

MISE AU POINT : ANOMALIE DU CALCIUM

Hyperparathyroïdie primaire : diagnostic et pièges

Brigitte Delemer

Service d'Endocrinologie, Diabète-Nutrition, CHU de Reims.

Mots clés : hyperparathyroïdie primaire, PTH, hypercalcémie hypocalciurique, néoplasie endocrinienne multiple

L'hyperparathyroïdie primaire est une pathologie fréquente concernant jusqu'à 1 % de la population adulte et 3 % des femmes après la ménopause. Les manifestations cliniques sont variables et leur gravité est parallèle au niveau d'hypercalcémie. Les hyperparathyroïdies asymptomatiques, découvertes fortuitement, sont largement les plus fréquentes. Elles imposent un bilan diagnostique précis car elles sont parfois à l'origine de symptômes et complications peu évidents d'emblée. Leur prise en charge pose la question de la balance bénéfices-risques, ce qui a fait l'objet de nombreux consensus successifs. Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est globalement simple, repose sur la mise en évidence d'une hypercalcémie alors que la PTH est augmentée ou normale. Des nuances et des pièges existent cependant, nécessitant une confrontation et une interprétation des différents dosages. Enfin, de nombreuses anomalies génétiques associées à l'hyperparathyroïdie ou à sa forme familiale bénigne sont maintenant connues et doivent être recherchées en fonction du contexte.

Retentissement de l'hyperparathyroïdie : des formes asymptomatiques à l'urgence médicale

L'hyperparathyroïdie retentit sur l'état de santé des patients par le biais de l'hypercalcémie chronique qu'elle engendre et par les conséquences de l'excès de parathormone sur l'os [1]. Le terrain de prédilection

est la femme après 50 ans mais on peut en rencontrer à tout âge, même chez les enfants, en dehors de syndromes génétiques. Les signes en rapport avec un excès de calcium concernent le rein, le système digestif, le système nerveux, l'os (dans ce cas, dus à l'excès de PTH), les muscles, ... Ils sont représentés sur la figure 1 du plus banal très aspécifique comme la fatigue, la constipation, les douleurs articulaires... au plus grave s'inscrivant dans l'urgence. L'hypercalcémie aiguë demande une prise en charge urgente avec des mesures de réanimation quand elle dépasse 3,5 mmol/L et/ou que les symptômes suivants, potentiellement létaux, sont présents : confusion, modification ECG avec raccourcissement du QT prémisses de troubles du rythme rapides voire de mort subite, pancréatite, insuffisance rénale aiguë. Entre 3 et 3,5 mmol/L, la prise en charge doit être rapide et le contrôle de la calcémie par des mesures médicales doit être envisagé avant la chirurgie.

Les complications de l'hyperparathyroïdie chronique doivent faire l'objet d'une recherche systématique. Au niveau rénal, même en dehors d'antécédents connus de lithiases, il est recommandé de rechercher des microcalcifications par un scanner, plus sensible que la simple échographie [2]. La fonction rénale sera également évaluée ainsi que la calciurie des 24h et le profil de risque lithiasique car le risque de lithiase dépend d'un ensemble de facteurs et non pas de la calciurie seule. Au niveau osseux, un geste clinique simple à faire est

de mesurer les patients pour valider ou non une perte de taille par rapport à leur taille antérieure, puis de demander systématiquement une radio simple de rachis à la recherche de tassements vertébraux souvent non connus [3]. Puis, on recherchera une déminéralisation par une ostéodensitométrie nécessaire à signer l'atteinte osseuse en l'absence de fractures.

Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire

Il est biologique et repose sur la constatation d'une sécrétion de PTH inadaptée alors que la calcémie est élevée (parfois tout juste limite supérieure) [4]. La calcémie doit toujours être prélevée au même moment afin de pouvoir interpréter la concentration sanguine de PTH. Il est recommandé de faire ces dosages plutôt à jeun, en tout cas à distance des repas pour éviter l'élévation post-prandiale de la calcémie.

Le dosage de la calcémie

Il est nécessaire dans un premier temps de valider le diagnostic d'hypercalcémie vraie à différencier des situations d'hypercalcémie secondaires à une augmentation de l'albuminémie, comme on l'observe dans les situations de déshydratation. Le dosage direct du calcium ionisé est alors plus fiable, mais il demande des conditions de prélèvement sans garrot et un dosage rapide en conditions d'anaérobiose, ce qui n'est possible que dans les centres qui réalisent eux-mêmes ce dosage

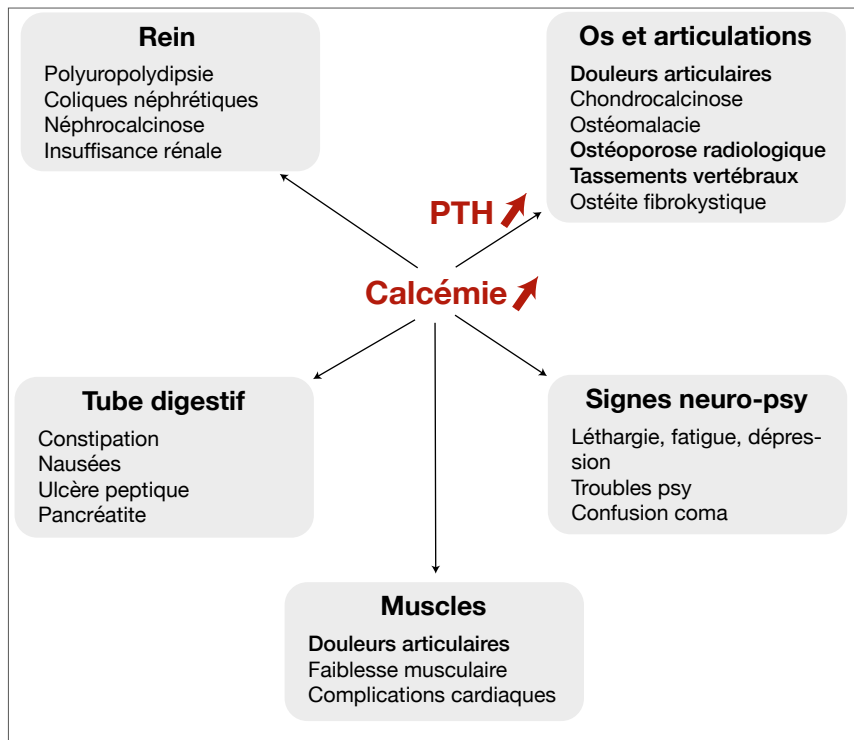


Figure 1. Symptômes de l'hyperparathyroïdie primaire en fonction de la calcémie.

et en tout cas ne doit pas être demandé sans prendre ces précautions.

C'est la mesure du calcium corrigé qui pourra valider le diagnostic d'hypercalcémie dans les cas limites, selon la formule :
 Calcémie corrigée (mmol/L) = calcémie mesurée (mmol/L) - 0,025 (Albuminémie g/L - 40)

ou, de manière moins précise,
 Calcémie corrigée = calcémie mesurée mmol/L / (0,55 + Protidémie en g/L / 160)

Le dosage de la PTH

Il posera ensuite le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, facilement quand il est supérieur à la normale du laboratoire, d'une manière plus nuancée s'il est tout juste à la limite supérieure de la normale mais en tout cas non freiné alors que la calcémie est élevée. Le dosage de la PTH a évolué [5] depuis sa mise au point mettant de côté les difficultés que l'on connaissait pour faire la part entre la PTH biologiquement active (la protéine 1-84) et des fragments inactifs de cette molécule qui étaient également reconnus par les anticorps utilisés dans le dosage. Le dosage de 2^{ème} génération (PTH intacte) le plus uti-

lisé dans les laboratoires, dose l'hormone dans sa totalité mais peut croiser avec un fragment non actif de l'hormone (fragment 7-84). Le dosage de 3^{ème} génération mesure l'hormone native mais peut croiser également avec d'autres formes de PTH modifiées en post-traductionnel, notamment l'aminPTH. Cette propriété est utilisée pour reconnaître les très rares carcinomes parathyroïdiens qui sécrètent davantage de PTH 3G que de PTH 2G.

L'évaluation de la PTH est confrontée à un autre problème important qui est le lien entre la concentration de PTH et l'imprégnation en vitamine D du patient. En effet, la vitamine D activée freine la sécrétion de PTH de manière physiologique. La valeur de la PTH doit aussi être interprétée en fonction de la concentration circulante de 25OHD3. Plus basse est la concentration de Vitamine D, plus élevée sera la PTH, avec en parallèle, une taille plus importante de l'adénome parathyroïdien en cause.

Ceci nous confronte au problème des normales du dosage de la PTH, qui devraient être réalisées dans une population non carencée en vitamine D, ce qui n'est pas le cas couramment à l'heure actuelle.

D'autres situations font varier la PTH : âge, poids, variations horaires, variations ethniques...

Pour le moment, c'est à nous endocrinologues d'interpréter ces différents dosages toujours à faire dans le même temps : calcémie, PTH, 25OHD3... quitte, dans les cas limites, à se donner le temps du traitement par vitamine D pour réinterpréter la concentration de PTH après correction d'un déficit en vitamine D.

D'autres dosages sont-ils nécessaires pour le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire ?

Le dosage du phosphore sanguin faisait partie des arguments en faveur du diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, en retrouvant une concentration basse due à la réduction du taux de réabsorption du phosphore induit par la PTH. Sachant qu'il est souvent normal, celui-ci n'est plus un guide dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.

Le dosage de la calciurie des 24h est augmenté dans l'hyperparathyroïdie primaire témoin de l'hypercalcémie chronique. Bien sûr, ce recueil de 24h n'est pas simple, doit être rapporté à la créatininurie pour s'assurer de sa validité. De plus, il doit être accompagné d'un dosage de la créatininémie et de la calcémie afin de réaliser le rapport des clairances qui nous aidera à éliminer les hypercalcémies avec hypocalciurie familiale relevant d'une étiologie génétique. D'autres situations d'hyperparathyroïdie vraie existent avec hypocalciurie pouvant être difficiles à interpréter, notamment dans le cadre des insuffisances rénales.

Le dosage de la 1,25 di(OH)D3 n'apporte pas d'argument pour le diagnostic et est inutile en pratique courante. Les évaluations des marqueurs osseux ne sont pas non plus réalisées couramment.

Quels sont les diagnostics différentiels biologiques ?

Traitement par lithium

Un diagnostic doit être évoqué dès la prise en charge du patient, c'est le traitement par lithium. En effet, celui-ci est dans 10 %

des cas à l'origine d'un véritable tableau d'hyperparathyroïdie primaire avec hypocalciurie qui résulte d'une interaction avec le récepteur du calcium. Cette anomalie est résolutive le plus souvent à l'arrêt du traitement.

Hypercalcémie avec hypocalciurie familiale bénigne (FHH) [4]

C'est l'autre diagnostic à ne surtout pas ignorer. L'hypercalcémie avec hypocalciurie familiale bénigne (FHH) est due à une anomalie génétique qui réduit la sensibilité du calcium sensor d'où une modification de l'équilibre calcique aux dépens d'une calcémie plus élevée. Les conséquences sont très pauvres cliniquement, mais biologiquement on retrouve une hypercalcémie le plus souvent modérée mais parfois supérieure à 3 mmol/L, une concentration de PTH normale augmentée, une hypocalciurie franche due aussi à cette anomalie du calcium sensor dont l'activité diminue au niveau du tubule rénal.

Trois formes de FHH sont décrites en fonction des gènes mutés [6]. La plus fréquente est la FHH de type 1, due à une mutation du récepteur du calcium lui-même. Récemment, les formes FHH2 et 3 ont été décrites en rapport avec des mutations de Gsalpha 11 et AP2S1 respectivement, ces molécules étant impliquées dans la transduction du message calcium à la cellule. Ces anomalies sont familiales, de transmission autosomique dominante. Leur reconnaissance est essentielle pour éviter des chirurgies parathyroïdiennes inutiles. La découverte d'une hypercalcémie avec PTH inadaptée chez un sujet jeune doit faire évoquer cette possibilité diagnostique, d'autant que le patient est peu symptomatique et que la calciurie est basse. La demande d'analyse génétique repose sur un faisceau d'arguments : l'âge, les antécédents familiaux, l'élévation modérée de la PTH et l'évaluation du rapport des clairances du calcium/clairance de la créatinine très évocateur quand il est inférieur à 0,01 mais à suspecter en fonction du contexte entre 0,01 et 0,02. En effet, des zones de chevauchement existent entre les résultats biologiques d'une hyperparathyroïdie pri-

maire et d'un FHH : FHH avec calciurie non effondrée, présentant parfois des lithiases ; hyperparathyroïdie avec hypocalciurie.

Rechercher d'autres syndromes génétiques prédisposant aux hyperparathyroïdies [4]

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)

La NEM1 a pour marqueur l'hyperparathyroïdie et il est exceptionnel qu'avant 40 ans les patients mutés ne l'aient pas exprimée. Les parathyroïdes sont hyperplasiques, plusieurs sont visibles dès l'échographie, avec de possibles adénomes développés sur une hyperplasie. Cette notion dirige le traitement qui doit être celui d'une hyperplasie. L'autre maladie génétique relativement fréquente est secondaire à une mutation du gène HRPT2 qui s'associe soit à des adénomes soit à des carcinomes parathyroïdiens avec parfois tumeur de la mâchoire. Les hypercalcémies peuvent alors être intenses avec des complications importantes et de nombreuses séquelles.

Autres NEM

L'hyperparathyroïdie peut se révéler au cours d'un NEM2 avec une atteinte beaucoup plus rare et plus tardive que le carcinome médullaire de la thyroïde qui est le marqueur de cette pathologie. D'autres anomalies génétiques ont été décrites dans des syndromes de prédisposition aux tumeurs endocrines avec hyperparathyroïdie : NEM4 avec mutation de CDKN1B, atteinte d'autres cyclines dans quelques rares cas d'hyperparathyroïdie.

Etant donné la fréquence de ces anomalies génétiques, toute hyperparathyroïdie survenant chez un sujet jeune ou dans un contexte familial fera réaliser une recherche de mutations NEM1, HRPT2 et RCa ainsi qu'un dosage de Calcitonine.

Le cas difficile et relativement fréquent de la consultation pour PTH isolément élevée [4, 7]

Ces patients nous sont adressés pour hyperparathyroïdie souvent dans un cadre de pathologie osseuse. Le problème sera de différencier une hyperparathyroïdie

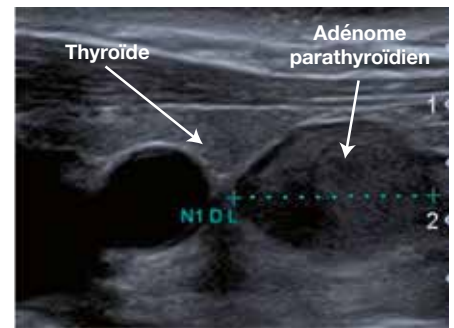


Figure 2. Volumineux adénome parathyroïdien de découverte fortuite en échographie.

primaire normocalcémique de situations d'hyperparathyroïdie secondaire.

Une carence en vitamine D est à rechercher en premier et à substituer si elle existe. La PTH se normalisera parfois en quelques mois après normalisation de la 25OHD3.

Les autres causes sont :

- l'insuffisance rénale dès que la clairance de la créatinine devient inférieure à 60 ml/mn toute cause d'hypocalcémie avec malabsorption digestive, hypercalciurie d'origine rénale, carence d'apport chronique en calcium ;
- l'utilisation de certaines drogues comme les thiazidiques, le lithium, les bisphosphonates et autres traitements de l'ostéoporose.

En l'absence de ces causes, le diagnostic d'hyperparathyroïdie normocalcémique pourra être retenu. Il faut noter que, dans ce cas, la calcémie est fréquemment limite supérieure plutôt que basse comme on l'observe dans les hypercalciuries ou les problèmes de malabsorption. Un test aux thiazidiques permettra souvent de dévoiler cette hypercalcémie. Parfois, l'examen morphologique seul fera le diagnostic avec une échographie qui peut montrer un volumineux adénome alors que la calcémie est encore normale (Figure 2). Pour ces formes, comme pour les autres hyperparathyroïdies, c'est le bilan de retentissement qui guidera la prise en charge.

Une fois le diagnostic biologique fait, si on retient une indication opératoire, il faut réaliser le diagnostic de localisation.

Ce que l'on souhaite localiser, c'est l'adénome parathyroïdien responsable de la

pathologie. Celui-ci sera unique dans la plupart des cas, mais pas toujours. Cette localisation permettra au chirurgien de faire un acte ciblé et minime au cours, le plus souvent, d'une chirurgie ambulatoire.

Des examens sont donc nécessaires pour faire la part entre adénome unique, adénome double voire triple, hyperplasie des 4 glandes et leur localisation respective. Si l'histoire du patient, son jeune âge, ses pathologies associées peuvent permettre de suspecter une pathologie génétique comme la NEM1 qui s'associe toujours à une hyperplasie des 4 glandes, le plus souvent ce sont les examens de localisation qui permettront de guider le chirurgien vers un ou plusieurs sites.

A l'heure actuelle, on recommande de réaliser conjointement échographie cervicale et scintigraphie au SestaMIBI à la recherche de localisations concordantes aux 2 examens. La précision de la localisation pour le chirurgien est renforcée en couplant scintigraphie et scanner.

Cependant, ces examens sont parfois pris en défaut. Actuellement les TDM cervicaux avec clichés précoces obtiennent d'excellents résultats à condition de suivre des protocoles spécifiques qui

ne sont pas encore diffusés sur tout le territoire (ne surtout pas demander un TDM habituel qui n'a aucune valeur, ni une IRM).

Un autre examen semble particulièrement prometteur : la TEP choline [8]. Après avoir décrit la découverte fortuite d'un adénome parathyroïdien lors de la réalisation d'une TEP choline pour une pathologie prostatique, les publications se sont multipliées rapportant les performances de cet examen qui pourrait prendre le pas sur la scintigraphie au MIBI dans l'avenir étant donné la qualité des images.

Conclusion

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire est maintenant grandement facilité par des dosages très répandus et fiables. Ceci explique certainement la fréquence de ce diagnostic. Quoi qu'il en soit, devant chaque cas, une réflexion doit se faire pour ne pas tomber dans les quelques pièges qui persistent : formes normocalcémiques, atteintes génétiques, hypercalcémies familiales bénignes.

B. Delemer
bdelemer@chu-reims.fr

RÉFÉRENCES

1. Bandeira L, Bilezikian J. Primary Hyperparathyroidism. *F1000Res*. 2016 Jan 4;5.
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3561-69.
3. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1309-15.
4. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3570-79.
5. Cavalier E, Delanaye P, Nyssen L, Souberbielle JC. Problems with the PTH assays. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:128-33.
6. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Types 1 and 3 and Primary Hyperparathyroidism: Similarities and Differences. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2185-95.
7. Souberbielle JC, Cavalier E, Cormier C. How to manage an isolated elevated PTH? *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76:134-41.
8. Michaud L, Burgess A, Huchet V, et al. Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4531-36.