

L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE EN 2013

Dr Rekik Sonia

Service rhumatologie, chu la rabta, Tunis

L'objectif de cette présentation est de faire une synthèse des actualités concernant l'hyperparathyroïdie primaire sur le plan épidémiologique, physiopathologique, génétique et clinique. Nous nous proposons de faire le point sur les moyens diagnostiques biologiques qui se sont considérablement accrus. Nous envisagerons, aussi, de détailler les indications thérapeutiques ainsi que les modalités de surveillance qui ont été codifiées par plusieurs conférences de consensus.

Introduction

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est reconnue comme une endocrinopathie due à une sécrétion inappropriée, autonome et incontrôlée de l'hormone parathyroïdienne (PTH) par une ou plusieurs des 4 glandes parathyroïdes. Sa découverte est souvent fortuite, à l'occasion d'une mesure routinière de la calcémie. Parfois, c'est devant une complication, essentiellement une ostéoporose, plus rarement une lithiase rénale ou une tumeur brune, que le diagnostic est établi.

Epidémiologie

L'épidémiologie apparente de l'HPP a été radicalement transformée, en l'espace de quarante ans, allant d'une maladie très rare à une maladie fréquente. Cette augmentation apparente de la fréquence est signalée par tous les auteurs. Elle est surtout le fait d'une recherche plus systématique de cette affection, de sa connaissance et de la vulgarisation du dosage de la calcémie, plus que d'une augmentation réelle de la fréquence de la maladie. Deux faits sont actuellement soulignés : l'élévation de l'âge des patients traités pour HPP et la modification de la symptomatologie. La majorité des formes sont aujourd'hui observées chez les femmes après la ménopause et apparaissent peu évolutives.

Etiopathogénie

L'HPP est causée par un adénome parathyroïdien unique bénin dans 75 à 85 % des cas, plus rarement des adénomes multiples (4%). Une hyperplasie primitive des 4 glandes parathyroïdiennes se voit dans 15 à 25%, s'intégrant rarement dans le cadre d'une polyadénomatose. Le cancer parathyroïdien reste exceptionnel moins de 0,5% des HPP.

Bases génétiques

Dans certains cas, la croissance des cellules parathyroïdiennes a été liée à l'existence de mutations somatiques de certains gènes tels que : l'oncogène PRAD1/CYCLIN, responsable des formes familiales avec des néoplasies endocriniennes multiples de type NEM 1, le gène Ret (NEM2), de HRPT 1 et 2, ou du récepteur du calcium CaR (syndrome de Marx et Aurbach).

Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie primaire

On note une perte du rétrocontrôle du contrôle de la sécrétion de PTH extracellulaire. Dans les adénomes, cette perte de sensibilité au calcium est le mécanisme principal. Dans l'hyperplasie des glandes parathyroïdiennes, le set-point du calcium reste inchangé pour une cellule parathyroïdienne donnée, mais l'augmentation du nombre de cellules par elle-même entraîne une hypercalcémie.

Diagnostic

L'HPP représente le prototype de maladie hypercalcémiante. Plusieurs manifestations cliniques sont susceptibles de révéler une HPP. Actuellement, le nombre de patients asymptomatiques non opérés, dont l'affection a été révélée par un dosage systématique de calcémie, est encore accru. La proportion excède 50% dans la majorité des séries actuelles. Quelques difficultés diagnostiques se rencontrent dans un petit nombre des cas.

Première situation avec l'HPP normocalcémique : forme particulière, identifiée ces quinze dernières années et objet de nombreux débats tant sur sa physiopathologie, sa sévérité que les modalités de sa prise en charge.

La seconde situation est celle d'une hypercalcémie associée à une concentration de PTH normale sans autre cause.

Les dosages d'hormone parathyroïdienne de deuxième et troisième génération

Les différents systèmes de mesure de la concentration de PTH ne fournissent pas des résultats équivalents. Des données récentes montrent que la plupart des systèmes commerciaux de mesure de la PTH dite « intacte », appelés « dosages de 2^{ème} génération » détectent en réalité, au moins deux formes de la molécule : la PTH 1-84 elle-même et une forme tronquée, majoritairement la forme 7-84. Cette dernière exerce une activité antagoniste de celle de l'hormone intacte. Une nouvelle génération d'« immuno-dosage » appelé « dosage de troisième génération » a été donc développée, et qui détecte la molécule complète mais aussi une nouvelle forme modifiée de PTH humaine appelée « amino-PTH » qui d'un grand intérêt pour le diagnostic de l'origine de l'HPP, notamment l'origine maligne, cancéreuse.

La localisation préopératoire est devenue fiable

Les examens d'imagerie ne sont pas utiles pour le diagnostic positif d'HPP, qui ne peut être obtenue que sur la base des examens biologiques appropriés, et ils n'ont de sens que chez les patients pour lesquels un traitement chirurgical est envisagé. Les plus utilisés sont la scintigraphie au Tc-sestamibi et l'échotomographie cervicale. Mais c'est la scintigraphie qui est devenue le test qui allie une performance diagnostique satisfaisante et une relative facilité de réalisation. D'autres examens de localisation (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, artériographie et cathétérisme veineux étagé) sont réservés aux patients chez qui les interventions précédentes n'ont pas permis de repérer la ou les glandes parathyroïdiennes atteintes. L'actualité est l'usage de tomoscintigraphie (SPECT) surtout couplée au scanner X (caméra hybride).

Prise en charge thérapeutique

Certaines mesures sont à prendre de façon systématique telle qu'une bonne hydratation, une correction d'un déficit en vitamine D.

- ❖ HPP symptomatique : S'il existe des complications (rénales ou osseuses) ou s'il y a des facteurs de risque (âge >50ans, calcémie $\geq 1\text{mg/dl}$ au dessus la normale, calciurie des 24h ≥ 400 ; créatinine basse, diminution de DMO des trois sites $< 2,5\text{DS}$, suivi impossible du patient) : l'indication chirurgicale est indiscutable. Les techniques opératoires se sont beaucoup développées permettant une intervention sous anesthésie locale et un abord unilatéral ciblé de l'adénome.
- ❖ HPP asymptomatique : Plusieurs consensus ont été élaborés au fil des années : 1990 par la NIH puis révisé en 2002 ; en 2006 par la société française d'endocrinologie et dernières recommandations en date sont ceux de 2009. Deux attitudes prévalent :
 - La première est la chirurgie d'emblée, confortée par la possibilité d'une chirurgie mini-invasive qui réduit la douleur postopératoire et améliore les résultats cicatriciels.
 - La seconde consiste simplement en une surveillance. Elle s'appuie sur le faible risque évolutif à long terme chez des patients qui ne se plaignent de rien et dont l'HPP n'est qu'une découverte d'examens biologiques pratiqués pour tout autre but.
- ❖ Dans certaines situations : HPP symptomatique mais patients inopérables :

Le traitement médical s'impose. Divers produits ont été essayés.

- Les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués : ils diminuent la calciurie et augmentent la calcémie. Un point à prendre en compte : de nombreux médicaments antihypertenseur sont des associations comportant un thiazidique.
- Les bisphosphonates : per os, en IV aucune étude n'a été faite. Ce traitement est utile dans la prévention de la perte osseuse mais son effet sur la calcémie est transitoire, et ils peuvent augmenter les taux de PTH en réponse avec aucune certitude sur l'efficacité antifracturaire. Aucune indication de ces bisphosphonates n'est justifiée en l'absence d'indication chirurgicale sur une ostéoporose secondaire à l'HPP.
- Les calcimimétiques miment les effets du calcium sur les récepteurs du calcium, faisant ainsi baisser le taux du calcium et aussi la PTH. Plusieurs études ont montrés que cette alternative thérapeutique est intéressante. Son indication en Europe est « la réduction de l'hypercalcémie chez les patients ayant un carcinome parathyroïdien ou une HPP pour laquelle la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des niveaux de calcium mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou elle n'est pas cliniquement appropriée ou en échec de la chirurgie ».

Conclusion

L'HPP est une affection métabolique à chercher devant toute hypercalcémie symptomatique en particulier chez le sujet âgé. En l'absence de contre-indication, le traitement chirurgical est le seul curatif, conduisant à la réalisation d'un bilan préopératoire par une imagerie spécifique pour préciser la localisation de la lésion. En cas de contre-indication ou bien en cas de refus, le traitement médical peut être une alternative grâce aux bisphosphonates et plus récemment des calcimimétiques dont le cinacalcet est le chef de file.

Bibliographies

- 1) Rothe HM; Liangos O, Biggar P, Petermann A. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism. Int J Endocrinol 2011 ; 41:5719
- 2) Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: update on presentation, diagnosis, and management in primary care. Can Fam Physician 2011 ; 57(2) :184-9

- 3) Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ;94(2):335-
- 4) Maruani G, et al. Hyperparathyroidie primitive. *Rev Med Interne* 2012,
- 5) Malinvaud D, et al. Traitement de l'hyperparathyroïdie primitive : vers une chirurgie moins invasive. *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 196–202
- 6) Brisard C. vers un consensus pour la prise en charge de L'hyperparathyroidie primaire asymptomatique. *Ann Endocrinol* 2006 ; 67,1 :76-77
- 7) Blanchard C et al. Sporadic primary hyperparathroidism. *Journal de chirurgie viscérale* 2010 ; 147, 360-370
- 8) Wemeau JL. Le point sur l'hyperparathyroidie primaire. *J Radiol* 2009 ; 90 : 392-6
- 9) Vu TDT, et al. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone* 2013.
- 10) BB Owens. A review of primary hyperparathyroidism, *J. Infus. Nurs* 32. 2009: 87-92.
- 11) Andreia V, Juliana M et al. Lower quality of life in longstanding mild primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013;57/2