfactions osseuses dont l'ostéite fibrokystique de von Recklinhausen qui représente la forme historique — actuellement exceptionnelle.
- ✓ 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.

### **3) Diagnostic biologique :**

une fois suspecté le diagnostic de l'HPP est basé sur les dosages biologiques  
Le diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire est défini par l'association hypercalcémie et PTH plasmatique élevée ou « normale » mais en discordance avec l'hypercalcémie.

---

#### **Le tableau biologique typique d'HPTP :**

- **Hypercalcémie,**
- **hypophosphorémie,**
- **hypercalciurie,**
- **hyperphosphaturie,**
- **tendance à l'acidose hyperchlorémique,**
- **PTH élevée (parfois normale mais inappropriée à une hypercalcémie).**

---

À côté de ce tableau typique, d'autres formes rendant le diagnostic plus difficile peuvent se voir et on peut retrouver des HPT :

- ✓ normocalcémiques : posant un diagnostic différentiel avec l'HP secondaire (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.)
- ✓ normocalciurique ou hypocalciuriques(déficit en vitamine D associé, insuffisance rénale, diurétiques thiazidiques, hypercalcémie hypocalciurique familiale (syndrome de Marx et Aurbach)
- ✓ normophosphorémiques
- ✓ très rarement, une HPP avec PTH normale peut être en rapport avec la présence d'AC anti PTH interférant lors des dosages biologiques.

**devant ces tableaux biologiques atypiques, la confirmation diagnostic d'une hyperparathyroïdie primaire devient un diagnostic d'élimination (élimination des hyperparathyroïdies secondaires)**

#### 4) diagnostic topographique (Imageries de l'hyperparathyroïdie primitive) :

Une fois confirmée, l'étape suivante de l'évaluation de l'HPP est le diagnostic topographique.

Il est important de savoir que

---

- ✓ les imageries ne sont réalisées que pour aider le chirurgien, et le diagnostic de l'HPP est avant tout biologique.
  - ✓ la négativité de l'imagerie n'exclut donc pas le diagnostic.
  - ✓ elle ne doit demander qu'après décision d'un geste chirurgicale.
  - ✓ l'HPP peut être due à un ou plusieurs adénomes parathyroïdiens, adénome ectopique ou à une hyperplasie d'une ou plusieurs glandes parathyroïdes.
  - ✓ les deux examens les plus utilisés, simples et performants sont l'échographie et la scintigraphie à la siesta -MIBI
- 

**L'échographie cervicale** : Elle fournit une image anatomique précise mais ne peut visualiser les adénomes ectopiques.

**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 particulier les parathyroïdes ectopiques.

D'autres examens peuvent être demandés surtout en cas de difficulté de la mise en évidence de l'adénome par les examens suscités : **le scanner cervicaux – médiastinal triphasique, artériographie, IRM**

**Intervention chirurgicale** : à la fois exploratrice et curatrice.

#### 5) Formes cliniques :

**Forme selon l'âge** :

- les formes de l'enfant et du sujet jeune feront rechercher une atteinte familiale génétique, et l'atteinte osseuse est plus prononcée.
- la femme enceinte : risque pour la mère et l'enfant et pose un problème de prise en charge.

**Le cancer parathyroïdien** : rare (1p100 des HPP), calcémie élevée, masse cervicale, l'examen anapath et la présence de métastases confirment le diagnostic

**Forme asymptomatique :**

Définies par l'absence de complication fracturaire de lithiase et de myopathie  
Ce sont les formes les plus fréquentes actuellement (jusqu'à 80p100)  
découvertes à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie.

C'est autour de ces formes que des recommandations internationales se mettent à jour régulièrement.

**Forme normocalcémique :**

Pose un problème diagnostique avec l'hyperparathyroïdie secondaire (élévation réactionnelle de la PTH)

Le diagnostic dans ce cas ne peut se faire qu'après élimination des causes de l'hyperparathyroïdie secondaire

**Forme associée à une Crise aiguë hypercalcémique :**

**C'est une urgence métabolique.**

Facteur déclenchant survenant sur un fond d'hypercalcémie chronique:  
déshydratation, diurétiques thiazidiques

La calcémie est  $\geq 150$  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.

**Formes familiales :**

L'HPTP est *sporadique* dans 90 à 95% des cas.

Elle est *familiale* dans 5 à 10% des cas, en rapport avec des mutations génétiques

---

**La recherche des ces formes génétiques (NEM1, NEM2a, HPTP isolé, syndrome de max aurbach) est justifiée en pratique clinique devant:**

- **HPTP chez un sujet jeune de moins de 40 ans,**
- **hyperplasie des 4 glandes parathyroïdiennes,**
- **atteinte pluri glandulaire,**
- **adénome kystique,**
- **carcinome parathyroïdien,**
- **HPT persistante ou récidivante après chirurgie.**

---

**\*NEM type 1** ou syndrome de Wermer (gène de la Ménine) : 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).

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

**\*HPTP familiale isolée** : l'association possible à des tumeurs mandibulaires (Jaw Tumor) ou rénales. Est notée la fréquence d'adénomes kystiques, carcinomes parathyroïdiens.

**\*Syndrome de Marx et Aurbach** : mutation du gène codant le CaSR 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.

## 6) Diagnostic différentiel :

Sur le plan biologique l'hyperparathyroïdie primaire peut faire un diagnostic différentiel avec les pathologies suivantes

### 1/PTH élevée et calcémie élevée :

Deux diagnostics différentiels

Prise de sels de lithium : interrogatoire ++

hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne : hypocalciurie, hypercalcémie familiale modérée, rapport clearance du calcium/clearance de la créatinine <0,01

### 2/PTH élevée et calcémie normale :

Le diagnostic de l'HPT primaire se fait après élimination des autres causes de l'HPT secondaire

**3/PTH élevée et calcémie basse** : on est devant une HPT secondaire (ou tertiaire selon le contexte)

## 7) Prise en charge :

**Moyens thérapeutiques :**

**Traitement chirurgical** : l'exérèse chirurgicale de ou des adénomes et d'une partie de la quatrième en cas d'hyperplasie des 4 glandes est le traitement du choix

En cas de cancer : exérèse large avec curage ganglionnaire.

Les risques de la chirurgie : **Hyperparathyroïdie post opératoire** (souvent transitoire) ; infection, hématome, atteinte du nerf récurrent...

### **Traitement médical :**

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

- Réhydratation

-diurèse forcée après une bonne hydratation Furosémide : Lasilix

-Calcitonine : efficacité transitoire.

-Biphosphonates

-Mithramycine : antibiotique cytolytique

- hémodialyse dans les cas extrêmes

### **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

- 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.

### **Indications :**

- En dehors de la crise aiguë hypercalcémique ou le traitement médicale en unité de soins intensifs est urgent pour préparer le patient à une cure radicale , le traitement de l'hyperparathroïdie est avant tout chirurgical
- avant et quad l'hyperparathyroïdie était rare l'indication opératoire était large pour tous les cas
- actuellement et vu la prévalence élevée surtout des formes normocalcémique et asymptomatiques (80p100) peu évolutives, l'indication opératoire a été limité
- des réunions internationales en forme de workshop sont organisés régulièrement (1990, 2002 ,2008 ,2013 pour discuter et mettre à jour la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptotique :
- actuellement la chirurgie est systématique si l'HPP aire est :

- **symptomatique**

Si elle est asymptomatique, la chirurgie est indiquée si présence d'un seul critère

- **HPT aire avec âge < 50 ans :**
- **HPP aire avec hypercalcémie (>100mg/l)**
- **HPP aire symptomatique (rein –os)**
- **HPP aire évolutive dans le suivi**

**Critères opératoires des hyperparathyroïdies primaires asymptomatiques selon le groupe d'experts du 4ème workshop international sur les HPT aire asymptomatiques publié en 2014**

Critère	Seuil
Calcémie mesurée > limite supérieur	1.0 mg/dl (0.25 mol/L)
Os	A/T score < -2,5 à n'importe quel Site (rachis lombaire, tête fémorale, hanche 1/3 inf. du radius) B/et/ou antécédents de fracture pathologique
Rein	A/clairance de la créatinémie < 60 ml/mn B/ calciurie >400 mg / j et risque élevé de développer des calculs urinaires C/présence de néphrolithiases ou nephrocalcinose évaluée par radiographie ou TDM
Age	<50 ans

8) Surveillance :

**Les formes asymptomatiques non opérées nécessiteront une surveillance dans le rythme a été mis à jour par le 4 ème workshop sur l'HPP asymptomatique :**

Paramètre à surveiller	Rythme de surveillance
Calcémie	<b>annuel</b>
Os	<b>DMO</b> : chaque 1 à 2 an (3 sites), <b>Radiographie standard ou VFA</b> du rachis en cas de suspicion Clinique (eg, perte de la taille douleurs rachidiennes)
Rein	<b>Clairance de la créatinémie</b> : chaque année ; <b>Créatinémie</b> : chaque année, En cas de suspicion de calculs urinaires : score biochimique de la formation de lithiases, ASP, écho ou TDM

## **B. Hyperparathyroïdie secondaire**

### **1) définition :**

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPS) se définit par une augmentation de la parathormone (PTH) **compensatoire** (réactionnelle) avec habituellement une calcémie basse ou normale basse.

Il s'agit d'une situation fréquemment rencontrée dans la population générale et au cours de multiples pathologies

### **2) la présentation clinique :**

Les signes cliniques et biologiques de l'HPS vont dépendre de

- sa durée
- des causes initiales.
- Certains signes sont dus directement à l'hypocalcémie non compensée (Tableau)
- D'autres signes sont la conséquence des taux élevés de PTH. (déjà vus dans l'hyperparathyroïdie primaire)

<b>Musculaires</b>	<b>Fatigabilité musculaire, tétanie</b>
<b>Neurologiques</b>	<b>Asthénie, paresthésies, laryngospasmes, convulsions</b>
<b>Respiratoires</b>	<b>Bronchospasmes</b>

### **3) le diagnostic biologique :**

- ✓ l'hyperparathyroïdie secondaire est caractérisée par une PTH qu'est élevée et une calcémie basse ou normale
- ✓ les autres paramètres du bilan phosphocalcique sont variables et dépendent de l'étiologie

### **4) les étiologies**

La fréquence de l'HPS va varier selon l'âge, l'ethnie, la latitude de résidence, le style de vie et les pathologies des populations étudiées avec, très fréquemment des mécanismes intriqués.

Certaines causes sont fréquentes comme l'insuffisance en vitamine D d'autres est beaucoup plus rares

#### **a/Hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance en vitamine D et d'apport calcique faible :**

La carence en vitamine D est de plus en plus fréquente et quelque étude ont démontré une prévalence de la vit D jusqu'à 100p100 de la population.

En présence d'une élévation de la PTH avec une calcémie normale avant de parler d'HPP, il faut que le taux de 25OHD soit supérieur à 30 ng/ml avec des apports calciques satisfaisants. Si cela n'est pas le cas, on corrige les apports en calcium et en vitamine D. La normalisation du taux de PTH confirme le diagnostic d'HPS.

#### **b/Hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale :**

- l'élévation de la PTH au cours de l'insuffisance rénale chronique commence à partir d'une clairance de la créatinine <60mg/ml.
- cette augmentation de la PTH au cours de l'IRC est multifactorielle :
  - ✓ diminution de l'excrétion du phosphore.
  - ✓ diminution de la synthèse rénale de calcitriol (1,25(OH) 2D) (déficit en alpha hydroxylase rénale).
  - ✓ basse de la réabsorption du calcium par le rein.

**c/Hyperparathyroïdie secondaire de l'hypercalciurie rénale :** par fuite rénale du calcium

**d/Hyperparathyroïdie secondaire de certaines pathologies osseuses :** maladie de Paget, ostéomalacie héréditaire....

**e/Hyperparathyroïdie secondaire liée à des médicaments :** biphosphonates, anticonvulsivants, diurétiques thiazidiques

#### **5) la prise en charge :**

La prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire dépend de l'étiologie

### **C.Hyperparathyroïdie tertiaire :**

1) définition et étiologie :

- c'est une HPT secondaire qui s'autonomise malgré la correction de l'hypocalcémie

- L'hyperparathyroïdie tertiaire (HPT) se voit le plus souvent Chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique.
- quelques cas secondaires à un traitement au long cours avec du phosphate éléments chez des patients avec hypophosphatémies congénitale ou acquise ont été décrit.

## **2) la prise en charge :**

- le traitement de l'hyperparathyroïdie tertiaire est avant tout chirurgical par une parathyroïdectomie totale ou subtotale