

Hyperparathyroïdie

La découverte d'une hypercalcémie au cours d'un bilan biologique systématique est fréquente. Après confirmation de l'hypercalcémie, une enquête étiologique s'impose. L'hyperparathyroïdie primitive et la pathologie tumorale sont les deux étiologies principales des hypercalcémies chroniques.

I- Signes cliniques

Les manifestations, lorsqu'elles existent, sont liées à l'hypercalcémie chronique

1. *Signes généraux*

- Asthénie
- Fatigabilité musculaire

2. *Signes rénaux*

- La pathologie lithiasique est une circonstance de découverte fréquente : colique néphrétique, plus rarement hématuries ou infections urinaires à répétition.
- Syndrome polyuropolydipsique, dont l'intensité est fonction de l'importance de l'hypercalcémie. Il reflète l'insensibilité rénale à l'ADH par tubulopathie fonctionnelle liée à l'hypercalcémie.
- Plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie surviennent :
 - Néphrocalcinose par dépôts calciques diffus dans le parenchyme rénal
 - Insuffisance rénale chronique qui conditionne le pronostic de cette maladie, réalisant un tableau de néphrite interstitielle chronique irréversible.

3. *Signes ostéo articulaires*

- Douleurs osseuses peu spécifiques
- Crises fluxionnaires de chondrocalcinose
- Tuméfaçons osseux +/- fractures spontanées devenues rarissimes.

4. *Les manifestations digestives*

- Elles sont volontiers aspécifiques : anorexie, nausées, douleurs abdominales, constipation : leur persistance doit conduire à vérifier la calcémie.
- Elles sont plus évocatrices s'il s'agit :
 - D'ulcères gastroduodénaux multiples, récidivants (recherche d'un gastrinome associé dans le cadre d'une NEM)
 - De douleurs de pancréatite chronique calcifiante.

5. *Hypertension artérielle* associée à une tachycardie

6. *Manifestations psychiatriques*

- Syndrome dépressif
- Parfois syndrome confusionnel ou état psychotique aigu

Dans la grande majorité des cas, l'hypercalcémie est totalement asymptomatique et découverte par un bilan biologique systématique.

II- Bilan biologique

Il permet d'affirmer le diagnostic d'hyperparathyroïdie.

Il est dominé par le dosage de la PTH 1-84.

1. *Bilan phosphocalcique*

- *Hypercalcémie* contrôlée à trois reprises, trois jours de suite, le matin à jeun
- Le dosage du calcium total doit être confronté à celui de l'albuminémie
- Le dosage du calcium ionisé dispense de cette précaution
- *Hypophosphorémie*, inconstante, mais de bonne valeur diagnostique si elle est présente.
- L'hypercalciurie et l'hyperphosphaturie sont inconstantes.

2. *Dosage radio-immunologique de la PTH 1-84*

Il a considérablement simplifié le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primitive : la PTH 1-84 est élevée, ou « anormalement normale » en regard de l'hypercalcémie : l'origine parathyroïdienne est certaine.

3. *Autres anomalies biologiques*

Ont moins d'intérêt depuis que le dosage de la PTH est courant.

Reflètent l'activité excessive de la PTH sur ses organes cibles :

- Le rein
 - Elévation de l'AMP cyclique néphrogénique
 - Elévation de la clairance du phosphore
 - Diminution du taux de réabsorption du phosphore
 - Parfois acidose hyperchlorémique.
- L'os
 - Augmentation des phosphatases alcalines sanguines
 - Augmentation de l'hydroxyprolinurie des 24 heures.

III- Evaluation du retentissement de l'hypercalcémie chronique

1. *Sur l'appareil urinaire*

- Radiographies de l'abdomen, échographie : recherche des micro calcifications du parenchyme rénal (néphrocalcinose)
- UIV, en cas de lithiase urinaire
- ECBU, recherche d'hématurie et/ou de leucocyturie
- Evaluation de la fonction rénale : urée sanguine, créatinine plasmatique.

2. *Sur l'os*

- Le meilleur examen est l'étude du contenu minéral osseux par absorptiométrie, mettant en évidence la déminéralisation du squelette.
- Dans les formes évoluées, des lésions radiologiques sont possibles :
 - Non spécifiques : déminéralisation diffuse avec corticales amincies, signes de résorption osseuse sous périoste avec géodes.
 - Plus évocatrices :
 - Ostéoporose micro lacunaire de la voûte crânienne
 - Disparition de la lamina dura au panoramique dentaire
 - Résorption de la houppe des phalanges
 - Chondrocalcinose des cartilages articulaires

3. *Sur l'appareil cardiovasculaire*

- ECG : tachycardie avec raccourcissement de l'espace QT.

4. *Sur le pancréas*

- Des calcifications pancréatiques sont rarement retrouvées sur la radiographie ou l'échographie abdominale.

IV- Localisation des lésions causales

Il s'agit de l'étape la plus difficile. Aucun examen n'a de valeur localisatrice absolue et le meilleur d'entre eux est la cervicotomie exploratrice.

- *Echographie* cervicale, réalisée par un échographiste entraîné
- *Scintigraphies* couplées Technétium-Thallium ou MIBI (Sestamibi-Tc99m) : les images obtenues par soustraction peuvent permettre de localiser l'adénome

Dans certains cas difficiles (échec de la cervicotomie) :

- *Scanner cervical et du médiastin* à la recherche d'une localisation ectopique
- *Dosages étagés de la PTH* par cathétérisme des veines parathyroïdiennes.

En pratique, lorsque le syndrome biologique est typique, l'examen le plus utilisé est l'échographie et la scintigraphie, suivies de la *cervicotomie exploratrice* même si l'adénome n'a pas été localisé. Le chirurgien peut être aidé en per opératoire par les dosages étagés de PTH dans les veines efférentes si le laboratoire peut en donner immédiatement le résultat

Les autres examens sont surtout utiles quand l'adénome n'a pas été trouvé (localisation médiastinale).

V- Formes cliniques

1. *Hyperparathyroïdie et néoplasies endocriniennes multiples (NEM)*

Dans ces cas l'hyperparathyroïdie, par adénomes multiples ou hyperplasies, est toujours récidivante et ce fait, ainsi qu'une notion familiale, doit attirer l'attention

- Le type I associe à l'hyperparathyroïdie :
 - Adénome sécrétant du pancréas endocrine (gastrinome surtout, plus rarement insulinome, glucagonome)
 - Adénome hypophysaire, sécrétant ou non
- Le type II associe à l'hyperparathyroïdie :
 - Phéochromocytome souvent bilatéral : il est essentiel d'avoir diagnostiqué le phéochromocytome avant l'intervention sur les parathyroïdes (risque de mort subite)
 - Cancer médullaire de la thyroïde

Ces formes sont familiales : une enquête génétique s'impose donc.

Les 4 parathyroïdes doivent être enlevées par le chirurgien en

raison du risque de récurrence, avec autogreffe d'un fragment de la parathyroïde la moins atteinte.

2. *En cas d'insuffisance rénale chronique*

L'hyperparathyroïdie est soupçonnée devant une calcémie normale (*hyperparathyroïdie secondaire*). Il existe d'exceptionnelles *hyperparathyroïdies tertiaires* qui résultent de l'évolution adénomateuse d'une hyperparathyroïdie secondaire liée à l'hypocalcémie non compensée d'une insuffisance rénale chronique.

VI- Diagnostic différentiel

Devant une hypercalcémie associée à une PTH normale ou élevée, le seul diagnostic différentiel possible est l'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne, affection autosomique dominante due à une hypo sensibilité de cellules parathyroïdiennes et rénales au Ca ionisé par mutation inhibitrice du récepteur sensible au Ca : la notion familiale et l'hypocalciurie permettent le diagnostic.

Dans toutes les autres causes d'hypercalcémie, la PTH 1-84 est basse.

VII- Traitement

Le traitement est chirurgical : ablation de l'adénome ou des parathyroïdes hyperplasiques. Le chirurgien doit repérer les 4 parathyroïdes : possibilité d'adénomes multiples, d'hyperplasie des 4 parathyroïdes (10 % des cas). La situation peut être difficile lorsque l'adénome est ectopique, médiastinal ou intra thyroïdien ou lorsqu'existent une ou deux parathyroïdes supplémentaires. La pièce est examinée systématiquement en anatomopathologie extemporanée, mais les cancers parathyroïdiens sont rarissimes (< 1 % des cas).

Lorsque l'adénome a été repéré et que l'état du patient est précaire, il peut être enlevé sous anesthésie locale, ou détruit par alcoolisation sous échographie.

L'ablation de l'adénome est suivie d'une phase d'hypoparathyroïdie due à l'inertie des parathyroïdes saines, mais l'hypocalcémie est habituellement transitoire. Dans quelques cas, elle peut se prolonger et témoigne d'une reminéralisation intense du squelette, réalisant un « hungry bone syndrome ».

Le traitement chirurgical peut se discuter lorsque l'hypercalcémie est découverte par un examen systématique chez une personne âgée et n'est pas menaçante. Il faut alors bien peser les risques de l'intervention et celui de l'hyperparathyroïdie. L'existence d'une atteinte rénale et/ou osseuse fait peser la balance en faveur de la chirurgie. Chez la femme en période péri ménopausique, le traitement par estrogènes, qui protège l'os, est particulièrement indiqué si une décision opératoire n'est pas prise d'emblée.

HYPOPARATHYROIDIE

I- Définition:

Déficit en PTH (parathormone) par une atteinte des glandes parathyroïdes primitive (rarement) ou secondaire. Se manifeste par des symptômes d'hypocalcémie allant des paresthésies à la tétanie et peut s'intégrer dans un tableau de polyendocrinopathie (pathologies associées: syndrome de Di George (aplasie thymique, cardiopathie).

II- Épidémiologie: touche les deux sexes de façon égale.

1- Facteurs héréditaires: génétique

1. Certaines hypoparathyroidie idiopathiques ont une forme familiale.
2. Polyendocrinopathie auto-immune de transmission autosomique récessive
3. Forme rare d'hypocalcémie

2- Facteurs de risque: Chirurgie, traumatismes ou néoplasies cervicaux

3- Facteurs liés à l'âge: chez le nouveau-né penser aux formes transitoires secondaires à une hyperparathyroïdie maternelle. plus fréquente chez le prématuré.

L'hyperexcitabilité neuromusculaire prend l'aspect de crises convulsives avec risque de laryngospasme et mort subite. Prise en charge en milieu spécialisé, adaptation des posologies en fonction du poids. Chez le sujet âgé: hypocalcémie fréquente chez la personne âgée, d'étiologie multiple

III- Étiologie:

1- Primitive: rare, présente dès la naissance :

1. Absence congénitale des parathyroïdes (syndrome de Di George quand elle est associée à une cardiopathie)
2. Idiopathique isolée
3. Dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune associée à une maladie d'Addison, une candidose cutanéomuqueuse
4. Parathormone anormale

2- Secondaire: la plus fréquente, acquise :

1. Postopératoire, après intervention thyroïdienne ou parathyroïdienne
2. Après irradiation (iode 131, radiothérapie externe)
3. Par envahissement métastatique
4. Nourrisson né de mère souffrant d'hyperparathyroïdie

IV- Signes clinique: atteint le système endocrinien, métabolique, neuromusculaire, les signes cliniques sont celle de l'hypocalcémie :

1. *Manifestation aiguë d'hyperexcitabilité musculaire:* crise tétanique avec contracture musculaire des mains (main d'accoucheur de Trousseau), des pieds (spasme carpopédal) et de la bouche, accompagnée de douleurs, d'angoisse, de polypnée, parfois de laryngospasme ou de convulsions.

2. *Manifestations chroniques*

- Hyperexcitabilité neuromusculaire: paresthésies, crampes, signe de Trousseau (main d'accoucheur provoquée par le gonflage d'un tensiomètre), signe de Chvostek (la percussion de la joue provoque sa contraction)
 - Syndrome dépressif, retard mental chez l'enfant
 - Hypertension intracrânienne, calcification des noyaux gris centraux
 - Arythmie cardiaque, allongement de l'espace QT
 - Cataracte, troubles trophiques (peau et cheveux secs, ongles striés, cassants, atteinte de l'émail dentaire)
 - Malabsorption
3. *Syndrome ou maladie de Farr* : associe syndrome extrapyramidal (par calcification des noyaux gris centraux) + hypocalcémie.

V- Diagnostic différentiel:

1. Pseudohypoparathyroïdie (résistance tissulaire à la PTH dont le taux est élevé)
2. Rachitisme et ostéomalacie (carence en vitamine D)
3. Autres causes d'hypocalcémies: iatrogènes (furosémide et autres médicaments hypocalcémisants), hyperphosphorémie, hypomagnésémie sévère, pancréatite aiguë, transfusions massives

VI- Examens complémentaires :

1. Hypocalcémie constante < 80 mg/l
2. Hyperphosphorémie > 45 mg/l
3. Calciurie basse (chez 70% des patients)
4. Autres: magnésémie normale, augmentation des CPK et LDH
5. Biopsie de la parathyroïde est inutile au diagnostic, étude anatomie pathologique involution graisseuse de la glande
6. Dosage de la PTH 1-84, normale ou abaissée
7. Si besoin, calcémie ionisée, AMPc urinaire, épreuves dynamiques.
8. ECG (allongement de QT, bloc auriculo-ventriculaire...)
9. Électromyogramme, électroencéphalogramme
10. Examen ophtalmologique à la lampe à fente
11. Radiographies osseuses: augmentation de la densité osseuse
12. Scanner cérébral à la recherche de calcifications des noyaux gris centraux

Démarche diagnostique: identification biologique d'une hypocalcémie, puis d'une hypoparathyroïdie vraie (à différencier d'une pseudohypoparathyroïdie), puis de son étiologie

- VII- Traitement** : hospitalisation en cas de crise tétanique aiguë, ainsi que pour le bilan initial devant une crise de tétanie, faire respirer dans un sac en plastique peut aider à remonter la calcémie

Les indications:

1. Les formes transitoires ne nécessitent pas de traitement.
2. Crise aiguë: urgence thérapeutique, mesures de réanimation, apport IV de calcium, puis vitamine D et magnésium
3. Chronique: traitement à vie par calcium et vitamine D. Son but, maintenir une calcémie suffisante 104 mg/l pour faire disparaître les symptômes sans intoxication à la vitamine D ni hyperphosphorémie. Nécessite une grande surveillance
4. Traitements locaux adoucissants pour la peau
5. Éducation du patient sur l'importance d'un traitement au long cours et de contrôles biologiques réguliers. Apprentissage des signes de sous- et surdosage
6. Importance de chirurgiens expérimentés pour la chirurgie thyroïdienne et parathyroïdienne
7. Sauvegarde d'une parathyroïde (au bras) en cas de danger de destruction chirurgicale ou radiothérapique.

Moyens :

- *Calcium (gluconate)*, ampoule 10 ml = 90 mg, 1 à 2 ampoules dans 50 ml de G5% en 15 min pour le traitement de la tétanie, si besoin relais par une perfusion continue lente, débuter le calcium quelques jours avant la vitamine D, arrêt en cas d'hypercalcémie (> 105 mg/l) ou d'hypercalciurie (> 300 mg/j ou > 5 mg/kg/j chez l'enfant), ne pas utiliser de fortes doses chez les patients immobilisés, possibilité d'anomalies fœtales en cas d'administration à fortes doses pendant la grossesse
- *Vitamine D et ses dérivés*; préférer les composés d'action rapide et de demi-vie courte qui diminuent le risque d'intoxication: 1, 25 (OH) 2 D3: 0,5 à 2 μ g/j à dose progressive ou 1 α (OH) D3: 0,5 à 5 μ g/j à dose progressive (grossesse: risque de malformations fœtale avec les fortes doses de vitamine D).

VIII- Surveillance: Clinique et biologique (calcémie, calciurie) à la recherche de sous- et surdosages; hebdomadaire, puis mensuelle, puis trimestrielle, s'assurer de la compliance au traitement, connaissance des signes de dyscalcémie.

IX- Complications:

1. Calcification des noyaux gris centraux, avec syndrome extrapyramidal
2. Troubles neuropsychiques
3. Cataracte
4. Chez l'enfant, malformations dentaires, retard mental
5. Complications du traitement, risque de surdosage, de lithiases rénales.

X- Évolution :

1. Certaines hypoparathyroïdies postopératoires sont réversibles
2. Bonne évolution si le traitement est bien suivi et surveillé