

LES HYPERPARATHYROIDIES

1/ INTRODUCTION/DEFINITIONS :

- Les parathyroïdes sont des glandes annexées à la thyroïde, mais fonctionnellement indépendantes. Elles assurent la production de la parathormone dont l'action est essentiellement hypercalcémiante et hyperphosphaturiante.
- L'hyperparathyroïdie (HPT) désigne l'hyperfonctionnement d'une ou plusieurs des glandes parathyroïdes. On distingue :
 - HPT primaire
 - HPT secondaire
 - HPT tertiaire

2 /RAPPELS :

a) Embryogenèse et anatomie (fig 1) :

Les parathyroïdes naissent des 3^e et 4^e poches branchiales. Elles migrent principalement en arrière des lobes thyroïdiens pour donner les parathyroïdes inférieures et supérieures. Leur migration peut les amener plus bas, dans le thymus ou le médiastin.

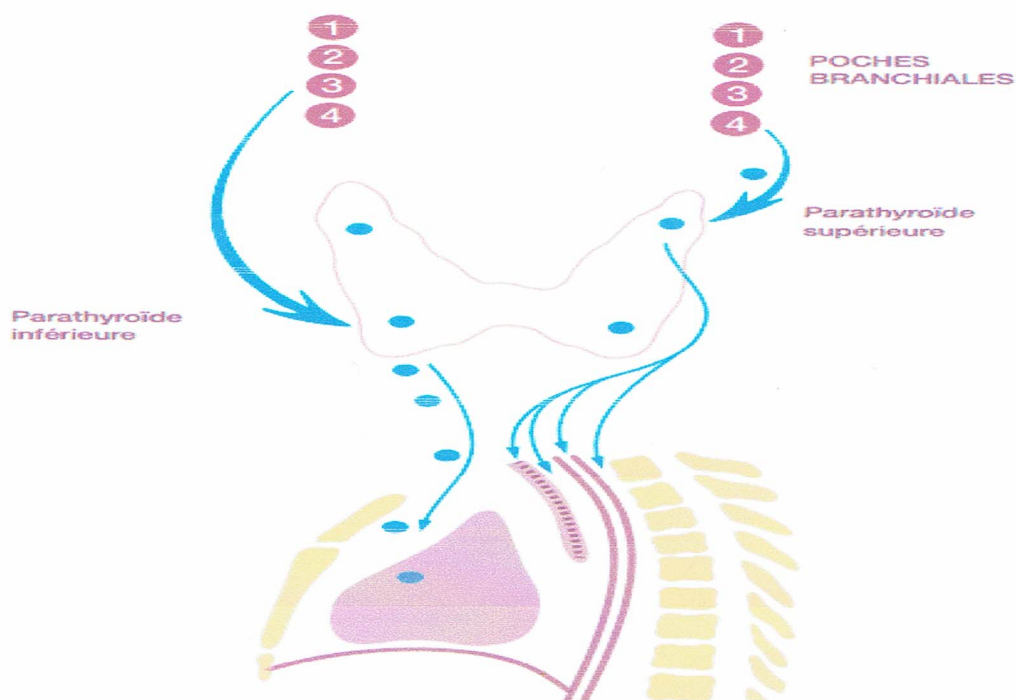


Fig 1 : Embryogenèse parathyroïdienne.

b) Parathormone (PTH) :

La parathormone (PTH) est une hormone polypeptidique qui comporte deux fragments : 1-34 (N terminal) actif se liant au récepteur, 34-84 (C terminal) qui protège la molécule native de la dégradation enzymatique.

La sécrétion de PTH est liée au taux circulant du calcium qui possède un récepteur spécifique au niveau des parathyroïdes (calcium sensor) ; la PTH circule librement, indépendamment de toute liaison à des protéines porteuses.

Les actions de la PTH (fig 2) :

- Sur l'os, la PTH active le remodelage osseux en contribuant préférentiellement à l'ostéolyse.
- Au niveau des reins, la PTH favorise la réabsorption tubulaire proximale du calcium et diminue la réabsorption tubulaire du phosphore, ce qui rend compte de son action phosphaturiante. Elle réduit l'élimination urinaire des ions H⁺ d'où la tendance à l'acidose hyperchlorémique et à l'alcalinisation des urines.
- Elle active la 1 α -hydroxylase rénale, et donc à partir du 25- hydroxycholecalciférol la production du 1,25-hydroxycholecalciférol qui constitue la forme active de la vitamine D

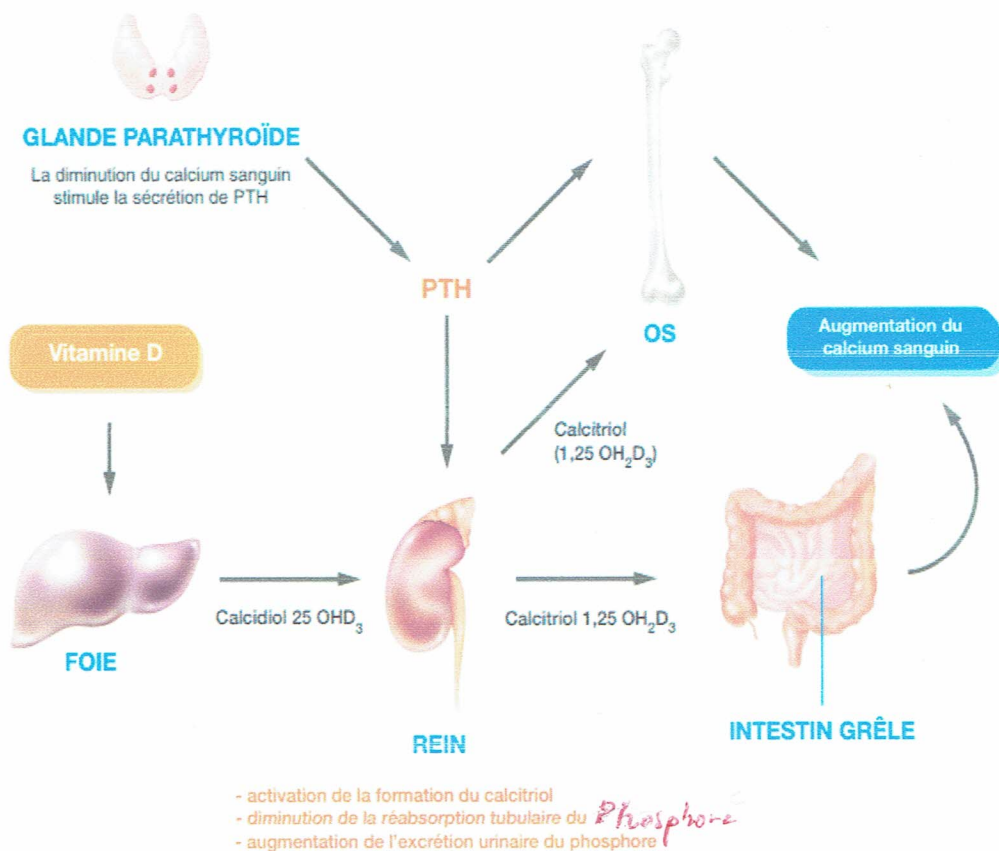


Fig 2 : Actions de la PTH

3/HPT PRIMAIRE :

a) Définition/pathogénie :

- L'HPT est dite primaire quand elle résulte d'une pathologie primitive d'une ou plusieurs parathyroïdes : adénome (90 % des cas), hyperplasie d'une ou plusieurs glandes (10 %), exceptionnellement carcinomes (moins de 1 %).
- L'HPT primaire s'observe à tout âge depuis la petite enfance. L'âge moyen lors de l'établissement du diagnostic est proche de 58 ans.
- La prédominance féminine est de 2 à 3/1.
- dans la grande majorité des cas la maladie est sporadique mais dans 5 à 10 % des situations, l'HPT primaire est familiale ou entrant dans le cadre des néoplasies endocrinienne multiple de type 1 ou NEM de type 2.
- La lésion parathyroïdienne est le plus souvent constituée au niveau du cou, mais les ectopies sont fréquentes (**fig 3**) surtout dans les NEM (voir embryologie).

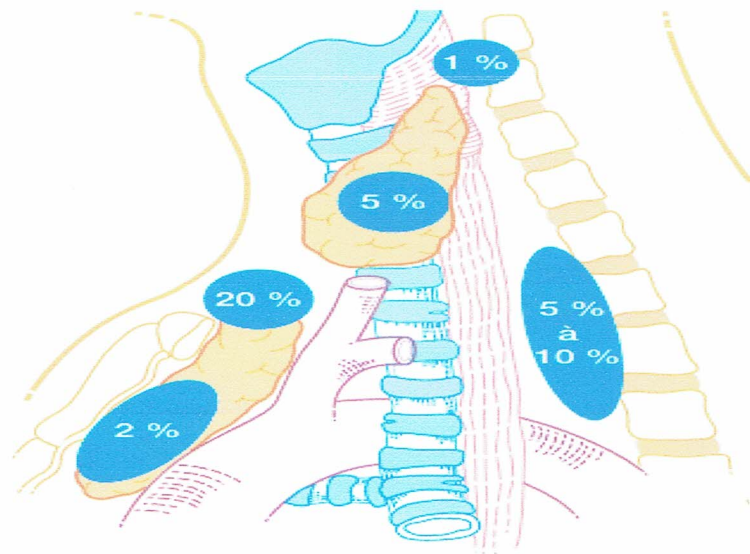


Fig 3 : Sièges habituels des adénomes parathyroïdiens ectopiques.

b) Présentation clinique : Les manifestations qui doivent conduire à évoquer une HPT primaire sont :

- Signes osseux (**fig 4**):
 - ✓ ostéopénie
 - ✓ ostéoporose
 - ✓ fractures spontanées
 - ✓ douleurs osseuses
 - ✓ kystes osseux
 - ✓ tumeurs brunes

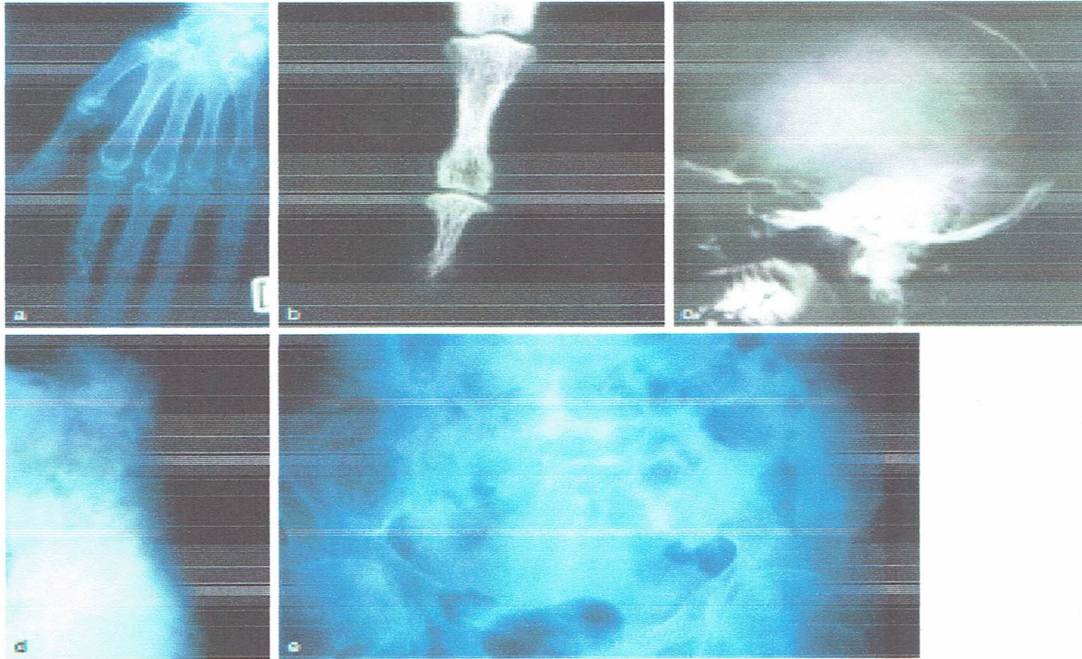


Fig 4 :signes osseux de l'HPT primaire : **a.**Aspect délavé des os du poignet et des métacarpes. Noter l'image lacunaire d'une phalange. **b.**Finesse de l'épaisseur des corticales osseuses. Résorption des houppes phalangiennes. Encoches sous-périostées. **c.**Aspect poivre et sel de la voûte crânienne. **D et e.**Aspect délavé du rachis et du bassin.

- Signes rénaux :
 - ✓ lithiase rénale calcique
 - ✓ néphrocalcinose
 - ✓ insuffisance rénale
- Signes articulaires : chondrocalcinose
- Signes digestifs :
 - ✓ épigastralgies
 - ✓ constipation
 - ✓ ulcères gastroduodénaux
 - ✓ pancréatites aiguës ou chroniques
 - ✓ lithiase vésiculaire calcique
- Signes généraux :
 - ✓ asthénie
 - ✓ Anorexie

c) Diagnostic positif : le diagnostic + de l'HPP est biologique devant :

- ✓ Calcémie >102 mg/L (2,56 nmol/L)
- ✓ Calcium ionisé >52 mg/L (1,32 mmol/L)
- ✓ Phosphorémie <30 mg/L (0,77 mmol/L)
- ✓ Bicarbonates <24 meq/24 h
- ✓ Rapport Cl/P >3,3
- ✓ Calciurie >250 mg/24 h (6,25 mmol/24 h)
- ✓ Clairance du phosphore >15 mL/mn
- ✓ Taux de réabsorption du phosphore <82 %
- ✓ PTH >57 pg/m

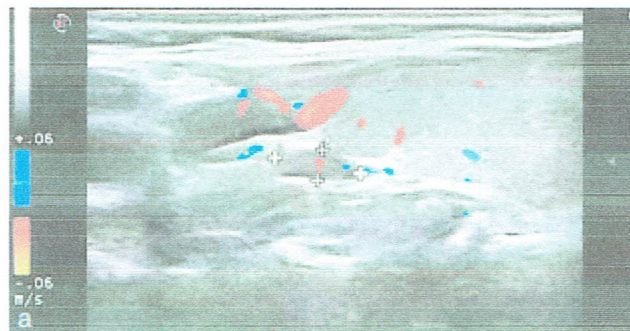
d) Forme particulière: HPT primaire asymptomatique:

- Elles sont de loin les plus fréquentes, constituent 80 à 90 % des HPT primaires actuellement diagnostiquées. Elles sont cliniquement latentes, n'ont déterminé aucune évidence d'atteinte rénale, articulaire, digestive. Leur latence impose aussi que le degré de la calcémie soit modéré, en dessous de 115 ou 110 mg/L
- les critères diagnostique sont :
 - ✓ Absence de lithiase rénale passée ou actuelle
 - ✓ Absence d'atteinte gastroduodénale ou pancréatique
 - ✓ Absence de chondrocalcinose
 - ✓ Absence d'atteinte osseuse
 - ✓ Calcémie < 110 ou 115 mg/L (2,75 ou 2,88 mmol/L)

e) Diagnostic topographique : Elle est à envisager seulement si est retenue une indication opératoire (voir infra : critères d'opérabilité de l'HPP) par :

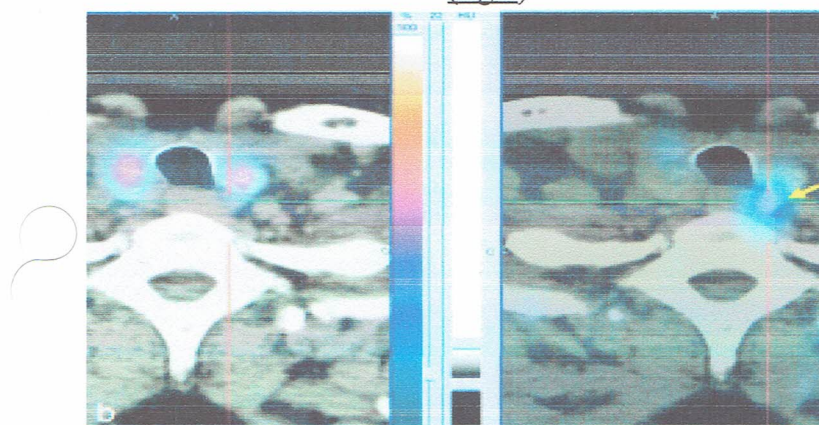
- **L'échographie cervicale (fig 5) :** examen simple et peu couteux. Elle visualise les adénomes sous forme d'une image hypo-échogène plaquée contre la thyroïde

(fig 5)



- **Les explorations radio-isotopiques(scintigraphie):utilise le MIBI ou le thallium : (fig 6) :** C'est le seul procédé d'exploration qui détecte commodément les adénomes en situations ectopiques.

(fig 6)



- **La Tomodensitométrie (fig 7)** : si négativité ou de discordances des examens.

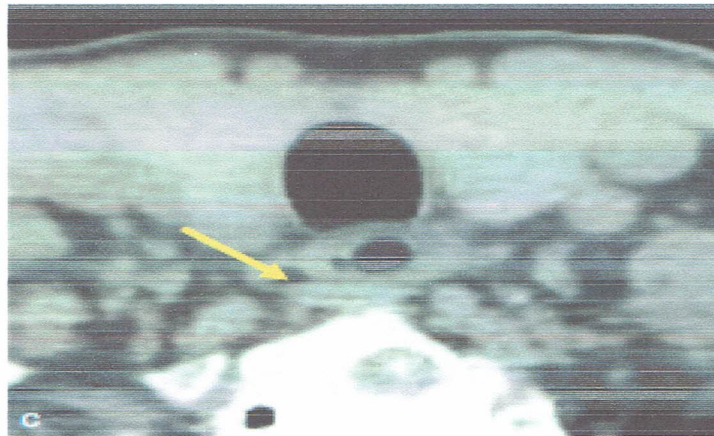


Fig 7 : Tomodensitométrie cervicale : image d'adénome parathyroïdienne rétro-oesophagienne

f) Prise en charge thérapeutique :

- Le seul traitement authentiquement efficace et susceptible d'obtenir la guérison est la chirurgie.
- Les calcimimétiques sont des médicaments susceptibles de réduire la sécrétion de PTH et la calcémie, mais ont un impact clinique limité.



>>> LES INDICATIONS :I/ la chirurgie :

- Les critères d'opérabilités sont résumés dans le tableau : **un seul critere suffit : +++**

<u>Paramètre clinique ou biologique</u>	<u>SFE : 2005</u>	<u>2009</u>	<u>2014</u>
<u>Élévation de la calcémie</u>	<u>≤ 11mg/dl ou 2,75 mmol/l. avec protides normaux</u>	<u>> 1mg/dl (0,25 mmol/l) au-dessus de la norme</u>	<u>> 1mg/dl (0,25 mmol/L) au-dessus de la norme</u>
<u>Retentissement osseux</u>	<u>-T-score < 2,5 quel que soit le site</u>	<u>-T-score < -2,5 quel que soit le site</u> <u>-Antécédent de fracture de fragilité</u>	<u>-T-score S -2,5 au niveau lombaire, hanche, col fémoral ou 1/3 distal du radius</u> <u>-Présence d'une fracture vertébrale sur une RX, un scanner, une IRM ou par VFA</u>
<u>Retentissement rénal</u>	<u>-DFGe <60 ml/min</u> <u>-Calciurie >400 mg/24 h ou 10mmol/24 h</u>	<u>- DFGe < 60ml/min</u> <u>- Calciurie non indiquée</u>	<u>-DFGe < 60 ml/min</u> <u>-Calciurie >400 mg/j et augmentation des marqueurs biochimiques du risque de lithiase urinaire</u> <u>-Présence de lithiases urinaires ou de signes de néphrocalcinose à l'ASP, au TDM ou à l'échographie</u>
<u>Age</u>	<u>< 50 ans</u>	<u>< 50 ans</u>	<u>< 50 ans</u>

- L'intervention s'effectue chez un patient correctement hydraté. Seuls quelques patients bénéficient d'une préparation spécifique comme suit :

- **Calcémie modérément accrue (jusqu'à 130–140 mg/L) :**
 - hydratation abondante
 - alimentation normocalcique
 - correction prudente de l'éventuel déficit par la prescription de vitamine D naturelle (exemple : Stérogyl®, 5 gouttes/j ; Uvedose® 100 000 IU, 1 ampoule buvable/mois sous surveillance de la calcémie, de la calciurie)
- **Hypercalciurie sévère (> 150 mg/L ou 3,7 mmol/L) :**
 - réhydratation abondante par voie orale ou intraveineuse
 - calcitonine humaine (exemple : Cibacalcine® 0,5 mg, une ampoule IM ou SC toutes les 6 heures)
 - éventuellement si formes sévères, rebelles et retard à la chirurgie : diphosphonates (exemple : Arédia® 1 ampoule en perfusion)

II/ les calcimimétiques : sont indiqués en cas :

- Malades non opérables (très rares)
- Formes rebelles à une(des) intervention(s) chirurgicale(s) bien conduite(s) confiée(s) à des chirurgiens spécialisés
- Récidives d'hyperparathyroïdisme primaire par hyperplasie (notamment au cours des néoplasies endocriniennes multiples de type 1)
- Carcinomes parathyroïdiens avec ou sans métastases et hypercalcémie

4/HPT SECONDAIRE :

- Les hyperparathyroïdies secondaires sont réactionnelles à une baisse du pool calcique. Elles sont réversibles avec le traitement étiologique.
- Biologiquement : PTH élevée avec une calcémie correcte
- Les étiologies de l'HPT secondaire sont :

Insuffisance rénale dont le débit de filtration glomérulaire est < 60 ml/min

Insuffisance en vitamine D définie par une concentration sérique de 25OHD \leq à 30 ng/l (mais cette valeur seuil peut évoluer)

Très faibles apports calciques alimentaires.

Diminution absorption du calcium : maladie coeliaque, déficit en vitamine B₁₂, etc.

Très faibles apports alimentaires en protéides

Hypercalciurie de type « rénale », authentifiée par un test de charge calcique

Maladie de Paget, dysplasie fibreuse, *hungry bone syndrome*

Prise de bisphosphonates (actuelle ou dans les 6–12 derniers mois)

Prise de phosphore

Prise d'anticonvulsivants (pouvant induire une insuffisance en vitamine D)

Prise de diurétiques de l'anse

5/HPT TERTIAIRE :

- L'HPT tertiaire s'explique par l'autonomisation de l'hyperfonctionnement parathyroïdien compliquant la situation précédente (HPT secondaire).
- La stimulation chronique des parathyroïdes finit par favoriser l'émergence d'un adénome qui pérennise l'hyperproduction hormonale, même si la cause qui a déterminé l'HPT secondaire est corrigée.
- Cette situation est typiquement observée dans l'insuffisance rénale chronique.

CONCLUSION :

Points à retenir

- L'HPT primaire est affirmée biologiquement en présence de valeurs élevées de la calcémie (> 110 mg/l ou 2,6 mmol/l), inappropriées à des valeurs élevées ou simplement normales de PTH.
- L'os et le rein constituent les organes cible de l'HPT primaire. La réduction de l'apport calcique, les médicaments hypocalcémiantes, les états de carence en vitamine D majorent les risques des HPT primaires.
- L'enquête morphologique (échographie, scintigraphie) ne doit s'envisager que pour les patients de moins de 50 ans, ou symptomatiques, relevant de l'intervention chirurgicale. Elle a toutes chances d'être négative en cas d'HPT primaire liée aux néoplasies endocriniennes multiples de type 1, qui sont responsables d'hyperplasies multiglandulaires.