

ATELIER
L'hyperparathyroïdie primaire
en 2013

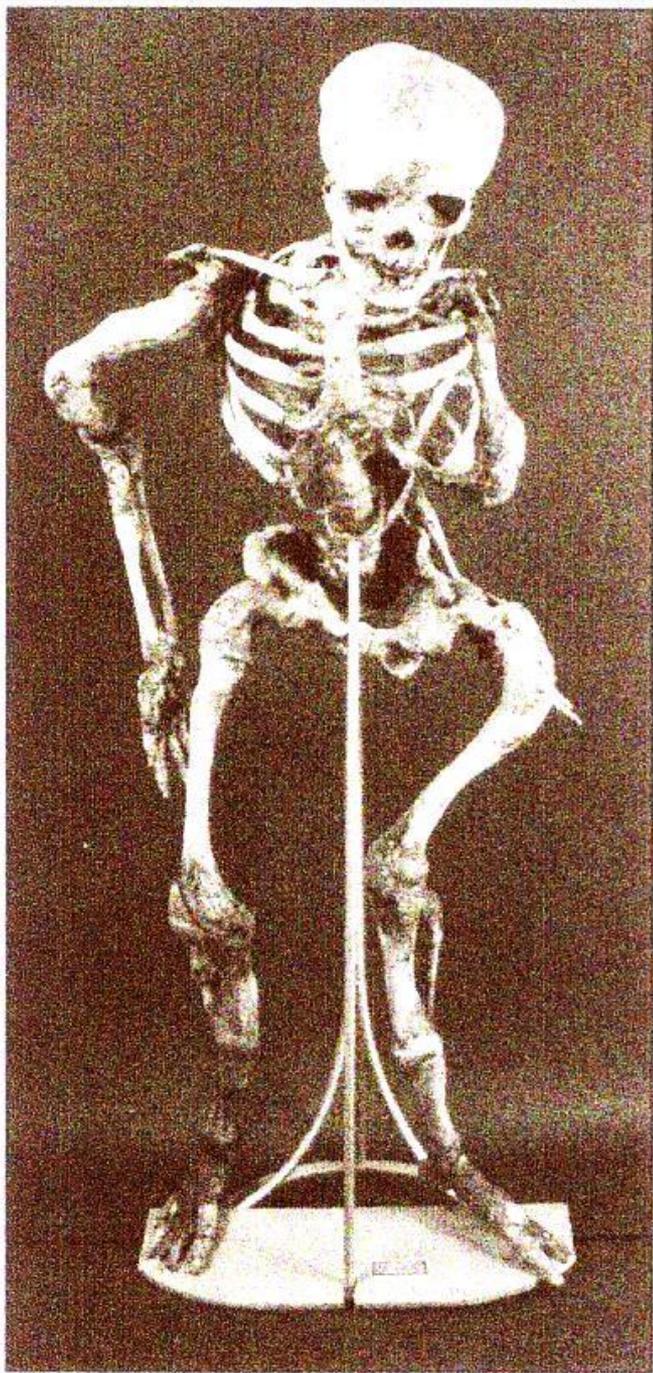
Jean-Louis WÉMEAU

Clinique Endocrinologique Marc Linquette

CHU de Lille - France

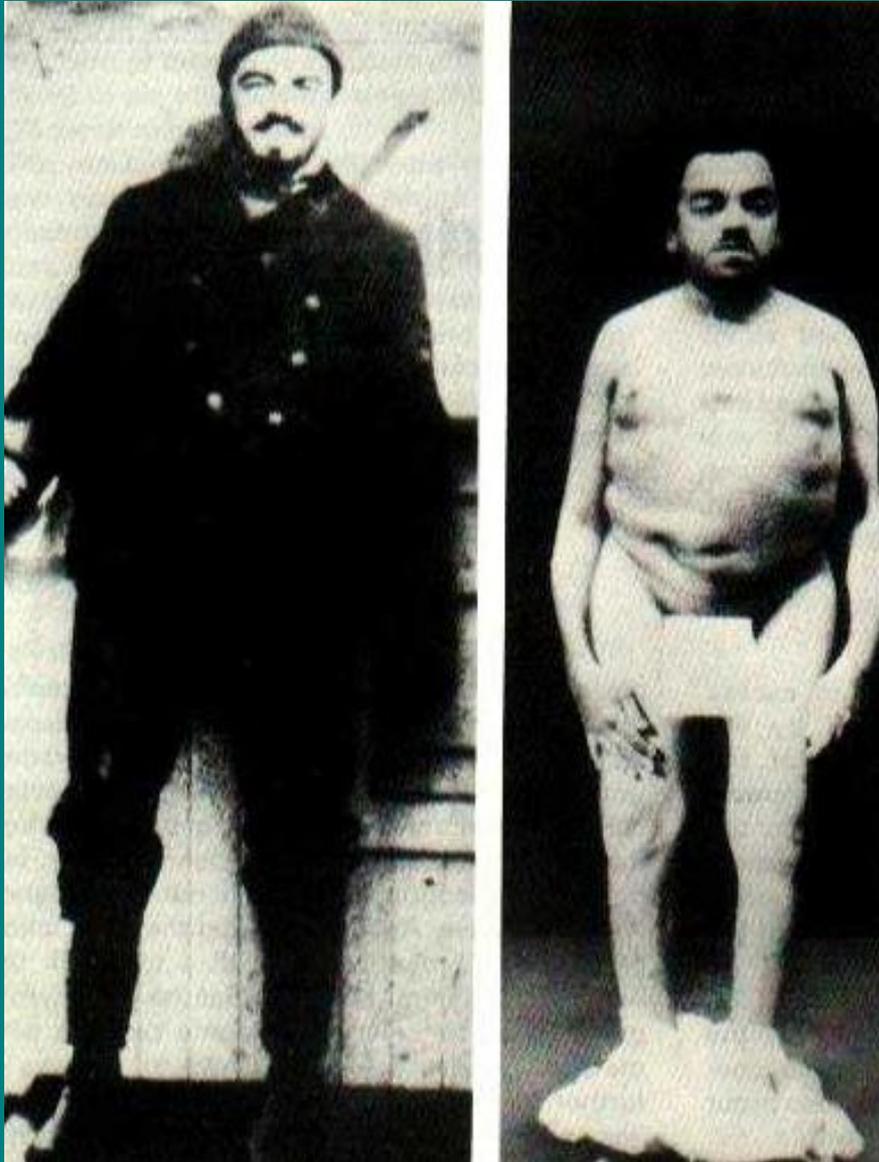


Friedrich Daniel
von Recklinghausen
1830-1910



*Photo 5 - Squelette de la
publication de Recklinghausen
conservé au musée de pathologie
de l'université de Strasbourg
(Prof. Vetter)*

OBSERVATION D'ALBRIGHT : Captain Marshall

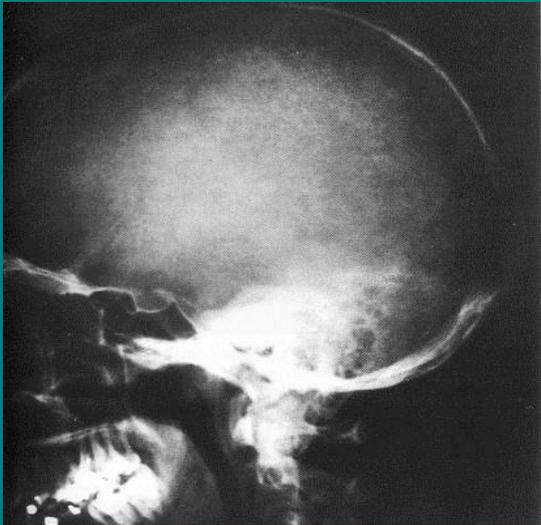


- Tassement de la taille
- Douleurs
- Fractures

- Lithiases rénales à répétition

- Insuffisance rénale terminale

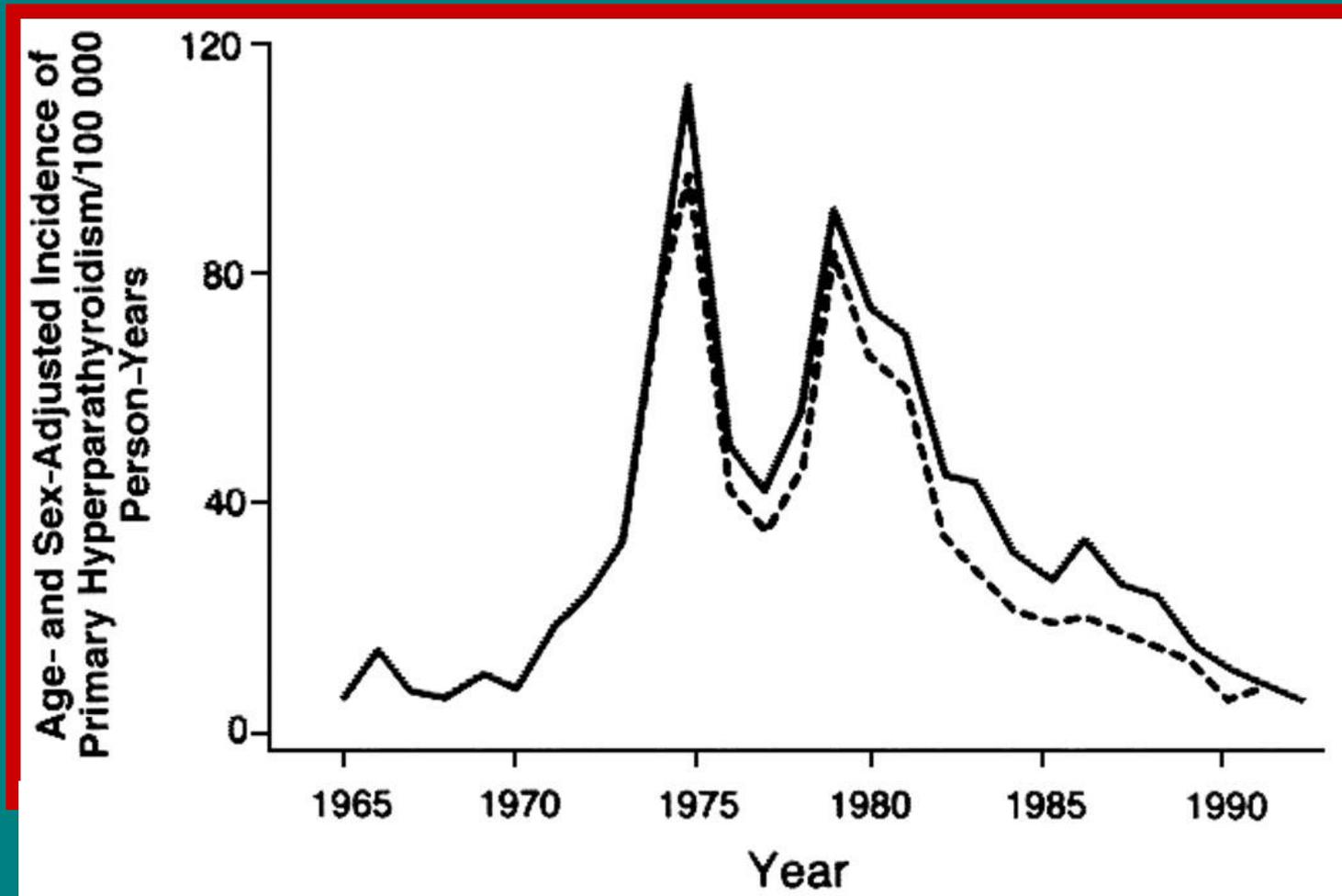
OSTÉITE FIBROKYSTIQUE DE VON RECKLINGHAUSEN





Felix
Mandl
1892-1957

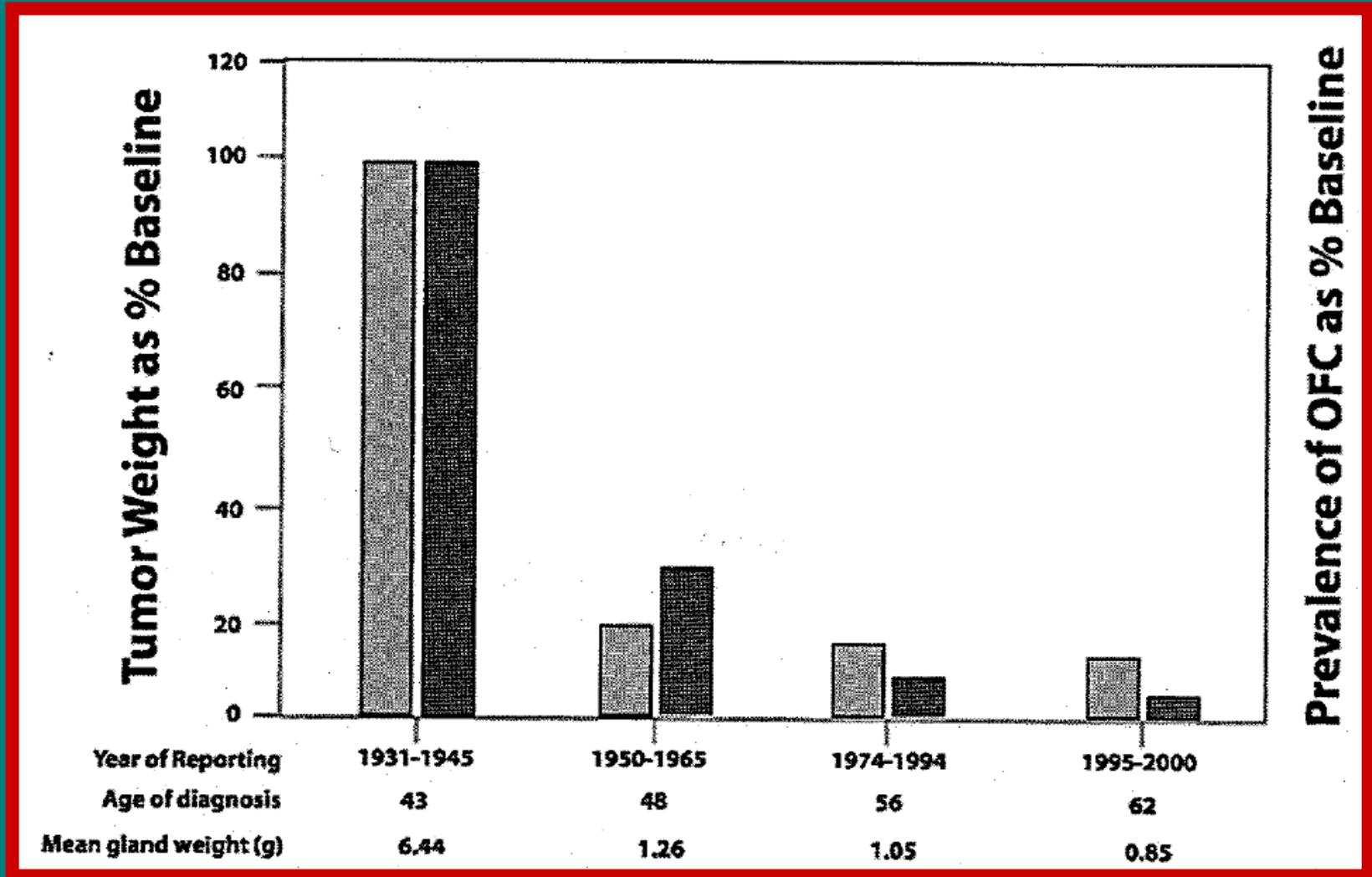
Évolution de l'incidence de l'HPT primaire à Rochester



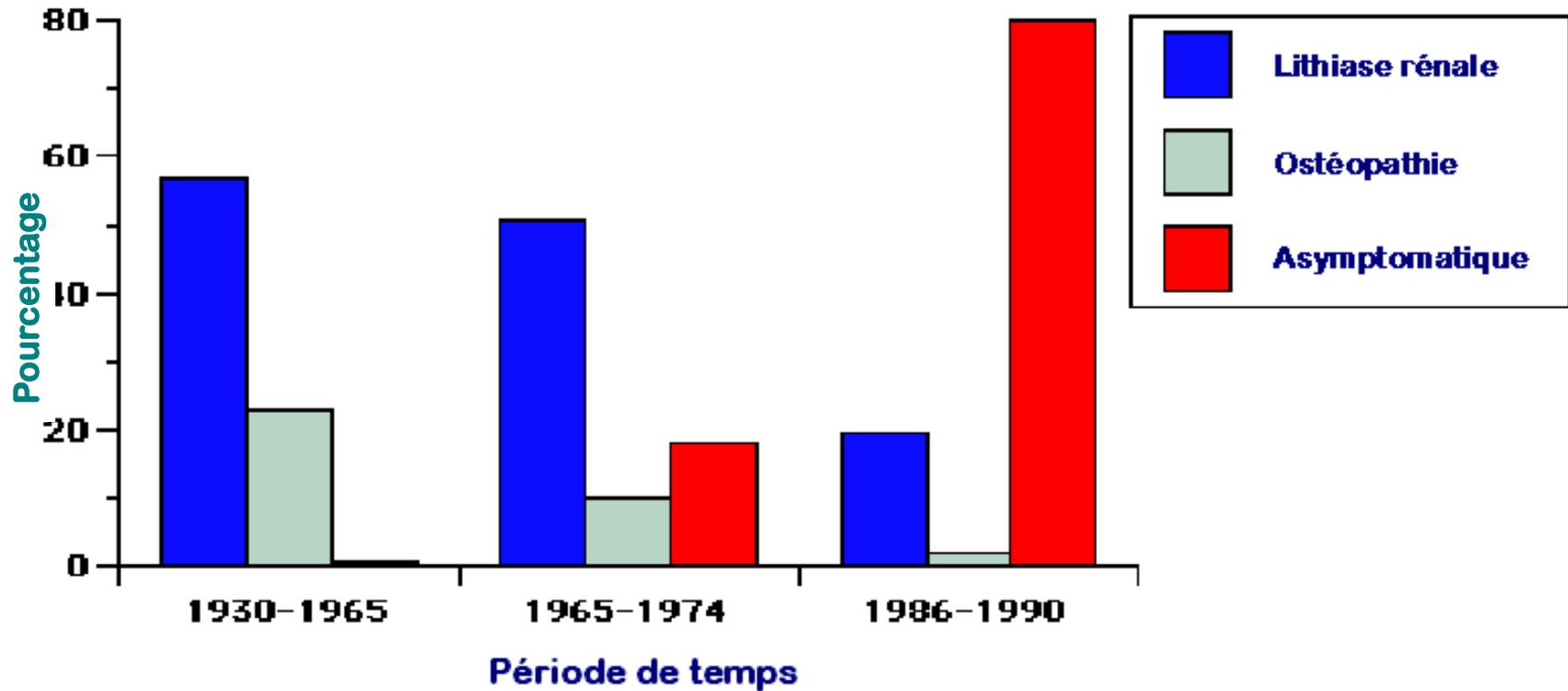
Wermers RA et al. Ann Intern Med 1997

Évolution

- de l'âge des patients
- de la taille des adénomes

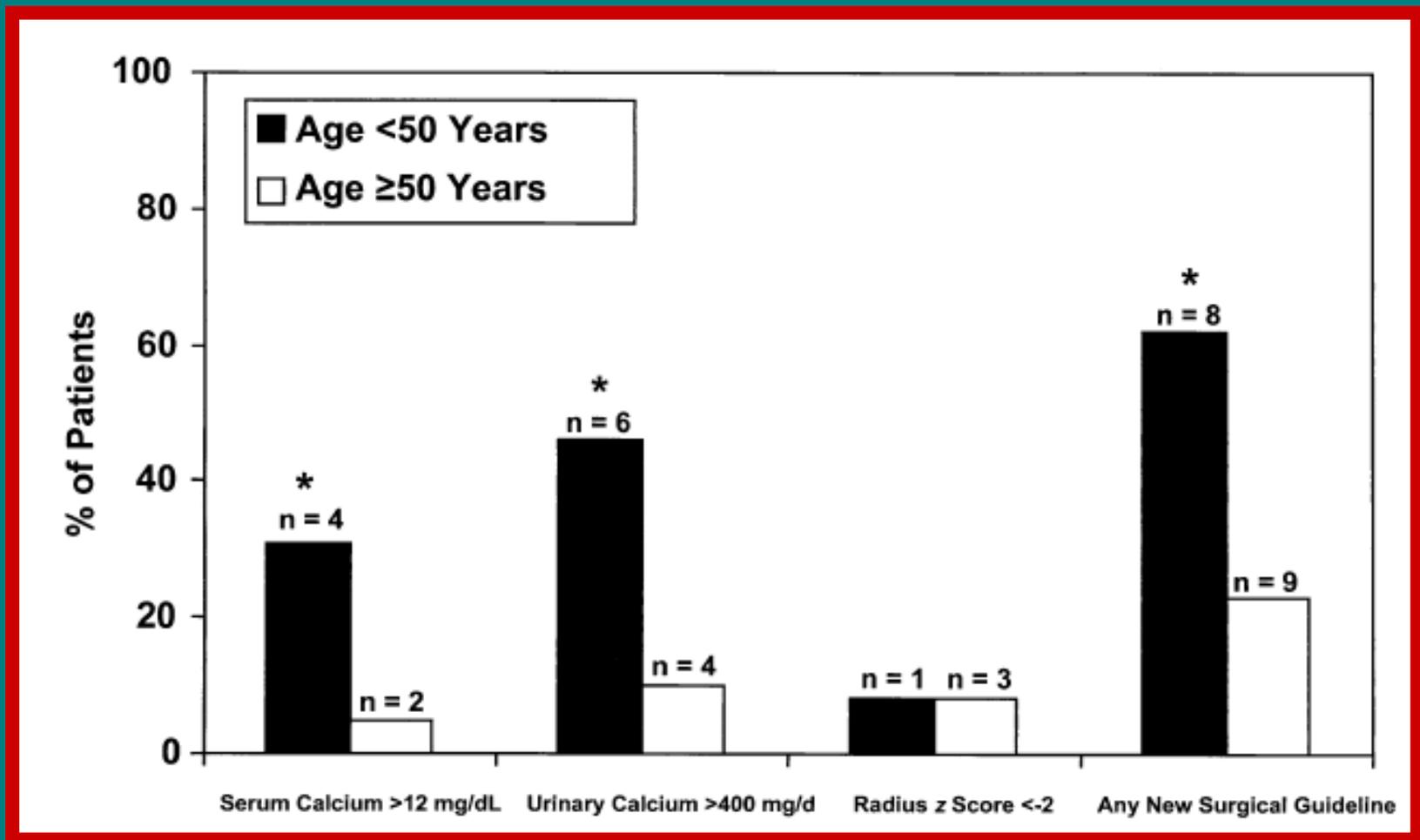


Évolution des présentations cliniques



*Cope, NEJM 1966 / Heath NEJM 1980 / Silverberg Am J Med 1990
Wémeau JL, C Proye Horm Res 1989*

Évolutivité de l'HPT primaire



121 patients suivis durant 10 ans

Silverberg Am J Med 2002

- Dame, 59 ans
- Pas d'hérédité connue d'endocrinopathie
- Pas d'antécédent pathologique en dehors d'une cholécystectomie pour lithiase il y a 10 ans
- Un peu de fatigue, parfois TA un peu élevée
- Pas d'anomalie de VS, NF, Glycémie,
- Créatinine = 7 mg/L
- Calcémie = 110 mg/L (soit 2,80 mmol/L),
- Protides = 74 g/L

- [Ca⁺⁺ = 1,54 mmol/L (N=1,17-1,30)]
- P = 28 mg/L
- Na = 138 K = 4,5 Cl = 107 mEq/L
- Phosphatases alcalines = 94 mg/L (N=35-104)
- PTH = 108 pg/mL (N=30-70)
- 25 hydroxy-cholécalciférol = 8ng/mL (N=30-80)
- calciurie = 265 mg/24h
(diurèse 1 650 mL, créatinurie =1200mg/24h)

LES ÉTAPES DU DIAGNOSTIC

- *S'agit-il bien d'un HPT primaire ?*
- *L'HPT primaire est-il isolé ?*
- *L'HPT primaire est-il symptomatique ?*
- *Faut-il opérer ?*
- *Peut-on alors localiser la ou les parathyroïdes pathologiques ?*
- *Quelles autres mesures thérapeutiques envisageables ?*

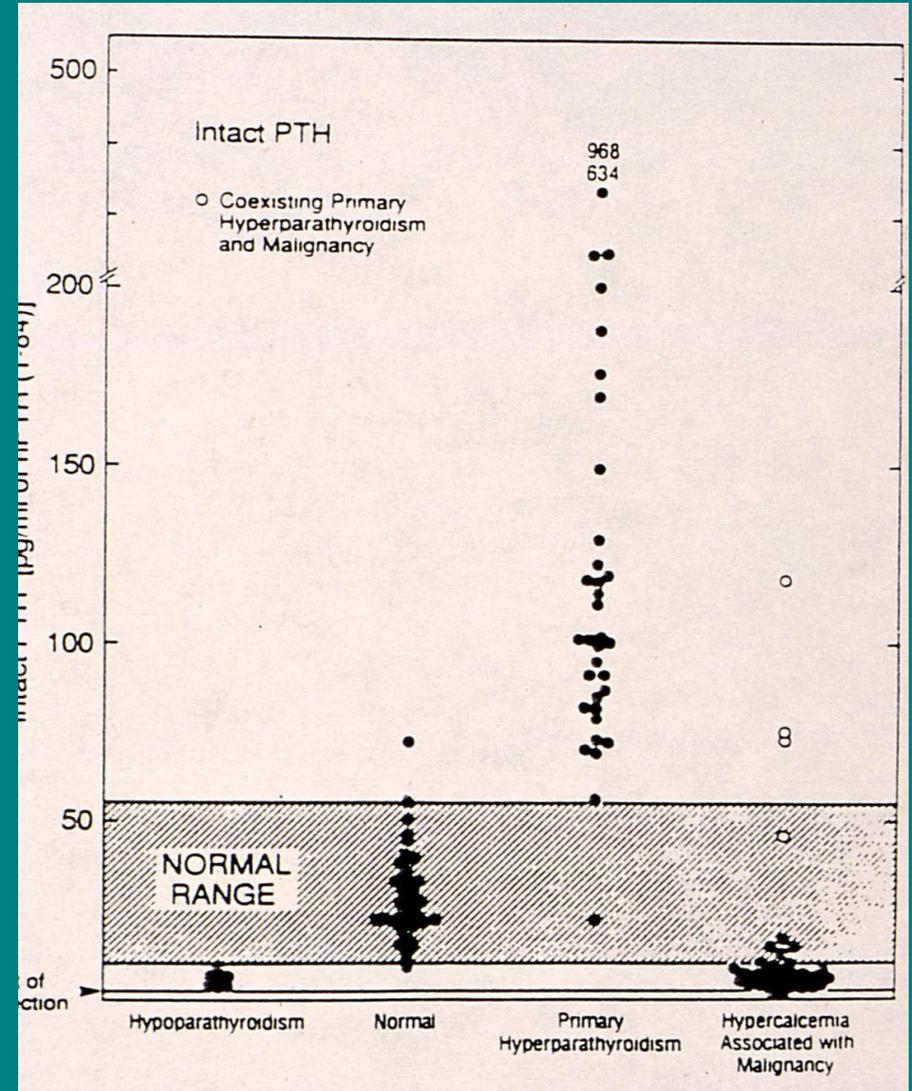
S'agit-il bien d'un HPT primaire ?

= hypercalcémie

- **HPT Primaire**
- **Hypercalcémies des cancers**
 - métastases
 - hypercalcémie humorale maligne
 - HPT primaire
- **AUTRES CAUSES**
 - sarcoïdose
 - hyperthyroïdie
 - hypothyroïdie
 - insuffisance surrénale aiguë
 - immobilisation prolongée
 - syndrome des buveurs de lait et d'alcalins
 - intoxication
 - par la vitamine D
 - par la vitamine A
 - syndrome de Williams et Beuren

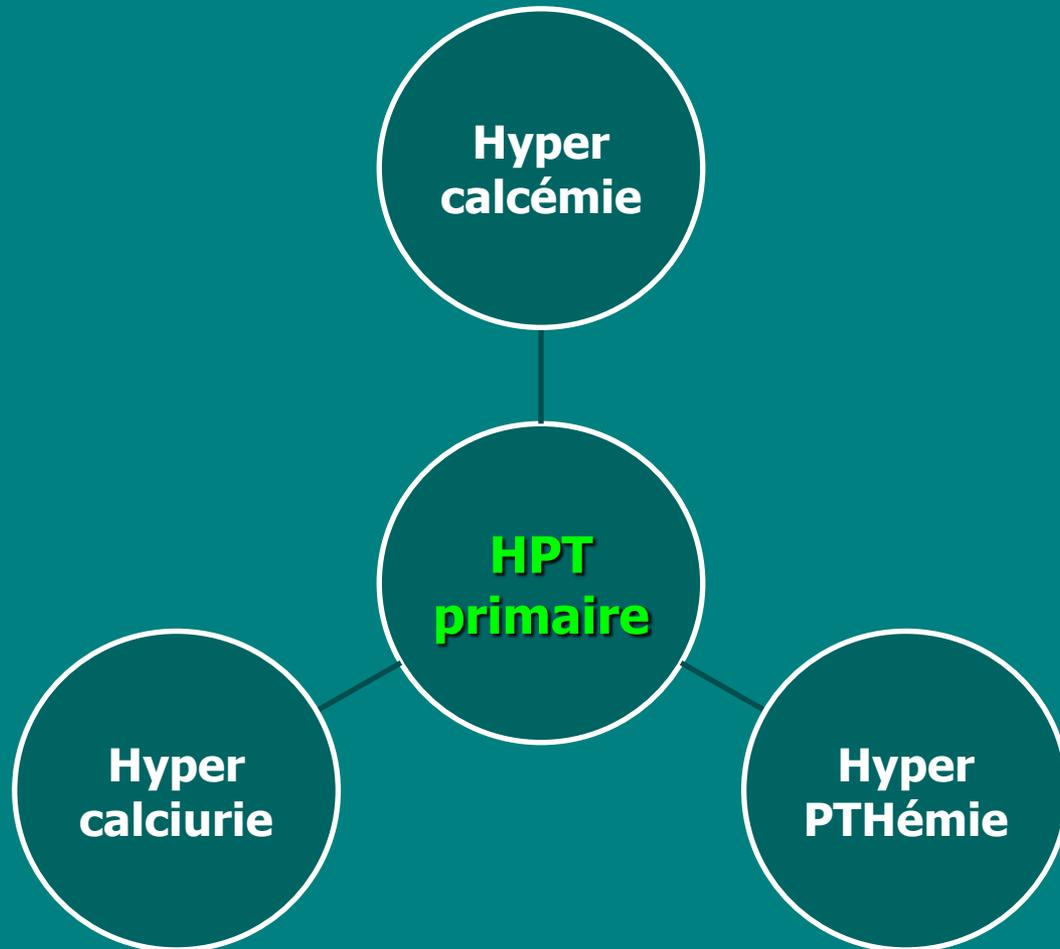
HPT PRIMAIRE = ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

- hypercalcémie
- hypophosphorémie
- hypercalciurie
- acidose hyperchlorémique
 $Cl/P > 3,3$
- augmentation des phosphatases alcalines
- [signes de résorption sous-périostée]

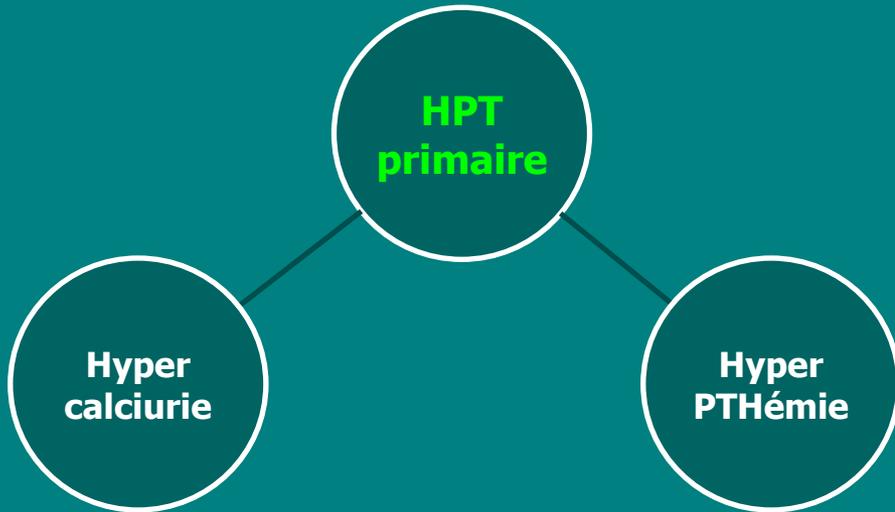


HYPERPARATHROÏDIE PRIMAIRE

Certitude diagnostique

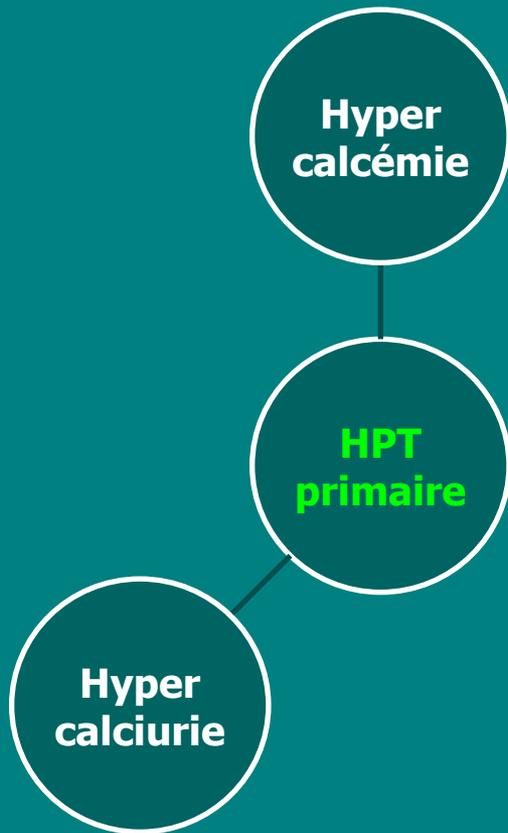


HPT primaires sans hypercalcémie



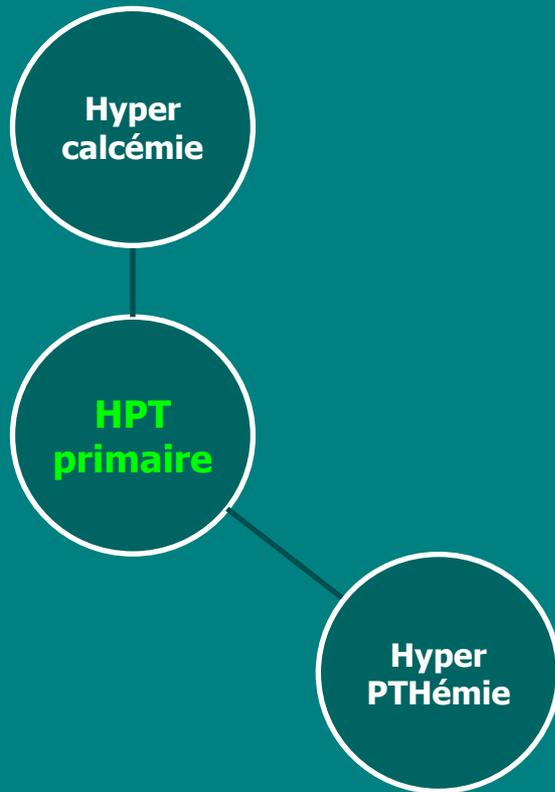
- Pancréatite aiguë
- Diurétiques de l'anse
- Insuffisance rénale
- Carence en vitamine D
- HPT primaires normocalcémiques ?

HPT primaire sans augmentation de PTH ?



- **PTH invisible**
 - par ac anti PTH ?
 - par ac hétérophiles ?
 - production d'une PTH tronquée ++

HPT primaire sans hypercalciurie

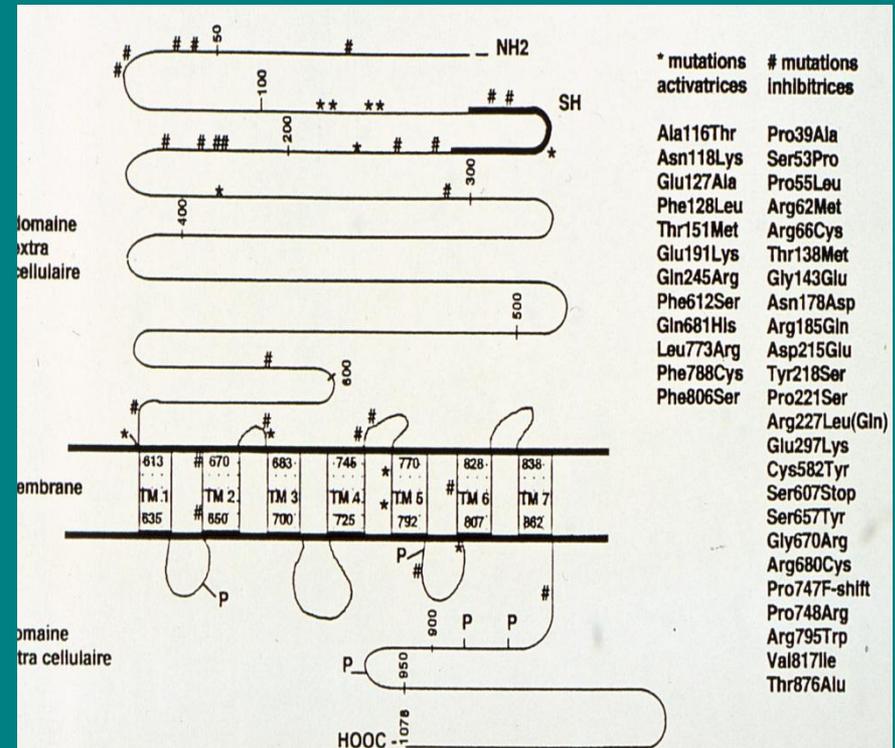
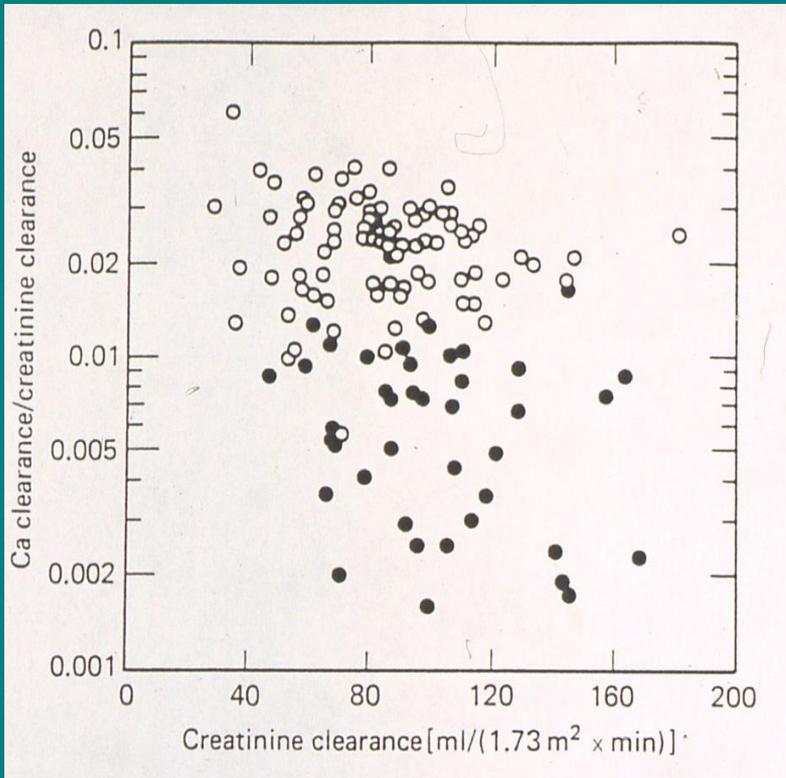


- **Insuffisance rénale**
- **Carence en vitamine D**
- **Diurétiques thiazidiques**
- **Hypercalcémie familiale hypocalciurique = syndrome de Marx et Aurbach**

HYPERCALEMIE FAMILIALE HYPOCALCIURIQUE = syndrome de Marx et Aurbach

Rapport clairance du calcium /
clairance de la créatinine < 0,01

Mutation du gène du calcium
sensor : 90 % des cas

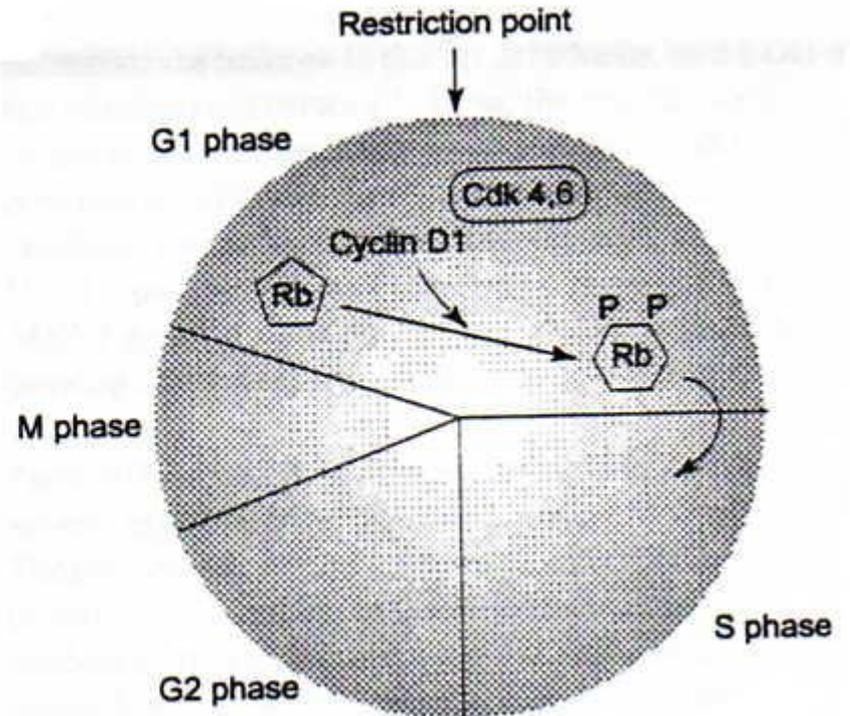
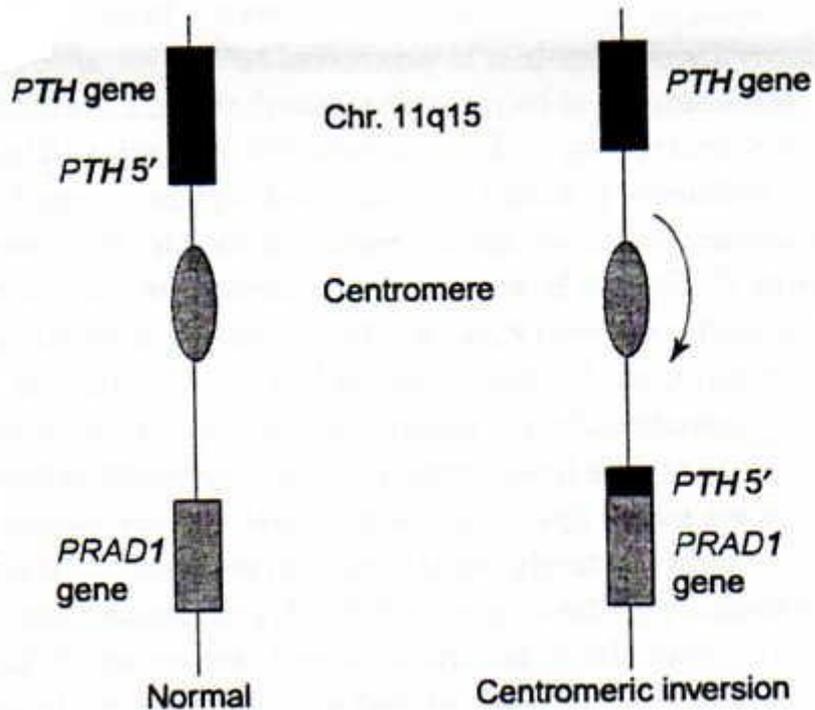


L'HPT primaire est-il isolé ?

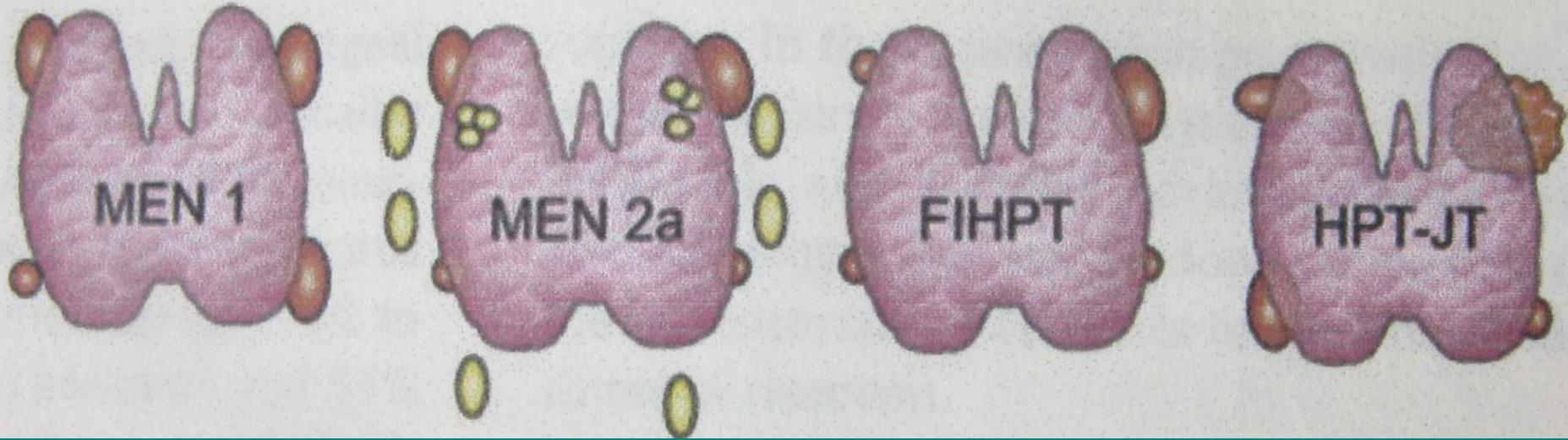
FORMES SPORADIQUES = 90-95% des cas

- Adénomes (*Prolifération ordinairement monoclonale de cellules principales*)
- Carcinomes (*moins de 1%*)
- Facteurs étiologiques
 - Irradiation
 - Coïncidence
 - cancers (*gènes suppresseurs de tumeurs*)
 - dysglobulinémie monoclonale (*stimulation d'IL6*)
 - myotonie de Steinert
 - Prises médicamenteuses
 - diurétiques thiazidiques : NON
 - lithium (*résistance du récepteur du calcium, adénomes*)

Réarrangements PRAD1/PTH : environ 5 à 15% des adénomes parathyroïdiens

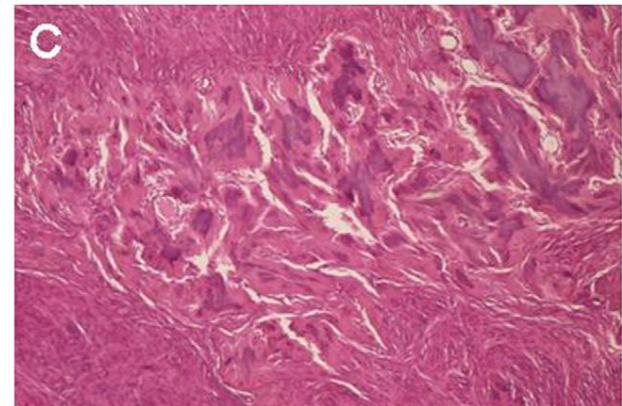
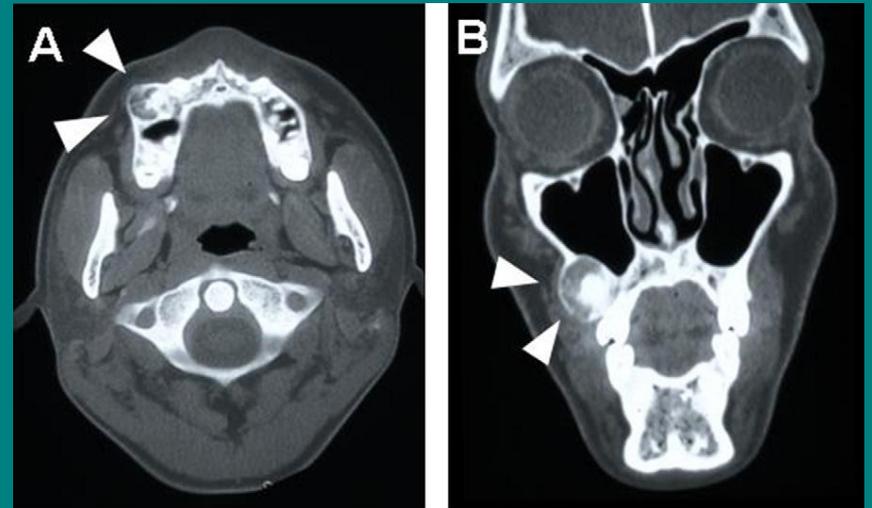
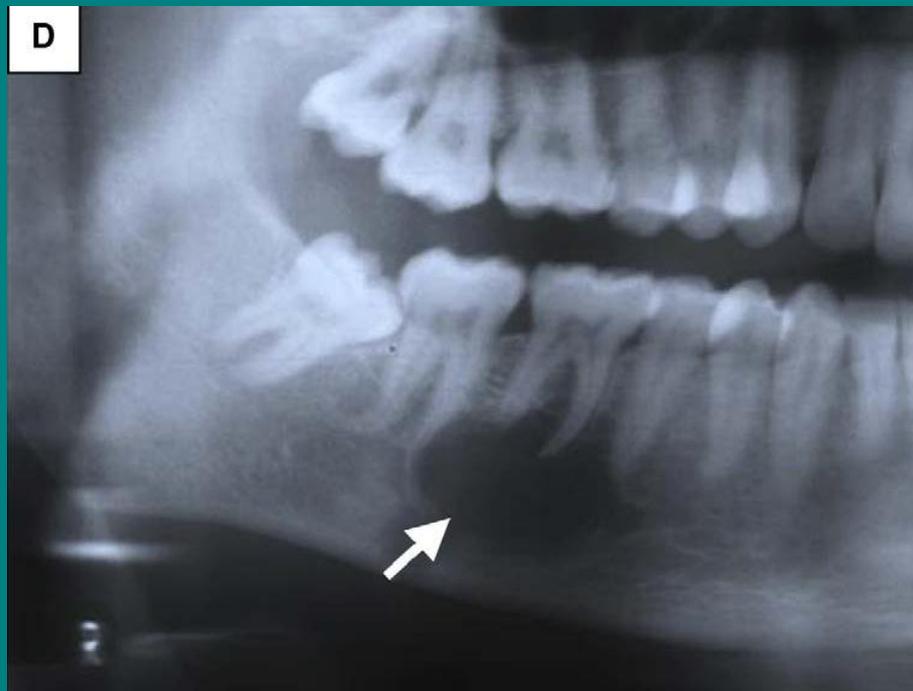


FORMES FAMILIALES = 5-10% des cas



Précoce	Rare et tardif	Exceptionnel	Très rare
Hyperplasie pluriglandulaire	Surtout adénome	Uni- ou pluriglandulaire	Uni- ou plurigland. Adénome kystique Carcinome
Gène de la ménine (11q3)	Gène <i>Ret</i> (10q21)	Gène <i>HRPT1</i>	Gène <i>HRPT2</i> (parafibromine)

HPT-JT: tumeurs de la mâchoire



Fibrome ossifiant du maxillaire

RECHERCHER UN HPT GENETIQUEMENT DETERMINE

- *HPT du sujet jeune < 40 ans*
- *Atteinte pluriglandulaire*
- *Hyperplasie*
- *Adénome kystique*
- *Carcinome parathyroïdien*
- *HPT persistant ou récidivant après chirurgie*

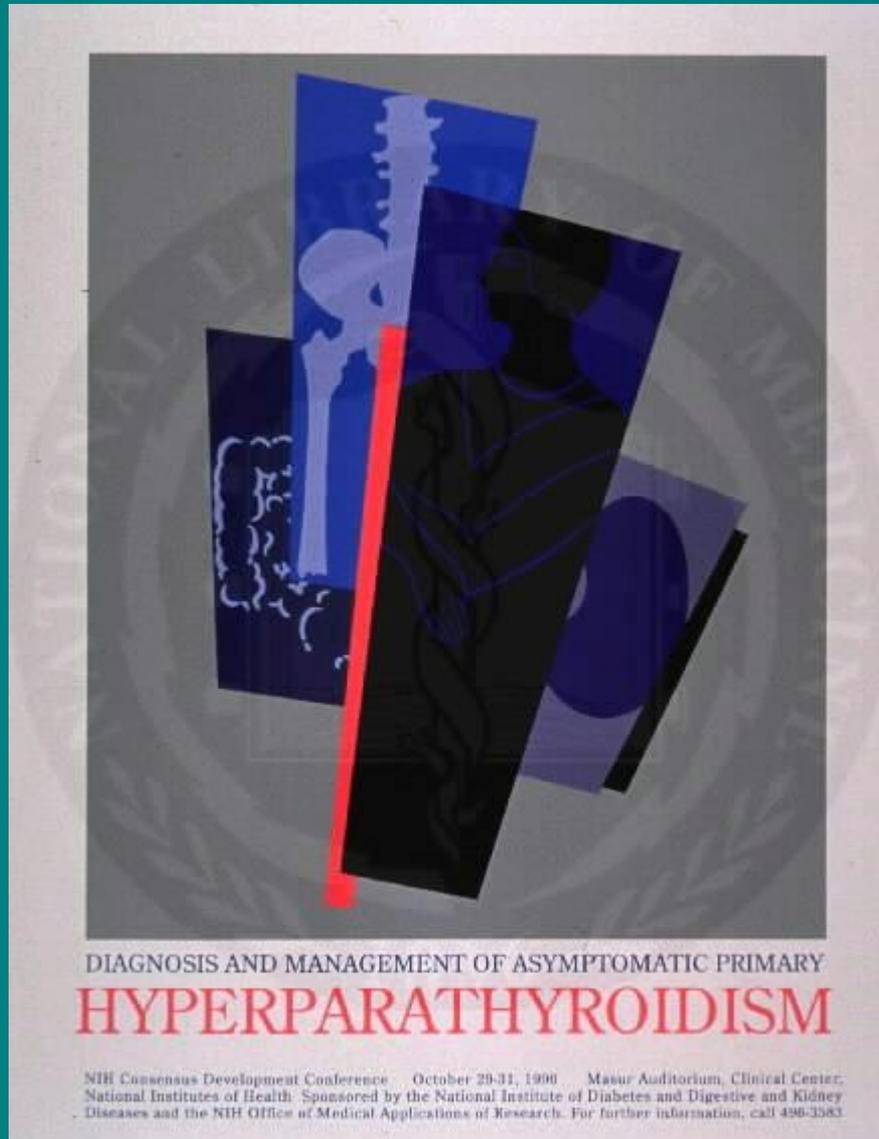
L'HPT primaire est-il symptomatique ?

- Lithiase rénale actuelle ou ancienne
- Chondrocalcinose
- Ulcères gastroduodénaux ou pancréatite
- Ostéoporose+++
 - Fractures
 - Ostéodensitométrie

FORMES ASYMPTOMATIQUES

- EXPRESSION DOMINANTE DE LA MALADIE
- CRITERES
 - Absence de lithiase
 - Absence d'atteinte osseuse
 - Absence de chondrocalcinose
 - Absence de manifestation d'hypercalcémie
 - CALCEMIE < 110 – 115 mg/L
- QUELLE PRISE EN CHARGE ?

HPT primaires asymptomatiques



CONSENSUS

NIH 1990

NIH 2002

NIH 2009

SFE 2004

CRITÈRES OPÉRATOIRES DES FORMES ASYMPTOMATIQUES CONSENSUS NIH 2009 et SFE 2006

	consensus américain	SFE
– Âge	< 50 ans	< 50 ans
– Calcémie	> 10 mg/L (0,25 mmol/L) au-dessus des normes	> 110 mg/L (2,75 mmol/L) si protides normaux
– Calciurie	non retenue	> 400 mg/j (10 mmol/j)
– Clairance de la créatinine	< 60 mL/mn	< 60 mL/mn
– Ostéodensitométrie	z score < - 2 d.s. (radius,rachis,et/ou fémur)	z score < - 2 d.s. (rachis et/ou fémur)
– Sujets à risque d'échapper à la surveillance		

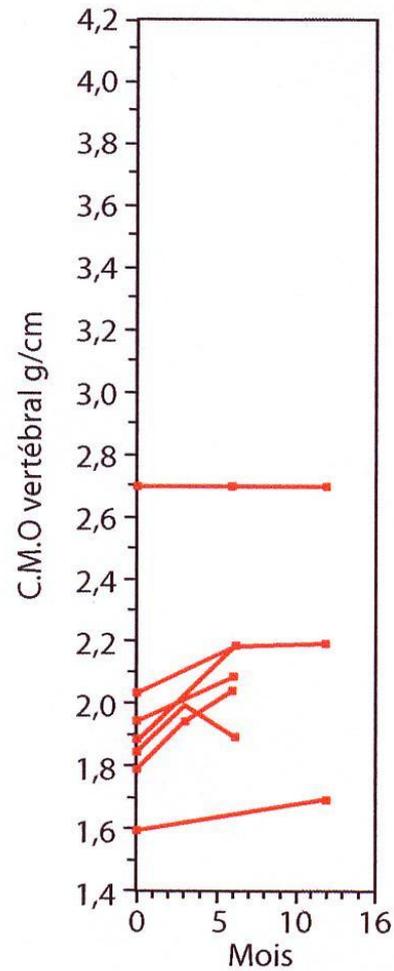
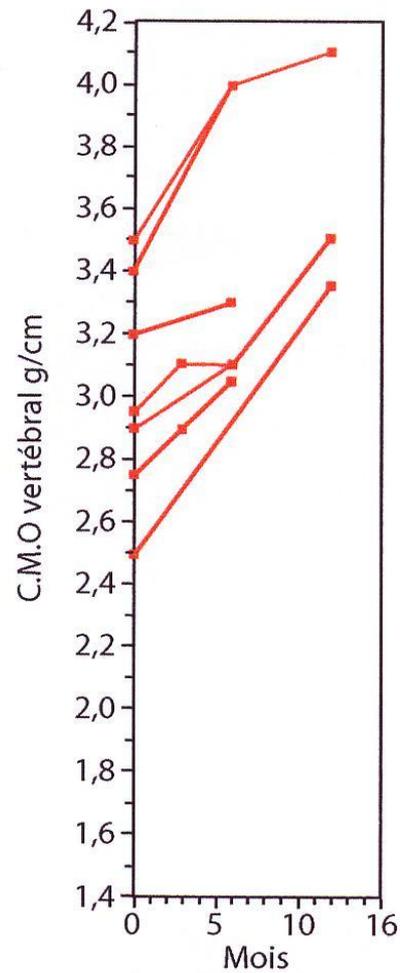
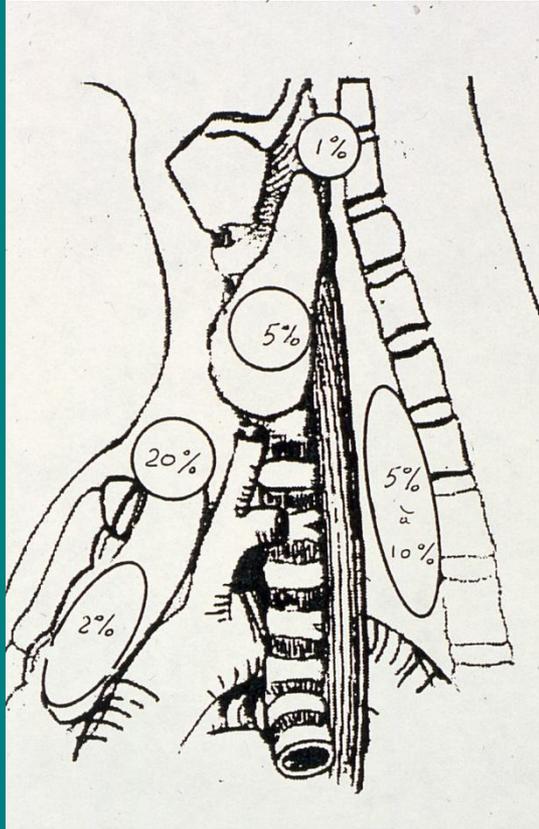
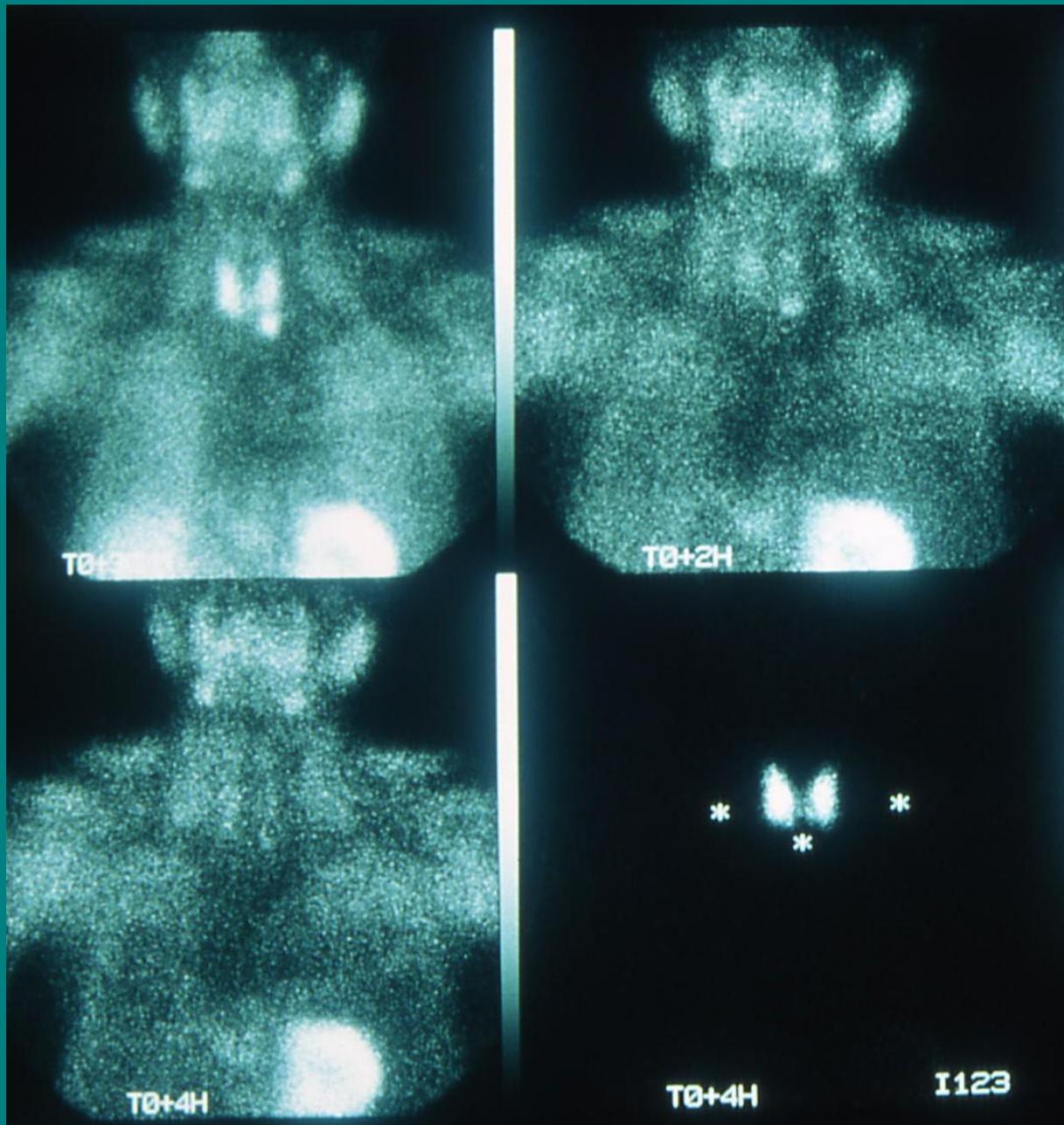


Figure 1. Evolution du contenu minéral osseux (CMO) dans les mois suivant la cure chirurgicale d'un hyperparathyroïdisme primaire asymptomatique : + 12,5 % au niveau lombaire, + 7,1 % au niveau fémoral après six mois. Série ancienne personnelle avec l'obligeance du Pr X Marchandise, du Dr Tison-Muchery et du Pr Ch Proye [24].

Peut-on localiser la ou les parathyroïdes pathologiques ?



Uniquement
si projet chirurgical



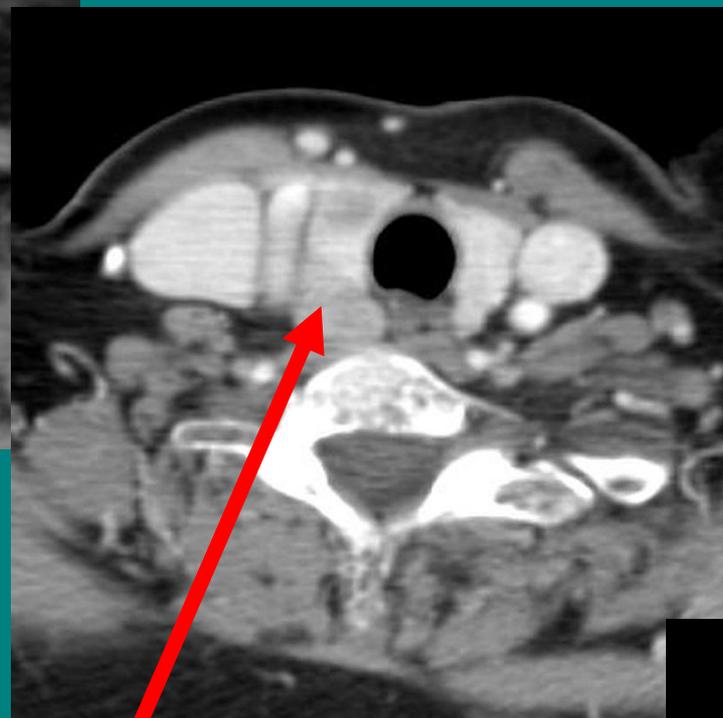
Scintigraphies
couplées
TI-I123
ou MIBI-I123
ou Myoview- I123



MIBI FA 1H30MN

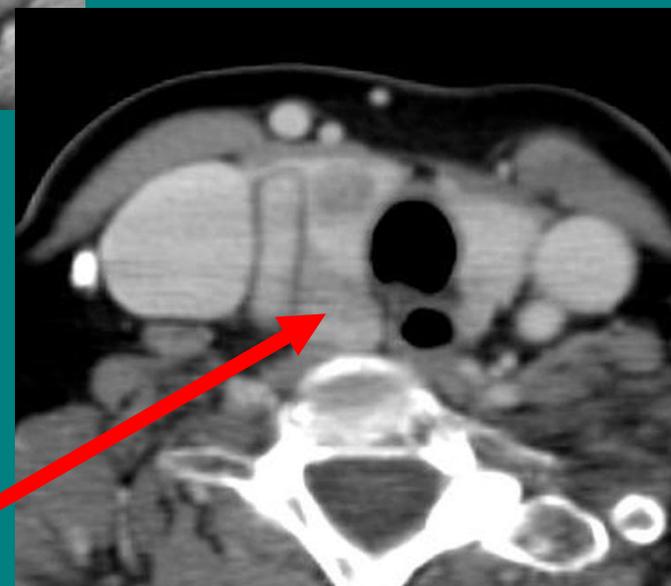


Sans injection 41 UH

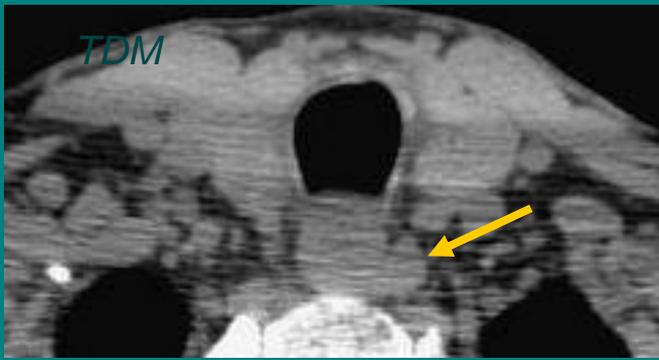


45s 134 UH

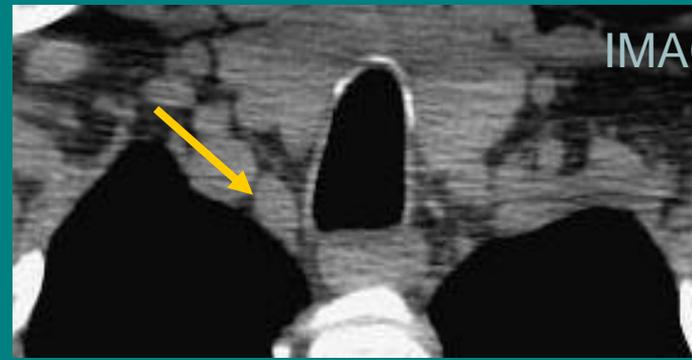
Adénome



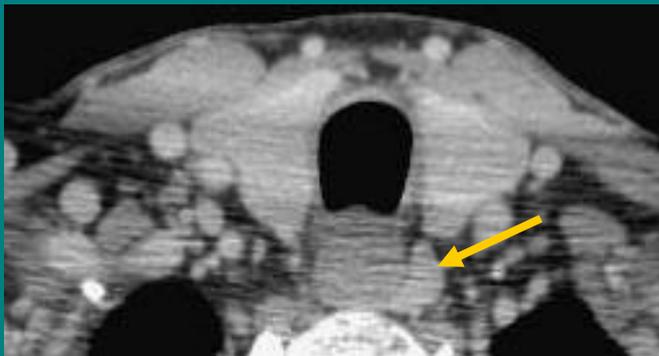
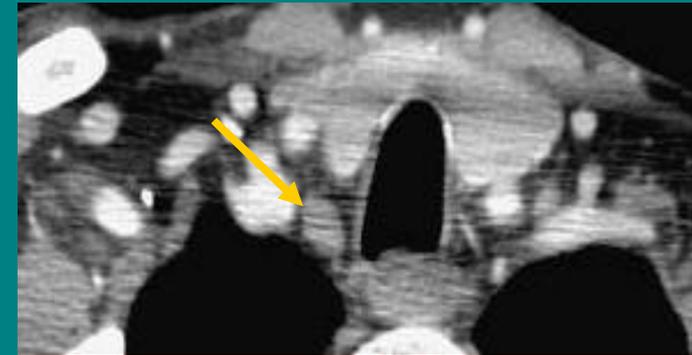
70s 116



sans



45 s



70 s



Adénome para œsophagien gauche

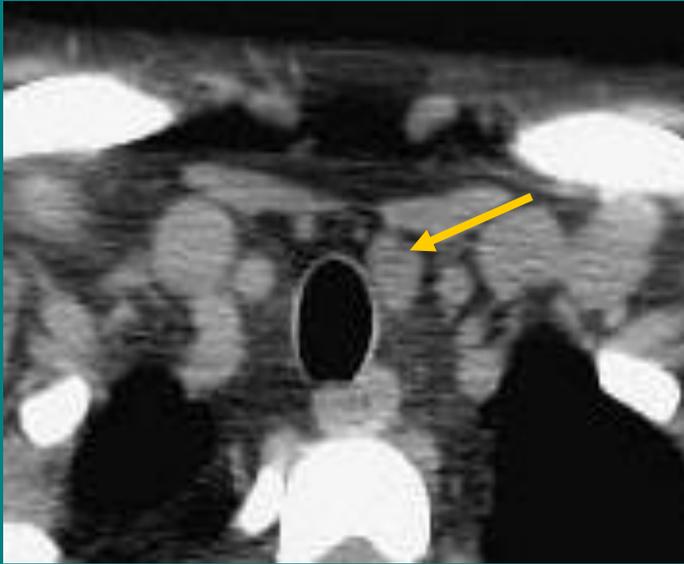
Forte prise de contraste
 Densité à 45s > 130 UH
 Lavage au temps tardif

Ganglion paratrachéal droit

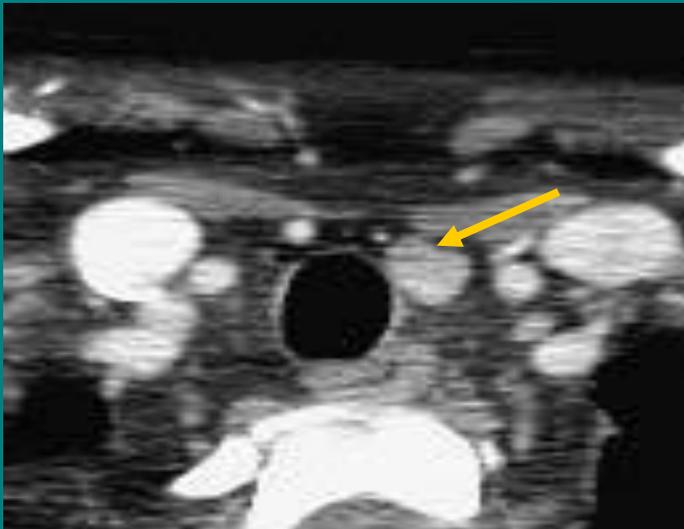
Prise de contraste modérée < 100 UH
 lente et progressive jusqu' à 70s
 Absence de lavage

Adénome parathyroïdien inférieur gauche

0s

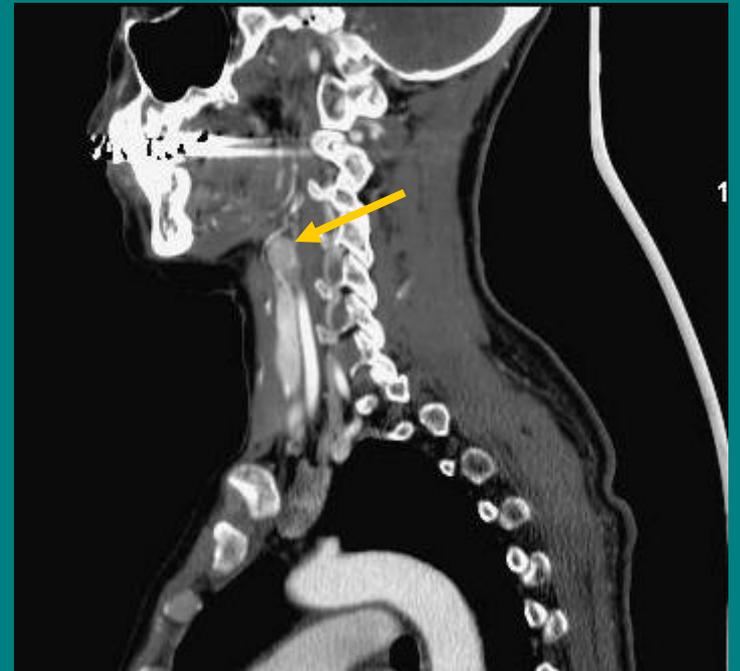
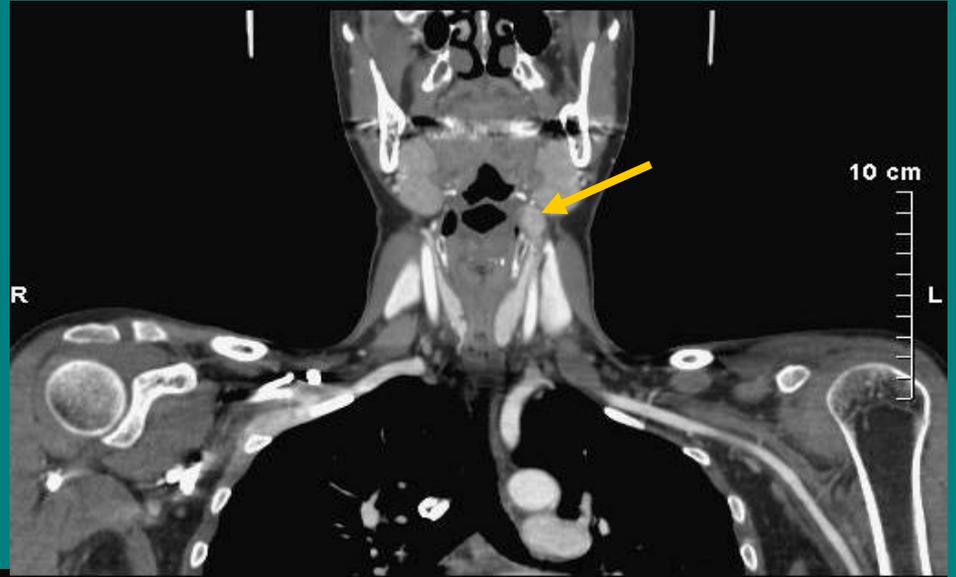
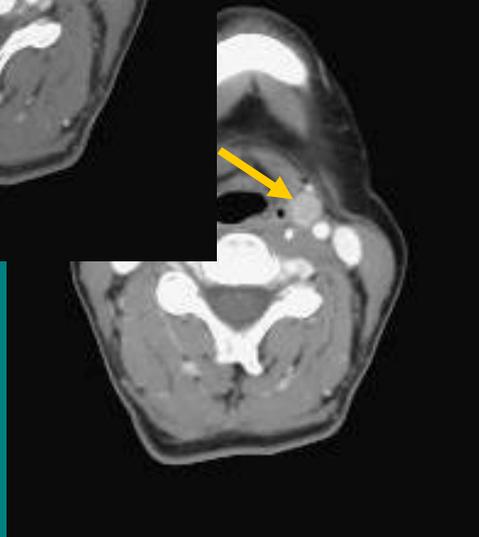
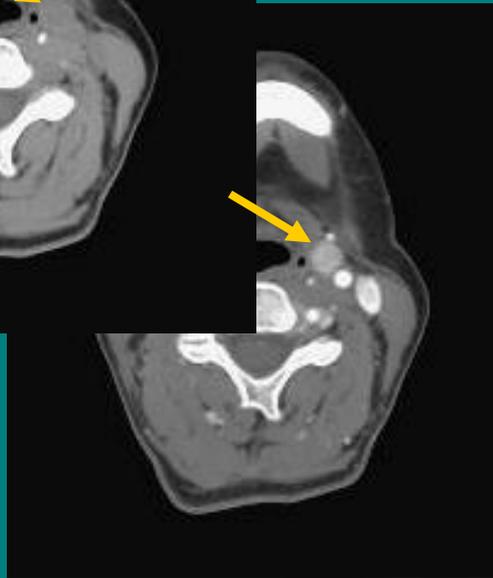
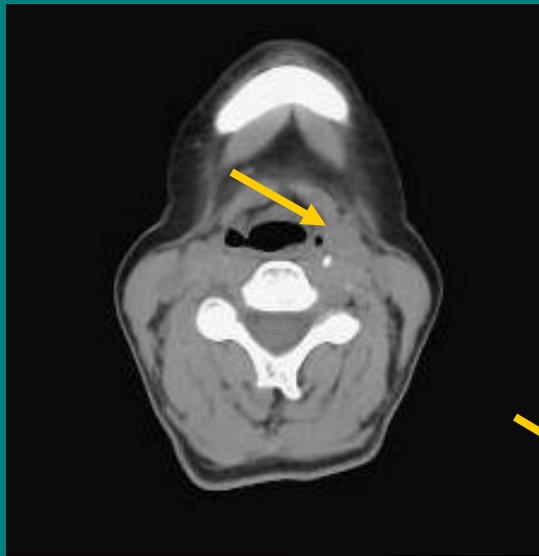


45s

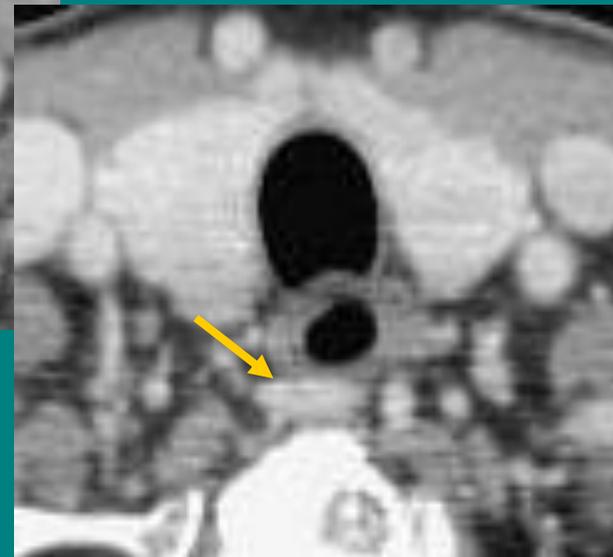
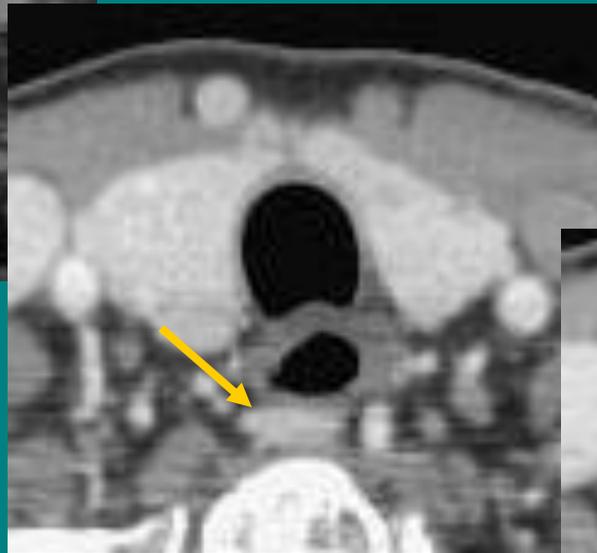
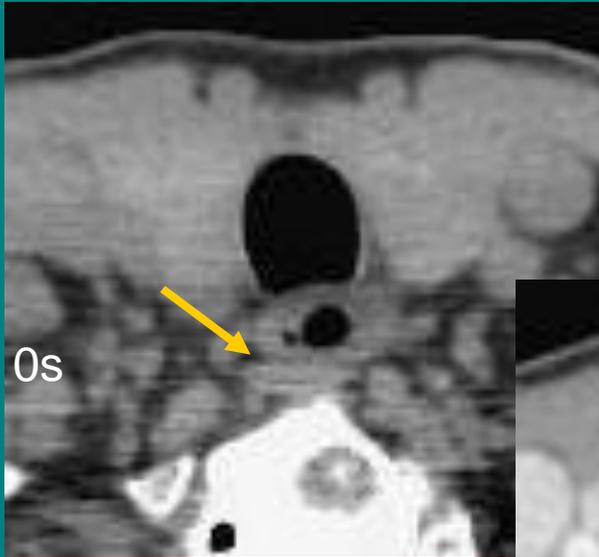


45s

Adénome parathyroïdien gauche ectopique sous mandibulaire



Ectopie rétro-oesophagienne



EXISTE-T'IL UNE PLACE POUR UNE PRISE EN CHARGE MEDICALE DES HPT

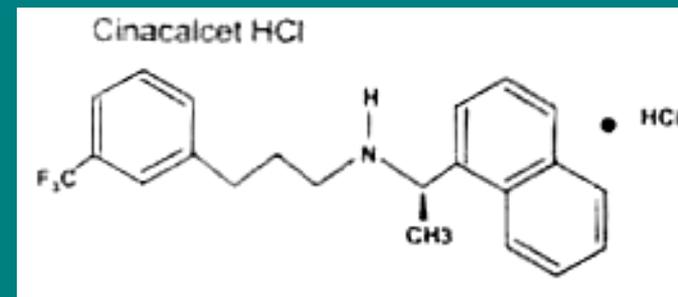
ALIMENTATION NORMOCALCIQUE

HYDRATATION ABONDANTE

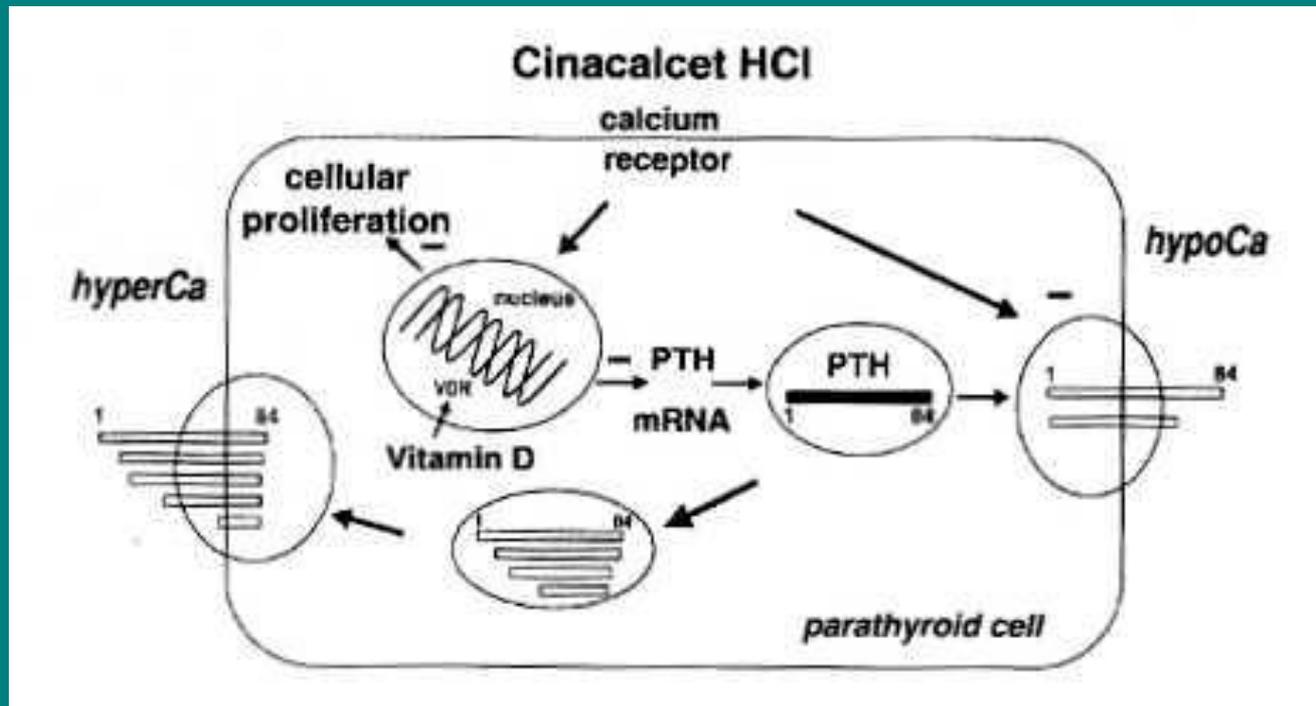
ÉVICTION DES DIURETIQUES

MEDICATIONS

- **Vitamine D**
- **Oestrogènes**
- **SERMs (raloxifène)**
- **Diphosphonates (alendronate)**
- **Antagonistes de PTH**
- **CALCIMETIQUES**



CINACALCET = activité hypocalcémiante



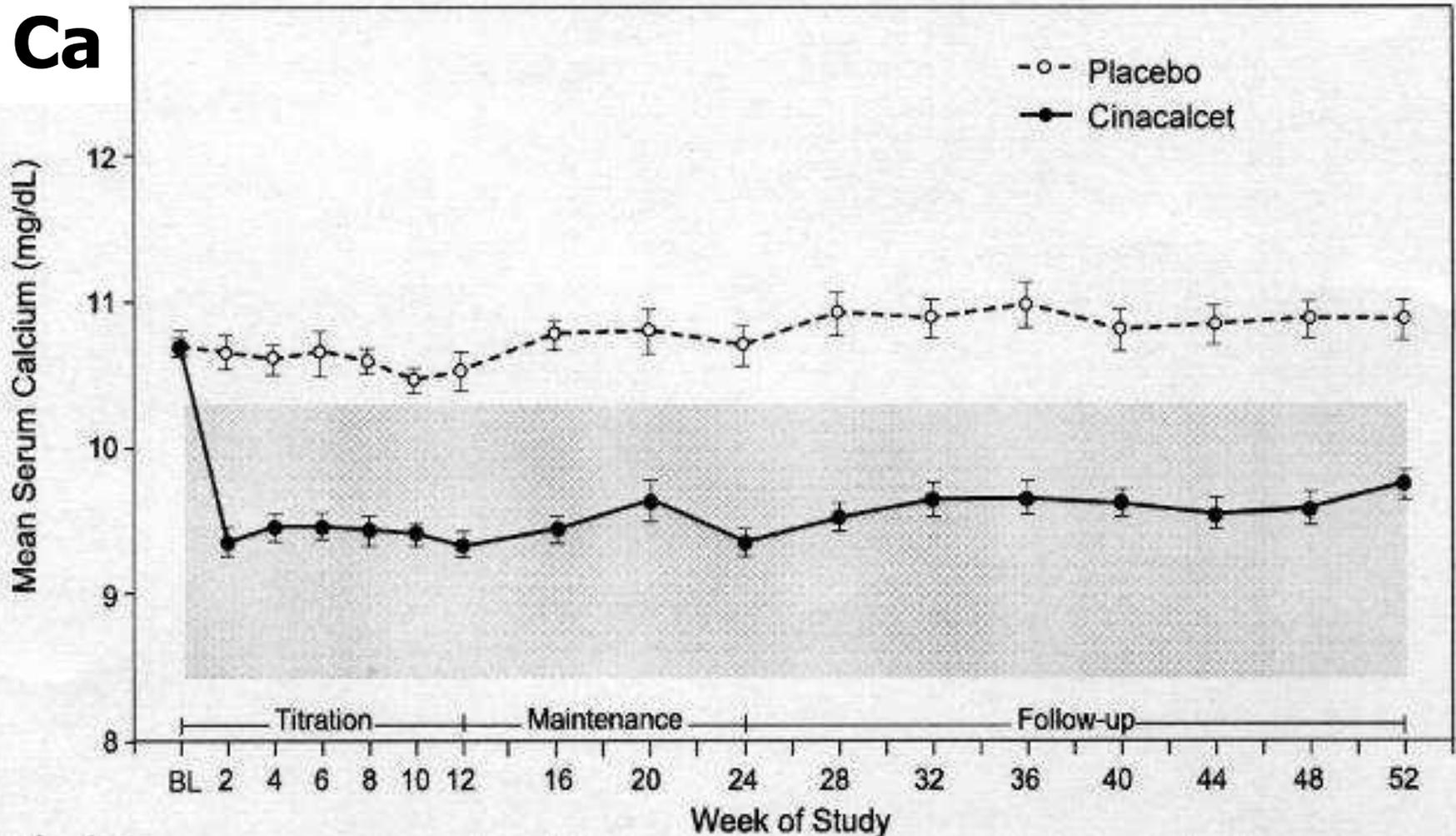
- **Activateur allostérique du récepteur du calcium :**
 - **augmente la sensibilité au calcium extracellulaire**
 - **inhibe la synthèse et la libération de PTH**
 - **inhibe la prolifération des cellules parathyroïdiennes**

CINACALCET = MIMPARA^R(laboratoire AMGEN)

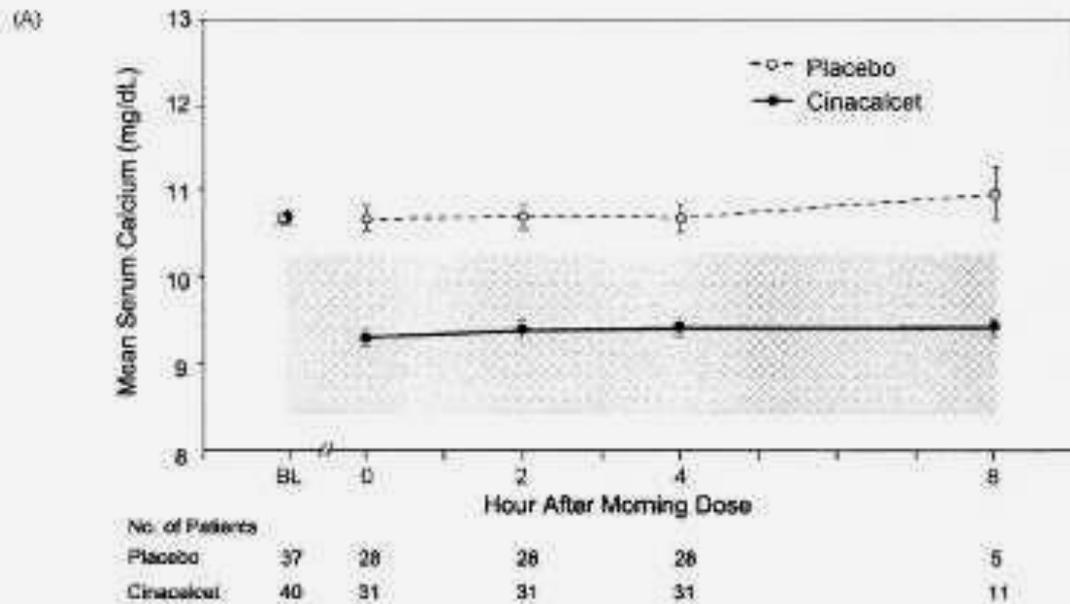
Hyperparathyroïdie primaire asymptomatique

PEACOCK et al. JCEM 2005

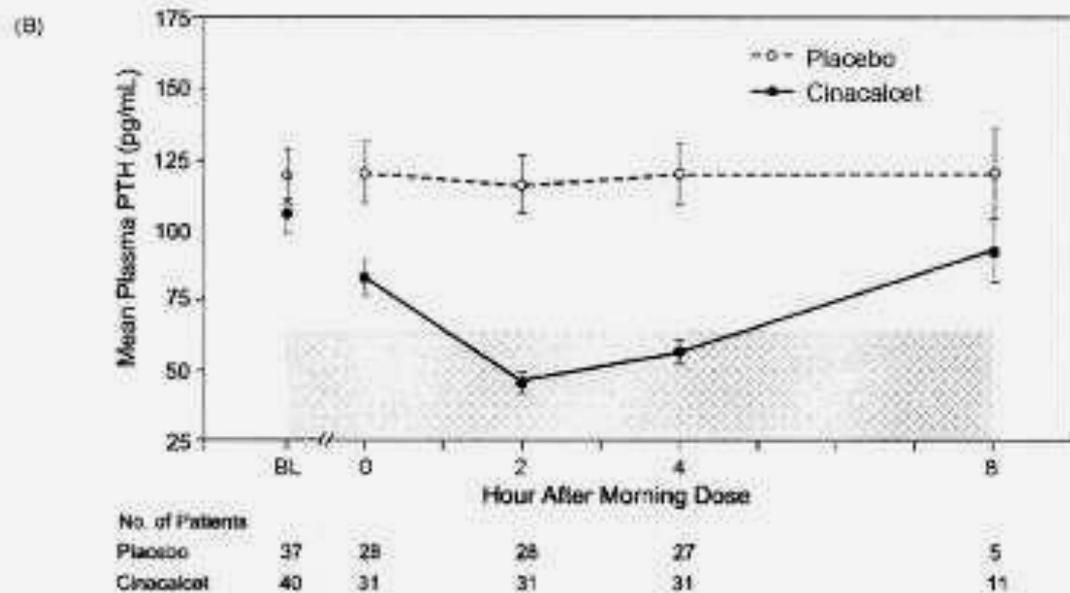
Ca



Ca



PTH



Indications du cinacalcet

- HPT secondaire
- HPT primaires
 - Formes non guéries par la chirurgie
 - Cancers parathyroïdiens non éradiqués
 - Patients inopérables (?)
 - NEM 1 (?)
 - **Non indiqué de première intention**
 - dans les formes symptomatiques
 - dans les formes asymptomatiques

CONCLUSIONS = HPT primaire

- Situation fréquente
- Diagnostic facilité par
 - la mesure systématique de la calcémie
 - la disponibilité de dosages performants de PTH
- Importance
 - de l'impact osseux
 - de la charge en vitamine D
- Traitement reste avant tout chirurgical