



# Endocrinologie

## L'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique en 2014

Rev Med Suisse 2015; 11: 58-61

**B. Köhler Ballan**  
**J. Philippe**

**Dr Bettina Köhler Ballan**  
**Pr Jacques Philippe**  
Service d'endocrinologie, diabétologie,  
nutrition et hypertension  
Département des spécialités  
de médecine  
HUG, 1211 Genève 14  
bettina.kohler@hcuge.ch

### News in endocrinology: management of asymptomatic primary hyperparathyroidism in 2014

Primary hyperparathyroidism, a disorder in which there is a hypercalcemia caused by autonomous hypersecretion of parathormone, usually by parathyroid adenoma. It is asymptomatic in most cases. After excluding a cause of secondary elevation of parathyroid hormone, a search for renal stones and osteoporosis has to be done. The treatment of choice is parathyroidectomy and it is recommended in case of complications, hypercalcemia with calcium up to 0.25 mmol/l higher than the upper limit and in patients <50 years. Specific pharmacological approaches (bisphosphonate or cinacalcet) may be of value if the patient meet surgical guidelines but is not a candidate for parathyroid surgery. Patient who do not meet surgical indications should be monitored.

L'hyperparathyroïdie primaire (HPT1), asymptomatique dans la majorité des cas, est caractérisée par une hypercalcémie causée par une hypersécrétion autonome de parathormone, le plus souvent un adénome parathyroïdien. Après avoir exclu une cause d'élévation secondaire de la parathormone, une recherche des complications rénales et osseuses fait partie du bilan d'HPT1. Le traitement de choix de l'HPT1 est la parathyroïdecomie; elle est recommandée en cas de complications, d'hypercalcémie avec un calcium >0,25 mmol/l en dessus de la limite supérieure de la norme et chez les patients <50 ans. Le traitement médicamenteux (bisphosphonate ou cinacalcet) est réservé aux patients non éligibles à la chirurgie. Pour les patients n'ayant pas les critères opératoires, un suivi du bilan phosphocalcique ainsi que des complications est recommandé.

### INTRODUCTION

De nos jours, l'hyperparathyroïdie primaire (HPT1), d'une prévalence de 1 à 3% dans la population, est dans 80% des cas asymptomatique.<sup>1</sup> L'HPT1 se rencontre principalement à partir de la cinquième décennie et est trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. La cause la plus fréquente

de l'HPT1 est un adénome d'une des quatre glandes parathyroïdiennes. Très rarement, dans environ 2% des cas, l'HPT1 s'intègre dans le cadre de l'une des trois formes d'HPT1 familiales (néoplasies endocriniennes multiples, HPT familiale avec tumeur osseuse de la mâchoire ou HPT familiale isolée): celle-ci est souvent en rapport avec une hyperplasie thyroïdienne multifocale.

L'HPT1 asymptomatique est une entité apparue au cours de ces trois dernières décennies au vu du dosage quasi systématique du calcium lors des bilans biologiques de dépistage. Cette dernière a déjà fait l'objet, au cours des vingt-cinq dernières années, de quatre consensus internationaux qui ont réévalué le bilan complémentaire, les indications thérapeutiques et se sont intéressés à l'émergence d'HPT1 à calcémie normale.<sup>2,3</sup>

### DIAGNOSTIC ET DÉFINITIONS

Le diagnostic d'HPT1 est évoqué devant l'association d'une hypercalcémie et d'un taux élevé ou normal mais dès lors inapproprié de parathormone (PTH). L'action de la PTH au niveau du rein (augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium et diminution de celle du phosphate, diminution de l'échange sodium-proton) et sur l'os (avec augmentation de la lyse osseuse) est à l'origine des troubles électrolytiques: hypercalcémie, hypophosphatémie et acidose hyperchlorémique.

Le diagnostic de l'HPT1 asymptomatique est par conséquent biologique au vu de l'absence de symptômes menant au diagnostic, qui peuvent être liés soit à l'hypercalcémie, soit à une lithiase rénale ou encore à des atteintes du système ostéoarticulaire (chondrocalcinose, douleurs osseuses secondaires à une tumeur brune ou fracture). Les sensibilités et spécificités des essais du dosage de la PTH



### Tableau 1. Causes d'hyperparathyroïdie secondaire

- Insuffisance rénale chronique
  - Estimation de la filtration glomérulaire à moins de 60-30 ml/min
- Médicaments
  - Bisphosphonates, antiépileptiques, furosémide, phosphore
- Malabsorption ou apports calciques diminués
  - Maladie cœliaque, mucoviscidose, maladie de Crohn, status après bypass gastrique
- Perte rénale de calcium
  - Hypercalciurie rénale
- Insuffisance en vitamine D
  - 25-HydroxyVitamine D plasmatique <50 nmol/l

de seconde versus troisième génération semblent identiques.<sup>3</sup> Il s'agit également d'exclure toute pathologie ou condition associée avec une PTH élevée d'origine secondaire (tableau 1). A noter que la valeur seuil entre le taux de PTH et de la 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D) reste débattue, et que la cible minimale de la 25-OH-D est >50 nmol/l et idéalement >75 nmol/l.<sup>4,5</sup>

Le principal diagnostic différentiel de l'HPTI asymptomatique est l'hypercalcémie hypocalciurique familiale (HHF), affection héréditaire transmise sur un mode autosomique dominant en rapport avec des mutations du récepteur du calcium. Ce diagnostic est évoqué devant une hypercalcémie asymptomatique généralement modérée, un taux de PTH peu élevé ou normal mais peu adapté, et une hypocalciurie. La mesure de l'excrétion urinaire du calcium doit donc être systématique devant toute suspicion d'HPTI : environ 40% des patients avec HPTI sont hypercalciuriques et une calciurie basse doit faire évoquer une carence simultanée en 25-OH-D ou une HHF lors de laquelle 80% ont un rapport de clairance du calcium/clairance de la créatinine <0,01.

Une fois le diagnostic d'HPTI asymptomatique posé, il s'agira d'exclure une atteinte osseuse ou rénale secondaire essentiellement avec demande d'une densitométrie osseuse aux quatre sites (colonne lombaire, hanche, tête fémorale et 1/3 radius) ainsi qu'une fonction et une imagerie rénales à la recherche d'une néphrocalcinose. Devant une excrétion urinaire élevée de calcium (>10 mmol/l), il est recommandé de rechercher des calculs de façon plus spécifique sur une analyse d'urine de 24 heures (tableau 2).

Récemment, une nouvelle variante de l'HPTI primaire

### Tableau 2. Recommandations pour l'évaluation des patients avec hyperparathyroïdie primaire (HPTI) asymptomatique

PTH: parathormone

- Bilan biologique
  - Plasma à jeûn: calcium, phosphate, phosphatase alcaline, urée, créatinine, 25-OH-vitamine D, PTH de deuxième ou troisième génération
- Densitométrie osseuse
  - Lombaire, hanche et 1/3 radius
- Urine de 24 h
  - Calcium, créatinine, clairance de la créatinine, recherche de calcul
- Imagerie abdominale
  - Ultrason rénal ou éventuellement scanner

a été reconnue: l'HPTI normocalcémique, basée sur deux cohortes américaines, suggérant sur ces données une prévalence entre 0,4 et 3,1%.<sup>6</sup>

### ÉVOLUTION

#### Données sur l'évolution «naturelle» et les risques potentiels d'une HPTI asymptomatique avec des valeurs de calcium > 0,25 mmol/l en dessus de la limite supérieure de la norme

##### Progression biochimique

Le risque de progression de l'hypercalcémie chez des patients avec HPTI asymptomatique semble très faible. Les données sont à interpréter avec prudence car elles proviennent d'études observationnelles avec un risque de progression très faible (1-4%) vers une hypercalcémie au-delà de 2,9 nmol/l sur un suivi de 10-15 ans.<sup>7</sup>

##### Atteinte rénale

Les complications rénales (néphrolithiase, néphrocalcinose) semblent rares dans l'HPTI asymptomatique (7-15%). Les recommandations retiennent la parathyroïdectomie pour les patients avec filtration glomérulaire <60 ml/min – seuil auquel certaines données suggèrent le développement d'une HPTI secondaire chez des individus normocalcémiques – et avec le postulat que cette insuffisance rénale aggraverait l'HPTI. Cependant, cette valeur seuil est remise en question dans plusieurs études, qui ne retrouvent pas de modifications de la PTH pour des valeurs d'insuffisances rénales modérées de stade 3 (avec un taux de filtration entre 30 et 60 ml/min).<sup>8,9</sup> Le risque d'aggravation de la fonction rénale semble également faible chez les patients non traités.<sup>7</sup> Par contre, le risque de développer des calculs rénaux est augmenté de cinq fois chez ces patients.<sup>10</sup>

##### Atteinte osseuse et risque de fracture

L'HPTI diminue la densitométrie osseuse au niveau des sites corticaux tels que le radius distal, bien que le risque de fracture au niveau de la hanche (os mixte trabéculaire et cortical) et vertébral soit également décrit. Plusieurs études randomisées ont montré une amélioration de la densitométrie osseuse à 1-2 ans après parathyroïdectomie.<sup>11-13</sup> Une seule étude a montré que la chirurgie a permis de réduire les fractures.

#### Données sur l'évolution de l'HPTI normocalcémique

Les données longitudinales de l'étude Dallas Heart Study, avec un suivi à huit ans, montrent que le taux de progression vers une hypercalcémie est très faible, à 1,5%.<sup>6</sup> A noter également que seuls 20% des patients classés initialement en HPTI normocalcémique sont restés dans cette catégorie, après exclusion des causes secondaires.

### PRISE EN CHARGE

De façon générale, selon les recommandations, tout patient avec HPTI asymptomatique, qu'il remplisse ou pas les critères pour un traitement chirurgical, devrait bé-



néficier d'une substitution prudente en vitamine D sous forme de cholécalciférol per os (entre 600 et 1000 UI/j) sous contrôle de la calcémie en cas de carence en vitamine D. Une restriction alimentaire en calcium n'est pas recommandée.

### Traitement chirurgical

Une parathyroïdectomie est recommandée pour les cas résumés dans le **tableau 3**. A noter qu'il n'y a pas de données prospectives prouvant un bénéfice d'un traitement chirurgical, chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou vasculaire, ou encore des troubles neurocognitifs.<sup>2</sup> Comme mentionné ci-dessus, le seuil exact de la fonction rénale est controversé dans la littérature et certains auteurs avanceraient plutôt un seuil de filtration glomérulaire (TFG) inférieur à 30 ml/min.<sup>9</sup>

Lorsque les critères opératoires sont clairs, il s'agira de réaliser une imagerie afin de préciser la source d'hyper-sécrétion de PTH et de différencier un adénome d'une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes. Les examens recommandés sont un ultrason cervical couplé à une scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc sestamibi. De plus en plus, la scintigraphie est couplée avec un scanner cervical. Pour rappel, l'imagerie n'est pas diagnostique de l'HPTI, mais son but est d'orienter le chirurgien. Il arrive toutefois que la localisation ne soit pas possible en préchirurgie et, dans ce cas, une cervicotomie exploratrice bilatérale est alors indiquée. Les complications de la parathyroïdectomie sont très rares dans les centres habilités et expérimentés, avec une mortalité approchant 0%, mais cette valeur semble être plus élevée chez des patients avec des comorbidités ou plus âgés.<sup>14</sup> Les lésions du nerf récurrent sont rares (< 1%). Par contre, on recense environ 15 à 30% d'hypocalcémies transitoires pour lesquelles du calcium est administré de façon préventive en postopératoire.

### Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux est réservé aux patients chez qui l'indication opératoire est posée, mais qui ne sont pas éligibles pour la chirurgie en raison de comorbidités

ou autres contre-indications opératoires, ou encore après un échec de la chirurgie.

### Bisphosphonates

L'alendronate (Fosamax) est le bisphosphonate le plus étudié dans l'HPTI. Plusieurs études ont montré une amélioration significative de la densitométrie osseuse ainsi qu'une réduction des marqueurs du remodelage osseux, avec peu, voire pas d'effets sur la calcémie ni sur la PTH.<sup>15,16</sup> Il n'y a par contre pas de données sur la diminution du risque de fracture sous ce traitement.

### Calcimimétiques

Les données avec le cinacalcet (Mimpara), utilisé également dans l'HPT secondaire, montrent une efficacité sur la normalisation du calcium dans 73% des cas, avec une réduction très modeste (7,6%) de la PTH, dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé, multicentrique sur une année, portant toutefois sur un petit collectif de patients (78). A une année, il n'y a pas eu de changement au niveau de la densitométrie osseuse.<sup>17</sup> Cette étude s'est poursuivie en ouvert sur une période de 4,5 ans, durant laquelle tous les patients ont été traités par cinacalcet. Le calcium s'est normalisé dans 90% des cas à la fin de l'étude, avec peu de diminution de la PTH ainsi qu'une faible amélioration de la densitométrie osseuse.<sup>18</sup> Les effets secondaires répertoriés étaient des arthralgies (38%), des myalgies (27%), des diarrhées (22%) et des nausées (22%). Depuis lors, huit autres études (cinq prospectives et trois rétrospectives) ont été publiées, qui confirment les mêmes résultats. L'association avec un bisphosphonate n'a pas été étudiée de façon prospective et randomisée mais quelques petites séries, ouvertes ou rétrospectives, montrent un effet hypocalcémiant du calcimimétique et un effet stabilisateur au niveau osseux avec le bisphosphonate.<sup>19</sup>

### SUIVI

Pour les patients ne remplissant pas les critères opératoires, un suivi annuel du bilan phosphocalcique ainsi que

<b>Tableau 3. Recommandations pour la parathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdie primaire (HPTI) asymptomatique</b> (Adapté du 4 <sup>e</sup> consensus international). TFG: taux de filtration glomérulaire.				
	1990	2002	2008	2013
<b>Calcium plasmatique (&gt; limite supérieure)</b>	0,25-0,4 mmol/l	0,25 mmol/l	0,25 mmol/l	0,25 mmol/l
<b>Osseuse</b>	Z-score < -2 (site non spécifié)	T-score < -2,5 (tous les sites)	T-score < -2,5 (tous les sites) Fracture de fragilité	1. T-score < -2,5 (tous les sites) 2. Fracture vertébrale
<b>Rénale</b>	1. TFG réduit de > 30% du prédit 2. Urines de 24 h: calcium > 10 mmol/l	1. TFG réduit de > 30% du prédit 2. Urines de 24 h: calcium > 10 mmol/l	TFG < 60 ml/min	1. TFG < 60 ml/min 2. Urines de 24 h: calcium > 10 mmol/l et présence de calcul 3. Néphrolithiase ou néphrocalcinose
<b>Age</b>	< 50 ans	< 50 ans	< 50 ans	< 50 ans



de la fonction rénale est recommandé. Une densitométrie est recommandée tous les 1-2 ans.

## CONCLUSION

Le traitement de choix de l'HPTI asymptomatique chez les patients jeunes et ceux avec des complications rénales ou osseuses est la parathyroïdectomie. Le traitement médicamenteux est une alternative, mais les bénéfices à long terme méritent encore une évaluation rigoureuse. Il reste toutefois de nombreuses questions dont les réponses aideraient à la prise en charge de l'HPTI asymptomatique, notamment le seuil de vitamine D pour interpréter la valeur de la PTH ainsi que des recommandations relatives au mode de substitution en vitamine D en cas d'HPTI. De plus, sur le plan osseux, il serait utile de connaître l'incidence des fractures avant et après chirurgie et d'établir un score équivalent au FRAX pour calculer un risque de fracture dans l'HPTI. Enfin, sur le plan rénal, il s'agirait de mieux déterminer le risque de développement des calculs rénaux. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Implications pratiques

- > Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire (HPTI) repose sur un bilan phosphocalcique, après avoir exclu les causes secondaires d'élévation de la parathormone et après avoir corrigé prudemment une éventuelle carence en 25-OH-vitamine D
- > Le traitement de choix de l'HPTI est la parathyroïdectomie; elle est recommandée en cas de complications osseuses et/ou rénales, d'hypercalcémie avec calcium > 0,25 mmol/l en dessus de la limite supérieure de la norme, et chez les patients < 50 ans
- > Le bilan radiologique comprenant un ultrason du cou ainsi qu'une scintigraphie au sestamibi n'est pas diagnostique, mais permet d'orienter le chirurgien
- > Pour les patients ne remplissant pas les critères opératoires, un suivi du bilan phosphocalcique annuel ainsi que des complications est recommandé

## Bibliographie

- 1 Yu N, Leese GP, Smith D, et al. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: The parathyroid epidemiology and audit research study. *QJM* 2011;104:513-21.
- 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;99:3561-9.
- 3 \*\* Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth International workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3570-9.
- 4 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- 5 Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52.
- 6 Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, et al. Normocalcaemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based non-referral populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2734-41.
- 7 \* Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3462-70.
- 8 \* Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, et al. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4458-61.
- 9 Hendrickson CD, Pereira DJC, Comi RJ. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: Do the data support this recommendation? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2646-50.
- 10 Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:169-76.
- 11 Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1687-92.
- 12 Rao DS, Phillips ER, Divine GW, et al. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5415-22.
- 13 Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3114-21.
- 14 Morris LF, Zelada J, Wu B, et al. Parathyroid surgery in the elderly. *Oncologist* 2010;15:1273-84.
- 15 Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, et al. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroidism: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4482-9.
- 16 Rossini M, Gatti D, Isaia G, et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:113-9.
- 17 Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patient with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4860-7.
- 18 Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometric outcome in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4860-7.
- 19 Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, et al. Cinacalcet hydrochloride with alendronate normalizes hypercalcemia and improve bone mineral density in patient with primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2011;39:283-7.

\* à lire

\*\* à lire absolument