

Hyperparathyroïdies

I. Définition :

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

Elle est définie biologiquement par une PTH élevée.

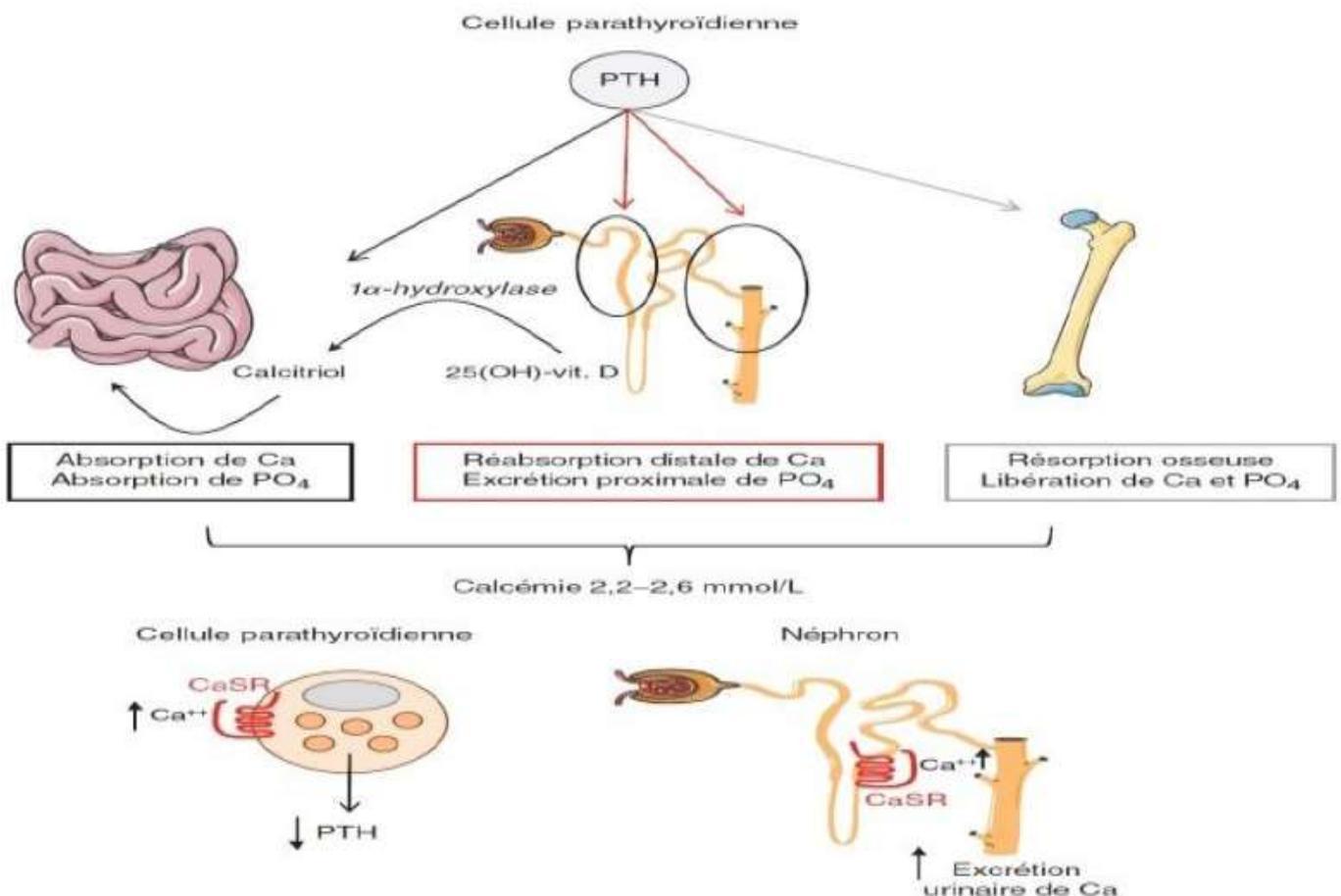
Parathyroïdes et calcium :

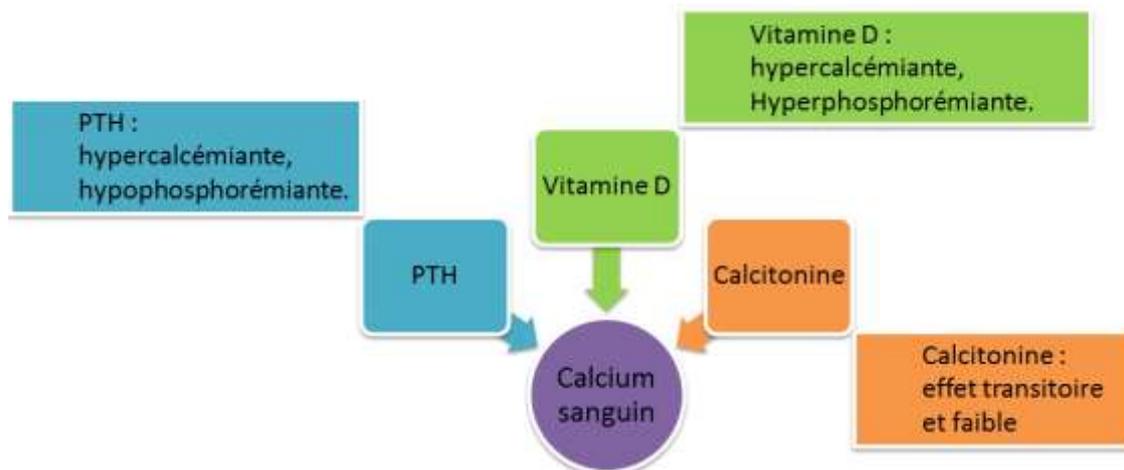
Les glandes parathyroïdes au nombre de 4 (variantes anatomiques)

- Origine embryologique : les 3^{ème} et 4^{ème} arcs bronchiaux (endoderme) et du mésenchyme de la crête neurale.
- Le calcium circule dans le sang sous deux formes : **lié à l'albumine (50%)** ou **ionisé (50%)**

Sécrétion de la PTH par les cellules principales parathyroïdiennes : le CaSR

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



Régulation de la calcémie :**II. Principes de l'exploration du bilan phosphocalcique :**

1. Toute PTH élevée est anormale et doit être explorée
2. Le bilan phosphocalcique doit être demandé dans des conditions standards comprenant un régime normocalcique 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 h
4. Se référer au calcium ionisé ou à une calcémie corrigée : **Ca corrigée = Ca totale + (40-ALB)**

III. PTH élevée : les diagnostics

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

- a. HPT primaire
- b. HPT secondaire
- c. HPT tertiaire
- d. Résistance à la PTH

A. Hyperparathyroïdie primaire :

► **Définition – Physiopathologie :**

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

Elle est liée à une lésion initiale parathyroïdienne, responsable d'une sécrétion autonome de PTH.

► **Épidémiologie :**

- L'incidence de l'hyperparathyroïdie primaire était de 7,8 pour 100.000 en 1970 ; elle est maintenant de 27 pour 100.000 (grâce à l'introduction d'analyseurs automatisés)
- 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
- **3ème motif de consultation : après le diabète et la pathologie thyroïdienne.**

► **Présentation clinique de l'HPTP :**

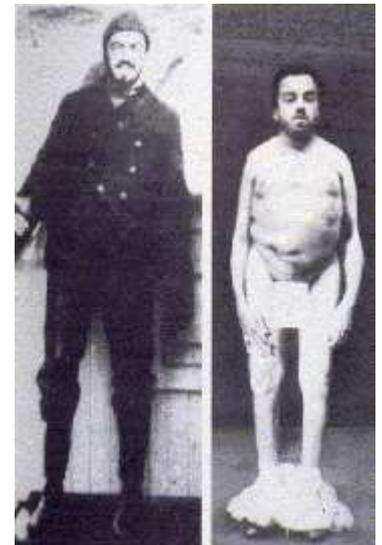
Passage de la forme symptomatique à la forme asymptomatique

- Peu spécifique : liée à l'hypercalcémie
 - Digestifs : anorexie, nausées, vomissements, constipation, 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 aigüe ou chronique est très rare (1.7 à 7%)
- Plus spécifique : liée à l'action de la PTH

Manifestations rénales	Manifestations osseuses
Syndrome polyuropolydipsique, Lithiases rénales Coliques néphrétiques, hématurie, Néphrocalcinose Insuffisance rénale. L'atteinte rénale avec lithiase n'est observée actuellement que dans 15 à 20% des cas du fait d'un diagnostic plus précoce	Douleurs osseuses, Fractures spontanées, Déformations osseuses, Tumeur fibrokystique de Von Recklinhausen (forme historique) — actuellement exceptionnelle.

La forme historique :

- Déminéralisation diffuse (os délavé),
- Géodes, Calcification des tissus mous donnant un aspect mité,
- Erosion sous périostée des os longs surtout mais également des os plats,
- Lésions lytiques (kystes ou tumeurs brunes)



► **Diagnostic biologique :**

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

1. Hypercalcémie,
2. Hypophosphorémie,
3. Hypercalciurie,
4. Hyperphosphaturie,
5. Tendence à l'acidose hyperchlorémique,
6. PTH élevée (parfois normale mais inappropriée à une hypercalcémie).

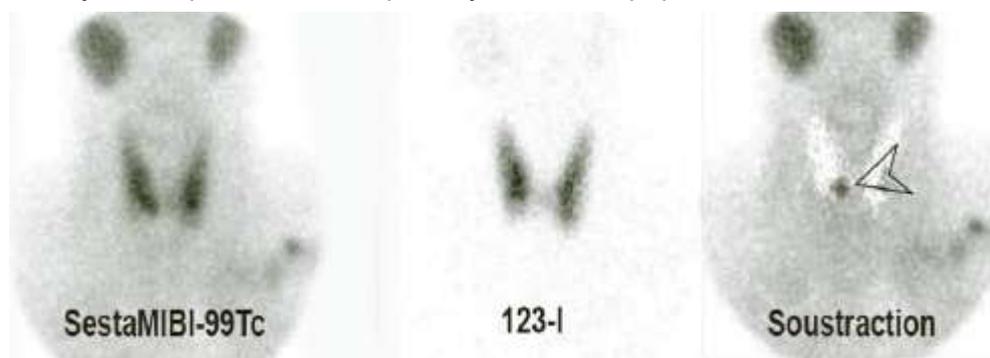
Autres formes biologiques :

- Normocalcémique : posant un **diagnostic différentiel avec l'HPT secondaire.**

- Normocalciurique ou hypocalciuriques (déficit en vit D associé, IR, 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.

■ **Diagnostic topographique :**

- 1) Les imageries ne sont réalisées que pour aider le chirurgien, et le diagnostic de l'HPTP est biologique.
- 2) Une imagerie négative n'exclut jamais le diagnostic.
- 3) Elle ne doit être demandée qu'après décision d'un geste chirurgical.
- 4) L'HPTP peut être due à un ou plusieurs adénomes parathyroïdiens, adénome ectopique ou à une hyperplasie d'une ou plusieurs glandes parathyroïdes.
- 5) 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 particuliers les parathyroïdes ectopiques.



6) Autres examens ...

- ✓ Scanner cervico-médiastinal triphasique,
- ✓ Artériographie,
- ✓ IRM
- ✓ Intervention chirurgicale : à la fois exploratrice et curatrice.

■ **Etiologies :**

- Adénome parathyroïdien unique : 85%
- Adénome multiple : 5%
- Hyperplasie parathyroïdienne : 10%
- Cancer parathyroïdien < 1%

► **Formes cliniques :**

a) **Formes selon l'âge :**

- Chez l'enfant et du sujet jeune :
 - Rechercher une atteinte génétique,
 - L'atteinte osseuse est plus prononcée.
- Chez la femme enceinte :
 - Risque pour la mère et l'enfant et pose un problème de prise en charge.

b) **Le cancer parathyroïdien :**

- Rare (1% des HPP),
- Calcémie élevée,
- Masse cervicale,
- L'examen anapath et la présence de métastases confirment le diagnostic.

c) **Forme asymptomatique :**

- Définition : absence de complications fracturaires ni de lithiases
- Formes les plus fréquentes actuellement (jusqu'à 80%)
- **C'est autour de ces formes que des recommandations internationales se mettent à jour régulièrement.**

d) **Forme normocalcémique :**

- Pose un problème de diagnostic avec l'hyperparathyroïdie secondaire
- Le diagnostic (d'élimination) : après élimination des causes de l'hyperparathyroïdie secondaire
- Le diagnostic différentiel le plus fréquent : hyperparathyroïdie secondaire par carence en Vit D
- **Carence en vit D = dgc différentiel → test de Pack / substitution de la Vit D**

e) **La crise aiguë hypercalcémique :**

- C'est une urgence métabolique.
- Facteur déclenchant survenant sur un fond d'hypercalcémie chronique : déshydratation, diurétiques thiazidiques
- La calcémie est ≥ 150 mg/l.
- Cliniquement : état d'agitation, délire, confusion, jusqu'au coma, vomissements, douleurs abdominales pseudo chirurgicales, déshydratation sévère + fièvre, insuffisance rénale aiguë.

f) **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 de ces formes génétiques (NEM1, NEM2a, HPTP isolé, syndrome de Max et Aurbach) est justifiée en pratique clinique devant :

1. HPTP chez un sujet jeune de moins de 40 ans
2. Hyperplasie des 4 glandes parathyroïdiennes
3. Atteinte pluri glandulaire
4. Adénome kystique
5. Carcinome parathyroïdien
6. HPT persistante ou récidivante après chirurgie.

NEM1

NEM2a

HPTP familiale isolée

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

- C'est une 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.

► **Diagnostic différentiel (biologie) :**

➤ **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 $< 0,01$

➤ **PTH élevée et calcémie normale :**

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

► **Prise en charge :**

❖ **Moyens thérapeutiques :**

Traitement chirurgical : parathyroïdectomie

Les risques de la chirurgie :

- Hypoparathyroïdie post opératoire (souvent transitoire)
- Infection,
- Hématome,
- Atteinte du nerf récurrent...

Traitement médical :

- Le Cinacalcet : normalise la calcémie et diminue la parathormone.
- Les bisphosphonates : maintiennent la densité osseuse et ↓ un peu la calcémie.
- Indiquées surtout en cas de contre-indications à la chirurgie.

❖ **Les indications :**

- La crise hypercalcémique : Le traitement médical est urgent et précède la chirurgie :
 - Réhydratation
 - Diurèse forcée après une bonne hydratation
 - Furosémide : Lasilix
 - Calcitonine : efficacité transitoire.
 - Biphosphonates
 - Mithramycine : antibiotique cytolytique
 - Hémodialyse dans les cas extrêmes
- Actuellement et vu la prévalence élevée surtout des formes normocalcémique et asymptomatiques (80%) peu évolutives, l'indication opératoire a été limitée
- 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 asymptomatique :

Critère	Seuil
Calcémie mesurée > limite supérieure	1,0 mg/dl (0,25 mmol/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 ATCD de fracture pathologique
Rein	A. Clearance de la créatinémie < 60 ml/min B. Calciurie > 400 mg/j et risque élevé de développer des calculs urinaires C. Présence de néphrolithiases ou néphrocalcinose évaluée par radiographie ou TDM
Age	< 50 ans

❖ **Surveillance :**

- HPTP asymptomatique : 30% d'évolution vers la forme symptomatique
- Les formes non opérées :

Paramètre à surveiller	Rythme de surveillance
Calcémie	Annuel
Os	DMO : chaque 1 à 2 ans (3 sites) Radiographie standard ou VFA du rachis en cas de suspicion clinique (ex : perte de la taille, douleurs rachidienne)
Rein	Clearance de la créatinémie : chaque année Créatinémie : chaque année, En cas de suspicion de calculs urinaires : score biochimique de la formation de lithiases, ASP, écho ou TDM.

B. Hyperparathyroïdie secondaire :

■ 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.

■ Présentation clinique :

Les signes cliniques et biologiques de l'HPS dépendent de :

- Sa durée
- Des causes initiales.

Signes d'hypocalcémie chronique :

- Musculaires : fatigabilité musculaire, tétanie.
- Neurologiques : asthénie, paresthésies, laryngospasmes, convulsions.
- Respiratoires : bronchospasme.

■ 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.

■ Etiologies :

- a. Hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance en vit D et d'apport calcique faible
- b. Hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale
- 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.

■ La prise en charge :

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

C. Hyperparathyroïdie tertiaire :

- C'est une HPT secondaire qui s'autonomise malgré la correction de l'hypocalcémie
- L'hyperparathyroïdie tertiaire (HPTT) 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.
- Le traitement de l'hyperparathyroïdie tertiaire est avant tout chirurgical (parathyroïdectomie totale ou subtotale)

Conclusion :

- L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est un diagnostic biologique.
- Elle est asymptomatique dans 80% des cas et l'adénome unique en est la cause principale dans >80% des cas.
- Les principales manifestations cliniques sont osseuses, rénales.
- Les indications à la parathyroïdectomie sont :
 - 1) Age < 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'HPTP.