

## **Thème : Hyperparathyroïdie primitive**

### **Objectifs pédagogiques :**

- Rappel sur le métabolisme phospho-calcique
- Guider la démarche diagnostique
- Mettre le point sur les différents consensus de la prise en charge chirurgicale

### **Plan du cours :**

- I. Introduction
- II. Définition
- III. Physiopathologie
- IV. Histopathologie
- V. Mécanismes de la tumorigenèse
- VI. Diagnostic
- VII. Formes cliniques
- VIII. Localisation préopératoire
- IX. Traitement

## **I. Introduction :**

- HPTP n'est pas une maladie rare
- Le plus souvent, n'est pas une maladie grave :
  - découverte fortuite (asymptomatique)
  - en l'absence d'ostéite fibrokystique ou lithiase calcique

## **II. Définition :** augmentation soutenue et primitive de la sécrétion de PTH

- Prévalence a nettement augmentée au cours des dernières années : calcémie routinière
- Parallèlement, la proportion des formes symptomatiques a nettement diminué
- Prépondérance féminine reste marquée, âge moyen au diagnostic : la sixième décennie
- Plus récemment, mouvement inverse, c'est-à-dire une diminution de l'incidence :
  - Augmentation de la ration calcique alimentaire
  - abandon de l'irradiation cervicale thérapeutique

## **III. Physiopathologie :**

- Calcémie à une valeur stable grâce à la régulation des flux de calcium
- entre os et liquide extracellulaire, d'une part
- et entre liquide extracellulaire et le rein, d'autre part
- Quantité de calcium quittant liquide extracellulaire, étant excrétée dans l'urine  
Exactement compensée par :
  - quantité identique rentrant dans liquide extracellulaire : en provenance
    - de l'os : situation de jeûne
    - ou du tube digestif : période postprandiale

### Contrôle :

- à court terme : PTH : bref délai d'action sur tubule rénal et os : déterminant primordial de la calcémie  
Baisse de calcémie : provoque, en quelques secondes :
  - augmentation de la sécrétion de PTH
    - libération du calcium osseux
    - réabsorption tubulaire rénale du calcium filtré
- 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D ou calcitriol :
  - Étant hormone stéroïde, délai d'action sur le rein, os et intestin ne lui permet pas d'intervenir à court terme
  - Concentration normale de calcitriol est néanmoins nécessaire à l'expression des effets biologiques de la PTH

## **IV. Histopathologie :**

- Dans 80-85 % des cas : adénome unique
- 15 à 20 % des cas : hyperplasie diffuse des quatre glandes :
  - survenant sporadiquement
  - ou s'intégrer dans une néoplasie endocrinienne multiple
- Peut être :
  - extrêmement discrète seulement décelée à l'examen anatomopathologique
  - très marquée prenant un aspect pseudoadénomateux
- La forme la plus rare : moins de 1 % : carcinome parathyroïdien

## **V. Mécanismes de la tumorigenèse :**

- Caractère monoclonal des adénomes parathyroïdiens :

Suggérant des mutations affectant directement la croissance des cellules parathyroïdiennes : La plus fréquente est :

- l'inversion péricentromérique du chromosome 11 : qui place la région 5' régulatrice du gène de la PTH en amont d'un oncogène présent sur le bras long : cyclin D1/PRAD1, fournissant ainsi à ces cellules un avantage sélectif en termes de croissance
- altération génomique observée dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples
- NEM de type 1 (NEM1) : gène Menin ou gène MEN1 : 11q13, HPTP constante
  - gène suppresseur de tumeur : majorité des mutations est inactivatrice
  - mécanisme de la tumorigenèse induite par les mutations du gène NEM1 est particulière :  
« Modèle de Knudson » :
    - NEM1 : transmission autosomique dominante
    - mais tumorigenèse est un événement récessif  
(Nécessite inactivation des deux allèles)

NEM de type 2 (ou syndrome de Sipple) : HPTP inconstante (20-30 % des cas)

- mutation germinale activatrice du gène du proto-oncogène RET chromosome 10
- code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, dont le ligand naturel : GDNF
- Hyperparathyroïdie primitive familiale isolée (FIHPT) :
  - HPTP survient dans un contexte familial en l'absence d'autres atteintes caractéristiques des NEM
  - 50 % des FIHPT sont liés à deux locus sur le chromosome 1 en position q23-32 : les 2 gènes : HPRT1 et HPRT2
  - responsables d'HPTP pure avec risque :
    - d'évolution carcinomateuse
    - et/ou d'association avec des tumeurs non endocrines (par exemple : prolifération ostéoclastique de la mandibule : « HTP-jaw tumor syndrome » : gene de prédisposition est HPRT2
- Il est important de noter qu'il n'existe pas de mutation, somatique ou germinale, du gène du récepteur sensible au calcium (CaSR) au cours de l'HPTP, mais que l'expression tumorale du récepteur est diminuée : perte de la sensibilité à la calcémie qui caractérise ce syndrome

## VI. Diagnostic :

### MANIFESTATIONS CLINIQUES :

- Le plus souvent : découverte fortuite d'une hypercalcémie
- Caractère symptomatique d'une hypercalcémie dépend étroitement de sa sévérité et de sa vitesse d'installation : élévation modérée et progressive de la Ca<sup>++</sup> dans HPTP : souvent asymptomatique

### DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

- Dans 90 % des cas : élévation simultanée de la calcémie et PTH
- Dans 10 % des cas : PTH n'est pas franchement élevée, mais dans la moitié supérieure des valeurs normales, inappropriée à l'hypercalcémie
- Hypophosphatémie (30 à 40 % des patients) : diminution réabsorption tubulaire rénale du phosphate
- Hypercalciurie (40 à 50 %) : synthèse accrue de calcitriol qui stimule l'absorption intestinale du calcium

### Difficultés diagnostiques : en cas :

- Calcémie normale associée à PTH élevée : pose la question du diagnostic entre une hyperparathyroïdie primitive normocalcémique et une hyperparathyroïdie secondaire
  - Diagnostic HPTP normocalcémique repose sur :
    - absence de cause d'hyperparathyroïdie secondaire
    - et, surtout, test de charge calcique par voie orale :
      - patients avec HPTP deviennent hypercalcémiques : hyperabsorption intestinale du calcium
      - PTH insuffisamment inhibée

- Hypercalcémie associée à une concentration de PTH normale : question du diagnostic avec l'hypercalcémie familiale bénigne hypocalciurique (3q13-21) qui est une contre-indication à la parathyroïdectomie, éléments en faveur :
  - transmission familiale autosomique dominante (mais existe des HPTP familiales isolées)
  - absence d'hypercalciurie (mais 50 % des HPTP ne sont pas hypercalciuriques)
  - surtout, l'identification d'une mutation inactivatrice du gène du récepteur sensible au calcium dans 90 % des cas

## VII. Formes cliniques :

### 1) Lithiase rénale

- Lithiase calcique : oxalocalcique et/ou phosphocalcique
  - Rechercher HPTP chez tous les patients atteints de lithiase calcique surtout si elle est récidivante
  - Principal facteur de risque : hypercalciurie : conséquence de l'augmentation de la charge filtrée de calcium qui dépasse la capacité de réabsorption par le tubule rénal
- néphrocalcinose
  - plus rare que la lithiase
  - Dépôt de complexes de phosphate de calcium dans parenchyme rénal, favorisée par hypercalciurie
  - explique l'insuffisance rénale au cours de l'évolution de l'HPTP
  - Nette diminution de l'activité de la lithiase après traitement chirurgical :  
Calcul calcique et/ou d'une hypercalciurie abondante ( $> 10 \text{ mmol/j}$ ) : indication opératoire

### 2) Atteinte osseuse :

- ostéite fibrokystique :
  - est devenue exceptionnelle
  - signes radiologiques osseux : sont rares
    - résorption sous-périostée des phalanges
    - érosion distale des clavicules
    - aspect « poivre et sel » des os du crâne
    - tumeurs brunes osseuse
- Souvent symptomatique : principale conséquence osseuse de l'HPTP : augmentation globale du remodelage : la destruction et la formation osseuse pouvant être augmentées d'un facteur 5
  - Mesure de la densité minérale osseuse :
    - constamment retrouve une diminution dans les zones corticales
    - À l'opposé, masse osseuse conservée aux sites riches en os trabéculaire : corps vertébraux
  - Traitement chirurgical de HPTP s'accompagne d'une « reminéralisation » osseuse

### 3) Manifestations gastro-intestinales :

- ulcère duodéal, et douleurs abdominales non spécifiques.

### 4) Hypertension artérielle :

- la normalisation de la pression artérielle après correction chirurgicale de l'HPTP
- lien physiopathologique incertain

### 5) Manifestations neuropsychiques :

- troubles de la conscience sont grossièrement proportionnelles à la valeur de calcémie
- lien avec l'hypercalcémie et/ou l'hypersécrétion de PTH n'est pas clairement établi

### 6) Hyperparathyroïdie néonatale sévère

- Enfants issus de mariages consanguins de parents atteints d'hypercalcémie familiale bénigne, peuvent naître une hyperparathyroïdie primitive néonatale sévère :
  - un allèle du gène codant pour le récepteur sensible au calcium est muté dans l'hypercalcémie familiale bénigne
  - alors que les deux allèles sont le siège d'une mutation dans l'hyperparathyroïdie néonatale sévère, chaque parent ayant transmis son allèle muté à l'enfant.
- ces enfants ont une hypercalcémie menaçant le pronostic nécessitant souvent une parathyroïdectomie totale salvatrice

## VIII. Localisation préopératoire :

- Scintigraphie au sestamibi : performance diagnostique satisfaisante et relative facilité de réalisation
  - utilise la propriété du traceur qui est rapidement éliminé du tissu thyroïdien
  - mais persiste plus longtemps dans le tissu parathyroïdien
  - comparaison d'une image précoce et d'une image plus tardive (2 heures après l'injection) permet d'identifier la ou les tumeurs parathyroïdiennes
- Cependant le meilleur examen de localisation d'hyperparathyroïdie primitive est en per opératoire par un chirurgien expérimenté

## IX. Traitement de l'hyperparathyroïdie primitive :

### 1) Traitement chirurgical :

- Traitement curatif proposé aux patients ayant des complications « classiques » de la maladie
  - ostéite fibrokystique
  - lithiase calcique récidivante
  - complications gastro-intestinales sévères
  - syndrome neuro-musculaire
- hyperparathyroïdie primitive asymptomatique : la SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE recommande l'intervention chirurgicale en première intention si elle n'est pas rendue dangereuse par la coexistence d'autres pathologies ou par un état général précaire et après discussion avec le patient.

Si la chirurgie première n'est pas possible ou pas souhaitée, une surveillance médicale peut être préconisée, en dehors de la présence d'un des critères majeurs suivants :

- patients asymptomatiques atteints de formes apparemment plus sévères de la maladie :
  - Âge < 50 ans
  - Calcémie > 0,25 mmol/L au-dessus de la limite supérieure du laboratoire
  - Existence d'un épisode d'hypercalcémie menaçante
  - Calciurie > 10 mmol/24 h
  - Présence de calculs rénaux ou de néphrocalcinose
  - Diminution inexplicquée de la clairance de la créatinine de plus de 30 %
  - Diminution de densité osseuse corticale et/ou trabéculaire de + 2 DS par rapport à la moyenne d'âge et sexe

Cette attitude de la SFE, se différencie de celle du Consensus du NIH en 2002 qui ne recommande pas aux USA, la chirurgie en 1<sup>ère</sup> intention, mais uniquement en présence d'un des critères rappelés

Il existe aussi quelques différences entre les critères du NIH et ceux de la SFE : rappel de l'importance de l'évaluation de la calcémie en fonction de la protidémie, évaluation de la fonction rénale selon les récentes recommandations, mesure de la densité osseuse sur 2 sites et prise en compte d'un tscore < 2,5 DS à n'importe quel site

### 2) Surveillance

- Lorsqu'il n'existe pas critères opératoires au moment du diagnostic, surveillance médicale peut être envisagée : semestrielle jusqu'à ce qu'a l'absence d'évolutivité de la maladie, puis annuelle

**Références :**

- P. Thomopoulos. Nouveautés thérapeutiques dans l'hyperparathyroïdie primitive. EMC Endocrinologie. Elsevier Masson 2005 ; 10-012-B-20
  
- JOHN P. BILEZIKIAN and JOHN T. POTTS. Asymptomatic hyperparathyroidism : New issues and new questions-Bridging the past to the future. Journal of Bone and Mineral Research, V 17, Supp 2, 2002, N57-N67
  
- K Sejean, S Calmus, I Durand-Zaleski, P Bonnichon, P Thomopoulos, C Cormier, P Legmann, B Richard, XY Bertagna, GM Vidal-Trecan . Surgery versus medical follow-up in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: a decision analysis. European Journal of Endocrinology