

## HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

### Objectifs

Identifier les signes cliniques et biologiques de l'hyperparathyroïdie.

Enumérer les principales étiologies de l'hyperparathyroïdie.

Connaitre les complications éventuelles.

Identifier les situations urgentes.

Planifier la prise en charge.

### Plan

- I. Définition - Généralités
- II. Signes cliniques
- III. Bilan biologique
- IV. Bilan radiologique
- V. Diagnostic étiologique des HPT primaires
- VI. Formes cliniques
- VII. Diagnostic différentiel
- VIII. Traitement

## I. Définition - Généralités

L'hyperparathyroïdie primaire (HPT primaire) est une pathologie primitive d'une ou plusieurs parathyroïdes et responsable d'une sécrétion excessive autonome de la PTH.

Elle a pour conséquences des altérations du métabolisme phosphocalcique et des retentissements tissulaires de sévérité très variables.

L' HPT primaire est une maladie fréquente, atteignant classiquement 1 personne /1 000. Elle constitue ainsi plus de la moitié des causes d'hypercalcémie.

Les formes asymptomatiques et modérées de l'HPT primaire sont encore plus fréquentes chez la femme au-delà de l'âge de la ménopause.

Cette augmentation de la prévalence d'HPT primaire, notamment de ses formes asymptomatiques, est surtout le fait de l'exploration systématique en routine du métabolisme phosphocalcique.

Cette situation est à distinguer de :

- **HPT secondaire** : dans ces circonstances, l'hyperfonctionnement des parathyroïdes est réactionnel à une cause de calcipénie chronique : déplétion en vitamine D, insuffisance rénale.
- **HPT tertiaire** : succédant à la situation précédente, l'hyperplasie d'une ou plusieurs glandes fait place à un adénome autonomisé ; celui-ci est désormais responsable d'une production hormonale excessive, même si la cause initiale de carence calcique a disparu.

## II. Les signes cliniques:

Les manifestations lorsqu'elles existent, sont liées à l'hypercalcémie chronique.

**1- Signes généraux:** Asthénie, fatigabilité musculaire.

**2- Signes rénaux :** - La pathologie lithiasique est une circonstance de découverte fréquente: colique néphrétique plus rarement, hématurie ou infection urinaire à répétition.

- Un syndrome polyuro polydipsique, dont l'intensité est variable en fonction de l'hypercalcémie. Il reflète l'insensibilité rénale à l'ADH par tubulopathie fonctionnelle liée à l'hypercalcémie.

- Plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie surviennent : la néphrocalcinose par des dépôts calciques diffus dans le parenchyme rénal et une insuffisance rénale chronique réalisant un tableau de néphrite interstitielle.

**3-Signes ostéoarticulaires:** Sont le reflet d'un déséquilibre du remodelage osseux au profit de la résorption ostéoclastique.

L'expression clinique est caractérisée par :

-Les douleurs osseuses très vives,

-Des fractures pathologiques.

-Des tuméfactions osseuses sont désignées sous le nom de « tumeurs brunes », correspondant histologiquement à une prolifération d'ostéoclastes (ostéoclastomes).

**4- Signes digestifs:** Non spécifiques : anorexie, nausées, douleurs abdominales, constipation. Ils sont évocateurs :

\* Ulcères gastro duodénaux multiples, récidivants (rechercher un gastrinome associé dans le cadre d'une NEM).

\* Douleurs de pancréatite chronique calcifiante.

**5- Signes cardiovasculaires:** Hypertension artérielle, troubles du rythme, diminution de l'espace QT à l'ECG.

**6- Signes psychiatriques :** Syndrome dépressif, parfois syndrome confusionnel ou état psychotique aigu.

***Dans la grande majorité des cas, l'hypercalcémie est totalement asymptomatique et découverte par un bilan biologique systématique.***

### III. Bilan biologique:

Le tableau biologique typique de l'HPTP regroupe:

- une PTH élevée (parfois normale mais inappropriée à une hypercalcémie),
- une hypercalcémie (dosage doit être refait à plusieurs reprises),
- une hypophosphatémie et hyperphosphaturie, (par diminution de la réabsorption rénale du P),
- une hypercalciurie : par augmentation de la charge filtrée du fait de l'hypercalcémie avec dépassement des capacités de réabsorption, et diminution de la réabsorption tubulaire rénale du calcium du fait de l'effet inhibiteur exercé par l'hypercalcémie sur le CaSR,
- tendance à l'acidose hyperchlorémique,

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

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

### IV. Bilan radiologique

Elles 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.

Elles comprennent

1-**L'échographie cervicale.** réalisée par un échographiste entraîné, visualise les adénomes lorsque leur diamètre est suffisant.

2- **Scintigraphies couplées technetium-thalium ou MIBI (sestamibi-Tc99):** l'examen le plus performant permet de localiser les foyers en particuliers les parathyroïdes ectopiques.

3- **TDM cervico médiastinale** : à la recherche de localisation ectopique.

Le scanner paraît plus performant que l'IRM dans la visualisation des adénomes parathyroïdiens.

#### 4- **Evaluation du retentissement de l'hypercalcémie chronique :**

- Sur l'appareil urinaire:

\* **ASP, écho** : recherche des lithiases rénales, calcification du parenchyme rénal (néphrocalcinose).

\* **UIV, ECBU** (infection urinaire, hématurie).

\* **Bilan rénal** : urée, créatinémie.

- Sur l'os:

\* **DMO**: meilleur examen appréciant la déminéralisation du squelette.

\* **Lésions radiologiques non spécifiques**: déminéralisation diffuse avec corticales amincies, résorption osseuse sous périoste avec géodes.

\* **Lésions radiologiques spécifiques**: ostéoporose microlacunaire de la voûte crânienne, résorption de la houe des phalanges, chondrocalcinose des cartilages articulaires.

- Sur l'appareil cardio vasculaire: ECG : tachycardie et raccourcissement de l'espace QT

- Sur le pancréas : Calcifications pancréatiques.

## V. Diagnostic étiologique des HPT primaires

L'HPT primaire est dans la grande majorité des cas sporadique et isolée, mais elle peut aussi survenir dans le contexte de maladies héréditaires en rapport avec des mutations germinales.

L'HPT primaire sporadique est la plupart du temps due :

- A un adénome parathyroïdien unique.
- Parfois à des adénomes multiples (deux adénomes et exceptionnellement trois ou quatre).
- A une hyperplasie des quatre glandes parathyroïdiennes ou à de très rares cancers parathyroïdiens.

## VI. Formes cliniques:

**1- Formes asymptomatiques** : plus fréquentes, représentent 80% des cas selon les séries de découverte fortuite à l'occasion d'un dosage systématique de la calcémie pour une autre affection.

**2- Formes symptomatiques** : forme osseuse, forme rénale ou forme générale.

**3- Formes selon le terrain :**

\* L'enfant: forme osseuse.

\* Femme enceinte: risque d'avortement et de morbi mortalité périnatale.

**4- Forme familiale:**

**a- S'intègrent dans les NEM** : dans ces cas l'HPT est due à des adénomes multiples ou par hyperplasie, on distingue :

\* **NEM type 1** : associe : HPT + adénome sécrétant du pancréas endocrine (gastrinome, insulinome et glucagonome) + adénome hypophysaire sécrétant ou non + tumeur surrénalienne + tumeur bronchique.

\* **NEM type 2a ou syndrome de Sipple**: HPT + carcinome médullaire de la thyroïde + Phéochromocytome

. \***NEM 4** : HPT, surrenale, rein, gonades (Mutation inactivatrice d'un inhibiteur du cycle cellulaire, le gène CDNK1B).

**b- HPT familiale isolée** : Absence des caractéristiques subjectives de NEM et associe des tumeurs mandibulaires (JAW Tumor) ou rénales.

**c- Syndrome de Marx Aurbach**: hypercalcémie hypocalciurique familiale où l'hypercalcémie est modérée, liée à une mutation du récepteur sensible au calcium. L'intervention chirurgicale n'est pas indiquée.

**5- Crise aigue hypercalcimiente:**

Facteur déclenchant survenant sur un fond d'hypercalcémie chronique: déshydratation, diurétiques thiazidiques. La calcémie est  $\geq 150$  mg/l.

- Sur le plan clinique :

- Trouble de la conscience : état d'agitation, délire, confusion, jusqu'au coma Vomissements, douleurs abdominales pseudo chirurgicales.
- Déshydratation sévère + fièvre, insuffisance rénale aigüe.
- ECG: tachycardie, QT raccourci, avec risque du trouble du rythme.

## VII/ Diagnostic différentiel :

### A- En cas de PTH élevée:

1- **HPT secondaire**: L'HPT est réactionnelle à l'hypocalcémie, en cas de carence en vit D, IR ou résistance à la PTH. (pseudo hypoparathyroïdie)

2- **HPT tertiaire**: HPT secondaire qui s'est autonomisée malgré la correction de l'hypocalcémie.

### B- En cas d'hypercalcémies:

1- **Origine néoplasique** : responsable d'hyper calcémie aigue.

\* Myelome.

\* Metastase osseuse.

\* Substance PTH like sécrétée par certain cancer (PTH 1 – 84 basse, hypercalcémie, AMP cyclique urinaire augmentée).

2- **Origine bénigne**:

\* Intoxication à la vit D, vit A.

\* Syndrome des buveurs de lait.

\* Granulomatose: sarcoïdase ( $\uparrow 1,25$  OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>).

\* Immobilisation prolongée.

\* Endocrinopathies: hyperthyroïdie, insuffisance surrenalienne aigue, acromégalie.

\* Médicaments : diurétique thiasidique, sels de lithium.

## VIII/ Traitement

### A- Trt chirurgical:

- Ablation de l'adénome ou des parathyroïdes hyperplasiques subtotaux.

- Si cancer exérèse large avec curage ganglionnaire.

### B- Trt médical:

1- **Crise hypercalcémique**:

Une hypercalcémie supérieure à 3,7 mmol/l [150 mg/l] constitue une urgence médicale du fait du risque de coma, de collapsus ou d'arrêt cardiaque.

Le traitement repose sur :

- Une réhydratation idéalement par voie orale si l'état du patient l'autorise (5 à 6 litres de boissons) ou par voie intraveineuse : 200 à 500 ml/h de sérum physiologique, en fonction de l'état cardiovasculaire.
  - La diurèse forcée par du furosémide n'est plus recommandée.
  - L'administration en perfusion lente de bisphosphonate (4 mg de zolendronate si la fonction rénale est normale ou 60 ou 90 mg de pamidronate en cas d'insuffisance rénale) permet de corriger la calcémie dans 80 % des cas, mais la durée de son effet varie de quelques jours quelques semaines.
  - Une corticothérapie par voie IV est efficace dans les hypercalcémies des myélomes, des hémopathies et dans la sarcoïdose.
- Enfin, une dialyse permet en urgence d'abaisser rapidement une hypercalcémie maligne et d'attendre le relais par les autres traitements.

## 2- Hypercalcémie modérée

- Régime désodé ou diurétique de l'anse ou épargnateur de K sont à éviter (aggravent la réabsorption rénale du Ca).
- Apport normal en Ca (1 g/j), car un apport restreint aggrave l'hypersécrétion de la PTH.
- Substituer un déficit en vit D associé (qui majore l'HPTP).
- Substitution oestrogénique chez la femme ménopausée en dehors des contre-indications (inhibition de la résorption osseuse).

## 3-Indications:

Trt chirurgical précédé ou non par un traitement médical dans tous les cas d'hyperparathyroïdie primaire survenant chez les patients 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 (voir tableau).

Critère opératoire (un seul critère suffit)	
Age	<50 ans
Calcémie	> 10 mg/l (0,25 mmol/l) au-dessus des Normes du labo
Calciurie	>400 mg/24h et marqueurs biochimiques du risque de lithiase augmentés ou lithiase ++
Clearance de la créatinine	< 60 ml/mn
Ostéodensitométrie (DMO)	T - score < - 2,5 au niveau lombaire, la hanche totale, col fémoral, ou 1/3 distal du radius et/ou fracture vertébrale
<b>Critères de surveillance :</b>	
Calcémie	Une fois/an
Calciurie	Non recommandée
Clearance de la créatinine	Une fois/an
Créatinine	Une fois/an
DMO	Chaque 1- 2 ans (3sites)
ASP	Si lithiase suspectée* (compléter par une écho, et même TDM)