

Réflexions

Rhumatologiques

135

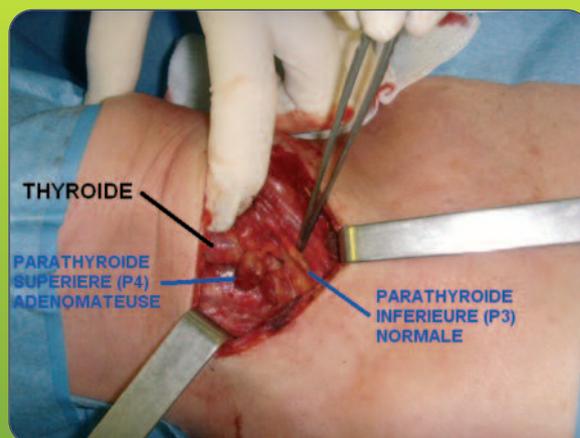
janvier
2011
Tome 15

- **Les quinze questions que vous vous posez**
Polyarthrite rhumatoïde
- **Pathologie osseuse**
Effets osseux des glitazones
- **Réflexions d'artistes**
François Boucq : l'esthétique, le plaisir et la rhumatologie

- **Congrès FRIF**
Fédération de Rhumatologie d'Ile de France
Président : Dr P.H. Benamou
4 et 5 février 2011
Automobile Club de France, Paris

Dossier

Hyperparathyroïdie primitive



Coordination scientifique :
Catherine Cormier

ISSN : 1279-5690

4
Crédits
FMC
par an

L'hyperparathyroïdie primitive est une cause classique d'ostéoporose secondaire

Les explorations biologiques faites lors de la découverte d'une ostéoporose doivent être interprétées rigoureusement pour ne pas négliger le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive car une amélioration osseuse est observée après parathyroïdectomie.

L'hyperparathyroïdie normo-calcémique est une entité récemment définie. On devra écarter toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire avant de retenir ce diagnostic. L'insuffisance en vitamine D fréquente dans l'hyperparathyroïdie aggrave le phénotype. La supplémentation en vitamine D est bénéfique et bien tolérée. Le traitement de référence est chirurgical et le traitement médical est donc réservé aux échecs ou aux contre-indications à la chirurgie.



France Lecoq d'André

France Lecoq d'André nous a quittés le 10 Janvier dernier, au terme d'une affection maligne foudroyante qui l'a terrassée en quelques mois. Malgré les multiples consultations hospitalières, les traitements éprouvants et l'importance de ses douleurs elle a poursuivi la plupart de ses activités. Sous le masque d'une pneumopathie "banale", elle était présente sur l'estrade du dernier Congrès de la Société Française de Rhumatologie, dont elle était la vice-présidente ; de même elle a assuré mi-décembre dernier l'assemblée générale de l'APR dont elle était la présidente.

Notre amitié était ancienne et datait des années 1970 dans le service de rhumatologie de l'hôpital Cochin où elle commençait sa spécialité. Nous avons gardé depuis des relations affectueuses en participant aux principaux événements professionnels et familiaux des deux familles. Avant d'être débordée par sa patientèle parisienne elle avait assuré une consultation dans mon service à Saint-Maurice.

En fait elle avait trois "amours".

- D'abord et avant tout sa famille, son mari Daniel, ORL, qui suivait stoïquement les enseignements de rhumatologie ! Ses filles Constance et Carole, ses gendres et ses quatre petits-enfants.
- Puis le service de Rhumatologie de l'hôpital Cochin, très attachée à ses maîtres Bernard Amor, Maxime Dougados et Christian Roux : elle y assurait, comme attachée, une consultation.
- Enfin la Formation Médicale Continue et particularité "son enfant" : l'Association Paris Rhumato (APR) l'une des plus importantes, en nombre de membres, des « amicales de rhumatologues libéraux » dont elle était la présidente.

L'une de ses préoccupations majeures était d'améliorer les relations médecine de ville - hôpital, et l'évaluation de nos pratiques. Elle s'était beaucoup investie dans les problèmes pratiques des anti-TNF. Elle participait, dans ce but, à de nombreuses réunions et comités (CFMR, réseaux, etc.)

Elle avait l'intention de jeter un peu de lest au cours de l'année à venir mais la maladie l'a devancée !

Ce n'est pas seulement ses proches qui la regrettent, mais aussi ses patients, ses amis et ses collègues !

Franck Simon

COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. AUDRAN, Angers	P. LE GOFF, Brest
B. BANNWARTH, Bordeaux	J. M. LE PARC, Boulogne
A. CANTAGREL, Toulouse	J. Y. MAIGNE, Paris
G. CHALES, Rennes	J. F. MAILLEFERT, Dijon
M. DOUGADOS, Paris	C. MARCELLI, Caen
L. EULLER-ZIEGLER, Nice	P. NETTER, Nancy
F. EULRY, Paris	X. PHELIP, Grenoble
R. GHOZLAN, Paris	J. POUREL, Vandœuvre les Nancy
A. KAHAN, Paris	M. REVEL, Paris
J. L. KUNTZ, Strasbourg	A. SARAUX, Brest
JD. LAREDO, Paris	D. WENDLING, Besançon
X. LE LOËT, Rouen	

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Dominique BARON, Lannion	Othmane MEJJAD, Rouen
Jean-Marie BERTHELOT, Nantes	Edouard PERTUISET, Cergy-Pontoise
Patrick CHERIN, Paris	Christian ROUX, Nice
Roland CHAPURLAT, Lyon	Jérémie SELLAM, Paris
Bernard CORTET, Lille	Patrick SICHÈRE, Paris
Philippe DUPONT, Paris	Elizabeth SOLAU-GERVAIS, Poitiers
Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes	Christophe THÉPOT, Corbeil Essonnes
Pierre KHALIFA, Paris	Eric THOMAS, Montpellier
Hervé de LABAREYRE, Les Lilas	Eric TOUSSIROT, Besançon
Françoise LAROCHE, Paris	Bernard VERLHAC, Paris
Véra LEMAIRE, Paris	Jean VIDAL, Issy les Moulineaux
Thierry LEQUERRÉ, Rouen	
Marc MARTY, Créteil	

Rédacteurs en chef :	Didier CLERC, Le Kremlin Bicêtre
	Bernard CORTET, Lille
	Pascal HILLIQUIN, Corbeil Essonnes

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr
Site : <http://www.jbhsante.fr>
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat Général de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL
Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS
ISSN : 1279-5690
Commission paritaire : 0112 T 81080
Dépôt légal : 1^{er} trim. 2011

S O M M A I R E

2 Edito ————— Catherine Cormier

DOSSIER

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMITIVE

- 5 Hyperparathyroïdie primitive normocalcémique ————— Catherine Cormier
- 9 Examens biologiques ————— Jean-Claude Souberbielle
- 14 Vitamine D et hyperparathyroïdie primitive ——— Jean-Claude Souberbielle et al.
- 19 Traitement chirurgical ————— Nicolas Munoz-Bongrand, Emile Sarfati
- 23 Cinacalcet, le premier calcimimétique ————— Philippe Chanson
- 27 Traitements médicamenteux ————— Catherine Cormier

LES QUINZE QUESTIONS QUE VOUS VOUS POSEZ

- 29 Polyarthrite rhumatoïde ————— Patrick Sichére

PATHOLOGIE OSSEUSE

- 35 Effets osseux des glitazones ————— Françoise Debiais

RÉFLEXIONS D'ARTISTES

- 38 François Boucq : l'esthétique, le plaisir et la rhumatologie ——— Patrick Sichére

8 ABONNEMENT

1 élément joint : N° Spécial ACR

Les articles de "Réflexions Rhumatologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

Auto-évaluation

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMITIVE

Les éléments de réponse aux questions posées se trouvent bien entendu au sein des différents articles ...
mais aussi à la fin du dossier, avec réponses et commentaires, aujourd'hui en page 28

1 Parmi les propositions suivantes concernant les examens biologiques au cours de l'hyperparathyroïdie primaire (HPP), laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- la calciurie des urines du matin à jeun reflète l'absorption intestinale de calcium ;
- B- un TmPi/DFG bas témoigne d'une fuite rénale de phosphore ;
- C- en pratique courante, les dosages de parathormone (PTH) 1-84 dits de 2ème génération suffisent au diagnostic d'HPP en l'absence d'insuffisance rénale ;
- D- la conjonction d'une calcémie normale et d'une PTH élevée correspond dans la majorité des cas à une HPP ;
- E- en cas de doute diagnostique, le dosage de la calcémie ionisée et le test de freinage peuvent fournir des données informatives.

2 Parmi les propositions suivantes concernant les formes normocalcémiques et le traitement médicamenteux de l'HPP, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- la fréquence de l'HPP normocalcémique demeure imprécise mais pourrait s'avérer supérieure à la fréquence des formes hypercalcémiques ;
- B- l'hyperparathyroïdie secondaire constitue le principal diagnostic différentiel de l'HPP normocalcémique et les examens morphologiques d'exploration cervicale occupent une place primordiale dans cette démarche ;
- C- après l'insuffisance vitaminique D, l'insuffisance rénale représente chez le sujet âgé la cause la plus fréquente d'élévation de la PTH ;
- D- la coexistence d'une normocalcémie, d'une hypercalciurie et d'une élévation de la PTH fait évoquer la possibilité d'une hypercalciurie d'origine rénale ;
- E- les HPP normocalcémiques demeurent non évolutives dans la quasi-totalité des cas ;
- F- en l'absence d'indication chirurgicale, les bisphosphonates permettent de diminuer le risque fracturaire.

3 Parmi les propositions suivantes concernant le traitement chirurgical de l'HPP, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- la chirurgie constitue le traitement de 1ère intention de l'HPP symptomatique ;
- B- en revanche, les formes asymptomatiques ne relèvent jamais de la chirurgie mais peuvent justifier différentes thérapeutiques médicales ;

- C- quelles qu'en soient les modalités, la chirurgie suppose un bilan d'imagerie pré-opératoire ;
- D- les adénomes multiples, les hyperplasies, les NEM et les hyperparathyroïdies frustes représentent des indications de l'exploration cervicale bilatérale ;
- E- la plupart des auteurs recommandent en cas d'abord sélectif le dosage per-opératoire de la PTH.

4 Parmi les propositions suivantes concernant les calcimimétiques, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- les calcimimétiques miment ou potentialisent les effets du calcium extracellulaire sur les fonctions des glandes parathyroïdes ;
- B- le cinacalcet se lie au site habituel de liaison du calcium à son récepteur membranaire parathyroïdien ;
- C- à long terme, le traitement de l'HPP par le cinacalcet entraîne une normalisation de la PTH ;
- D- le traitement de l'HPP par le cinacalcet s'accompagne d'une augmentation significative de la densité minérale osseuse lombaire ;
- E- en revanche, le cinacalcet ne présente aucun intérêt dans le traitement du cancer parathyroïdien ;
- F- le cinacalcet possède une indication européenne dans l'HPP.

5 Parmi les propositions suivantes concernant la vitamine D et l'HPP, laquelle (ou lesquelles) vous semble(nt) exacte(s) :

- A- la carence en vitamine D n'est pas plus fréquente au cours de l'HPP que dans la population générale ;
- B- lorsque présente, la carence en vitamine D ne modifie pas la présentation de l'HPP ;
- C- l'évolution post-parathyroïdectomie s'avère moins favorable en cas de déficit vitaminique D ;
- D- l'hyperparathyroïdie secondaire profonde et prolongée liée à un déficit vitaminique D peut probablement induire un décalage du set-point du calcium ;
- E- il est recommandé au cours de l'HPP de rechercher et de corriger une carence en 25OH vitamine D ;
- F- l'exclusion des sujets présentant un déficit en vitamine D des populations de référence servant à définir les valeurs normales de PTH conduit à des chiffres 25% à 30% plus bas que dans les autres études.

Hyperparathyroïdie primitive normocalcémique

CATHERINE CORMIER

Service de Rhumatologie A (Pr A. Kahan), Hôpital Cochin, Paris

résumé

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive normocalcémique est délicat : il ne peut être retenu qu'après avoir écarté toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire. En cas de retentissement osseux ou rénal, la conduite de prise en charge paraît être la même qu'en présence d'une hyperparathyroïdie primitive avec hypercalcémie asymptomatique.

mots-clés

Hyperparathyroïdie primitive
Normocalcémie
Hyperparathyroïdie secondaire

Pathophysiologie, épidémiologie

L'hyperparathyroïdie primitive (HPP) est la conséquence d'une production excessive, inappropriée d'hormone parathyroïdienne (PTH) ayant pour principale conséquence métabolique une hypercalcémie⁽¹⁾. Elle est causée par l'existence d'un adénome bénin et sporadique dans 80% des cas, par une hyperplasie des 4 glandes parathyroïdiennes dans 20% des cas. L'association à une néoplasie endocrinienne multiple (MEN I ou II) ou la présence d'un cancer parathyroïdien (< 0.5% des HPP) est très rare.

La pathophysiologie de l'HPP est due à une perte de rétrocontrôle de la sécrétion parathyroïdienne aux variations du calcium extracellulaire dans le cas des adénomes et à une augmentation du nombre des cellules sécrétantes dans les hyperplasies. Le profil clinique a changé depuis 30 ans. Avant l'introduction du dosage en routine de la calcémie, l'HPP était diagnostiquée à un stade tardif devant des lithiases rénales et/ou des atteintes osseuses majeures. Depuis le développement de la mesure automatisée de la calcémie, l'HPP est dépistée à un stade asymptomatique. L'incidence annuelle a été chiffrée à 21.6 cas pour 100 000 personnes à Rochester entre 1993 et 2001⁽²⁾. Les femmes sont touchées 2 à 3 fois plus souvent que les hommes. La femme ménopausée paraît particulièrement atteinte puisque la prévalence serait de 21 pour 1000 femmes entre 55 et 75 ans, alors que la prévalence globale est de 1 cas pour 1000 sujets normaux, ce qui permet de souligner l'importance des conséquences osseuses potentielles de l'HPP dans cette tranche d'âge.

Présentation clinique

La fréquence de la forme osseuse, ostéite fibrosa cystica, caractérisée par une résorption sous-périostée des phalanges distales, des clavicules, un aspect poivre et sel du crâne, des zones d'ostéolyse kystiques, des tumeurs brunes des os long est très faible (< 5%). La forme rénale avec lithiase est actuellement plus rare (20%) que dans les années 1960 (environ 33% à 50%). L'atteinte neuromusculaire avec myopathie est très exceptionnelle. En revanche, le retentissement sur

le système nerveux central (léthargie, confusion, asthénie et dépression) semble résulter de l'hypercalcémie. Les manifestations gastro-intestinales, ulcère duodénal et pancréatite aiguë, paraissent plutôt liées à une polyendocrinopathie de type I ou à des cas de très importante hypercalcémie. La manifestation cardio-vasculaire essentielle est l'HTA qui semble évoluer pour son propre compte sans normalisation après parathyroïdectomie. De nombreuses études suggèrent qu'il existe dans l'HPP, outre une incidence plus élevée de l'HTA, une augmentation de l'insulino-résistance, des dyslipidémies et des atteintes cardio-vasculaires qui ne guérissent pas après parathyroïdectomie. Un poids plus élevé, y compris dans les hyperparathyroïdies asymptomatiques, pourrait expliquer l'augmentation du risque cardio-vasculaire⁽³⁾. Ce surpoids semble exister avant le développement de l'hypercalcémie et certains auteurs suggèrent qu'il favoriserait la déficience en vitamine D dont résulteraient une hyperparathyroïdie secondaire puis le développement de l'HPP.

Les formes asymptomatiques définies par l'absence de complication fracturaire, de lithiase et de myopathie et une hypercalcémie ne dépassant pas de plus de 0.25 mmol/l la norme supérieure (donc inférieure à 2.85 mmol/l) sont les plus fréquentes (80% des HPP). Les formes normocalcémiques que nous allons détailler doivent faire écarter les causes d'élévation de la PTH et donc d'hyperparathyroïdie secondaire (**Tableau 1**). Les formes associées à une polyendocrinopathie de type 1 et 2 et les formes familiales sont très rares.

Le diagnostic de certitude d'hyperparathyroïdie est biologique

C'est sur la biologie que repose le diagnostic d'hyperparathyroïdie et la discussion de l'indication opératoire. Les explorations visant à localiser l'anomalie parathyroïdienne sont des outils pour orienter le type de geste chirurgical ou en cas de chirurgie de 2^{ème} intention.

Environ 90% des hypercalcémies sont dues à un dysfonctionnement parathyroïdien ou à un cancer. C'est le dosage de PTH « intacte » 1-84 qui est le plus utile au diagnostic étiologique. En effet, il permet une meilleure discrimination des différentes causes d'hypercalcémie que les dosages des fragments carboxyterminaux utilisés auparavant. Dans les causes autres que parathyroïdiennes, le taux de PTH « intacte » est bas ou normal bas.

MÉCANISME	HISTOIRE CLINIQUE
Diminution de l'absorption du calcium	
- Diminution entrée	Régime pauvre en calcium Intolérance au lactose
- Diminution absorption	Pancréatite avec stéatorrhée Diarrhée Déficit en vitamine B12
Déficience en vitamine D	Défaut d'ensoleillement Écran total Défaut d'apport médicamenteux Excès de dégradation : anticonvulsivants
Fuite de calcium	
- Causes osseuses	Croissance Bisphosphonate « Hungry bone syndrome » Paget, dysplasie fibreuse
- Causes rénales	Hypercalciurie familiale Diurétique de l'anse
- Causes tissulaires	Traumatisme musculaire Soins intensifs Traitement par phosphore
Diminution de l'action de la PTH	
- Insuffisance rénale	Anémie Prurit
- Pseudohypoparathyroïdie	Albright phenotype

Tableau 1 : Causes des hyperparathyroïdies secondaires.

L'hypercalcémie est variable dans l'HPP, en rapport avec l'importance de l'hypersécrétion de PTH. La calcémie totale peut être normale dans 5% à 22% des cas selon les séries de la littérature⁽⁴⁾. Toutefois, le calcium ionisé est pratiquement constamment (98%) augmenté. Une calcémie totale normale peut être expliquée par une hypoalbuminémie, une acidose ou une carence profonde en vitamine D. Une normocalcémie fera encore éliminer une association d'HPP et d'hypothyroïdie, le traitement de cette dernière démasquant l'hypercalcémie. En dehors de ces causes, et après avoir éliminé les causes d'hyperparathyroïdie secondaire (**Tableau 1**), cette forme d'HPP normo-calcémique pourrait relever d'une hypersécrétion dite « borderline » de PTH, intermittente, modérée ou débutante⁽⁵⁾, ou d'une résistance périphérique, osseuse et rénale, à l'action de la PTH⁽⁶⁾.

L'hypophosphatémie, classiquement rapportée dans l'HPP, est loin d'être constante. La phosphatémie est inférieure à

0.80 mmol/l dans 50% à 70% des cas, rarement supérieure à 1 mmol/l. Un chiffre de phosphore dans la norme est surtout le fait des femmes en post-ménopause, la carence estrogénique augmentant la phosphatémie de 0.1 mmol/l. La phosphatémie est d'interprétation difficile en cas d'insuffisance rénale.

Le diagnostic est facile quand l'hypercalcémie est associée à une élévation du taux de PTH « intacte ». Dans les diagnostics difficiles d'HPP, en particulier devant une calcémie très modestement augmentée ou normale haute, la correction de l'insuffisance vitaminique D, fréquente, est la 1^{ère} étape pour aider au diagnostic biologique. Pour bien interpréter une élévation de la PTH en présence d'une normo-calcémie, il faut systématiquement rechercher toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire. L'insuffisance en vitamine D est la 1^{ère} cause d'hyperparathyroïdie secondaire : par défaut de synthèse cutanée, d'apport et par excès de dégradation (médicaments anticonvulsivants).

Les très faibles apports en calcium et les maladies induisant une malabsorption comme la maladie coeliaque peuvent être également en cause.

L'insuffisance rénale constitue chez le sujet âgé la cause la plus fréquente d'élévation de la PTH après l'insuffisance en vitamine D. Une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn peut entraîner une élévation de la PTH ; le calcul de la clairance de la créatinine se fera par la formule MDRD.

L'élévation secondaire de la PTH peut encore résulter d'une hypothyroïdie (cf supra) ou de fuites rénales de calcium qui peuvent être induites par des diurétiques de l'anse comme le furosémide ou par des écarts alimentaires comme les régimes très salés ou des apports excessifs en thé et en café. Parmi les causes médicamenteuses, peuvent être impliqués dans une élévation de la PTH : les anti-convulsivants, pourvoyeurs d'insuffisance en vitamine D, les bisphosphonates, inhibiteurs de la résorption osseuse et responsables d'une hypocalcémie source de sécrétion parathyroïdienne, le lithium, par stimulation directe de la synthèse de PTH, et le phosphore, par chélation du calcium.

L'absence de ces situations fait évoquer, devant une hypercalciurie avec PTH élevée, le diagnostic d'hypercalciurie rénale qui sera confirmée par un test aux diurétiques thiazidiques facile à réaliser : prise pendant 15 jours de 50 mg/jour d'hydrochlorothiazide puis répétition du dosage du calcium, de la PTH et de la calciurie des 24h. L'hypercalciurie rénale avec hyperparathyroïdie secondaire peut être affirmée devant la disparition de l'hypercalciurie, la normalisation de la PTH et l'absence d'apparition d'une hypercalcémie.

Certaines pathologies osseuses à haut remodelage localisé, comme la maladie de Paget ou la dysplasie fibreuse, peuvent être également responsables d'une élévation de la PTH.

En l'absence de causes d'hyperparathyroïdie secondaire, un test de charge calcique peut contribuer à confirmer le diagnostic. Il permet d'évaluer la freination parathyroïdienne après charge orale et intraveineuse en calcium. L'absence de freination est un argument pour une HPP. Il en est de même de l'inadaptation des 3 couples calcium-PTH en présence d'une freination normale (de l'ordre de 40% à 50%).

Fréquence et retentissement de l'hyperparathyroïdie primitive normocalcémique

Il n'existe que peu de séries s'intéressant à cette présentation clinique. **Lundgren**⁽⁷⁾ a identifié 109 cas d'HPP chez 5000 femmes ménopausées : les pourcentages de formes normocalcémiques et d'adénomes (n = 16 interventions) s'élèvent respectivement à 28% et 80%.

Au terme d'un suivi moyen de 4 ans, aucun des 32 patients atteints d'une HPP normocalcémique de la série publiée par **Tordjman**⁽⁸⁾ n'est devenu hypercalcémique.

Low⁽⁹⁾ a suivi 29 femmes post-ménopausiques référées du fait de l'existence d'une densitométrie basse (73%), d'une fracture (5%) ou d'une lithiase (14%), dont 46% présentaient des antécédents de fractures et 14% de lithiase, et dont le tableau biologique correspondait à une HPP normocalcémique (calcémie moyenne = 2.35 mmol/l, PTH moyenne = 93 pg/l, 25OHvitD moyenne = 33 ng/ml) après avoir écarté toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire.

Une ostéoporose (T-score inférieur à -2.5) a été observée dans 57% des cas mais, fait notable, sans majoration de la fréquence de l'ostéoporose radiale, comme habituellement dans les HPP hypercalcémiques. Au cours du suivi d'une durée d'1 an, la perte osseuse a dépassé 10% à au moins 1 site de densitométrie dans 20% des cas et 41% des malades ont développé une maladie parathyroïdienne progressive avec en particulier 7 cas d'hypercalcémie, 4 de densité minérale osseuse devenant inférieure au seuil d'ostéoporose et 1 de fracture. Ces formes à présentation biologique modérée ne sont donc pas indemnes d'évolutivité. Sept patientes ont été opérées, parmi lesquelles 4 restaient normocalcémiques au moment de l'intervention ; les examens histologiques ont conclu plus fréquemment à une hyperplasie (n = 4) qu'à un adénome (n = 3).

La fréquence de l'HPP normocalcémique dans la population générale n'est pas connue. Les 2 études à disposition, menées dans des population ostéopéniques et ostéoporotiques de femmes atteintes ou indemnes de cancer du sein avant introduction d'anti-aromatases, aboutissent à une fréquence non négligeable d'HPP normocalcémique, chiffrée entre 3% à 5.7%, alors que la fréquence des HPP hypercalcémiques ne dépasse pas 1.7 % à 4.7%.

Conclusion

L'hyperparathyroïdie normocalcémique est donc une entité réelle qui paraît avoir un retentissement conduisant à une même attitude de prise en charge que les HPP hypercalcémiques. Il faut cependant écarter de manière très rigoureuse toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Al Zahrani A, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1997; 349 : 1233-8.
- 2- Melton III LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (suppl 2) : N12-N17.
- 3- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 1525-30.
- 4- Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, et coll. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism : a challenge to current diagnostic criteria. *Aust N Z J Med* 1998; 28 : 173-8.
- 5- Silverberg SJ, Gao P, Brown I, et coll. Clinical utility of an immunoradiometric assay for parathyroid hormone (1-84) in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 4725-30.
- 6- Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism : evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 4641-8.
- 7- Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997; 121 : 287-94.
- 8- Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkermann G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2004; 117 : 861-3.
- 9- Lowe H, McMahon D, Rubin M, Bilezikian J, Silverberg S. Normocalcemic primary hyperparathyroidism : further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 : 3001-5.

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an, soit 10 numéros et hors-série

▶ Déductible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 60 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 90 €
Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 90 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 160 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 60 €
Etranger (Dom-Tom inclus)	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 130 €



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

- Chèque à l'ordre de JBH Santé
- Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Signature :

Examens biologiques

JEAN-CLAUDE SOUBERBIELLE

Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

résumé

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire repose sur les résultats des explorations biologiques et l'auteur recense les aspects analytiques des dosages les plus courants : calcémie, calciurie, phosphatémie, phosphaturie, parathormone et vitamine D. Certains cas de diagnostic difficile requièrent le recours à des examens plus élaborés : calcémie ionisée et tests de freinage. L'hypercalcémie hypocalciurique familiale et surtout l'hyperparathyroïdie secondaire constituent les principaux diagnostics différentiels. Différentes raisons d'ordre diagnostique et thérapeutique impliquent la réalisation systématique d'un dosage de la vitamine D. Enfin, certaines explorations (recherche de NEM, cathétérisme des veines parathyroïdiennes, dosage de parathormone in situ) ne relèvent que de circonstances rares et particulières.

mots-clés

Hyperparathyroïdie primitive
Biologie
Parathormone
Vitamine D
Test de freinage

L'hyperparathyroïdie primitive (HPP) est la plus fréquente des endocrinopathies après le diabète et les maladies de la thyroïde. Dans l'immense majorité des cas, l'HPP est asymptomatique. Le diagnostic est basé sur le résultat des explorations biologiques (schématiquement hypercalcémie et élévation de la concentration sérique de la parathormone -PTH- mais le tableau biologique peut être plus difficile à interpréter). Les examens de localisation (scintigraphie et échographie parathyroïdiennes) ne sont pas diagnostiques (une échographie et/ou une scintigraphie négative n'excluent donc pas le diagnostic d'HPP).

Aspects analytiques des dosages les plus courants

■ Calcémie

La fourchette 2.20-2.60 mmol/l correspond à des valeurs de référence raisonnables pour la calcémie totale. Toutefois, dans le plasma, seule la fraction ionisée de la calcémie (environ 50% de la calcémie totale en situation « normale ») est régulée, et la mesure de la calcémie totale est un « pis-aller » pour approcher la calcémie ionisée. S'il existe une hyper- ou une hypoalbuminémie, on pourra trouver une hyper- ou une hypocalcémie alors que la calcémie ionisée est parfaitement normale.

Il existe de très nombreuses formules de correction de la calcémie totale par les protides ou (mieux) par l'albumine. Elles sont toutes très imparfaites mais peuvent toutefois éviter parfois de conclure à une fausse hyper- ou hypercalcémie. Nous utilisons en pratique la formule suivante : $\text{Cacorr (mmol/l)} = \text{Ca total (mmol/l)} + 0.02 \times [40 - \text{albuminémie (g/l)}]$.

Les différentes formules de correction ignorent cependant l'influence majeure du pH sur la liaison Ca-albumine, qui s'élève quand le pH augmente. Autrement dit, chez un sujet en alcalose, et pour une même calcémie totale et une même albuminémie, la calcémie ionisée sera plus basse que chez un sujet en acidose. Le mieux est de doser le calcium ionisé mais il existe pour cette mesure des pièges préanalytiques à considérer absolument (en particulier, l'anaérobiose stricte, c'est-à-dire que le tube contenant le sang ne doit pas être ouvert entre le prélèvement et le dosage). Il vaut donc mieux bien doser la calcémie totale et la corriger par l'albumine (en connaissant les limites de ces corrections) que mal doser la calcémie ionisée ! Si toutefois la calcémie ionisée est dosée, il faut utiliser la mesure directe (c'est-à-dire au pH du patient) et non pas la correction pour un pH de 7.40.

■ Calciurie

La calciurie des 24 heures représente l'absorption intestinale du calcium. Un régime trop salé ou trop riche en protéines augmente la calciurie. Les valeurs normales habituelles sont inférieures à 250 mg/24 heures chez les femmes et à 300 mg/24 heures chez les hommes, mais il est préférable de tenir compte du poids du patient soit de chiffres de moins de 4 mg/kg/24 h (hommes et femmes). Ces valeurs « normales » devraient en fait prendre en compte les apports calciques (alimentaires et médicamenteux)⁽¹⁾ et ne sont probablement valables que pour des apports calciques normaux, soit environ 1 g par jour.

Le calcium retrouvé dans les urines du matin à jeun (2^{ème} miction) vient théoriquement uniquement de la dégradation osseuse. Le rapport calcium/créatinine de la 2^{ème} miction du matin à jeun, parfois appelé « résorption nette », est à utiliser dans les bilans phospho-calciques extensifs, en complément de la calciurie des 24 heures.

■ Phosphatémie et phosphaturie

Les hématies étant très riches en phosphore, il ne faut surtout pas de prélèvements hémolysés pour doser la phosphatémie. Les valeurs de référence habituelles pour la phosphatémie sont comprises entre 0.80 et 1.45 mmol/l.

Lorsqu'on met en évidence une hypophosphatémie, il faut savoir si elle est due à une fuite rénale de phosphate et calculer le taux de réabsorption des phosphates (TRP) puis le TmPi/DFG. Le TRP correspond à la fraction de phosphate réabsorbée par rapport à la quantité filtrée par le rein. On le calcule par la formule : $TRP = [1 - (\text{phosphaturie.créatininémie} / \text{phosphatémie.créatininurie})] * 100$ (attention à ce que les 4 mesures soient exprimées dans la même unité). Le TmPi/DFG s'obtient à partir du TRP et de la phosphatémie que l'on reporte sur un abaque (nomogramme de Bisjvoet)⁽²⁾. Un TmPi/DFG bas témoigne d'une fuite rénale de phosphates.

■ Parathormone

Depuis 1987, les techniques de dosage disponibles, dites de seconde génération, sont des immunodosages utilisant 2 anticorps dirigés contre 2 parties distinctes de la PTH⁽³⁾. Elles sont globalement appelées dosages de la PTH « intacte », car on pensait initialement qu'elles ne mesuraient que la PTH 1-84. Depuis 1998, on sait que ces dosages de PTH « intacte » reconnaissent, en plus de la PTH 1-84, une famille de fragments proches de la PTH 7-84⁽⁴⁾ qui semblent inhiber l'action de la PTH⁽⁵⁾.

Des nouvelles techniques de dosage dites de « 3^{ème} génération » et ne reconnaissant pas la PTH 7-84 sont maintenant disponibles⁽⁶⁾. C'est surtout pour le suivi des patients insuffisants rénaux que ces nouvelles techniques de dosage ont un intérêt potentiel (bien que controversé)⁽⁷⁾. Pour les dosages de PTH prescrits dans le cadre de l'exploration des anomalies

du métabolisme phospho-calcique chez des patients ayant une fonction rénale normale, les « anciens » dosages sont aussi efficaces que ces nouvelles techniques, en particulier pour le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive⁽⁸⁾.

Quelques travaux récents ont montré que les dosages de PTH de 3^{ème} génération reconnaissent une molécule, appelée amino-PTH, qui n'est pas dosée par les techniques de 2^{ème} génération (9). Cette molécule semble produite en excès chez certains patients porteurs d'un carcinome parathyroïdien⁽¹⁰⁾, si bien qu'une élévation du rapport PTH 3^{ème} génération/ PTH 2^{ème} génération pourrait être un marqueur de cette pathologie. A noter que les dosages de PTH (2^{ème} ou 3^{ème} génération) ne mesurent pas du tout la PTHrP que l'on peut doser par immunoanalyse dans des laboratoires spécialisés.

■ Vitamine D

Même si la 1,25(OH)2D est le métabolite actif de la vitamine D, plusieurs études suggèrent d'importantes fonctions physiologiques pour la 25OHD qui représente par ailleurs la réserve en vitamine D. La mesure de la 1,25(OH)2D n'est pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D. C'est la 25OHD qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D⁽¹¹⁾.

Il existe plusieurs techniques de dosage de la 25OHD par immunoanalyse. A condition qu'elles reconnaissent à peu près également la 25OHD2 et la 25OHD3, ces méthodes doivent être utilisées à la place de la méthode de référence (spectrométrie de masse) car elles sont plus simples et plus rapides mais nécessitent toutefois d'être standardisées⁽¹²⁾. Il faut doser à la fois la 25OHD2 et la 25OHD3 car, si la peau ne synthétise que de la vitamine D3 et si les sources alimentaires (rares) de vitamine D sont surtout de la D3, certains médicaments sont de la vitamine D2. Si on utilise un dosage spécifique de la 25OHD3 uniquement, on peut sous-évaluer considérablement le statut vitaminique D d'un patient traité par vitamine D2⁽¹³⁾. En se basant sur une analyse des données de la littérature, les principaux spécialistes proposent maintenant de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OHD inférieures à 30 ng/ml (75 nmol/L)⁽¹⁴⁾. De même, les signes biologiques d'intoxication à la vitamine D (hypercalciurie, hypercalcémie) n'apparaissent pas pour des concentrations de 25OHD de moins de 100 ng/ml (250 nmol/l)⁽¹⁵⁾, on peut fixer raisonnablement la limite supérieure des valeurs souhaitables de la 25OHD à 80 ng/ml (200 nmol/l).

Les dosages de 1,25 dihydroxy vitamine D sont des techniques difficiles car elles nécessitent obligatoirement de séparer la 1,25(OH)2D des autres métabolites de la vitamine D (il y a environ 1000 fois moins de 1,25OH2D que de 25OHD dans le sérum). Contrairement au dosage de 25OHD, le dosage de 1,25OH2D ne devrait être prescrit qu'en 2^{ème} (ou 3^{ème}) intention dans le cadre d'un bilan extensif du métabolisme phospho-calcique.

Diagnostic biologique des HPP

Théoriquement, le tableau biologique d'une HPP comporte un certain nombre d'anomalies : hypercalcémie et élévation de la concentration de PTH bien sûr, mais aussi (bien que loin d'être toujours présentes) hypophosphatémie avec TmP/DFG bas, hypercalciurie, élévation de la concentration de la 1,25OH₂D et des marqueurs biologiques du remodelage osseux. Toutefois, et comme indiqué plus haut, le diagnostic peut être basé simplement sur la constatation d'une hypercalcémie et d'une concentration sérique de PTH élevée, donc **inappropriée** à l'hypercalcémie, à condition que ces anomalies soient franches.

Le tableau biologique peut cependant être beaucoup plus modéré, ce qui peut poser des problèmes diagnostiques. On connaît en effet des HPP authentifiées (c'est-à-dire que la parathyroïdectomie a identifié un adénome dont la nature a été confirmée par l'examen ana-path) pour lesquelles le tableau biologique montrait :

- **une hypercalcémie et une PTH normale.** Si la PTH est normale haute (disons au-dessus de la médiane des valeurs de référence) chez un patient hypercalcémique, on peut là encore parler de PTH inappropriée (ou inadaptée) à la calcémie, ce qui suggère un dysfonctionnement parathyroïdien. Cette situation est très fréquente et elle est due dans un certain nombre de cas à l'utilisation de valeurs de référence trop élevées pour la PTH^(16,17) ;

- **une calcémie normale et une PTH élevée.** Cette situation correspond dans l'immense majorité des cas à une hyperparathyroïdie secondaire dont il faudra rechercher une cause (on peut dire dans ce cas que la PTH a bien « fait son travail » puisqu'elle permet le maintien d'une calcémie normale malgré une cause potentielle d'hypocalcémie). Les principales causes d'élévation de la PTH à une tendance hypocalcémique sont les déficits vitamino-calciques et l'insuffisance rénale.

Le **tableau 1** propose une liste de situations potentiellement inductrices d'hyperparathyroïdie secondaire. On peut noter, et ceci est particulièrement important pour les rhumatologues qui traitent les ostéoporoses, que les traitements par bisphosphonates peuvent avoir pour conséquence une élévation de la PTH et qu'il est donc important de doser la PTH (si on doit la doser...) avant de débiter un traitement. Si aucune cause d'hyperparathyroïdie secondaire n'est retrouvée, on pourra évoquer le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive « normo-calcémique » pour lequel des examens supplémentaires (test de charge calcique – voir ci-dessous) seront nécessaires⁽¹⁸⁾. Ce diagnostic est important car il a été rapporté récemment que ces patients présentaient une perte osseuse significative⁽¹⁹⁾ ;

- **une calcémie normale haute et une PTH normale haute**⁽²⁰⁾. Le lecteur peut se demander à juste titre comment on est parvenu dans ce cas au diagnostic d'HPP. Très souvent, une autre anomalie biologique (hypophosphatémie ou hypercalciurie le plus souvent) et/ou la constatation d'une perte osseuse ou de fractures malgré un traitement de fond de l'ostéoporose bien suivi a (ont) conduit à faire des explorations plus poussées (dosage du calcium ionisé avec une technique fiable, test de charge calcique...).

Causes les plus fréquentes d'hyperparathyroïdie secondaire (compensatoire)

- Insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/mn)
- Médicaments comme le phosphore, les bisphosphonates, les anti-convulsivants, les diurétiques de l'anse (furosemide)
- Hypercalciurie "rénale"
- Très faibles apports en calcium ou en protéines
- Hypothyroïdie
- Maladies chroniques avec malabsorption comme la mucoviscidose ou la maladie coeliaque...
- Insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire concentration sérique de 25OHD < 30 ng/ml- soit 75 nmol/l)

Tableau 1 : Causes les plus fréquentes d'hyperparathyroïdie secondaire. Chez un(e) patient(e) normocalcémique avec une concentration sérique de PTH au-dessus de la normale, toutes ces conditions doivent être éliminées. Si aucune n'est découverte, le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive normocalcémique peut être suspecté. Dans ce cas, un test de charge orale (ou IV) en calcium doit être pratiqué.

Le traitement de l'HPP est aujourd'hui la chirurgie parathyroïdienne (même si toutes les HPP ne sont pas obligatoirement opérées – voir dans ce numéro les critères de chirurgie parathyroïdienne définis dans les conférence de consensus : ref 21) et il faut donc être sûr du diagnostic avant d'adresser un(e) patient(e) au chirurgien. Donc, si il existe le moindre doute sur le diagnostic, il faut pratiquer des examens complémentaires :

- **dosage de la calcémie ionisée** (voir toutefois plus haut les problèmes techniques liés à ce dosage et bien s'assurer que le laboratoire peut respecter toutes les contraintes et en particulier que l'anaérobiose est bien respectée et que le dosage est bien fait sur place – sinon ne pas faire !!) ;

- **pratiquer un test de charge calcique.** Le test de charge calcique ou test de Pak avait été développé initialement pour le diagnostic différentiel des hypercalciuries. Il a été « détourné » avec succès pour renforcer des diagnostics douteux d'HPP.

En pratique, un bilan phospho-calcique extensif est pratiqué le matin à jeun après 1 à 5 jours (suivant les protocoles) de régime pauvre en calcium (< 300 mg/24 heures, c'est-à-dire exclusion des produits laitiers et des eaux riches en calcium et bien sûr des suppléments médicamenteux) puis on administre 1 gramme de calcium per os avec prise de sang (dosage de calcium et de PTH au moins) 2 et 4 heures après la charge et recueil urinaire 4 heures après la charge. Le but de ce test est de faire monter la calcémie (si possible ionisée si disponible) très au-dessus des valeurs normales. Si la calcémie ne s'est pas élevée au-dessus des normes ou si elle ne s'est majorée que marginalement, le test ne sera pas interprétable et on pratiquera « dans la foulée » un test de charge calcique IV⁽²²⁾ en injectant une solution de gluconate de calcium à 2 mg/kg de calcium élément) pour observer l'évolution de la concentration de PTH. Lorsque la calcémie est très au-dessus de la normale, la PTH doit, en l'absence d'HPP, descendre au-dessous (ou dans la zone basse) des valeurs normales. Attention aussi à la notion, fautive, que la PTH n'est pas du tout freinée chez les HPP lors du test de charge calcique. Le freinage est tout à fait possible mais, si une HPP est présente, la PTH restera inadaptée (non effondrée), alors que la calcémie est franchement haute. L'interprétation du test de charge calcique est délicate et il est conseillé de le pratiquer dans des unités spécialisées.

Diagnostics différentiels

■ HPP et hyperparathyroïdie secondaire

On a vu plus haut qu'une situation fréquente est l'association calcémie normale/PTH élevée et que dans l'immense majorité des cas elle correspond à une hyperparathyroïdie secondaire dont il faudra rechercher une cause. Si, dans cette situation, un déficit biologique en vitamine D (concentration de 25OHD < 30 ng/ml soit 75 nmol/l) est retrouvé, il convient de corriger ce déficit (et de donner éventuellement du calcium si les apports alimentaires sont inférieurs à 1 gramme environ) puis de refaire une nouvelle mesure de la calcémie et de la PTH car la correction d'un déficit vitamino-calcique peut « démasquer » une HPP.

■ HPP et « hypercalcémie-hypocalciurie familiale (HHF) »

La HHF correspond à une mutation inactivatrice du gène du récepteur sensible au calcium. On constate une hypercalcémie avec PTH normale (elle peut être toutefois parfois élevée) et une « hypocalciurie » (il s'agit d'une hypocalciurie « relative », c'est-à-dire une calciurie plus basse qu'elle ne devrait être devant une telle hypercalcémie ; la calciurie peut donc être normale).

Pour avancer dans le diagnostic différentiel de l'HPP, il faut corriger les carences (vitamine D, calcium) si besoin, pratiquer un test de charge calcique pour éliminer une HPP (mais l'interprétation n'est pas toujours facile et on ne conclura à l'absence d'HHF que si la PTH a franchement diminué au-dessous des normes et dans le cas contraire on ne pourra pas conclure), doser la calcémie dans la proche famille (ascendants et descendants) et, ce point est très important, calculer l'excrétion fractionnelle du calcium (si elle est supérieure à 1%, c'est très contre le diagnostic). On pourra ensuite faire une recherche de mutation sur le gène du CaSR.

■ Faut-il doser la vitamine D (25OHD) dans l'HPP ?

À notre avis la réponse est oui. D'une part le dosage de 25OHD est fondamental pour le diagnostic différentiel de l'HPP et de l'hyperparathyroïdie secondaire (cf ci-dessus), d'autre part il est conseillé dans les conférences de consensus⁽²¹⁾ de maintenir un statut vitaminique D « normal » chez les HPP (à condition que leur calcémie soit inférieure à 3 mmol/l) car un déficit en vitamine D chez ces patients augmente la sécrétion de PTH et la taille de la tumeur⁽²³⁾. Enfin, afin d'éviter un « hungry bone syndrom », il est important de s'assurer que, en post-parathyroïdectomie, le statut vitaminique D et les apports calciques des patients HPP sont suffisants. Même s'il ne paraît pas évident pour tout le monde de donner de la vitamine D (qui augmente l'absorption intestinale du calcium) à des patients HPP déjà hypercalcémiques, il a été montré récemment que cette pratique n'induisait pas d'augmentation de la calcémie et réduisait la PTH⁽²⁴⁾.

Autres explorations à pratiquer dans des cas particuliers

> Recherche de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) en particulier NEM de type 1

Cette recherche est systématiquement conseillée lorsqu'une HPP est découverte chez un(e) patient(e) de moins de 50 ans. En plus de l'interrogatoire clinique (recherche de cas de tumeurs endocrines personnelles et familiales), on recherchera une mutation du gène de la ménine.

> Dosage de PTH per-opératoire

Ce dosage ne concerne pas les lecteurs de cet article, mais intéresse certains chirurgiens qui jugent l'efficacité de leur geste sur la diminution d'au moins 50% de la PTH circulante quelques minutes après l'ablation de l'adénome.

> Cathétérisme des veines parathyroïdiennes

Le cathétérisme des veines parathyroïdiennes peut être intéressant dans de rares cas de récidives pour éventuellement localiser une glande ectopique (mais le ratio bénéfice/risque est controversé). A pratiquer dans des centres très spécialisés.

> Dosage de PTH « in situ »

Le dosage de PTH « in situ » peut se faire (là encore centres très spécialisés) dans des diagnostics difficiles lorsqu'une image ambiguë a été détectée à la scintigraphie. Le radiologue fera un prélèvement au niveau de cette image et on dosera la PTH

dans l'échantillon. Un point analytique important est que si l'image correspond bien à une parathyroïde, les concentrations de PTH dans le prélèvement peuvent être très élevées (plus de 1000 fois la normale) et il est fondamental de demander au biologiste de doser la PTH dans l'échantillon natif mais aussi dilué au 1/100 afin de ne pas être pris en défaut par un phénomène bien connu des biologistes et appelé effet « crochet ». ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- Heaney R, Recker R, Ryan R. Urinary calcium in perimenopausal women : normative values. *Osteoporos Int* 1999 ; 9 : 13-8.
- 2- Bijvoet O. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975 ; 16 : 309-10.
- 3- Nussbaum S, Zahradnik R, Lavigne J, et coll. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987 ; 33 : 1364-7.
- 4- Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, D'Amour P. A non (1-84) circulating parathyroid hormone fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 805-9.
- 5- Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et coll. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 753-61.
- 6- Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John M, Rao S, Schmidt-Gayk H, Cantor T. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84 : implication for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 605-14.
- 7- Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. *Clin Chem Acta* 2006 ; 366 : 81-9.
- 8- Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle JC. Third- or second-generation PTH assays : a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 6370-2.
- 9- D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Roy L, Gao P, Cantor T. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH (1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem* 2003 ; 49 : 2037-44.
- 10- Rubin M, Silverberg S, D'Amour P, et coll. An N-terminal form of parathyroid hormone (PTH) distinct from hPTH (1-84) is overproduced in parathyroid carcinoma. *Clin Chem* 2007 ; 53 : 1470-6.
- 11- Heaney R. Vitamin D : how much do we need, and how much is too much ? *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 553-55.
- 12- Binkley N, Krueger D, Cowgill C, et coll. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D : a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 3152-7.
- 13- Hollis B. Editorial : the determination of circulating 25-hydroxyvitamin D : no easy task. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 3149-51.
- 14- Dawson-Hughes B, Heaney R, Holick M, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005 ; 16 : 713-6.
- 15- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 69 : 842-56.
- 16- Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, Baulieu EE. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 3086-90.
- 17- Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3501-4.
- 18- Maruani G, Hertz A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism : evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 4641-8.
- 19- Lowe H, McMahon D, Rubin M, Bilezikian J, Silverberg S. Normocalcemic primary hyperparathyroidism : further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3001-5.
- 20- Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack J, Stuckey BG, Kermod DG, Kent N. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism : a challenge to current diagnostic criteria. *Aust NZ J Med* 1998 ; 28 : 173-8.
- 21- Bilezikian J, Potts JT, El-Hadj Fulheihan G, et coll. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism : a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5353-61.
- 22- Titon I, Cailleux-Bounacer A, Basuyau JP, Lefebvre H, Savouré H, Kuhn JM. Evaluation of a standardized short-time calcium suppression test in healthy subjects : interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007 ; 157 : 351-7.
- 23- Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, Talpos GB, Parfitt AM. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight : pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 1054-8.
- 24- Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid I. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 2122-6.

Vitamine D et hyperparathyroïdie primitive

JEAN-CLAUDE SOUBERBIELLE ^(1,2,3),
EMILIE MAURY ^(3,4), GÉRARD FRIEDLANDER ^(1,2,3),
CATHERINE CORMIER ^(3,4)

1 : Service d'Explorations Fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

2 : Faculté de Médecine, Centre de Recherche Croissance et Signalisation (INSERM U845), Paris

3 : Université Paris Descartes, Paris

4 : Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, Paris

résumé

L'insuffisance en vitamine D et l'hyperparathyroïdie primitive (HPP) sont 2 maladies fréquentes chez la femme ménopausée. La carence en 25OH vitamine D semble être plus fréquente chez les patients atteints d'HPP que dans la population générale, carence en 25OH vitamine D due notamment à sa conversion accélérée en calcitriol et en composés inactifs hydroxylés en position 24. Selon plusieurs études, l'HPP associée à un déficit en vitamine D présente un phénotype moins favorable et la supplémentation en vitamine D chez les patients atteints d'HPP dont la calcémie est inférieure à 3 mmol/l n'est pas dangereuse (n'induisant pas d'hypercalcémie ni d'hypercalciurie) et permet de diminuer le taux de PTH. Cependant, de nombreux médecins restent réticents à prescrire de la vitamine D à des patients atteints d'HPP hypercalcémique. D'autre part, chez certains patients, une insuffisance chronique en vitamine D pourrait induire une autonomisation de la sécrétion de PTH. Le mécanisme induisant cette hyperparathyroïdie tertiaire reste cependant partiellement inconnu. Enfin, étant donné la fréquence élevée de l'insuffisance en vitamine D dans la population générale, nous pensons que les patients ayant une carence en vitamine D pouvant être la cause d'une élévation du taux de PTH devraient être exclus de la population de référence ayant une PTH augmentée. En respectant ce critère, les valeurs de référence de la PTH seraient 25% à 30% plus basses que dans les autres études ayant déterminé des normes de PTH.

L'hyperparathyroïdie primitive (HPP) et l'insuffisance en vitamine D sont 2 situations fréquentes. Le diagnostic d'insuffisance en vitamine D est basé sur le dosage de la 25OH vitamine D dans le sérum ou le plasma. Selon la population étudiée, et selon les normes définies du taux de vitamine D (50, 75, 80, ou 100 nmol/l par exemple), l'insuffisance en vitamine D peut toucher 30% à quasiment 100% des personnes⁽¹⁾. L'HPP est actuellement considérée comme la 3ème endocrinopathie la plus fréquente après le diabète et les dysthyroïdies. Sa prévalence est d'environ 1/1000 dans la population générale, et d'environ 3% chez les femmes ménopausées⁽²⁾. Le diagnostic d'HPP est biologique et repose sur le dosage de la calcémie et du taux sérique de parathormone (PTH), avec un taux élevé de PTH (ou normal haut) associé à un taux de calcium élevé ou normal dans l'HPP normocalcémique (calcémie-PTH inadapté)⁽³⁾. Actuellement, les dosages de calcémie sont devenus plus systématiques, et l'HPP est ainsi passée du statut d'affection rare associée à des complications osseuses et/ou rénales sévères, à celui de maladie fréquente le plus souvent asymptomatique.

Insuffisance ou carence en vitamine D : conséquence OU cause de L'HPP ?

■ L'insuffisance vitaminique D : une conséquence de l'HPP ?

L'insuffisance en vitamine D liée à l'HPP relève de causes multiples. Probablement la plus fréquente est l'augmentation de la conversion de la 25OH vitamine D en calcitriol et/ou en composés inactifs hydroxylés en 24. Plusieurs études ont montré que la demi-vie de la 25OH vitamine D tritiée est plus courte chez les patients

mots-clés

Hyperparathyroïdie primitive ; Vitamine D ; Parathormone ; Ostéoporse

atteints d'HPP que chez les sujets sains contrôles et qu'elle se normalise après parathyroïdectomie⁽⁴⁾.

Les taux de calcitriol et l'activité de la 1-alpha hydroxylase sont nettement augmentés par la sécrétion parathyroïdienne excessive. Etant donné le ratio entre les concentrations de calcitriol et de 25OH vitamine D (approximativement 1/1000), il est cependant peu probable que la synthèse excessive de calcitriol rende compte de la diminution du taux de 25OH vitamine D.

En corrélation avec ces données, **Christensen**⁽⁵⁾ a montré que ce dernier est comparable dans 147 cas d'HPP et 66 autres d'hypercalcémie-hypocalciurie familiale, malgré des concentrations plus élevées de PTH et de calcitriol dans le groupe HPP.

Silverberg⁽⁶⁾ n'a pas trouvé d'association entre les taux de 25OH vitamine D et de calcitriol chez 126 patients souffrant d'une HPP.

Les concentrations élevées de calcitriol observées chez ces patients pourraient également stimuler la synthèse de composés inactifs hydroxylés en position 24, car la 24-hydroxylase est fortement inductible par le calcitriol⁽⁷⁾, bien que certains auteurs pensent qu'elle est également inhibée par la PTH⁽⁸⁾.

Une autre cause de diminution du taux de 25OH vitamine D dans l'HPP pourrait être la diminution de la synthèse du cholécalférol par la peau, soit par l'effet direct du calcitriol sur la synthèse de mélanine⁽⁹⁾, soit par le manque d'exposition solaire et donc d'exposition aux rayonnements UVB.

Par ailleurs, le surpoids que présentent par rapport à des sujets sains témoins les malades atteints d'HPP a conduit à l'hypothèse selon laquelle la diminution de la 25OH vitamine D résulterait de sa séquestration dans le tissu adipeux⁽¹⁶⁾.

Pour les différentes raisons sus-citées, les taux de 25OH vitamine D pourraient ainsi être plus bas chez les patients atteints d'HPP que chez les contrôles. Par exemple, chez 72 malades consécutifs, âgés en moyenne de 67 ans et que nous suivons pour une HPP (allant de présentations cliniques et biologiques modestes à sévères), la concentration médiane de 25OH vitamine D s'élevait à 22.5 nmol/l et le taux de 25OH vitamine D restait inférieur à 50 nmol/l dans 93% des cas⁽¹¹⁾. Même si nous n'avions pas de groupe contrôle, ces chiffres recueillis chez nos malades souffrant d'HPP sont bien inférieurs aux données de l'étude SUVIMAX réalisée dans la population générale française dans le nord de la France, dans laquelle le taux moyen de 25OH vitamine D était de 43 nmol/l⁽¹²⁾.

En fait, les seules rares études ayant comparé les taux de 25OH vitamine D chez des patients atteints d'HPP primitive et des sujets contrôles appariés donnent des résultats contradictoires.

Comme mentionné plus haut, Christensen n'a pas trouvé de différence entre 147 cas d'HPP et 66 d'hypercalcémie-hypocalciurie familiale.

En revanche, **Moosgard**⁽¹³⁾ a trouvé un taux de 25OH vitamine D inférieur à 50 nmol/l chez 81% des 289 patients atteints d'HPP modérée à sévère et 60% des 289 témoins ($p < 0.01$) inclus, et une corrélation négative significative entre les taux de PTH et de 25OH vitamine D dans la population malade. Ainsi, la carence en vitamine D semble être plus fréquente dans les formes sévères d'HPP que chez les contrôles.

■ L'insuffisance vitaminique D : une cause de l'HPP ?

On sait désormais que les hyperparathyroïdies secondaires prolongées chez les patients insuffisants rénaux chroniques peuvent s'autonomiser en hyperparathyroïdies tertiaires proches de l'HPP (hypercalcémie et taux élevé de PTH) bien qu'elles soient associées à une hyperphosphorémie et caractérisées par une hyperplasie des 4 glandes parathyroïdiennes plutôt que par des adénomes.

L'hyperparathyroïdie tertiaire persiste après la transplantation rénale et est également rapportée chez des patients traités par phosphate pour des rachitismes hypophosphatémiques⁽¹⁴⁾. Il est ainsi possible que l'hyperparathyroïdie secondaire liée à un déficit chronique en vitamine D puisse conduire au développement d'une hyperplasie des parathyroïdes ou d'un adénome parathyroïdien.

Pour autant, d'une part toutes les personnes ayant un déficit permanent en vitamine D ne développent pas d'hyperparathyroïdie secondaire, d'autre part tous les patients atteints d'une HPP ne présentent pas de déficit vitaminique D.

La diminution de l'expression du récepteur de la vitamine D (*VDR : Vitamin D Receptor*) et du récepteur sensible au calcium (*CaSR : Calcium-Sensing Receptor*) dans les parathyroïdes hyperplasiques et dans les adénomes parathyroïdiens pourrait être responsable de la prolifération des cellules parathyroïdiennes et ipso facto de la progression de l'hyperparathyroïdie secondaire⁽¹⁵⁾. L'expression du CaSR dans les parathyroïdes est régulée à la hausse par le calcitriol⁽¹⁶⁾ alors que celle du VDR est stimulée par le calcitriol et inhibée par la PTH. De cette façon, il est probable que, chez certains patients, l'hyperparathyroïdie secondaire profonde et prolongée due au déficit en vitamine D induise une désensibilisation des VDR parathyroïdiens, ayant pour conséquence une diminution de l'expression du CaSR et un décalage du set-point du calcium. La raison pour laquelle seules certaines glandes parathyroïdes développent une prolifération monoclonale aboutissant à un adénome parathyroïdien reste inconnue. Des mutations somatiques de gènes suppresseurs de tumeur pourraient conférer aux parathyroïdes cette propriété de monoclonalité. Le rôle possible des gènes du VDR⁽¹⁷⁾ et du cytochrome CYP27B1⁽¹⁸⁾, comme gènes suppresseurs de tumeur pouvant induire une HPP, a été étudié mais aucune mutation de ces 2

gènes n'a été retrouvée par l'étude génomique effectuée sur des adénomes parathyroïdiens. Un polymorphisme du VDR a été retrouvé plus fréquemment dans l'HPP dans plusieurs études : 60% parmi 90 femmes ménopausées ayant une HPP versus 33% de femmes ménopausées contrôles⁽¹⁹⁾.

■ Déficit en vitamine D et présentation de l'HPP.

Effets de la supplémentation vitaminique D chez les patients atteints d'HPP

Qu'il soit une cause ou une conséquence de l'HPP (ou les 2), le déficit en vitamine D est associé selon plusieurs publications à un phénotype plus sévère de l'HPP qu'attestent des taux plus élevés de PTH, des tumeurs plus volumineuses⁽¹¹⁻¹⁴⁾, une masse osseuse plus basse (spécifiquement corticale), un remodelage osseux plus important^(21, 22) et un risque de fractures plus élevé⁽²³⁾. Bien que plusieurs études ne trouvent pas de lien entre le déficit en vitamine D et le retentissement osseux de l'HPP, les résultats des études citées précédemment démontrent l'intérêt de la supplémentation vitaminique D chez les malades atteints d'HPP déficitaires en vitamine D.

En outre, par rapport aux patients dont le statut vitaminique D est normal, l'évolution post-opératoire s'avère moins favorable en cas de déficit en vitamine D, marquée par la persistance d'une hyperparathyroïdie secondaire, un retard de récupération de la masse osseuse et un « hungry bone syndrome »⁽²³⁻²⁶⁾. Ces données suggèrent que **l'optimisation du taux de vitamine D post-opératoire** (et des apports alimentaires en calcium) **est indispensable**.

Cependant, de nombreux médecins ont appris pendant leurs études que le déficit en vitamine D peut causer le rachitisme et que l'intoxication en vitamine D peut conduire à une hypercalcémie symptomatique et à une hypercalciurie. Il n'est donc pas aisé de convaincre la communauté médicale de prescrire de la vitamine D à des patients ayant une HPP hypercalcémique, même en cas de déficit en vitamine D.

Les études cliniques concernant le traitement de l'insuffisance en vitamine D chez les patients atteints d'HPP, ayant pour but de déterminer le ratio risque-bénéfice de la supplémentation en vitamine D, revêtent donc une importance capitale.

Dans l'étude princeps publiée par Grey⁽²⁷⁾, 21 patients atteints d'HPP (calcémie < 3 mmol/l ; taux de 25OH vitamine D < 50 nmol/l) ont été traités par 50 000 unités de vitamine D3 par semaine pendant un mois puis 50 000 unités par mois pendant 11 mois. A la fin de l'étude, les taux de 25OH vitamine D avaient augmenté d'environ 200% (passant d'une moyenne de 27.5 nmol/l à 77.5 nmol/l) et le taux de PTH et de phosphatases alcalines diminué de 26%, sans augmentation de la

calcémie ou de la phosphatémie. La moyenne de la calciurie n'était pas modifiée alors que 2 patients étaient devenus hypercalciuriques (> 400 mg/jour).

Cette étude est cohérente avec les recommandations d'experts⁽³⁾ visant à dépister la carence en 25OH vitamine D chez les patients atteints d'HPP et à la corriger si le taux de 25OH vitamine D est inférieur à 50 nmol/l. Ils recommandent également de mieux définir le taux optimal de 25OH vitamine D à obtenir chez les patients ayant une HPP en réalisant des essais cliniques randomisés pour la supplémentation en vitamine D et de quantifier les apports calciques alimentaires du jour du recueil des urines lorsque la calciurie des 24 heures est mesurée chez les patients ayant une HPP traités par vitamine D.

■ Vitamine D et diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive

Comme nous l'avons précisé précédemment, le diagnostic d'HPP repose sur le constat biologique d'une inadaptation du couple calcium-PTH, avec calcémie et taux de PTH le plus souvent augmentés. Dans notre pratique clinique, des bilans biologiques sont réalisés de plus en plus fréquemment pour éliminer une cause secondaire de perte osseuse et/ou de fracture chez les patients ostéoporotiques, et nous sommes donc de plus en plus confrontés à des difficultés diagnostiques devant des hypercalcémies modérées avec PTH normale, des élévations de la PTH avec calcémie normale (HPP normocalcémique) ou des taux normaux de calcémie et de PTH avec couple calcium-PTH inadapté.

Dans ce contexte, la fiabilité du dosage de la PTH est très importante. Contrairement aux valeurs de référence pour la 25OH vitamine D qui sont basées sur des dosages chez des « sujets sains », les valeurs de référence pour le taux de PTH reposent sur des études de population qui consistent à mesurer les concentrations de PTH dans une population de référence puis à utiliser soit une méthode paramétrique (moyenne \pm 2 déviations standard), soit une méthode non paramétrique, selon la distribution des variables, pour proposer des valeurs de référence. La définition de cette population implique des critères d'exclusion habituels (insuffisance rénale chronique, obésité, intoxication éthylo-tabagique...) ou pouvant induire une altération de la sécrétion de PTH. Ces critères incluent les hypocalcémies et hypercalcémies, les clairances de créatinine inférieures à 60 ml/min/1.73m² (ce qui implique d'avoir dosé de façon concomitante les taux de calcium et de créatinine), les médicaments pouvant influencer la sécrétion de PTH (anticonvulsivants, lithium, phosphore, diurétiques thiazidiques, diurétiques de l'anse, bisphosphonates...) et les apports calciques alimentaires faibles.

Par ailleurs, doit-on inclure des sujets sains ayant une insuffisance en vitamine D alors que l'on sait que le taux de PTH peut être augmenté dans cette circonstance ? Cependant, exclure du groupe de référence tous les patients ayant une insuffisance en vitamine D implique de mesurer le taux de 25OH vitamine D au préalable chez tous ces sujets, condition qui n'a pas été requise dans la plupart des études fournissant des valeurs de référence de PTH par des techniques d'immuno-essai, y compris dans les études les plus récentes⁽²⁸⁾.

Néanmoins, nous avons démontré qu'en excluant de la population de référence les sujets ayant un taux de 25OH vitamine D bas (< 20 ng/ml par le dosage DiaSorin RadioImmunoAssay), la limite supérieure des valeurs de référence de PTH devenait environ 30% plus basse que celles utilisées habituellement et qui avaient été établies dans une population en bonne santé dont le statut vitaminique D était inconnu : 46 ng/l au lieu de 65 ng/l, 34 pg/ml au lieu de 44 pg/ml et 51 pg/ml au lieu de 80 pg/ml avec les dosages de PTH intacte Allegro, de Whole PTH et le dosage de PTH Liaison respectivement⁽²⁹⁾. Nous avons vérifié, avec le dosage de PTH intacte Allegro, que nos valeurs de référence de PTH (limite supérieure de la normale à 46 pg/ml) prenant en compte le statut vitaminique D n'induisait pas une baisse de la spécificité diagnostique du dosage de PTH en montrant, chez 360 patientes ostéoporotiques n'ayant pas de cause d'élévation de la PTH et après analyse de leur dossier médical et de leur bilan biologique phospho-calcique, que le pourcentage de dosages de PTH élevés ne dépassait pas les 3% attendus⁽³⁰⁾. L'utilisation de valeurs de référence prenant en compte le statut vitaminique D pourrait donc diminuer les limites de la normale de 25% à 35% en comparaison des valeurs de référence généralement obtenues sans considérer le statut vitaminique D. D'une part, elle améliorera la sensibilité diagnostique des mesures de la PTH dont le taux sera plus fréquemment élevé chez les patients ayant une HPP.

D'autre part, il est probable que le nombre de patients normocalcémiques présentant une PTH haute sera important. Il sera alors primordial d'éliminer de manière rigoureuse chez ces patients toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire, plus particulièrement si la calcémie est dans les valeurs hautes de la normale, avant de conclure à une HPP normocalcémique⁽³⁾. La correction de l'insuffisance en vitamine D permet également d'améliorer la certitude du diagnostic, écartant la part d'hyperparathyroïdie secondaire.

Conclusion

Le statut en vitamine D est donc un élément important dans l'interprétation des présentations cliniques et biologiques de l'HPP, et dans la prise en charge avant et après chirurgie parathyroïdienne. En post-opératoire, la correction de la carence vitamino-calcique diminue le risque d'hypocalcémie. Le traitement de l'insuffisance en vitamine D permet encore d'améliorer l'évolution post-opératoire en diminuant le risque d'hyperparathyroïdie secondaire et de « hungry bone syndrom » et en améliorant le délai de la récupération osseuse. ■

Conflits d'intérêts : aucun

▶▶▶▶ Que retenir

Le traitement de l'insuffisance en vitamine D au cours de l'hyperparathyroïdie primitive diminue la sévérité biologique et clinique et n'induit pas d'hypercalcémie ni d'hypercalciurie. En post-opératoire, l'optimisation du statut vitaminique D permet également d'améliorer l'évolution de l'hyperparathyroïdie primitive, et notamment la récupération osseuse.

RÉFÉRENCES

- 1- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357 : 266-81.
- 2- Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, Winnerbäck K, Roos J, Ljunghall S, Rastad J. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg* 2002; 26 : 931-6.
- 3- Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et coll. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism : proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 : 340-50.
- 4- Clements MR, Davies M, Fraser DR, Lumb GA, Mawer EB, Adams PH. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci (London)* 1987; 7 : 659-64.
- 5- Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Rejnmark L, Brixen K, Mosekilde L. Plasma 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 : 719-27.
- 6- Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999; 107 : 561-7.
- 7- Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999; 277 (2 Pt 2) : F157-75.
- 8- Henry HL, Norman AW. Vitamin D : metabolism and biological actions. *Annu Rev Nutr* 1984; 4 : 493-520.
- 9- Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of melanin synthesis of B16 mouse melanoma cells by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ and retinoic acid. *Cancer Res* 1985; 45 : 1474-8.
- 10- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 1525-30.
- 11- Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle JC. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 : 511-5.
- 12- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997; 7 : 439-43.
- 13- Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; 63 : 506-13.
- 14- Rivkees SA, el-Hajj-Fuleihan G, Brown EM, Crawford JD. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75 : 1514-8.
- 15- Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, et coll. Decrease in vitamin D receptor and calcium-sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 14 : 403-11.
- 16- Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, McCracken R, Morrissey J, Slatopolsky E. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol* 1996; 270 (3 Pt 2) : F454-60.
- 17- Lauter K, Arnold A. Analysis of CYP27B1, encoding 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase, as a candidate tumor suppressor gene in primary and severe secondary/tertiary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2009; 24 : 102-4.
- 18- Samander EH, Arnold A. Mutational analysis of the vitamin D receptor does not support its candidacy as a tumor suppressor gene in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 5019-21.
- 19- Carling T, Kindmark A, Hellman P, et coll. Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nat Med* 1995; 1 : 1309-11.
- 20- Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999; 107 : 561-7.
- 21- Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, Heickendorff L, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2008; 68 : 707-15. Epub 2007 Nov 2.
- 22- Inoue Y, Kaji H, Hisa I, Tobimatsu T, Naito J, Iu MF, Sugimoto T, Chihara K. Vitamin D status affects osteopenia in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2008; 55 : 57-65. Epub 2008 Jan 10.
- 23- Nordenström E, Westerdaal J, Lindergård B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002; 26 : 1463-7. Epub 2002 Sep 26.
- 24- Pradeep PV, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Long-term outcome after parathyroidectomy in patients with advanced primary hyperparathyroidism and associated vitamin D deficiency. *World J Surg* 2008; 32 : 829-35.
- 25- Untch BR, Barfield ME, Dar M, Dixit D, Leight Jr GS, Olson Jr JA. Impact of 25-hydroxyvitamin D deficiency on perioperative parathyroid hormone kinetics and results in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 142 : 1022-6.
- 26- Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, Friedman K, Garrett-Mayer E, Dackiw AP, Zeiger MA. 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2005; 138 : 1018-25; discussion 1025-6.
- 27- Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 2122-6.
- 28- Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John M, S Rao S, Schmidt-Gayk H, Cantor T. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84 : implication for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16 : 605-14.
- 29- Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, Baulieu EE. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 3086-90.
- 30- Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 3501-4.

Traitement chirurgical

NICOLAS MUNOZ-BONGRAND, EMILE SARFATI

Service de Chirurgie Générale, Digestive et Endocrinienne, Hôpital Saint-Louis, Paris

résumé

La chirurgie demeure le traitement de référence de l'hyperparathyroïdie primitive (HPT1). Au prix d'une morbidité minime, elle permet d'obtenir plus de 95% de guérison en 1^{ère} intention.

La technique de référence est encore l'exérèse de la (ou des) glande(s) pathologique(s) avec exploration des 4 parathyroïdes. Ceci est faisable en s'affranchissant des résultats d'examens de localisation (scintigraphie et échographie) ou lorsqu'ils sont pris en défaut, en particulier dans les formes multiples. Elle est capitale dans le traitement des formes atypiques : multiglandulaires, NEM, hyperparathyroïdie normocalcémique et microadénomes.

Toutefois, la chirurgie par abord sélectif de la glande pathologique, éventuellement sous anesthésie locale, gagne de plus en plus d'indications. Cette technique n'est pas applicable à tous les patients, puisqu'elle repose sur l'identification de l'adénome par l'imagerie, avant la chirurgie. Après cette sélection rigoureuse, la confirmation macroscopique de l'adénome et la chute rapide de la PTH en per-opératoire sont garants d'une efficacité comparable.

mots-clés

Parathyroïde
Hyperparathyroïdie primitive
Adénome
Néoplasie endocrinienne multiple
Abord bilatéral
Abord sélectif

Devant une hyperparathyroïdie primitive prouvée (HPT1), la chirurgie est le seul traitement durablement efficace, aussi bien en termes de correction des troubles métaboliques que d'amélioration de la qualité de vie. L'exploration cervicale bilatérale des 4 gîtes parathyroïdiens par cervicotomie transversale a longtemps été considérée comme l'intervention de référence pour le traitement de l'HPT1, mais la chirurgie mini-invasive a gagné des indications ces dernières décennies.

En nous basant sur les connaissances établies, sur des études plus récentes, sur les conférences de consensus et les recommandations de sociétés savantes, et sur notre pratique quotidienne, nous développerons ici les indications, modalités et résultats de la chirurgie dans le traitement de l'HPT1 en 2010.

Qui opérer ?

Les recommandations sont claires pour ce qui concerne l'HPT1 symptomatique : la chirurgie est le traitement à proposer en 1^{ère} intention.

Ces formes sont actuellement de moins en moins fréquentes, l'HPT1 étant découverte sur une hypercalcémie, asymptomatique dans près de 80% des cas. Dans ces cas asymptomatiques, les conférences de consensus récentes^(1,2) recommandent également la chirurgie si elle n'est pas rendue dangereuse par les comorbidités du patient et, selon la dernière en date, si :

- La calcémie dépasse la limite supérieure de 1 mg/dl (0.25 mmol/l) ;
- La densité osseuse est abaissée avec un T-score à -2.5 ou moins chez la femme ménopausée et l'homme âgé de plus de 50 ans, ou un Z-score à -2.5 ou moins chez la femme en préménopause et l'homme de moins de 50 ans ;
- L'âge est inférieur à 50 ans.

Les formes normocalcémiques d'HPT1 sont étudiées depuis trop peu de temps pour dégager un consensus au sujet de leur traitement. Dans notre pratique, nous la proposons à ces patients en cas de retentissement osseux ou chez le sujet jeune.

Quel bilan d'imagerie pré-opératoire ?

Une fois l'HPT1 diagnostiquée, par des tests simples ou en ayant eu recours à des explorations plus complexes (tests de charge calcique par exemple), et en ayant écarté les formes secondaires (rénales ou hypovitaminose D), se pose la question du bilan d'imagerie pré-opératoire. Ces examens d'imagerie, quels qu'ils soient, ne servent en aucun cas à confirmer ou infirmer le diagnostic ; ils peuvent juste servir à guider le chirurgien. Ces examens n'ont pas de justification lorsqu'une exploration des 4 gîtes parathyroïdiens est envisagée par le chirurgien, en particulier dans les cas de NEM ou d'hyperplasie familiale. Ils restent en revanche indispensables lorsqu'un abord sélectif est prévu, ou en cas d'antécédent de chirurgie thyroïdienne ou d'échec d'une chirurgie parathyroïdienne antérieure.

Les résultats d'études récentes, européennes ou nord-américaines, font état pour la scintigraphie au sestamibi, d'une sensibilité de 75% à 90%, et d'une valeur prédictive positive (VPP) de 91% à 96%. Les résultats semblent moins bons pour l'échographie, dont la sensibilité est de 48% à 80%, et la VPP de 91%^(2, 6, 7). Cet examen est cependant de plus en plus fiable, surtout par un praticien expérimenté, une étude suggérant en particulier de très bons résultats lorsqu'elle est pratiquée par le chirurgien endocrinien lui-même⁽³⁾. Ces résultats s'expliquent en grande partie par la fréquence des adénomes multiples ou des hyperplasies, mais aussi par leurs limites propres, en particulier dans les petits adénomes. Ces examens peuvent également être difficiles à interpréter lorsque le patient est également porteur d'un goitre multinodulaire. Cependant, en excluant les patients *a priori* porteurs de NEM, la combinaison de l'échographie et de la scintigraphie au sestamibi permet en cas de concordance de nettement augmenter la sensibilité et la VPP.

Le scanner cervico-thoracique avec injection de produit de contraste n'est indiqué qu'en cas d'adénome médiastinal bas, permettant d'étudier les rapports de la glande avant tentative d'exérèse par thoracoscopie. Les autres examens (IRM, dosages étagés de PTH...) ne sont utiles que dans certains cas très particuliers de récurrence multiple.

Quelle chirurgie ?

La chirurgie demeure le traitement de référence de l'HPT1. Les excellents résultats, depuis longtemps, de la chirurgie par exploration bilatérale des 4 glandes reposent sur l'identification et l'exérèse, dans le même temps, de la ou des glandes

pathologiques. Cette technique est actuellement contestée par les tenants de l'exérèse sélective.

Exérèse par exploration cervicale bilatérale

Une fois le diagnostic d'HPT1 affirmé et l'indication opératoire posée, il n'est pas nécessaire de réaliser d'examen de localisation. En effet, l'exploration des 4 gîtes parathyroïdiens repose sur la reconnaissance - et le traitement dans le même temps - de la ou des glandes pathologiques (*Figure 1*). L'examen anatomo-pathologique extemporané et définitif de la glande retirée, et d'un fragment biopsique d'une glande saine, vient en confirmation de l'impression du chirurgien⁽⁴⁾. Le dosage per-opératoire de PTH est inutile en routine dans cette technique. L'intervention dure en général moins d'une heure, sous anesthésie générale. La calcémie est normalisée avant la 24^{ème} heure, et le patient peut donc regagner son domicile dès le 1^{er} ou 2^{ème} jour post-opératoire. Le bilan calcique au 3^{ème} mois confirme l'eucalcémie.

Le taux de guérison de l'HPT1 par cette technique est proche de 97% à 98% dans notre unité comme dans le reste de la littérature⁽⁵⁻⁷⁾.

▶▶▶▶

Quels sont les inconvénients de cette technique ?

La morbidité globale est très faible, proche de 3%⁽⁶⁾. La complication la plus fréquente est l'hypocalcémie post-opératoire (environ 1% des patients), un peu plus fréquente et sévère en cas d'exploration bilatérale qu'en cas d'abord électif⁽⁸⁾. Elle est d'autant plus fréquente que l'adénome retiré est volumineux, et d'autant plus symptomatique que la calcémie pré-opératoire était élevée (« hungry bone syndrome »). Elle est transitoire et

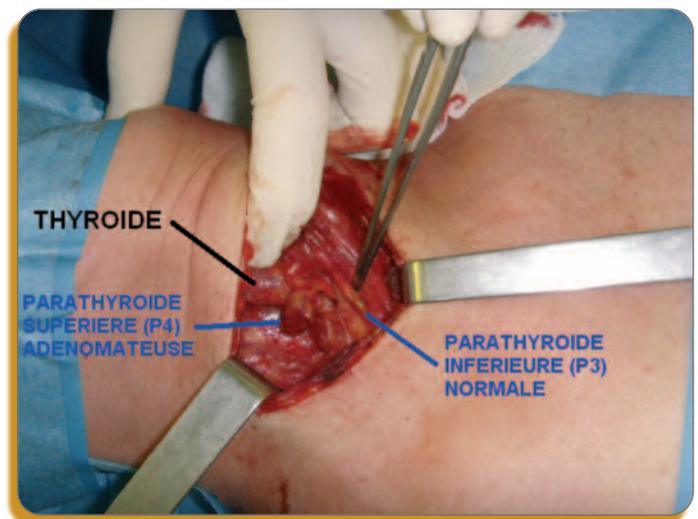


Figure 1 : L'exploration des 4 gîtes parathyroïdiens permet de visualiser la ou les glandes pathologiques et les glandes normales.

nécessite une supplémentation calcique ou vitaminique. Les autres complications de la chirurgie parathyroïdienne sont la paralysie récurrentielle, le plus souvent unilatérale et transitoire, et les hématomes cervicaux compressifs (moins de 0.5% des patients).

Au plan esthétique, une cervicotomie transversale de 5 cm semble difficile à défendre par rapport aux incisions de 1 à 2 cm utilisées dans les abord électifs. Cependant, cette incision, dans un pli de flexion le plus souvent, donne un très bon résultat cosmétique, et il n'existe plus de différence entre les 2 types de cicatrices 3 à 6 mois après l'intervention⁽⁹⁾. La douleur post-opératoire liée à une dissection bilatérale peut sembler supérieure à celle d'un abord électif, mais les études divergent sur ce point^(9, 10).

▶▶▶▶

Quelles sont les très bonnes indications à l'exploration cervicale bilatérale ?

Les HPT1 dues à des adénomes multiples ou à une hyperplasie ne sont pas rares : les adénomes multiples représentent 3% à 11% des patients, et les hyperplasies primitives, dont les NEM, de 7% à 21% des patients^(6, 7, 11). Dans ce contexte dans lequel plusieurs glandes sont atteintes, les examens pré-opératoires de localisation et le dosage per-opératoire de PTH sont pris en défaut. La visualisation des 4 glandes permet de ne pas méconnaître une ou plusieurs autres glandes pathologiques, et de traiter complètement l'HPT1 par exérèse de ces autres glandes pathologiques.

Si une NEM peut être évoquée (patient jeune, histoire familiale ou autre endocrinopathie) ou a été confirmée génétiquement, l'indication d'une exploration bilatérale est formelle, puisque le traitement est une parathyroïdectomie subtotale (exérèse de 3 glandes, d'une partie de la 4ème, et des 2 reliquats thymiques) ou totale avec réimplantation.

Les HPT1 frustes, avec une petite hypercalcémie, voire normocalcémiques, représentent une part croissante des indications opératoires. Dans notre expérience, ces HPT1 frustes sont souvent en rapport avec des microadénomes (poids < 100 mg). En outre, d'autres auteurs rapportent la fréquence dans ces formes normocalcémiques de lésions multiglandulaires⁽¹²⁾. La sensibilité des examens pré-opératoires de localisation semble moins bonne dans ces formes⁽¹³⁾. Elles constituent donc une indication de choix de l'abord chirurgical bilatéral.

■ Chirurgie par abord sélectif

Cette chirurgie repose sur l'abord unique de la glande malade, préalablement repérée. Elle nécessite donc de pouvoir s'appuyer sur une scintigraphie et une échographie aux résultats clairs. Un seul de ces 2 examens peut suffire, mais 2 examens

avec des résultats concordants sont une sécurité. Le geste chirurgical peut alors être fait par une courte incision (1 à 2 cm) en regard de la glande pathologique, éventuellement sous anesthésie locale. La confirmation de l'aspect macroscopiquement adénomateux de la glande retirée est considérée par certains comme suffisant, mais la plupart des auteurs recommandent la pratique d'un dosage per-opératoire de PTH. En raison de la demi-vie très courte de la PTH (5 minutes), une chute du taux de PTH de plus de 50% ou repassant dans la normale 10 minutes après exérèse de la glande pathologique est un bon signe de succès. Si ce n'est pas le cas, c'est qu'il existe certainement une autre glande pathologique, et une exploration bilatérale des 4 gîtes parathyroïdiens doit alors être menée. Si la totalité de l'intervention a pu être faite sous anesthésie locale, un traitement en ambulatoire est envisageable. Certaines équipes proposent un abord sélectif par cervicoscopie, avec des résultats comparables à ceux de l'abord électif par courte incision^(14, 15).

Le taux de guérison de l'HPT1 par cette technique est proche ici aussi de 97% à 98%.

▶▶▶▶

Quels sont les inconvénients de cette technique ?

Les résultats en termes de morbi-mortalité sont comparables à ceux de l'abord bilatéral, et, nous l'avons vu, les critères esthétiques et de douleurs post-opératoires ne permettent pas de départager les 2 techniques de façon certaine.

Le principal inconvénient de l'abord électif est de nécessiter une sélection précise des patients pour écarter ceux susceptibles d'avoir une forme multiglandulaire. Tout d'abord en pré-opératoire par l'imagerie : compte tenu des résultats de ces examens, 65% à 75% des patients pourront se voir proposer un abord électif^(13, 16). Ensuite, chez ces patients sélectionnés, une glande macroscopiquement peu modifiée ou une chute non significative du dosage per-opératoire de PTH va conduire à une exploration bilatérale, permettant de trouver une ou plusieurs autres glandes pathologiques chez 10% à 20% des patients⁽¹⁶⁾. Si ces critères ne sont pas respectés, le risque de méconnaître des formes multiples est majoré, diminuant nettement le taux de guérison.

La réalisation de cet abord électif sous anesthésie locale est déconseillée chez les patients porteurs d'un volumineux goitre multinodulaire, mais également chez les patients angoissés ou pusillanimes.

▶▶▶▶

Quelles sont les très bonnes indications à l'abord sélectif ?

Si les résultats de la scintigraphie au MIBI et de l'échographie concordent, un abord sélectif peut être proposé. Les patients très âgés ou porteurs de comorbidités lourdes ou refusant

l'anesthésie générale sont la première cible de l'abord sélectif sous anesthésie locale. Cette indication peut être élargie aux patients désireux ou justifiables d'un traitement ambulatoire pour des raisons non médicales (famille, travail...).

résultat clair du dosage per-opératoire de PTH permettent d'écarter les formes multiglandulaires, et de parvenir à un taux de guérison comparable. Pour ces patients, l'apparition très récente de techniques sans incision (ultrasons ciblés à haute intensité, HIFU) peut être une perspective intéressante. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Conclusion

A quels patients faut-il proposer une chirurgie pour HPT1 ? A ceux porteurs de formes symptomatiques ainsi qu'à ceux asymptomatiques, mais jeunes, ou à calcémie élevée (plus de 0.25 mmol/l au-dessus de la limite supérieure) ou avec fort retentissement osseux. Les patients asymptomatiques et normocalcémiques ne font l'objet d'aucun consensus, mais l'indication semble logique si la déminéralisation osseuse est importante.

L'abord cervical bilatéral reste encore la technique de référence, de façon certaine pour les patients porteurs d'une NEM ou d'une hyperplasie familiale des parathyroïdes, et de façon très probable pour ceux chez lesquels les examens de localisation sont négatifs ou non concordants, mais aussi devant une hyperparathyroïdie normocalcémique ou si on suspecte un microadénome. Dans tous les cas, l'exploration bilatérale demeure une valeur sûre, avec un taux de guérison dépassant 95%, au prix d'une opération brève et peu morbide.

Pour des patients rigoureusement sélectionnés, en particulier par des examens pré-opératoires de localisation précis, un abord sélectif de la glande pathologique peut être proposé, éventuellement sous anesthésie locale. Cette sélection, et un

▶▶▶▶ A retenir

Indications

- HPT1 symptomatique.
- HPT1 asymptomatique : si hypercalcémique, ou fort retentissement osseux ou sujet jeune.
- HPT1 normocalcémique : possiblement si fort retentissement osseux ou sujet jeune.

Exploration bilatérale

- L'exploration bilatérale des parathyroïdes est une intervention rapide, sûre et surtout efficace (plus de 95% de guérison).
- Elle dispense d'effectuer des examens de localisation. Elle est la seule solution en cas d'examen non contributifs.
- Elle est irremplaçable dans les formes multiglandulaires, les NEM et les formes frustes.

Abord sélectif

- L'abord sélectif peut être proposé si l'adénome est identifié par l'imagerie préopératoire.
- L'authentification macroscopique de l'adénome est confirmée par le dosage de PTH peropératoire.
- Elle peut être faite sous anesthésie locale, en ambulatoire.

RÉFÉRENCES

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism : summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 335-9.
2. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, et coll. Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism : French Society of Endocrinology expert consensus. *Ann Endocrinol* 2006 ; 67 : 7-12.
3. Van Husen R, Kim LT. Accuracy of surgeon-performed ultrasound in parathyroid localization. *World J Surg* 2004 ; 28 : 1122-6.
4. Munoz-Bongrand N, Bothereau H, Sarfati E. Localization of parathyroid glands and strategy for resection for hyperparathyroidism. *J Chir* 2004 ; 141 : 299-302.
5. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, et coll. 112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2007 ; 31 : 2075-80.
6. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, et coll. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations ? *Surgery* 2001 ; 129 : 720-9.
7. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002 ; 235 : 665-70.
8. Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, et coll. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2009 ; 394 : 761-4.
9. Barczynski M, Cicho S, Konturek A, et coll. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma : a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg* 2006 ; 30 : 721-31.
10. Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, et coll. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2005 ; 92 : 190-7.
11. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, et coll. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism : a simple and accurate scoring model. *Arch Surg* 2006 ; 141 : 777-82.
12. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et coll. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism : further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3001-5.
13. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et coll. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization : comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000 ; 143 : 755-60.
14. Henry JF, Sebag F, Tamagnini P, et coll. Endoscopic parathyroid surgery : results of 365 consecutive procedures. *World J Surg* 2004 ; 28 : 1219-23.
15. Hessman O, Westerdaal J, Al-Suliman N, et coll. Randomized clinical trial comparing open with video-assisted minimally invasive parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010 ; 97 : 177-84.
16. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, et coll. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone : analysis of 1158 cases. *Ann Surg* 2008 ; 248 : 420-8.

Cinacalcet, le premier calcimimétique

PHILIPPE CHANSON

Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction,
Université Paris-Sud 11, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

résumé

Les calcimimétiques constituent une nouvelle classe de médicaments capables de mimer ou de potentialiser les effets du calcium extracellulaire sur les fonctions des glandes parathyroïdiennes. Le cinacalcet est un calcimimétique de type 2 qui agit au niveau du domaine transmembranaire du récepteur au calcium. Au vu des différentes études à disposition, son indication en Europe pour ce qui concerne les hyperparathyroïdies primaires est la réduction de l'hypercalcémie chez les patients ayant un carcinome parathyroïdien ou une hyperparathyroïdie primaire pour laquelle la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des niveaux de calcium (tels que définis par les recommandations adéquates) mais chez lesquels elle n'est pas cliniquement appropriée ou est contre-indiquée. Le cinacalcet demeure cependant inefficace sur la densité minérale osseuse. Ses effets secondaires restent limités à de rares nausées et vomissements et à une hypocalcémie si la titration du produit est incorrecte.

mots-clés

Calcimimétiques
Cinacalcet
Hyperparathyroïdie primaire
Cancer parathyroïdien

Les calcimimétiques sont une nouvelle classe de médicaments capables de mimer ou de potentialiser les effets du calcium extracellulaire sur la fonction des glandes parathyroïdes⁽¹⁻⁴⁾. En effet, physiologiquement, le calcium extracellulaire contrôle la sécrétion de parathormone (PTH) de manière à produire une quantité de PTH adaptée à la calcémie : la sécrétion diminue rapidement lorsque la calcémie augmente et augmente quand la calcémie baisse, suivant une courbe sigmoïde (*Figure 1*). Cette sensibilité de la parathyroïde au calcium extracellulaire se fait par l'intermédiaire d'un récepteur au calcium (CaR)⁽⁵⁾. Les composés capables de stimuler les CaR (et donc d'inhiber la sécrétion de PTH) sont appelés calcimimétiques. Les calcimimétiques de type 2, dont le cinacalcet est le 1^{er} représentant mis à disposition, sont des modulateurs allostériques du CaR. Ils ne se lient pas au site habituel de liaison du calcium mais se fixent dans un autre site, au niveau de la région transmembranaire du CaR.

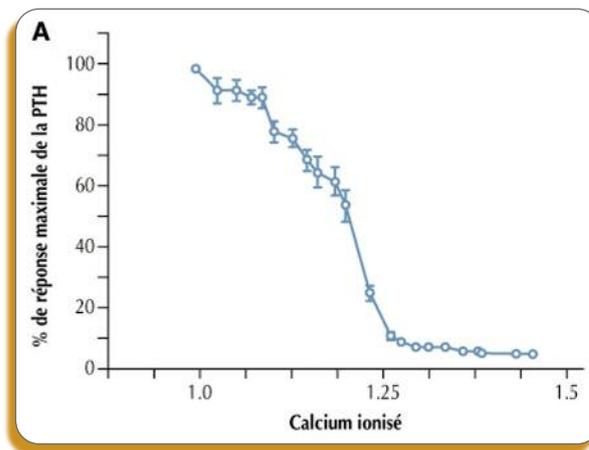


Figure 1 : La réponse de la sécrétion de PTH aux variations de la calcémie suit une courbe sigmoïde.

La découverte des calcimimétiques

Les calcimimétiques ont été découverts de manière inattendue par Nemeth et son groupe⁽⁶⁻⁸⁾. Ces auteurs ont en effet découvert que les phénylalkylamines étaient capables de potentialiser l'augmentation du calcium intracellulaire déclenchée par le calcium et de diminuer ainsi la sécrétion de PTH, et ce sans augmenter la calcémie et la phosphorémie.

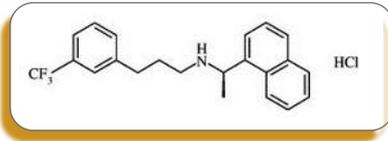


Figure 2 : Structure du cinacalcet.

La seconde surprise a été la mise en évidence que d'autres agents pharmacologiques actifs sur la sécrétion de PTH n'agissaient pas en se liant sur le site de liaison habituel du calcium sur le CaR mais sur une autre région du récepteur par un mécanisme de modulation allostérique^(2, 9). Le 1^{er} calcimimétique synthétisé, le NPS R-568, est en effet un calcimimétique de type 2 qui n'agit pas au niveau du site de liaison primaire du calcium situé dans le domaine extracellulaire mais au niveau du domaine transmembranaire entre la 2^{ème} et la 3^{ème} boucle extracellulaire. Les calcimimétiques qui ont été développés à partir du NPS R-568 sont donc des modulateurs allostériques⁽¹⁰⁾. Ils déplacent la courbe dose-réponse du calcium vers la gauche et n'ont pas d'activité significative vis-à-vis du CaR en l'absence de calcium. Le cinacalcet est un calcimimétique de seconde génération (Figure 2).

Effets pharmacologiques des calcimimétiques

Pharmacodynamie

In vitro, sur les cellules parathyroïdiennes bovines, les calcimimétiques diminuent la sécrétion de PTH⁽⁴⁾. *In vivo*, dans les études animales, la diminution de la PTH et de la calcémie est dose-dépendante. Les études menées chez le sujet sain montrent elles aussi une diminution dose-dépendante de la PTH de 34%, 30 à 120 minutes après l'injection de 10 mg de R-368 et de 74% 30 à 120 minutes après 400 mg. Cet effet dure 12 heures après l'administration de 400 mg⁽⁴⁾. Le R-568 a également été utilisé chez le sujet présentant une hyperparathyroïdie primaire. Après administration orale, il diminue la PTH de manière dose-dépendante de 26% après 20 mg, de 42% après 80 mg et de 51% après 160 mg. Il diminue également la calcémie ionisée⁽¹¹⁾. Cependant, du fait de la faible biodisponibilité du NPSR-568 et de son métabolisme par le cytochrome P2D6 (très polymorphe dans la population générale), avec une variabilité inter-individuelle majeure (de 1 à 10), de la C_{max} et de la T_{max}, le développement du NPS R-568 a été interrompu. Comme ses profils pharmacologiques étaient identiques à celui du R-568 et que son profil métabolique était amélioré (métabolisé par le CYP 3A4, le CYP 2D6 et le 1A2), c'est finalement le cinacalcet qui a été retenu pour un développement clinique⁽⁹⁾.

Pharmacocinétique du cinacalcet chez le sujet sain

Les caractéristiques pharmacocinétiques du cinacalcet⁽⁹⁾ sont résumées dans le **Tableau 1**.

Paramètres	Valeurs	Commentaires
Absorption	83%	Bonne absorption
Ka	1.5/heure	
T _{max}	3 heures	
C _{max}		↑ de 82% avec un repas riche en graisses ↑ de 65% avec un repas pauvre en graisses
Clairance	234 l/h	↑ de 28% chez homme
t _{1/2}	34 heures	↑ en cas d'insuffisance hépatique
Vd	1000L	Distribution diffuse
Liaison protéique	95%	
Métabolisme	Hépatique	Par les CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2
Élimination	80% urines 20% fèces	

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques du cinacalcet (d'après ref 3).

Le cinacalcet dans l'hyperparathyroïdie primaire

Les calcimimétiques, et en particulier le cinacalcet, sont utilisés depuis plusieurs années dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique⁽¹²⁾. Il était donc logique de les essayer dans le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire.

Études à court-terme

Les 1^{ères} études ont été menées à court terme. Dans une étude randomisée en double insu, 22 patients présentant une hyperparathyroïdie primaire ont été traités par cinacalcet à la dose de 30, 40 ou 50 mg 2 fois par jour pendant 2 semaines. La calcémie s'est normalisée dès le 1^{er} jour chez tous les malades. La diminution maximale de la PTH a été obtenue 2 à 4 heures après l'administration du produit. Aucune augmentation de la calciurie n'a été notée et la tolérance était bonne⁽¹³⁾.

Études à long terme

La 1^{ère} étude à long terme a été menée sous la direction de Munro Peacock. Il s'agissait d'un essai randomisé en double insu pendant 12 mois et portant sur 78 patients dont l'hypercalcémie était modérée (supérieure à 2.57 mmol/l mais inférieure à 3.12 mmol/l) et contemporaine d'une PTH supérieure à 45 pg/ml. Une titration progressive du produit, passé de 30 à 40 puis 50 mg 2 fois par jour, a été réalisée jusqu'à obtenir une calcémie normale. La calcémie s'est normalisée chez 73% des patients (vs 5% des patients sous placebo). La PTH, dosée juste avant l'administration du cinacalcet, est diminuée de 7% (elle a augmenté de 7% sous placebo) (Figure 3). La tolérance a été comparable à celle du placebo et une hypocalcémie

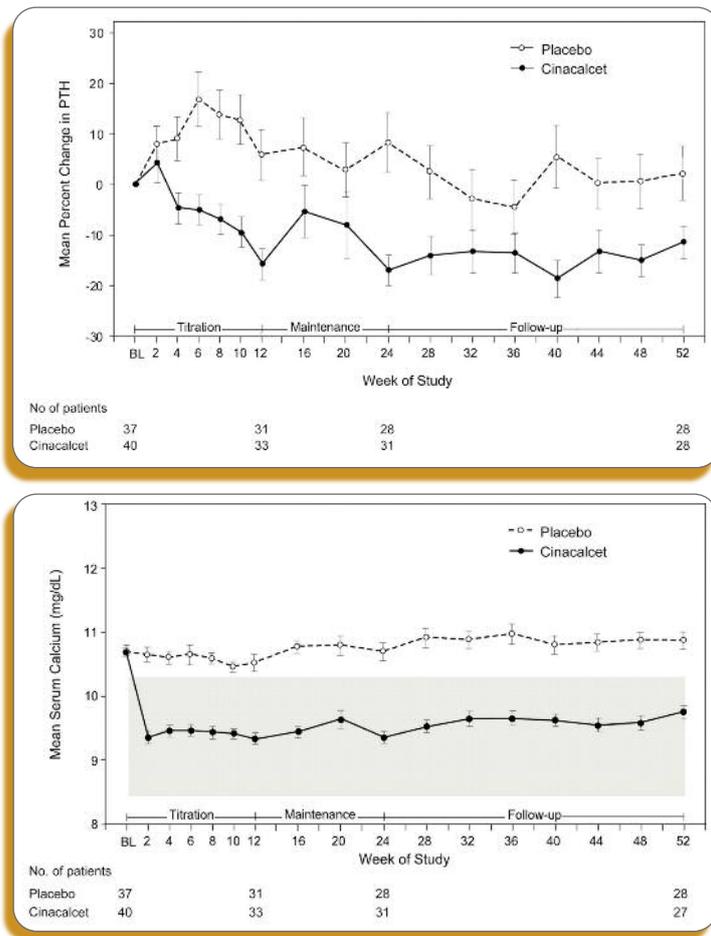


Figure 3 : Effet du cinacalcet en comparaison du placebo sur la calcémie (A) et sur la PTH (B) chez des patients présentant une hyperparathyroïdie primaire (d'après ref 4).

minime a été observée chez 3 patients⁽¹⁴⁾. Des données pharmacodynamiques ont été obtenues à la 24^{ème} semaine. Alors que la PTH diminue de 37% après chaque administration de cinacalcet puis remonte, la calcémie ne varie pas et reste normale. La phosphorémie augmente sous traitement par cinacalcet, le rapport calcium urinaire/créatinine urinaire et le taux de réabsorption du calcium diminuent (il reste dans des valeurs normales malgré le fait que la PTH reste élevée). Au niveau osseux, les marqueurs du remodelage augmentent (phosphatases alcalines osseuses, NTX) tout en restant normaux. En ostéodensitométrie, peu de différences sont observées en terme de Z-score au niveau lombaire à la 24^{ème} semaine⁽¹⁴⁾.

Une étude d'extension en ouvert de cet essai a été menée chez 45 patients pendant 4 ans et demi supplémentaires⁽¹⁵⁾. Chez les sujets qui étaient sous placebo dans l'étude initiale et qui ont été passés au cinacalcet, la réponse de la calcémie et de la PTH a été équivalente à celle du groupe cinacalcet de l'étude initiale. Dans les 2 à 5 ans de l'étude, 74% à 92% des patients

ont gardé une calcémie normale. La PTH (dosée juste avant une administration de cinacalcet) ne s'est pas plus normalisée à long terme qu'elle ne s'était normalisée après un an : alors que la PTH moyenne basale était de 109.8 ± 6.8 pg/ml, elle s'est significativement abaissée à des valeurs de 87.7 ± 7.3 pg/ml à 5 ans mais sans atteindre les valeurs normales (10-65 pg/ml). Chez tous les sujets la réduction de la PTH (de 1% à 21% suivant les individus) est restée constante, tout comme la phosphorémie. Tout au long de l'étude, les phosphatases alcalines sont demeurées dans des valeurs normales quoiqu'elles aient augmenté après cinacalcet. La densité minérale osseuse est restée normale tout au long de l'étude, aussi bien au poignet, qu'à la hanche ou au rachis. Une augmentation non significative du Z-score a été observée au niveau lombaire. Cette absence d'efficacité du cinacalcet sur la densité minérale osseuse peut paraître décevante lorsque comparée à ce qui est observé après exérèse chirurgicale d'un adénome parathyroïdien. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont des arthralgies ou des myalgies ainsi que des troubles digestifs (diarrhée, nausées) toujours faibles ou modérés en intensité.

Les résultats d'une autre étude menée à long terme ont aussi été récemment publiés. Il s'agissait d'une étude portant sur des sujets atteints d'une hyperparathyroïdie sévère (calcémie > 3.1 mmol/l), résistante aux moyens thérapeutiques habituels, c'est à dire persistante malgré une parathyroïdectomie ou chez lesquels la chirurgie était contre-indiquée⁽¹⁶⁾. L'étude ouverte, multicentrique et internationale comportait, là encore, une phase de titration progressive de durée variable (2 à 16 semaines) jusqu'à obtenir une calcémie normale puis une phase d'entretien. Elle a porté sur 17 patients. La calcémie basale moyenne était de 3.2 ± 0.2 mmol/l. Une réduction de 0.25 mmol/l (il s'agissait du critère d'évaluation primaire) a été obtenue chez 15 malades (88%). Une normalisation de la calcémie a même été observée chez 53% des patients à la fin de la période de titration et chez 25% à 67% des malades au cours de la phase d'entretien. La PTH moyenne était, avant traitement, de 243 ± 26 pg/ml et n'a pas statistiquement varié, si l'on enlève de l'analyse un patient qui a développé une insuffisance rénale. Une évaluation de la qualité de vie au début de l'étude montrait un état fonctionnel médiocre. Les scores de qualité de vie (SF36 et MOS Cognitive Functioning scale) se sont améliorés, le pourcentage de malades améliorés, dans chaque paramètre du SF36, étant toujours supérieur à celui des patients stables ou aggravés. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nausées (59% des patients en ont eu au moins un épisode), les vomissements (35%) et les paresthésies (18%). Une hypocalcémie a été observée chez 2 malades (12%). Quatre patients (24%) sont sortis de l'étude du fait des effets secondaires.

L'utilisation des calcimimétiques dans le traitement du cancer parathyroïdien

La 1^{ère} publication mettant en évidence l'effet d'un calcimimétique est celle publiée par Collins et coll. en 1998 ; il s'agissait du NPS R-568. Chaque administration du produit était suivie d'une réduction de la parathormone et de la calcémie. Chez un patient, les troubles neurologiques ont régressé et il a pu survivre pendant plus de 2 ans ⁽¹⁷⁾.

Dans une étude ouverte, 29 patients atteints d'un carcinome parathyroïdien ont été traités par cinacalcet dont la dose a été augmentée progressivement de 30 mg 2 fois par jour à 80 mg 4 fois par jour pendant 16 semaines (ou jusqu'à ce que la calcémie soit inférieure à 2.5 mmol/l). La calcémie et la PTH moyennes, qui s'établissaient à 3.5 ± 0.1 mmol/l pour la calcémie et 697 ± 94 pg/ml pour la PTH, se sont abaissées. La calcémie moyenne a diminué d'au moins 0.5 mmol/l chez 62% des patients (diminution moyenne jusqu'à 3.1 ± 0.12 mmol/l). Chez les 18 réponders, la calcémie est passée de 3.75 ± 0.12 à 2.8 ± 0.07 mmol/l ($p < 0.001$). Les réductions les plus importantes de la calcémie étaient observées chez les patients dont les calcémies étaient les plus élevées au départ. Les concentrations de PTH ont diminué, mais non de manière significative, passant à 135 ± 73 pg/ml (-4.6%). Les effets secondaires étaient marqués par des nausées et des vomissements. Le cinacalcet réduit donc de manière efficace l'hypercalcémie de deux-tiers des patients ayant un carcinome parathyroïdien inopérable ⁽¹⁸⁾.

Conclusion

Les calcimimétiques, dont le 1^{er} représentant est le cinacalcet, constituent une nouvelle classe de médicaments qui a maintenant fait ses preuves dans le traitement de l'HPT secondaire et dont l'utilisation pourrait aussi modifier la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire. Si le traitement de 1^{ère} intention de l'hyperparathyroïdie primaire reste le traitement chirurgical ^(19,20), il reste une place pour un traitement médicamenteux capable de faire baisser la calcémie et de réduire la concentration de PTH, en cas de contre-indication chirurgicale ou de refus de la chirurgie ou encore si la calcémie reste élevée après chirurgie ou en cas de carcinome parathyroïdien. Le cinacalcet est le 1^{er} médicament pouvant tenir ce rôle. Son indication en Europe, pour ce qui concerne les hyperparathyroïdies primaires, est en effet « la réduction de l'hypercalcémie chez les patients ayant un carcinome parathyroïdien ou une hyperparathyroïdie primaire pour laquelle la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des niveaux de calcium (tels que définis par les recommandations adéquates) mais chez lesquels elle n'est pas cliniquement appropriée ou est contre-indiquée ». Ses effets secondaires sont limités à des nausées et vomissements, heureusement rares, et à une hypocalcémie si la titration du produit est incorrecte. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Urena P, Legoupil N, de Vernejoul MC. Les calcimimétiques, mécanismes d'action et applications thérapeutiques. *Presse Med* 2005 ; 34 : 1095-100.
2. Ruat M, Petrel C. Comment moduler l'activité du récepteur du calcium extracellulaire ? *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 980-5.
3. Dong BJ. Cinacalcet : An oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther* 2005 ; 27 : 1725-51.
4. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics : calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006 ; 109 : 339-65.
5. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001 ; 81 : 239-97.
6. Muff R, Nemeth EF, Haller-Brem S, Fischer JA. Regulation of hormone secretion and cytosolic Ca²⁺ by extracellular Ca²⁺ in parathyroid cells and C-cells : role of voltage-sensitive Ca²⁺ channels. *Arch Biochem Biophys* 1988 ; 265 : 128-35.
7. Nemeth EF. Pharmacological regulation of parathyroid hormone secretion. *Curr Pharm Des* 2002 ; 8 : 2077-87.
8. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, et coll. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004 ; 308 : 627-35.
9. Ray K, Northup J. Evidence for distinct cation and calcimimetic compound (NPS 568) recognition domains in the transmembrane regions of the human Ca²⁺ receptor. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 18908-13.
10. Gao ZG, Jacobson KA. Keynote review : allosterism in membrane receptors. *Drug Discov Today* 2006 ; 11 : 191-202.
11. Silverberg SJ, Bone HG, 3rd, Marriott TB, et coll. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1506-10.
12. Strippoli GF, Palmer S, Tong A, Elder G, Messa P, Craig JC. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 715-26.
13. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCarty LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5644-9.
14. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 135-41.
15. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et coll. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism : biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 4860-7.
16. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et coll. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 2766-72.
17. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 87 : 1083-8.
18. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et coll. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3803-8.
19. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, et coll. Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique. Consensus d'experts de la SFE. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006 ; 67 : 7-12.
20. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et coll. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 3462-70.

Traitements médicamenteux

CATHERINE CORMIER

Service de Rhumatologie A (Pr A. Kahan), Hôpital Cochin, Paris

résumé

Le traitement de l'hyperparathyroïdie primitive reste en premier lieu chirurgical et la part dévolue aux traitements médicamenteux encore limitée. Les estrogènes exercent un effet bénéfique sur la densité minérale osseuse mais au prix de doses élevées potentiellement à risque. Les bisphosphonates compliquent l'interprétation du bilan biologique, leur efficacité anti-fracturaire demeure incertaine et les fait réserver aux cas particuliers de contre-indication ou de refus de la chirurgie ; il n'existe aucune justification à leur emploi en l'absence d'indication chirurgicale. Les effets des calcimimétiques paraissent insuffisants au vu de résultats très préliminaires, surtout sur l'ostéopénie.

mots-clés

Hyperparathyroïdie primitive
Estrogènes
Bisphosphonates
Calcimimétiques

RÉFÉRENCES

- 1- Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, et coll. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2161-6.
- 2- Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1174-8.
- 3- Khanaa, Bilezikian JP, Kung AW, et coll. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3319-25.
- 4- Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, et coll. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (12): 5644-9.

Les estrogènes

Les estrogènes améliorent le taux de calcium sanguin, n'agissent ni sur la PTH ni sur la calciurie, mais peuvent donc être bénéfiques chez la femme post-ménopausique. L'effet bénéfique sur la DMO du rachis (+ 7.5%) et sur le fémur et le radius (+ 7%) n'est cependant observé que pour des doses d'estrogènes élevées (en moyenne 1.25 mg/j d'estrogènes équins)⁽¹⁾, ce qui rend leur utilisation très risqué vis-à-vis du risque mammaire.

Le raloxifène a été évalué sur une courte période de 8 semaines avec diminution de la calcémie et des marqueurs osseux⁽²⁾.

Les bisphosphonates

Les bisphosphonates exercent une efficacité modérée sur la calcémie, ne modifient pas ou entraînent une légère augmentation de la PTH. Un travail randomisé récent⁽³⁾ montre un gain notable de DMO (6.8% au rachis, 3.7% au fémur sur un an). L'incertitude sur l'efficacité antifracturaire et sur l'effet à long terme les fait réserver aux contre-indications ou au refus de la chirurgie.

Il n'existe aucune indication aux bisphosphonates en l'absence d'indication chirurgicale. Dans cette situation, la surveillance sans traitement s'impose. De plus, il est à noter que les bisphosphonates rendent l'interprétation du tableau biologique d'hyperparathyroïdie difficile. Avant donc de décider d'un traitement par bisphosphonate dans une ostéoporose, il sera nécessaire d'éliminer le diagnostic d'HPP par une exploration biologique complète, surtout si la calcémie corrigée par l'albumine, faite au moment du diagnostic d'ostéoporose, est élevée ou à la limite supérieure.

Les calcimimétiques

Enfin, les calcimimétiques sont potentiellement très intéressants car ils augmentent la sensibilité du récepteur sensible au calcium au calcium ionisé et ipso facto inhibent la sécrétion de PTH en présence d'un excès de calcium. Leurs effets paraissent insuffisants au vu de résultats très préliminaires⁽⁴⁾, surtout sur l'ostéopénie (cf article consacré au cinacalcet).

La vitamine D

L'article de Jean-Claude Souberbielle et coll. aborde de façon spécifique la problématique de la supplémentation vitaminique D au cours de l'hyperparathyroïdie primitive. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Auto-évaluation

Réponses au test de lecture

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMITIVE

Réponses :

1 : Réponses exactes : B, C et E. La calciurie des urines du matin à jeun (2^{ème} miction) provient de la dégradation osseuse alors que la calciurie des 24 heures reflète l'absorption intestinale de calcium. Le TRP correspond à la fraction de phosphate réabsorbée par rapport à la quantité filtrée par le rein. Le TmPi/DFG s'obtient à partir du taux de réabsorption du phosphore et de la phosphatémie reportés sur un abaque (nomogramme de Bisjvoet). Un TmPi/DFG bas témoigne d'une fuite rénale de phosphates. Les dosages de PTH « intacte » reconnaissent, en plus de la PTH 1-84, une famille de fragments proches de la PTH 7-84 non reconnus par de nouvelles techniques de dosage dites de « 3ème génération ». En dehors du contexte d'insuffisance rénale, les « anciens » dosages s'avèrent aussi efficaces que ces nouvelles techniques pour le diagnostic d'HPP. L'association d'une calcémie normale et d'une PTH élevée correspond dans l'immense majorité des cas à une hyperparathyroïdie secondaire, l'élévation appropriée de la PTH permettant le maintien d'une calcémie normale malgré une cause potentielle d'hypocalcémie. L'apport du dosage de la calcémie ionisée et du test de freinage peut être informatif. Toutefois, le premier implique le respect de contraintes techniques strictes et le second s'avère parfois d'interprétation difficile, ce qui invite à les réserver à des centres spécialisés.

2 : Réponses exactes : A, C et D. La fréquence de l'HPP normocalcémique dans la population générale n'est pas connue mais les 2 études à disposition concluent à une fréquence non négligeable d'hyperparathyroïdies normocalcémiques (3% à 5.7%) lorsque comparée à la fréquence des HPP hypercalcémiques (1.7 % à 4.7%). Le diagnostic d'HPP normocalcémique ne peut être retenu qu'après avoir écarté toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire, principal diagnostic différentiel. Cependant les explorations visant à identifier une anomalie parathyroïdienne, parfois utiles au chirurgien, ne présentent aucun intérêt dans cette démarche essentiellement biologique. L'insuffisance en vitamine D est la 1ère cause d'hyperparathyroïdie secondaire et une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn peut entraîner une élévation de la PTH. Une fuite rénale de calcium peut être induite par les diurétiques de l'anse ou par certains écarts alimentaires (régimes très salés ou apports excessifs en thé et en café) ; en dehors de ces situations, le diagnostic d'hypercalciurie rénale évoqué devant une élévation de la calciurie et de la PTH peut être confirmé par un test aux diurétiques thiazidiques. Les formes normocalcémiques peuvent évoluer et leur prise en charge en cas de retentissement osseux ou rénal paraît devoir être la même qu'en présence d'une HPP hypercalcémique asymptomatique. L'efficacité anti-fracturaire des bisphosphonates demeure incertaine dans ce contexte et les fait réserver aux cas particuliers de contre-indication ou de refus de la chirurgie ; il n'existe aucune justification à leur emploi en l'absence d'indication chirurgicale.

3 : Réponses exactes : A, D et E. Les recommandations sont claires pour ce qui concerne l'HPP symptomatique : la chirurgie est le traitement à proposer en 1ère intention. Dans les cas asymptomatiques, les conférences de consensus récentes recommandent également la chirurgie si elle n'est pas rendue dangereuse par les comorbidités du patient et, selon la dernière en date, si la calcémie dépasse la limite supérieure de 0,25 mmol/l, si la densité osseuse est abaissée (T-score à -2.5 ou moins chez la femme ménopausée et l'homme âgé de plus de 50 ans, ou Z-score à -2.5 ou moins chez la femme en préménopause et l'homme de moins de 50 ans) et chez les malades âgés de moins de 50 ans. Les examens d'imagerie, quels qu'ils soient, ne servent en aucun cas à confirmer ou infirmer le diagnostic et n'ont pas de justification lorsqu'une exploration des 4 gîtes parathyroïdiens est envisagée ; ils restent en revanche indispensables lorsqu'un abord sélectif est prévu, ou en cas d'antécédent de chirurgie thyroïdienne ou d'échec d'une chirurgie parathyroïdienne antérieure. Outre les adénomes multiples, les hyperplasies et les NEM, indications formelles, les HPP frustes constituent une indication de choix de l'abord chirurgical bilatéral que justifie la fréquence des microadénomes et des lésions multiglandulaires et la moindre sensibilité des examens pré-opératoires de localisation dans ces formes. En cas d'abord sélectif, la confirmation de l'aspect macroscopiquement adénomateux de la glande retirée est considérée par certains comme suffisant, mais la plupart des auteurs recommandent la pratique d'un dosage per-opératoire de PTH.

4 : Réponses exactes : A, E et F. Les calcimimétiques de type 2, dont le cinacalcet est le 1er représentant mis à disposition, modulateurs allostériques du CaR, ne se lient pas au site habituel de liaison du calcium mais se fixent au niveau de la région transmembranaire du récepteur au calcium. Ils déplacent la courbe dose-réponse de la PTH au calcium vers la gauche. Au cours du traitement à long terme de l'HPP par le cinacalcet, la PTH (dosée juste avant une administration de cinacalcet) diminue de façon significative sans atteindre des valeurs normales. En contraste avec l'évolution post-chirurgicale, la densité minérale osseuse reste stable, au poignet, à la hanche comme au rachis. Le cinacalcet réduit de manière efficace l'hypercalcémie de deux-tiers des patients atteints d'un carcinome parathyroïdien inopérable. Son indication en Europe, pour ce qui concerne les HPP, 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 (tels que définis par les recommandations adéquates) mais chez lesquels elle n'est pas cliniquement appropriée ou est contre-indiquée.

5 : Réponses exactes : C, D, E et F. Même si les études à disposition fournissent des résultats contradictoires, la carence en vitamine D semble plus fréquente au cours de l'HPP, en particulier dans les formes sévères. Le déficit en vitamine D est associé selon plusieurs publications à un phénotype plus défavorable de l'HPP qu'attestent des taux plus élevés de PTH, des tumeurs plus volumineuses, une masse osseuse plus basse, un remodelage osseux plus important et un risque de fractures plus élevé. En outre, par rapport aux patients dont le statut vitaminique D est normal, l'évolution post-opératoire s'avère moins favorable en cas de déficit en vitamine D, marquée par la persistance d'une hyperparathyroïdie secondaire, un retard de récupération de la masse osseuse et un « hungry bone syndrome ». Il est probable que, chez certains patients, l'hyperparathyroïdie secondaire profonde et prolongée due au déficit en vitamine D induise au niveau des parathyroïdes une désensibilisation des récepteurs à la vitamine D, une diminution de l'expression du récepteur sensible au calcium et un décalage du set-point du calcium. La raison pour laquelle seules certaines glandes parathyroïdes développent une prolifération monoclonale aboutissant à un adénome parathyroïdien reste inconnue. Les recommandations d'experts conseillent de dépister la carence en 25OH vitamine D chez les patients atteints d'HPP et à la corriger si le taux de 25OH vitamine D est inférieur à 50 nmol/l. L'exclusion des sujets présentant un déficit en vitamine D des populations de référence servant à définir les valeurs normales de PTH conduirait effectivement à des chiffres 25% à 30% plus bas que dans les autres études. En résulteraient d'une part une amélioration de la sensibilité diagnostique des mesures de la PTH, d'autre part une probable augmentation du nombre de patients normocalcémiques présentant une PTH haute chez lesquels il serait alors capital d'éliminer toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire avant de conclure à une hyperparathyroïdie primitive normocalcémique.

Polyarthrite rhumatoïde

QUESTIONS DE PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Hôpital Delafontaine, Saint Denis

RÉPONSES DE RENÉ-MARC FLIPO - Service de Rhumatologie, CHU Hôpital Roger Salengro

❑ 1- L'EULAR vient de publier des recommandations concernant le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Pouvez-vous nous en résumer les points importants ?

Lors du Congrès de Rome 2010, le numéro de juin d'Annals of Rheumatic Diseases a publié les recommandations de l'EULAR concernant le traitement de la PR.

Des trois principes généraux énoncés, le premier met en avant la place prioritaire du rhumatologue dans la prise en charge thérapeutique de ces malades. Prise en charge qui n'est bien sûr pas exclusive et qui se fait en partenariat avec le médecin de famille et les autres acteurs de santé.

A côté de ces principes généraux, figurent 15 recommandations qui, pour la plupart, ne constituent pas de véritables innovations. Ils insistent bien sûr sur la précocité de mise en route du premier traitement de fond et sur les objectifs thérapeutiques, notamment la rémission.

L'objectif du texte est relativement ambitieux, puisqu'il est fait état que la rémission devrait idéalement être obtenue après 3 mois de prise en charge et si possible au plus tard avec un recul de 6 mois. Bien sûr, ce but sous-entend l'intérêt des stratégies d'intensification thérapeutique. En ce qui concerne quelques points de discordance avec

l'actualisation de 2008 des recommandations de l'ACR, il faut noter l'absence de mise en avant du recours aux stratégies de combinaison de traitements de fond : on propose la monothérapie, tout en connaissant quand même la possible introduction des biologiques en première ligne en cas de facteurs de sévérité.

❑ 2- En quoi différent-elles des précédentes ?

Pour les points les plus importants, il n'existe pas de véritable innovation ; les recommandations de 2007 s'adressaient toutefois aux polyarthrites débutantes, ce qui n'exclut sans doute pas certains points plus surprenants, et notamment le retour des sels d'or !

❑ 3- Comment ces recommandations peuvent-elles changer notre pratique ?

En France, ces recommandations ne vont pas induire de véritable modification de nos pratiques, mais je pense qu'elles vont nous servir à renforcer l'intérêt de la prise en charge dite serrée de nos malades par des consultations régulières et de cette stratégie d'intensification thérapeutique pour essayer d'obtenir rapidement la rémission ou le faible niveau d'activité. Les rhumatologues français avaient déjà largement l'habitude de recourir à une monothérapie et notamment au méthotrexate en

première intention ; je crois donc qu'il y aura peu de changement véritable par rapport aux pratiques que l'on avait déjà enregistrées suite aux recommandations HAS 2007.

Les recommandations 2010 ne sont pas véritablement une actualisation des recommandations de l'EULAR 2007. En effet, en 2007, il s'agissait de recommandations face à une arthrite débutante. On n'y trouvait donc la place éventuelle du méthotrexate pour toute arthrite débutante susceptible de passer à la chronicité. Dans le cas présent, les recommandations de l'Eular 2010 concernent spécifiquement la PR.

❑ 4- Dans votre pratique, comment êtes-vous amené à choisir telle biothérapie plutôt qu'une autre ?

Les recommandations 2010 nous amènent bien sûr à positionner les biomédicaments. Sans grande surprise, l'EULAR met en avant en première ligne de biothérapie les agents anti-TNFalpha. Les recommandations s'appuient sur l'importance des données publiées d'efficacité et de tolérance, sur le recul des études observationnelles pour donner la priorité par rapport notamment au Tocilizumab ou à l'Abatacept lesquels, aujourd'hui en France, peuvent être proposés en première ligne de biothérapie. Pour

autant, on dispose aujourd'hui de 4 agents anti-TNF, demain peut être 5. Il n'y a pas la moindre indication sur le choix de l'un ou l'autre des anti-TNF alpha.

En ce qui concerne la deuxième ligne de biothérapie, le texte est particulièrement vague, puisqu'il mentionne qu'on peut utiliser soit un autre anti-TNF, soit le Rituximab, soit l'Abatacept, soit le Tocilizumab et nous signale qu'en l'absence de toute étude contrôlée face-face, aucune préférence ne peut être donnée à l'une ou l'autre des ces stratégies.

5- Dans ce contexte, comment le rhumatologue praticien peut-il orienter son patient ?

Dans les recommandations EULAR 2010, figure la possibilité de recours aux biothérapies, notamment anti-TNFalpha, en première ligne, ce qui n'est pas possible dans nombre de pays européens comme la Belgique ou l'Angleterre. Pour autant, bien évidemment, le rhumatologue est en situation d'envisager la possibilité d'une biothérapie qui en France- pour les anti-TNF sous-cutanés notamment- reste pour le moment soumise à la réglementation de la prescription initiale hospitalière. L'indication est bien sûr discutée avec le patient et le profil bénéfice-risque abordé avec le malade ; ce qui est peut être un petit peu plus difficile aujourd'hui, c'est de faire part à nos patients des alternatives qui existent car, en théorie hier il n'y avait que les anti-TNF, alors qu'aujourd'hui la déontologie voudrait qu'on aborde la possibilité quand même du Tocilizumab ou de l'Abatacept ; entrent encore en ligne bien sûr les données de modalités d'administration et de recul qui conduisent probablement à rendre encore le plus souvent légitime le recours à un anti-TNF en première ligne.

6- Pouvez-vous nous rappeler le bilan à faire avant la mise en route d'une biothérapie ?

Dans le cadre de la mise en route d'un anti-TNF, je crois qu'aujourd'hui la très grande majorité des rhumatologues connaissent les grandes contre-indications à ces bio-médicaments. Elles sont quand même relativement rares, en dehors des infections sévères récentes, des antécédents d'affections démyélinisantes ou d'insuffisance cardiaque sévère.

On dispose aujourd'hui de données tout à fait rassurantes concernant les antécédents de néoplasie et les procédures incluent au moins l'actualisation du calendrier vaccinal et toujours et encore le dépistage de la tuberculose latente. Ce dépistage reste aujourd'hui sur les notions d'interrogatoire, la radiographie de thorax et l'intradermo-réaction à 5 unités. Les tests de production d'Interferon Gamma type Quantiféron ou T-spot TB ne sont pas encore validés, mais lors du congrès SFR 2010, le Professeur Xavier Mariette donnera en séance plénière les résultats de l'étude d'évaluation intitulée ETAT qui a été faite en France dans le cadre du contexte de la mise en route des biomédicaments.

7- Quid de la surveillance ? Le rythme des examens ? La liste ?

Quant un biomédicament est mis en route, et notamment un anti-TNFalpha sous-cutané, le minimum c'est probablement de revoir le malade 4 à 6 semaines plus tard pour s'assurer des modalités d'administration et minimalement de la tolérance à court terme, y compris au niveau des réactions aux points d'injection. Lors de la visite absolument obligatoire de la 12-16^{ème} semaine, le rhumatologue, en règle d'exercice libéral, va valider l'efficacité du traitement, même si certains pensent

que l'on peut se donner jusqu'à 6 mois. Personnellement, j'opte pour un rythme moyen d'une visite tous les 3 mois. La visite à 6 mois permet aujourd'hui au rhumatologue libéral de renouveler le bio-médicament et on reste actuellement en principe sur une visite médico-légale de renouvellement annuel à l'hôpital du biomédicament.

En ce qui concerne la tolérance et notamment biologique, les recommandations actuelles sont quand même de faire tous les 2 à 3 mois un minimum d'examens biologiques pour vérifier l'absence de toxicité hématologique et hépatique. On peut avoir de temps en temps une chute des paramètres d'une lignée sanguine, notamment de la lignée blanche, et il n'est pas exceptionnel d'avoir des petites cytolyses hépatiques sous anti-TNF alpha.

8- Pouvez-vous nous préciser les vaccinations à faire ou à éviter et pourquoi ?

Pour les patients qui sont sous biologiques, l'idéal c'est aussi de faire intervenir le médecin de famille. Je crois qu'il est bien placé pour vérifier le calendrier vaccinal. Il est conseillé de faire notamment tous les rappels ou les vaccinations nécessaires à virus vivant atténué. Si le patient souhaite faire un voyage en Afrique de l'Ouest, il faut effectuer la vaccination préalable contre la fièvre jaune.

La vaccination anti-grippale annuelle est recommandée et bien sûr le rappel de la vaccination anti-pneumococcique effectué tous les 5 ans. Donc aujourd'hui, pas de recommandation de prudence contre les vaccinations chez les malades traités par biologiques. Chaque année la vaccination anti-grippale, tous les 5 ans le rappel de la vaccination anti-pneumococcique et les virus vivants atténués si possible, les rappels ou la vaccination contre la

fièvre jaune avant de débiter l'anti-TNF. Maintenant, il faut savoir que ce sont des précautions en sachant que la littérature n'a jamais rapporté à ma connaissance de complication vaccinale grave. Il faut citer à titre indicatif une publication brésilienne récente qui rapporte les effets d'un rappel de vaccination chez plusieurs dizaines de patients traités par Infliximab lors d'une importante épidémie de fièvre jaune : d'un côté la vaccination a priori s'est avérée efficace et de l'autre les auteurs n'ont observé aucune complication vaccinale anti-malarile chez les malades recevant le traitement anti-TNFalpha.

9- Où en est-on de l'indication des biothérapies chez la femme enceinte ?

A propos du contexte particulier de la grossesse, aujourd'hui on reste classique avec les règles de prudence des biothérapies chez les femmes qui expriment un désir de grossesse. On devrait disposer dans quelques semaines d'une actualisation des fiches du CRI.

Pour autant, les données des registres sont particulièrement rassurantes et on sait que nos collègues gastro-entérologues ont une expérience de plusieurs centaines de femmes exposées notamment à l'Infliximab au moment de la grossesse.

Personnellement, j'y vois des données tout à fait rassurantes. Dans ma pratique quotidienne, je suis amené à être de plus en plus souple sur le délai préalable d'arrêt des biothérapies et aujourd'hui nous disposons d'un bio-médicament qui est le Cimzia avec lequel, du fait de la pégylation, il pourrait y avoir peu ou pas de passage transplacentaire. A l'avenir, on pourrait être encore plus souple en ce qui concerne ces biothérapies anti-TNFalpha chez ces femmes qui souhaiteraient une grossesse. Quand je dis plus souple, c'est peut être de la prescrire jusqu'au moment où la femme sera enceinte.

10- Quelle est l'incidence du facteur rhumatoïde sur la mortalité ou les affections cardio-vasculaires ?

En ce qui concerne la surmorbimortalité cardio-vasculaire au cours de la PR, elle a été principalement mise en avant chez les PR avec facteurs rhumatoïdes et chez les hommes. Toutes les études ne sont pas concordantes mais le facteur rhumatoïde reste indiscutablement associé à des formes plus sévères, plus actives, plus inflammatoires et donc grevées d'un risque cardio-vasculaire plus important.

11- La recherche d'anticorps anti-CCP évite-elle définitivement celle du traditionnel facteur rhumatoïde ?

En ce qui concerne le diagnostic de la PR, à la lumière des récentes recommandations ACR/EULAR 2010 sur le diagnostic de la PR, on peut effectivement se poser la question de savoir s'il faut faire systématiquement d'emblée la recherche de facteur rhumatoïde et/ou d'anticorps anti-CCP. Des travaux montrent que l'un ou l'autre permet bien sûr d'apporter les points éventuels au diagnostic positif de la PR et qu'un très faible pourcentage - environ 10% des malades - ont un facteur rhumatoïde négatif et des anti-CCP positifs et inversement. Donc, dans un souci d'économie, on pourrait commencer par les seuls anti-CCP et rechercher les facteurs rhumatoïdes dans un deuxième temps, ce d'autant que dans notre expérience personnelle, le taux des anti-CCP sont volontiers élevés dans la PR alors que celui des facteurs rhumatoïdes demeure souvent plus modeste. Pour autant aujourd'hui et dans le cadre d'une maladie où la prise en charge globale et les traitements peuvent être particulièrement coûteux, je resterais quand même sur la réalisation d'emblée de facteur rhumatoïde et d'anti-CCP.

Un petit pourcentage de malades n'ont ni facteur rhumatoïde, ni anti-CCP. Ceci n'écarte pas aujourd'hui le diagnostic de PR, car il existe d'autres auto-anticorps qui ne sont pas encore de recherche systématique ou n'ont pas encore été véritablement identifiés.

12- L'Allochrysin est revenue dans notre pharmacopée. Que faut-il en penser ?

En ce qui concerne le retour des sels d'or, je crois qu'il faut rester particulièrement critique car on parle de sels d'or injectables. Or les sels d'or injectables n'ont fait l'objet que de très peu d'études contrôlées. Par ailleurs, sur le plan anglo-saxon, il s'agit de la myochrysin, alors qu'en France nous utilisons l'allochrysin.

A ma connaissance, le niveau de preuve a surtout été documenté avec les sels d'or par voie orale type Auranofin. Or les méta-analyses ont très rapidement montré que ce traitement était moins efficace et par ailleurs que leur tolérance, notamment digestive, n'est pas bonne.

Alors, y a-t-il véritablement à la lumière des recommandations EULAR 2010 un véritable retour des sels d'or, personnellement je pense que non et je ne proposerais pas de remettre en avant les sels d'or dans les traitements de première intention de la PR. Je resterais sur la Salazopyrine, le Méthotrexate et le Leflunomide.

13- A propos des autres traitements de fond, quid de l'association de ces traitements ?

En ce qui concerne les traitements de fond de première ligne, les américains mettent particulièrement en avant, à la lumière de leur actualisation 2008 des recommandations ACR, les stratégies de combinaison. Je suis toujours très critique, car il y a notamment des combinaisons de type Salazopyrine +

Hydroxychloroquine et je n'ai jamais vu d'étude contrôlée sur ce type d'association.

Par contre, les recommandations EULAR 2010 sont particulièrement claires en mettant en avant l'intérêt des monothérapies. Les experts de l'EULAR n'ont pas retenu de démonstration évidente de gain d'efficacité des stratégies de combinaison de traitements de fond dans la PR.

■ 14- Quand peut-on juger d'un échec thérapeutique ?

La réponse au traitement repose bien sûr sur l'activité des indices composites de type DAS28 mais aussi sur la cortico-dépendance éventuelle. Dans la PR débutante, l'analyse de la réponse doit y associer la possibilité de réduire voire d'arrêter les corticoïdes et bien sûr, quelle que soit la réponse clinique, on n'oublie pas l'évaluation structurale ; on recommande minimalement en France, notamment la première année, des radiographies à 6 et 12 mois puis annuelles les 3 premières années. Certains vont même, dans les polyarthrites potentiellement sévères, à proposer des radiographies dès 3 mois. L'évaluation structurale fait donc

totallement partie du suivi rapproché des PR débutantes.

Les radiographies standard sont minimalement les radiographies des mains, des poignets et des avant-pieds avec même éventuellement l'incidence de trois-quarts. Rappelons que, dans l'histoire naturelle de la PR sur les premières années d'évolution, ce sont surtout les érosions qui progressent plus que les pincements articulaires. On doit donc être particulièrement attentif aux petites zones de réflexion des synoviales, sur le bord radial notamment des 2^{ème} et 3^{ème} MCP et l'idéal est de disposer de radiographies de très bonne qualité ou d'un bon agrandissement des radiographies numérisées !

En ce qui concerne le résultat d'une stratégie thérapeutique, si l'objectif est la rémission ou le faible niveau d'activité dans la PR débutante, c'est minimalement un faible niveau d'activité dans la PR établie, sans oublier les notions de cortico-dépendance et de progression structurale.

Pour autant, il est assez habituel de se donner aujourd'hui un recul minimum si la tolérance est bonne de l'ordre de 6 mois. Avec certains biomédicaments,

on pourrait éventuellement dès 3 mois se poser la question d'un échec dit primaire. Si manifestement il n'y a aucune ou quasi aucune amélioration à 3 mois, je pense qu'on peut aujourd'hui se permettre de parler d'échec primaire, car on a la chance d'avoir un arsenal thérapeutique plus riche ; sinon on se donne 6 mois.

■ 15- Et pour conclure comment voyez-vous l'avenir thérapeutique des patients atteints de PR ?

Au total, on dispose aujourd'hui d'une amélioration considérable des moyens et des stratégies thérapeutiques. Je crois que l'avenir pour les patients comme pour nous est plutôt rose que gris, car notre discipline reste extrêmement dynamique et nous disposons de nombreuses thérapies en développement. Je pense que ce qui est important c'est notre disponibilité, c'est notre écoute, c'est le caractère plus partagé des décisions thérapeutiques entre le malade, le rhumatologue libéral et le référent hospitalier. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Effets osseux des glitazones

FRANÇOISE DEBIAIS - Service de Rhumatologie, Université de Poitiers, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers

Les thiazolidinediones (TZDs), agonistes du facteur de transcription PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor), améliorent la sensibilité à l'insuline et constituent un des traitements du diabète de type 2. Après le retrait en 2000 de la troglitazone en raison d'une toxicité hépatique, 2 molécules restent actuellement disponibles : la rosiglitazone (Avandia[®]) et la pioglitazone (Actos[®]).

Des études observationnelles et quelques études randomisées suggèrent leur responsabilité dans la survenue d'une perte osseuse et d'un risque accru de fractures. Ces résultats sont cohérents avec les études animales et les données *in vitro* montrant que PPAR γ régule de façon négative la fonction ostéoblastique et la masse osseuse⁽¹⁾.

Données *in vitro*

Des études *in vitro* portant sur des lignées cellulaires dérivées de moelle osseuse de souris montrent que l'activation de PPAR- γ 2 par la rosiglitazone stimule la différenciation des cellules précurseurs en adipocytes et diminue leur capacité de différenciation en ostéoblastes. Il existe une stimulation de la synthèse de protéines adipocytaires (aP2 et adiposine), une accumulation de graisse, et une suppression de RUNX2, facteur de

transcription nécessaire à la différenciation ostéoblastique, et de la synthèse de protéines spécifiques de cette dernière, telles que l'ostéocalcine et l' α 1(I) procollagène.

En plus de son effet anti-diabétique, l'activation de PPAR- γ va donc pouvoir influencer l'orientation des cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse vers la lignée adipocytaire. Les ostéoblastes et les adipocytes, mais également les cellules fibroblastiques, musculaires et cartilagineuses, dérivent en effet d'une même cellule souche mésenchymateuse multipotente. La différenciation de ces cellules dépend de l'expression de facteurs de transcription spécifiques pour chaque lignée cellulaire.

PPAR- γ intervient dans la différenciation adipocytaire par son action sur la régulation de nombreux gènes impliqués dans le phénotype adipocytaire. Il s'agit d'un facteur de transcription appartenant à une famille de récepteurs nucléaires, et son activation nécessite une liaison avec un ligand spécifique et la formation d'un hétérodimère avec un récepteur de l'acide rétinoïque, RXR (retinoid X receptor). Il est exprimé chez la souris et l'homme sous forme de 2 isoformes PPAR- γ 1 et PPAR- γ 2, différant de 30 acides aminés au niveau N-terminal. PPAR- γ 1 est exprimé dans plusieurs types de cellules dont les ostéoblastes, alors que l'expression de PPAR- γ 2 est réduite aux adipocytes, et est essentiel à leur différenciation et

leur activité. Il existe des ligands endogènes du PPAR- γ tels que des acides gras et des métabolites de la prostaglandine J2, et les TZDs constituent des ligands synthétiques⁽²⁾.

L'effet de PPAR- γ sur les ostéoclastes est moins clair. Certaines études *in vitro* montrent qu'il inhibe la différenciation des cellules précurseurs ostéoclastiques, alors que d'autres militent en faveur d'une augmentation de l'ostéoclastogénèse. Dans certaines circonstances, la perte osseuse due à l'activation de PPAR γ pourrait donc comporter une augmentation de la résorption osseuse.

Par ailleurs, les effets pro-adipocytaire et anti-ostéoblastique de PPAR- γ ne sont pas forcément toujours couplés. L'utilisation de ligands autres que la rosiglitazone peut activer isolément chacune des 2 voies. Des activateurs de PPAR- γ pourraient ainsi augmenter la sensibilité à l'insuline sans inhiber l'ostéoblastogénèse et il sera peut être possible de disposer un jour de molécules agonistes de PPAR- γ plus sélectives sans effet osseux.

En plus de son effet négatif sur les gènes impliqués dans la différenciation ostéoblastique, d'autres facteurs liés à l'activation de PPAR- γ peuvent également être responsables des effets observés sur l'os : un effet négatif sur la voie de signalisation Wnt, voie très importante pour la formation osseuse, et une diminution de l'expression d'IGF1⁽³⁾.

Etudes animales

Les études animales corroborent les résultats des études *in vitro* et objectivent une perte osseuse. Ainsi, l'administration de rosiglitazone à des souris mâles adultes non diabétiques pendant 7 semaines entraîne une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée au corps entier, du volume osseux, de l'épaisseur et du nombre des travées après analyse de la microarchitecture et, au plan histomorphométrique, une baisse du taux de formation osseuse et une augmentation des adipocytes médullaires⁽⁴⁾.

D'autres études effectuées chez la souris concluent à une augmentation de la perte osseuse et à une diminution des paramètres de la formation osseuse liées à la rosiglitazone ; une augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et ostéocytes est également rapportée. Ces modifications s'accompagnent d'une diminution de l'expression des gènes ostéoblastiques Runx2, Dlx5 et $\alpha 1(I)$ collagène, alors que l'expression du gène codant pour $\alpha P2$ (protéine de transport intra-adipocytaire des acides gras) augmente.

Dans l'étude de Lazarenko et coll.⁽⁵⁾ effectuée chez des souris d'âges différents, la rosiglitazone entraîne une perte osseuse, corrélée avec une diminution de la formation osseuse chez les animaux adultes (6 mois), mais associée à une augmentation de l'ostéoclastogénèse et de l'expression de RANKL chez les souris âgées (24 mois).

Sottile et coll. observent une augmentation de la perte osseuse et du contenu graisseux de la moelle osseuse chez des rates ovariectomisées traitées pendant 12 semaines par rosiglitazone par rapport aux rates ovariectomisées ne recevant pas ce traitement⁽⁶⁾. Dans cette étude, l'augmentation de la perte osseuse observée chez les animaux ovariectomisés traités par rosiglitazone

est associée à une augmentation des paramètres de résorption osseuse. Toujours chez le rat, une diminution de la DMO est rapportée sous pioglitazone.

Effet des glitazones sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux

L'analyse des données concernant 69 patients diabétiques prenant des TZDs (troglitazone, pioglitazone ou rosiglitazone) parmi les 666 malades diabétiques âgés de 70 à 79 ans et suivis pendant 4 ans dans l'étude observationnelle Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) suggère déjà l'existence d'une accélération de la perte osseuse chez les femmes prenant des TZDs, par rapport à celles ne recevant pas ce traitement. La perte osseuse supplémentaire par année de prise de TZD est de 0.61% au corps entier, 1.23% au rachis lombaire, et 0.65% au trochanter après ajustement pour plusieurs variables dont le gain de poids ; la perte de DMO aux autres sites de la hanche n'est pas significative⁽⁷⁾.

Cette publication ne fait pas état d'une perte osseuse plus importante chez les hommes. Dans une étude rétrospective⁽⁸⁾, l'analyse de la DMO, disponible pour les 4 dernières années de suivi de patients diabétiques, montre cependant une perte osseuse lombaire et fémorale annuelle significativement plus importante chez les 32 hommes diabétiques recevant la rosiglitazone que chez les 128 hommes diabétiques non traités par TZD.

Grey et coll.⁽⁹⁾ étudient les effets osseux de la rosiglitazone (8 mg/jour) pendant 14 semaines au cours d'une étude randomisée en double insu contre placebo, chez 50 femmes ménopausées, âgées en moyenne de

68 ans, non diabétiques et non ostéoporotiques. Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse (propeptide N-terminal du procollagène de type I et ostéocalcine) diminuent de façon significative, dès la 4^{ème} semaine, respectivement de 13% et 10%, dans le groupe rosiglitazone par rapport au groupe placebo. La phosphatase alcaline totale baisse de 17% sous rosiglitazone, alors qu'elle reste stable sous placebo. Il n'est en revanche pas retrouvé de modification du β CTX sérique, marqueur de résorption.

La DMO diminue à la hanche totale de 1.9% dans le groupe traité et de 0.2% dans le groupe placebo ($p = 0.003$). Au rachis lombaire, la DMO baisse de façon significative par rapport aux valeurs initiales chez les femmes recevant la rosiglitazone et demeure sensiblement constante sous placebo, mais la différence entre les 2 groupes n'est pas significative.

Par ailleurs, le poids corporel augmente chez les femmes recevant la rosiglitazone (prise de poids moyenne = 0.7 kg) par rapport aux patientes sous placebo ($p = 0.07$). L'ajustement des données de la DMO à ces modifications de poids ne modifie pas ces résultats qui montrent donc qu'un traitement de courte durée par rosiglitazone inhibe la formation osseuse et accélère la perte osseuse chez des femmes ménopausées en bonne santé.

Les limites de cette étude comprennent bien entendu l'analyse des données à court terme, le faible nombre de patientes incluses et la nature de la population analysée (femmes non diabétiques). Il faut également souligner qu'il pourrait exister une sous-estimation de la DMO liée à une éventuelle augmentation de la graisse médullaire (ce qui n'est pas démontré dans les études humaines).

Une étude contrôlée⁽¹⁰⁾, mais non en double insu, menée chez 28 patientes ménopausées obèses diabétiques, montre une diminution des taux de phosphatases alcalines totales et

osseuses à 12 semaines sous rosiglitazone (4 mg/jour), en l'absence de modification sous régime seul.

L'étude ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial) est une étude randomisée en double aveugle comparant chez 4360 patients âgés de 30 à 75 (m = 57) ans le contrôle glycémique obtenu après 4 ans de traitement par rosiglitazone, metformine ou glibenclamide en monothérapie. L'analyse des marqueurs du remodelage osseux disponibles chez 1605 patients à J0 et à 12 mois⁽¹¹⁾ révèle, pour ce qui concerne le CTX, marqueur de la résorption, une augmentation de 6.1% chez les patientes traitées par rosiglitazone, une stabilité globale chez les hommes, et une baisse pour les autres traitements anti-diabétiques ; quant au PINP et à la phosphatase alcaline osseuse, marqueurs de la formation, ils diminuent chez les femmes comme les hommes de tous les groupes.

Glitazones et risque de fractures

Les patientes de l'étude ADOPT traitées par rosiglitazone présentent un nombre significativement plus élevé de fractures⁽¹²⁾. Les pourcentages de malades fracturées atteignent en effet respectivement 9.30%, 5.08% et 3.47% pour les traitements par rosiglitazone, metformine et glibenclamide. Il s'agit essentiellement de fractures humérales et de fractures des os des pieds et des mains, ces 2 derniers sites n'étant cependant pas retrouvés au cours de l'ostéoporose post-ménopausique. Les taux de patientes ayant une fracture de hanche ou une fracture vertébrale s'avèrent comparables dans les 3 groupes. Il n'est pas retrouvé

d'incidence plus élevée de fractures chez les hommes dans cette étude.

Une analyse des données issues des essais cliniques communiquées par le laboratoire commercialisant la pioglitazone montre qu'il existe également un risque accru de fracture chez les patientes traitées par cette molécule par rapport aux malades traitées par un comparateur (placebo ou produit actif). Bien que l'analyse du risque de fractures ne constitue pas un objectif de ces études, ces données collectées y figurent parmi les événements indésirables dans le cadre de la surveillance de la tolérance. L'analyse porte sur plus de 8100 malades traités par la pioglitazone et plus de 7400 par un comparateur. Elle permet de relever des fractures chez 2.6% des femmes traitées par pioglitazone contre 1.7% des femmes traitées par un comparateur ; l'incidence des fractures calculée pour 100 patients-années est chiffrée à 1.9 chez les premières et à 1.1 chez les secondes. Il n'est pas retrouvé d'augmentation du taux de fractures chez les hommes.

Dans l'étude PROactive⁽¹³⁾, étude de morbi-mortalité cardio-vasculaire menée sur 3.5 ans, 44/870 (5.1%) des patientes traitées par la pioglitazone et 23/905 (2.5%) des malades recevant un comparateur présentent des fractures. L'analyse de données concernant des patients issus de la cohorte anglaise GPRD⁽¹⁴⁾ objective une association entre la prise de rosiglitazone et pioglitazone et la survenue de fractures, en particulier du poignet et de la hanche ; cette association est indépendante de l'âge et du sexe.

Une augmentation du risque de fractures est également rapportée dans plusieurs autres études de cohorte récentes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Une méta-analyse⁽¹⁸⁾ regroupe les données de 10 études contrôlées randomisées (incluant 13715 patients) et 2 études observationnelles (31679 patients) comparant le risque de fractures chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et traités par TZD et les malades ne recevant pas ce traitement. Les données poolées des 10 études contrôlées montrent que la prise de rosiglitazone et pioglitazone est associée à une augmentation du risque de fractures (OR = 1.45 ; CI95% = 1.18-1.79 ; p < 0.0001) ; ces études retrouvent une augmentation du risque de fractures chez les femmes mais non chez les hommes.

Conclusion

Les résultats des études cliniques et des données animales dont nous disposons actuellement s'inscrivent donc en faveur d'un effet délétère de la rosiglitazone et de la pioglitazone sur l'os. Ils restent à confirmer par des études randomisées plus importantes, à plus long terme, en identifiant d'éventuels groupes de patients à risque et en évaluant l'efficacité de traitements préventifs.

En attendant ces résultats, il est prudent de considérer qu'un tel traitement constitue un facteur de risque chez des patients présentant déjà un risque accru de fractures non vertébrales du fait de leur pathologie diabétique. Ce risque doit être pris en compte dans la prise en charge des malades atteints d'un diabète de type 2 et traités par rosiglitazone ou pioglitazone ou chez lesquels la mise en route d'un tel traitement est envisagé, en particulier chez les femmes ménopausées. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 39

François Boucq : l'esthétique, le plaisir et la rhumatologie

PATRICK SICHÈRE - Rhumatologue, Paris

Pour François Boucq, chaque case, donc chaque planche constituant un album, est un défi à relever au service de l'esthétique. Défi relevé avec d'autant plus de brio que le travail est toujours accompli avec plaisir. Ce qui peut le conduire grâce à une certaine extrapolation vers la rhumatologie.

> **Patrick Sichère :** Vous avez débuté votre carrière par la caricature politique. Seriez-vous prêt à revenir vers ce genre ?

François Boucq : Cela pourrait être tentant car les personnages politiques gravitant dans ce monde suscitent, par leurs convulsions, bien des interprétations humoristiques. Le problème est que la caricature reste du domaine de l'anecdote. Avec le recul du temps les dessins perdent de leur saveur. Pertinents sur le moment mais leur sujet est fugace. Alors que l'intéressant dans la bande dessinée est son caractère permanent.

> **PS :** Et que dire de l'illustration ? Par exemple de celle que vous faites pour les couvertures des *San Antonio* de Frédéric puis Patrice Dard ?

FB : Frédéric Dard m'a fait contacter pour illustrer son dernier *San Antonio*. J'ai envoyé mon illustration qui lui a plu mais je ne l'ai pas rencontré puisqu'il est mort peu après. Ce que j'ignorais à l'époque, c'était qu'il voulait que je reprenne toutes les couvertures des romans déjà parus ! Je l'ai donc fait et je continue, avec d'autant de plaisir

depuis, que je m'entends très bien avec son fils Patrice.



> **PS :** Travaillez l'illustration comme la bande dessinée ?

FB : Pour les illustrations je fais tout y compris la mise en couleur. Pour la BD si ce n'est pas moi qui colorie, je supervise. Mais je conçois chaque étape. Le crayonné d'abord, que je fais de façon succincte pour ne pas empiéter sur l'encrage, l'étape suivante. Il faut savoir abandonner le crayon pour éviter la redondance et laisser l'encre garder intacte l'intention liée au dessin, à la mise en scène. Ainsi sert-on l'esthétique tout en gardant le plaisir de bien faire.

> **PS :** Votre œuvre foisonne d'albums aux tons différents, aux sujets très

variés. Cette riche expérience vous rend-elle la tâche plus aisée ?

FB : Chaque album paraissant devient un véritable examen de passage devant public et critiques. Il faut trouver des idées qui retiennent en permanence l'attention du lecteur. Chaque dessin se doit d'être réussi pour lui-même. Il faut qu'il se passe quelque chose à chaque case, à la case suivante et même entre les cases. La BD n'est pas une suite d'images mais un flot continu qui va générer des rythmes différents. Comme une partition de musique avec ses notes noires, blanches qui alternent avec les silences.

> **PS :** *Le Bouncer* est un héros de western, *Jérôme Moucherot* est le roi de la dérision, *Le Janitor* est au service du Vatican. Travaillez-vous ces albums de façon successive ?

FB : Vous pourriez ajouter le prochain album de XIII sur lequel je travaille aussi à présent. En fait j'ai plusieurs planches à dessin et je passe facilement de l'une à l'autre. Changer revient à une sorte de récréation, le plaisir n'étant jamais émué.

> **PS :** Pour la série *Le Bouncer* votre collaborateur au scénario n'est autre que le cinéaste Alexandre Jodorowsky qui a fait parti du mouvement *Panique* créé notamment avec *Topor* et *Arrabal* !

FB : Nous en sommes déjà au 8^{ème} album ! On discute ensemble puis Jodorowsky écrit le scripte et je le suis tout en l'interprétant. Jodorowsky

affectionne particulièrement les héros ayant un membre amputé comme ici le *Bouncer* qui a perdu un bras. (Voir dédicace ci-jointe). Ce handicap développe le tempérament héroïque du personnage, décuple sa force de caractère. C'est un grand plaisir de travailler avec Alexandre.

> **PS** : La mort est aussi un de vos personnages fétiches. Est-ce facile de faire rire avec cette héroïne ?

FB : La mort est un sujet inépuisable, un véritable héros de BD, exceptionnel personnage emblématique de la conception graphique occidentale. Ce qui est étrange n'est pas de faire rire les lecteurs avec ce sujet mais de constater combien il rend frileux les éditeurs et les distributeurs. Le thème de la mort est plus mal vécu, plus caché que celui du porno.

> **PS** : Vous avez été désigné directeur artistique du Carnaval d'Aix-en-Provence en 2009, la mort faisait-elle partie du cortège ?

FB : Il y a eu en effet une danse macabre pour laquelle j'ai dessiné costumes et masques. J'ai choisi aussi comme thème principal les 4 éléments : terre, eau, air, feu. Cela m'a permis de transfigurer la rue, de laisser le spectateur s'approprier des sujets qu'ils connaissaient. On retrouve ces éléments dans notre comportement, en rhumatologie même !

> **PS** : En rhumatologie ?

FB : Le squelette, l'os appartient au domaine du minéral. (C'est pour cela que l'os met le plus de temps à se dissoudre) Les éléments musculaires sont liés à l'action, au feu de l'action. L'organe relève plutôt de l'ordre émotionnel, du liquide, de l'air pour certains. Et tous ces domaines inter-

agissent. Le stress sur la contracture, la contracture sur l'os, le stress sur l'émotionnel etc. Et cette constatation est valable pour le dessin. Certains auteurs statuent leurs personnages qui deviennent de véritables rhumatisants graphiques. Alors qu'il faudrait apporter de la fluidité, de l'aquarelle par exemple. Passer de la plume, le fer, au pinceau, le végétal. C'est cet équilibre qu'il faut obtenir pour nous-mêmes, pour vos patients peut-être...

Quelques repères bibliographiques parmi d'autres :

Les Aventures de Jérôme Mouchetot aux éditions Casterman

Les Aventures de la Mort et Lao-Tseu aux éditions Fluide Glaciale

Le Janitor avec Yves Sente au scénario aux éditions Dargaud

Bouncer avec Jodorowsky aux éditions Les Humanoïdes Associés ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES DE LA PAGE 35

Effets osseux des glitazones

1. Debais F. Thiazolidinediones : antidiabetic agents with effects on bone. *Joint Bone Spine* 2009 ; 76 : 221-3.
2. Lecka-Czernik B, Suva LJ. Resolving the two "bony" faces of PPAR. *PPAR Res* 2006 ; 27489 : 1-9.
3. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, et coll. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 903-11.
4. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004 ; 145 : 401-6.
5. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, et coll. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 2669-80.
6. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen-deprived rats treated with the PPAR agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 2004 ; 75 : 329-37.
7. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et coll. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 3349-54.
8. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1574-6.
9. Grey A, Bolland M, Gamble G, et coll. The peroxisome proliferator-activated receptor-agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women : a randomised, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 1305-10.
10. Berberoglu Z, Gursoy A, Bayraktar N, et coll. Rosiglitazone decreases serum bone-specific alkaline phosphatase activity in postmenopausal diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3523-30.
11. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, et coll. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 134-42.
12. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et coll. for the ADOPT Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 845-51.
13. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes : an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009 ; 32 : 187-202.
14. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et coll. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 820-5.
15. Jones SG, Soyalm M, Good MW, et coll. Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manag Care* 2009 ; 15 : 491-6.
16. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et coll. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 592-600.
17. Hsiao FY, Mullins CD. The association between thiazolidinediones and hospitalisation for fracture in type 2 diabetic patients : a taiwanese population-based nested case-control study. *Diabetologia* 2010 ; 53 : 489-96.
18. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes : a meta-analysis. *CMAJ* 2009 ; 180 : 32-9.