

Année 2016

n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DANG Christine, Sing Chang
Née le 06 septembre 1986 à Paris IVe (75)

Présentée et soutenue publiquement le : 06 janvier 2016

**Mode de découverte de l'hyperparathyroïdie primaire.
Étude rétrospective de cohorte de patients atteints
d'hyperparathyroïdie primaire adressés à Lariboisière.**

Président de thèse : Professeur BERGMANN Jean-François

Directeur de thèse : Professeur GUILLAUSSEAU Pierre-Jean

DES de MÉDECINE GÉNÉRALE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-François Bergmann de me faire l'honneur d'assurer la présidence de la thèse.

A Monsieur le Professeur Pierre-Jean Guillausseau pour toute votre aide, votre soutien, vos conseils et votre implication dans ce projet.

A messieurs les docteurs , membres du jury pour l'honneur qu'ils me font pour juger mon travail.

Je remercie mes parents et ma famille pour m'avoir soutenu durant ces nombreuses années d'études : Nicole, Coco, Alex, Sophie, Chih-Way, Sikkin, Sou, Ming, BounMy,...

Merci à mes amis de toujours sans qui je ne serai pas là aujourd'hui : Solange, Glory, Jennifer, Fabien, Nassiba, Souny.

A mes amis : LN, Sam, Alex, Amélie, Fabrice, Céline, Fanta, Marion, Julia, Gaëlle, Sylvie, Bocaly, Jessica, Gaëtan, Jonathan, Mounir, Marlène, Leiny, Marcos, Jean-Louis, Linda, Jérémy, Thomas, Nathalie, Mike, Daour, Nedjma ...

A tous mes supers co-internes : Jérémie, Nicolas, Sam, Delphine, Caro, Nicolas, Nimalie, Loïs, Samuel, Djamila,... sans qui les stages n'auraient pas eu la même ambiance.

Ainsi qu'à tous mes chefs en particulier ceux de médecine B de Lariboisière, les équipes infirmières et secrétaires sans qui l'internat n'aurait pas été aussi enrichissant : Damien Sène, Jean-Philippe Kevorkian, Marie Laloi, Leila Aït Bachir, Bilo, Mélanie, Françoise, Yasmina, Danièle,... mais aussi Laurent Blum, Edouard Devaud, ... Anne Chahwakilian, Léna Joffredo, Daniel Monié, Mohad Djouab,...

ABREVIATIONS

Abdo : Abdominal

AEG : Altération de l'Etat Général

Ca : Calcémie

CaSR : Récepteur Sensible au Calcium

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration

DFG : Débit de filtration glomérulaire

Dlr : Douleur

F : Femme

H : Homme

HPTP : Hyperparathyroïdie primaire

HPTPFI : Hyperparathyroïdie Familiale Isolée

HTA : Hypertension Artérielle

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NEM 1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1

NEM 2 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2

NIP : Numéro d'Identification Personne

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

PTH : Hormone parathyroïdienne

SFE : Société Française d'Endocrinologie

TABLE DES MATIERES

Table des figures	6
Tables des tableaux	7
Tables des annexes	8
Introduction	9
Contexte	9
Epidémiologie	9
Physiopathologie	10
Définition	10
Histopathogénie et tumorigenèse	12
Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire	14
Manifestations cliniques	14
Diagnostic biologique	14
Formes cliniques	14
Lithiases rénales	14
Atteinte osseuse	15
Manifestations gastro-intestinales	16
Hypertension artérielle	16
Manifestations neuropsychiques	17
Métabolites de la vitamine D	17
Hyperparathyroïdie primitive normocalcémique	18
Carcinome parathyroïdien	19
Hyperparathyroïdie néonatale	19
Imagerie	20
Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire	20
Méthode	22
Résultats	26
Comparaison des groupes	26
Discussion	30

Discussion de la méthode	30
Discussion des résultats	30
Confrontation aux données de la littérature	31
Conclusion	33
Annexes	34
Bibliographie	37
Résumé	45
Abstract	45

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Critères clinico-biologiques permettant de poser l'indication d'une parathyroïdectomie.	20
Figure 2. Critères clinico-biologiques de la surveillance médicale.	21
Figure 3. Diagramme de l'échantillon de patients de l'étude.	25
Figure 4. Histogramme des différents types de symptômes relevés chez les symptomatiques.	29

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques de la population	23
Tableau 2. Comparatif du sexe des patients entre les groupes asymptomatiques et symptomatiques.	26
Tableau 3. Comparatif des variables biologiques entre les groupes asymptomatiques et symptomatiques.	27
Tableau 4. Signes d'appel relevés chez les symptomatiques	28
Tableau 5. Tableau des patients symptomatiques, 1 ^{ère} partie.	34
Tableau 6. Tableau des patients symptomatiques, 2e partie.	35
Tableau 7. Tableau des patients asymptomatiques (moyenne, écart-type, minimum, maximum)	36

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1. Tableau des patients symptomatiques (1 ^e partie)	34
Annexe 2. Tableau des patients symptomatiques (2 ^e partie)	35
Annexe 3. Tableau des patients asymptomatiques	36

INTRODUCTION

CONTEXTE

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est actuellement une des maladies endocriniennes les plus fréquentes et le plus souvent « asymptotique », c'est-à-dire non compliquée de lithiases rénales ou d'ostéite fibrokystique, décrite par plusieurs auteurs dont le plus célèbre est Fuller Albright¹⁵. Il y a plus de 30 ans², cette maladie était découverte à un stade évolué, au stade des complications. Au cours des dernières décennies², l'HPTP est découverte de manière fortuite sur un bilan systématique qui trouve élévation de la calcémie (Ca) et de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Ce n'est pas une maladie rare, et dans la grande majorité des cas n'est pas une maladie grave. Cette maladie est le plus souvent asymptotique et ne conduit pas systématiquement à un traitement chirurgical.

Cependant, encore actuellement, le diagnostic peut n'être évoqué que tardivement, du fait de l'installation très progressive de symptômes en apparence « banals » tels qu'une altération de l'état général isolée. Parfois le diagnostic peut être porté avec davantage de délai devant le retentissement osseux.

Le médecin généraliste est le soignant de première ligne et le mieux à même d'évoquer et de reconnaître précocement l'hyperparathyroïdie primaire et la prendre en charge. Des méthodes de diagnostic simples sont actuellement disponibles. En absence de symptômes, une surveillance biologique régulière sera préconisée¹². Devant la présence de symptômes ou de complications rénales et/ou osseuses, une exérèse chirurgicale sera effectuée permettant un retour de la calcémie à la normale.

Epidémiologie

L'incidence annuelle de l'HPTP entre 1965 et 1974 était de 14,6/100.000/an et de 67/100.000/an entre 1974 et 1982, d'après l'étude épidémiologique la plus démonstrative de la Mayo Clinic à Rochester (Minnesota) pour se stabiliser à 20,8/100.000/an entre 1983 et 1992¹³. La dernière évaluation de l'incidence est estimée à 4/100.000/an, chiffre sur lequel est fondée la conférence d'experts de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) de 2004 sur la prise en charge de l'HPTP asymptotique, devant l'absence d'étude française¹². La prévalence instantanée de cette maladie est de 1/1000⁷⁴, et 1/500 pour la femme de plus de 50 ans.

L'incidence a considérablement augmenté depuis les années 1970 grâce aux progrès des données biochimiques automatisées. Les indications au traitement chirurgical ont été reconsidérées, car parallèlement, les formes symptomatiques ont nettement diminué. En revanche, la forte prévalence féminine reste très marquée et l'âge moyen du diagnostic se situe souvent à la sixième décennie².

L'incidence des formes sporadiques « asymptomatiques » autrefois évaluées à 18% est maintenant évaluée à 80% des cas^{2, 70} !

Il faut noter l'existence de rares formes rares familiales liées à des mutations génétiques qui modulent les modalités d'évaluation et de la prise en charge thérapeutique.

GÉNÉRALITÉS

Physiopathologie

Définition¹

La calcémie d'un sujet normal se maintient dans une fourchette de valeurs extrêmement stables grâce à la régulation des flux de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire, d'une part, et, entre le liquide extracellulaire et le rein, d'autre part¹⁶.

Chez un sujet normal, l'excrétion de calcium passant du liquide extracellulaire dans l'urine définitive est compensée par l'entrée de calcium de l'os (en période de jeûne) ou des apports du tube intestinal (en période postprandiale).

À court terme, les concentrations plasmatiques de calcium sont contrôlées par une hormone peptidique, l'hormone parathyroïdienne (PTH), sécrétée par les quatre glandes parathyroïdes, situées près de la thyroïde. Son bref délai d'action permet de corriger tout écart de la calcémie à la valeur d'équilibre (entre 2,20 et 2,60 mmol/L).

Une baisse de la calcémie provoque donc une augmentation de la PTH, qui entraîne ainsi une libération osseuse de calcium et la réabsorption tubulaire du calcium filtré au niveau rénal augmente, ce qui permet le retour de la calcémie et la PTH aux valeurs normales, le système retrouvant l'équilibre et, inversement en cas d'hypercalcémie.

Une seconde hormone, la 1,25(OH)₂ vitamine D ou calcitriol, joue un rôle important dans le contrôle de la calcémie. Etant une hormone stéroïde, son délai d'action sur le rein, l'os et l'intestin, ne lui permet pas de maintenir à court terme le taux de calcémie. Une concentration normale de calcitriol est en revanche nécessaire à l'expression normale de la PTH¹⁷.

En situation aiguë, la sécrétion de PTH apparaît comme le déterminant principal de la calcémie qui, est elle-même, le déterminant primordial de la sécrétion de PTH, permettant un état d'équilibre du système.

Ainsi, s'il existe une anomalie chronique primitive de la sécrétion de PTH, diminution ou augmentation, il en résultera respectivement une hypocalcémie ou une hypercalcémie chronique.

Par définition, l'hyperparathyroïdie primitive correspond donc à une hypersécrétion primitive de la PTH qui entraîne une hypercalcémie chronique.

Le mécanisme de l'HPTP est l'augmentation, focale, ou diffuse, de la masse du tissu parathyroïdien, liée à de nombreuses anomalies génétiques à l'origine d'une prolifération de cellules parathyroïdiennes¹⁸. Mais chez 10 à 20% des patients atteints d'HPTP, la sécrétion de PTH est « normale », ce qui suggère une masse tumorale peu élevée.

L'hypersécrétion de PTH dans l'HPTP peut être soit, autonome et indépendante de la valeur de la calcémie ; soit, dans d'autres cas, il existe une perte de la sensibilité normale des parathyroïdes, la PTH restant modulable par les valeurs de la calcémie mais à des valeurs plus élevées. Ceci est expliqué par la variabilité d'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR) dans les cellules parathyroïdiennes tumorales.

Cliniquement, la calcémie moyenne va être nettement plus élevée dans les HPTP qui n'expriment pas le CaSR¹⁹.

Une hypercalcémie peut être la conséquence :

- d'une augmentation des entrées nettes de calcium (principalement d'origine osseuse) dans le liquide extra-cellulaire,
- d'une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)
- d'une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium filtré
- ou d'une association variable de ces trois facteurs.

Dans l'HPTP, il s'agit d'une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium puisqu'une déminéralisation osseuse rapide et massive n'est pas observée et que la fonction rénale n'est pas altérée.

Histopathologie et tumorigenèse

Dans 80 à 85% des cas, la formation tumorale pathologique est un adénome unique. L'adénome est une formation de cellules principales, qui peut être entourée de cellules normales. Le poids habituel des adénomes varie de 500 à 1000 mg.

Chez 15 à 20 % des patients, le processus pathologique peut atteindre les quatre glandes et correspond à une hyperplasie diffuse, qui peut survenir sporadiquement ou entrer dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple. Une hyperplasie peut être discrète, et n'être décelée qu'à l'examen anatomo-pathologique avec une diminution du contenu graisseux de la glande ou, au contraire, peut être très marquée, avec un aspect pseudo-adénomateux.

La distinction en hyperplasie et adénome est importante car le geste chirurgical en dépend.

Chez 1% des patients atteints d'HPTP, il s'agit d'un carcinome parathyroïdien. C'est l'examen anatomo-pathologique qui révélera un nombre anormal de mitoses, un envahissement vasculaire et des travées fibreuses, mais il est souvent non concluant. En l'absence d'invasion locale ou de métastases, le diagnostic de cancer parathyroïdien peut-être extrêmement difficile à établir.

Les anomalies moléculaires à l'origine d'une tumeur parathyroïdienne ne sont pas totalement connues. Le caractère monoclonal des adénomes parathyroïdiens est maintenant bien établi, ce qui suggère que ces tumeurs sont causées par des mutations qui affectent directement la croissance des cellules parathyroïdiennes. Plusieurs modifications génomiques ont été décrites dans les tumeurs parathyroïdiennes.

La plus fréquemment observée est l'inversion péricentrométrique du chromosome 11 qui place la région 5' régulatrice du gène de la PTH en amont d'un oncogène présent sur le bras long, cycline D1/PRAD1, donnant un avantage sélectif en terme de croissance. 20 à 40% des adénomes et 50 à 90% sur-expriment la protéine cycline D1^{20, 21}.

La seconde altération génomique impliquée est essentiellement observée dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) et concerne le gène suppresseur de tumeur menine^{22, 23}. Le gène menine (ou MEN 1) a été identifié en 1997 : il est situé en position 11Q13 et est composé de 10 exons, avec une région codante de 1830 paires de bases codant une protéine de 610 acides aminés. Les mutations observées sont variées (22% de mutations non sens, 56% d'insertions ou délétions, 17% de mutations faux sens) et réparties sur l'ensemble du gène. Elles sont quasiment toutes inactivatrices.

Le mécanisme de la tumorigenèse induite par les mutations du gène NEM1 est particulier, et connue sous le nom de « modèle de Knudson » : en effet, les NEM1 sont transmises sur le

mode autosomique dominant, mais la tumorigenèse est un événement récessif qui requiert l'inactivation des deux allèles. Selon le modèle de Knudson, la première inactivation (germinale), héritée de l'un des deux parents, est présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme. La seconde (somatique) est acquise, se produit au cours de l'existence dans un ou plusieurs tissus (dont le tissu parathyroïdien) et déclenche le développement de la tumeur. La fonction précise de la menine reste à élucider. Néanmoins, il a été établi qu'il s'agit d'une protéine de localisation nucléaire, qui interagit avec l'extrémité N terminale du facteur JunD et réprime la transcription activée par JunD.

En dehors des NEM 1, des mutations somatiques du gène menine ont été observées dans une petite proportion de 10 à 15 % des tumeurs parathyroïdiennes survenant de façon sporadique²⁴.

Au cours des NEM 2, la survenue de l'HPTP est inconstante (20 à 30 % des cas), contrairement aux NEM 1²⁵. La cause génétique des NEM 2 est la mutation germinale du proto-oncogène RET²⁵ qui code un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase. Dans la plupart des cas, les mutations concernent des domaines riches en cystéine et aboutissent toutes à une activation constitutionnelle de RET.

Dans certains cas, l'HPTP survient dans un contexte familial en l'absence d'autres atteintes caractéristiques des NEM, définissant l'hyperparathyroïdie primaire familiale isolée (HPTFI). 50% des HPTFI sont liés à deux gènes localisés sur le chromosome 1 en position q23-32, les gènes HPRT1 et HPRT2, qui sont considérés comme responsable d'HPTP pure avec risque d'évolution carcinomateuse et/ou d'association avec des tumeurs non endocrines.

D'autres anomalies génétiques ont été décrites dans les cellules des adénomes parathyroïdiens portant sur les chromosomes 1p, 1q, 6p, 9p, 11p, 13q et 15q ; les gènes correspondants restent à identifier.

Par ailleurs, il n'existe pas de données concernant une mutation somatique ou germinale du gène du récepteur sensible au calcium (CaSR) au cours de l'HPTP²⁶ mais l'expression tumorale du récepteur est diminuée²⁷. Ceci explique en partie la perte de la sensibilité à la calcémie caractérisant ce syndrome.

Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primitive

Manifestations cliniques

Chez la majorité des patients atteints d'hyperparathyroïdie primitive, le diagnostic est porté après la découverte fortuite d'une hypercalcémie, et l'élément le plus notable de l'examen clinique de ces patients est qu'il n'y a rien de remarquable. L'interrogatoire peut trouver un antécédent d'irradiation cervicale, une endocrinopathie chez un apparenté, ou des manifestations épidémiologiquement associées à l'HPTP telles qu'une hypertension artérielle ou une maladie ulcéreuse gastroduodénale. Les signes et symptômes attribuables à l'hypercalcémie elle-même sont habituellement absents puisque la calcémie n'est que modérément augmentée, et qu'elle s'est élevée progressivement pendant des mois ou des années. En effet, le caractère symptomatique d'une hypercalcémie dépend étroitement de sa sévérité et de sa vitesse d'installation.

Diagnostic biologique

L'HPTP est avant tout définie par un diagnostic biologique avec une **calcémie supérieure à 2,60mmol/L** (normale comprise entre 2,20 et 2,60) et une **PTH supérieure à 50pg/mL** (normale comprise entre 11 et 50pg/mL). A noter qu'il existe des formes à PTH normale.

On retrouve dans 50% des cas une **hypophosphorémie**, due à une diminution de sa réabsorption tubulaire. Mais la phosphorémie varie en fonction de l'apport nutritionnel et de la fonction rénale^{3, 7}.

Dans l'HPTP, la **calciurie est augmentée** du fait de l'augmentation du calcium complexé ultrafiltrable non réabsorbable. Mais les variations physiologiques de ce paramètre sont trop importantes pour en faire un paramètre fiable. Il permettra de faire un diagnostic différentiel entre une forme frustre d'HPTP et le syndrome hypercalcémie-hypocalciurie familiale^{3, 7}.

Formes cliniques

Lithiases rénales

- La lithiase calcique constitue une première manifestation classique mais sa prévalence ne dépasse pas 20%. Néanmoins il est conseillé de rechercher l'HPTP chez tous les patients atteints de lithiase calcique en particulier s'il s'agit d'une récurrence. Les calculs sont en règle de nature oxalocalcique et/ou phosphocalcique. Le principal facteur de risque de lithiase est représenté par l'hypercalciurie, observée chez 40 à 50 % des

sujets atteints d'HPTP, et qui est la conséquence de l'augmentation de la charge filtrée de calcium qui dépasse la capacité de réabsorption par le tubule rénal.

- La seconde manifestation rénale de l'HPTP, plus rare que la lithiase, est la néphrocalcinose qui résulte du dépôt, dans le parenchyme rénal, de complexes de phosphate de calcium. Elle est également favorisée par une hypercalciurie, ainsi que par un pH urinaire alcalin et une hypocitraturie. Elle peut expliquer la survenue d'une insuffisance rénale au cours de l'évolution de l'HPTP. Il est important de noter que la néphrocalcinose n'est pas toujours visible sur les clichés radiologiques, et que sa recherche nécessite la réalisation d'une échotomographie rénale. Enfin, l'évolution de la lithiase calcique est indiscutablement influencée par le traitement chirurgical de l'HPTP : la nette diminution de l'activité de la lithiase après traitement chirurgical^{28, 29, 30, 31} explique que la présence d'un calcul calcique et/ou d'une hypercalciurie abondante (> 10 mmol/24h) constitue, en soi, une indication opératoire.

Atteinte osseuse

L'atteinte osseuse à type d'ostéite fibrokystique est devenue exceptionnelle^{32, 60, 61, 62}, et les signes radiologiques osseux (résorption sous-périostée des phalanges, érosion distale des clavicules, aspect « poivre et sel » des os du crâne, tumeurs brunes osseuses⁶²) sont rares. Néanmoins, une atteinte osseuse, le plus souvent asymptomatique, est fréquemment observée grâce à la mesure des indices biologiques du remodelage osseux et de la densité minérale osseuse³. La principale conséquence osseuse de l'HPTP est une augmentation globale du remodelage, la destruction et la formation osseuse pouvant être augmentées d'un facteur 5³³. Pour cette raison, les indices de formation (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses) et de résorption osseuse (déoxypyridinoline, télopeptides du collagène I) sont habituellement augmentés au cours de l'HPTP^{34, 35}.

La mesure de la densité minérale osseuse a constamment objectivé une diminution dans les zones corticales (au mieux mesurée au tiers proximal du radius distal). À l'opposé, dans la majorité des cas d'HPTP modérée, asymptomatique, la masse osseuse est conservée ou peu diminuée dans les sites riches en os trabéculaire (corps vertébraux et, à un moindre degré, col fémoral). Les études histomorphométriques ont confirmé ces données en montrant une augmentation du remodelage osseux et de la perte osseuse corticale. La masse osseuse et la structure trabéculaire sont conservées (voire améliorées) au cours de l'HPTP asymptomatique³⁶. Cet aspect contraste clairement avec celui de l'ostéoporose postménopausique qui atteint les femmes au même âge que l'HPTP. Ainsi, l'excès d'hormone

parathyroïdienne paraît jouer un rôle protecteur sur l'os trabéculaire des femmes ménopausées.

Manifestations gastro-intestinales

Il existe plusieurs types de manifestations gastro-intestinales doivent être considérés chez les patients atteints d'HPTP : l'ulcère duodénal, l'atteinte pancréatique, la constipation et, les douleurs abdominales non spécifiques.

Il est habituellement admis que la fréquence de l'ulcère peptique est plus élevée chez les patients atteints d'HPTP que dans la population adulte générale^{37, 38, 39, 40} ; cette conclusion repose, cependant, sur l'estimation de la prévalence exacte de la maladie ulcéreuse, dans cette population générale qui fournit des résultats extrêmement variables selon les études. La conséquence est qu'il n'est toujours pas établi avec certitude que l'HPTP expose à un risque accru d'ulcère peptique. En réalité, l'ulcère peptique survient avant tout chez les patients atteints de NEM1 (syndrome de Werner) qui présentent une tumeur insulaire sécrétant de la gastrine et un syndrome de Zollinger-Ellison. Néanmoins, la possibilité d'un lien physiopathologique direct entre HPTP et ulcère gastroduodénal a été reconsidérée avec la découverte de la présence du récepteur sensible au calcium dans les cellules G antrales normales et la démonstration de l'effet stimulant de l'hypercalcémie sur la libération de gastrine et la sécrétion d'acide gastrique⁴¹.

À l'opposé, il n'a jamais été démontré qu'il existe un rapport direct entre HPTP et pancréatite⁴².

Les douleurs abdominales, habituellement mal définies et peu localisées, constituent une plainte parfois révélatrice chez un faible pourcentage de patients atteints d'HPTP. L'examen abdominal est souvent normal, et il n'est pas exceptionnel que ces douleurs régressent après traitement de la tumeur parathyroïdienne.

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) a longtemps été considérée comme une complication de l'HPTP, en raison de la prévalence de l'HTA qui est plus élevée chez les patients atteints d'HPTP que dans une population témoin^{34, 43, 44}. Cependant, la normalisation de la pression artérielle après correction chirurgicale de l'HPTP est très inconstante. Dans ces conditions, le lien physiopathologique entre ces deux affections fréquentes est incertain et, en tout état de cause, l'HTA ne constitue pas, en soi, un motif suffisant pour indiquer la nécessité du traitement chirurgical de l'HPTP^{4, 5}.

Manifestations neuropsychiques

Les manifestations neuropsychiatriques de l'HPTP font l'objet d'un large débat et de grandes incertitudes. Le syndrome neuromusculaire classique (myopathie avec troubles de la marche, amyotrophie, fasciculations, hyper réflexivité) a virtuellement disparu⁴⁵. Certaines manifestations sont grossièrement proportionnelles à la valeur de la calcémie, en particulier les troubles de la conscience. Cependant, certains patients peuvent être parfaitement lucides avec une calcémie supérieure à 4 mmol/L alors que d'autres sont franchement confus avec une calcémie à peine supérieure à 3 mmol/L.

Un grand nombre de manifestations subjectives ont été décrites chez les patients atteints d'HPTP : sensations de faiblesse, de fatigabilité anormale, d'émoussement intellectuel ainsi que des troubles affectifs variés pouvant aller jusqu'au syndrome dépressif⁸. En dépit de très nombreux rapports anecdotiques rapportant une amélioration post chirurgicale de ces symptômes, il n'est pas encore établi avec certitude que ces désordres soient directement liés à l'HPTP elle-même, et qu'ils soient réversibles après traitement chirurgical.

De manière générale, le domaine des manifestations (gastro-intestinales ou neuropsychiques), dont le lien avec l'hypercalcémie et/ou l'hypersécrétion de PTH n'est pas clairement établi, est particulièrement problématique. Il convient d'être prudent quant à la prédiction de l'évolution de ces symptômes après le traitement chirurgical de l'HPTP.

Métabolites de la vitamine D

Les patients atteints d'HPTP se répartissent schématiquement entre trois groupes de présentation clinique (lithiase calcique, ostéite fibrokystique et symptômes non spécifiques) qui n'ont que peu ou pas d'intersection les uns avec les autres. Cette constatation est difficile à expliquer par la seule hypersécrétion de PTH, et a conduit certains auteurs à proposer que l'HPTP est une maladie bi-hormonale qui implique non seulement la PTH, mais également le calcitriol^{46, 47}. En effet, le calcitriol contrôle l'absorption intestinale du calcium alimentaire et joue donc un rôle essentiel dans la régulation du bilan de calcium. Ainsi, les patients qui ont une importante augmentation de la synthèse de calcitriol seraient ceux dont l'absorption intestinale de calcium est la plus élevée, expliquant une hypercalciurie importante, avec un maintien du bilan de calcium et une augmentation du risque lithiasique sans déminéralisation osseuse importante. À l'opposé, les patients dont la synthèse de calcitriol n'augmente que peu (ou pas) auraient une absorption intestinale de calcium normale ou basse, un bilan de calcium nettement négatif, peu de risque lithiasique mais un risque important de déminéralisation osseuse. Ces hypothèses concordant avec l'observation qu'au cours de l'HPTP, l'absorption

intestinale du calcium est effectivement dépendante de la concentration circulante de calcitriol. Cette hypothèse du rôle essentiel du calcitriol dans la détermination de la présentation de l'HPTP a été étayée par une étude¹⁰ : les patients atteints d'ostéite fibrokystique ont des concentrations de calcitriol sérique plus basses que les sujets indemnes de symptôme spécifique qui ont, eux-mêmes, des concentrations de calcitriol inférieures à celles des patients lithiasiques. L'origine de cette différence de synthèse du calcitriol résidait dans une carence en vitamine D, précurseur du calcitriol, chez les sujets atteints d'ostéite fibrokystique. À l'opposé, les sujets lithiasiques avaient un capital en vitamine D normal, étaient plus jeunes et avaient un débit de filtration glomérulaire plus élevé, toutes conditions favorisant une synthèse élevée de calcitriol.

Se trouvait ainsi souligné le rôle important du capital en vitamine D et de la fonction rénale dans la présentation clinique de l'HPTP. Plus récemment, il a été rapporté que les patients qui présentaient les plus faibles concentrations de 25-hydroxyvitamine D ont des concentrations de PTH et des indices du remodelage osseux plus élevés que les patients dont la concentration de 25-hydroxyvitamine D était normale, permettant de préjuger d'un retentissement osseux plus marqué. Enfin, la carence en vitamine D est accompagnée de tumeurs parathyroïdiennes plus volumineuses, ce qui souligne le rôle de la vitamine D et de ses métabolites dans la croissance des tumeurs parathyroïdiennes⁴⁸.

Hyperparathyroïdie primitive normocalcémique

Bien que sa réalité soit contestée par certains qui la considèrent comme une étape transitoire précédant l'installation de l'hypercalcémie, le maintien d'une calcémie normale, malgré une hypersécrétion primitive de PTH, se rencontre chez 10 à 20 % des patients atteints et peut persister pendant plusieurs **années**^{24, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55}. Chez la majorité de ces patients, la mesure de la concentration de calcium ionisé révèle une valeur anormalement élevée, ce qui souligne l'intérêt de cette mesure. Néanmoins, certains patients ont indiscutablement une concentration de calcium ionisé sérique normale, même après qu'ait été éliminé un facteur métabolique capable de masquer l'élévation de la calcémie, comme une carence profonde en vitamine D^{51, 56}, ou une hypomagnésémie^{56, 57}. Le diagnostic est alors porté devant une calcémie normale, une concentration élevée de PTH, et une freination insuffisante de la sécrétion de PTH après charge en calcium⁴⁹.

Ces patients demeurent normocalcémiques sur une longue période, probablement en raison d'une résistance des organes cibles vis-à-vis de la PTH. Ainsi, ces patients n'ont pas le même niveau de réabsorption tubulaire de calcium pour des valeurs identiques de PTH. La

correction de cette hypercalciurie « relative » après cure chirurgicale de l'adénome parathyroïdien permet d'exclure le caractère secondaire de l'hypersecretion de PTH^{24, 59}.

Carcinome parathyroïdien^{63, 64, 65, 66}

Le carcinome parathyroïdien est réputé rare, à juste titre puisqu'il est impliqué dans moins de 1 % des cas d'HPTP. Il survient, en moyenne, quelques années plus tôt que l'HPTP bénigne et affecte également les deux sexes. Il se révèle classiquement par un tableau d'HPTP sévère et symptomatique : la calcémie est plus élevée qu'au cours de l'HPTP bénigne (3,4 à 3,9 mmol/L) et la concentration de PTH très augmentée (environ 10 fois la limite supérieure de la normale). Surtout, les patients sont très fréquemment symptomatiques : la fréquence de la lithiase, de l'insuffisance rénale et des manifestations osseuses est très supérieure à celle qui est observée au cours de l'HPTP bénigne.

Le diagnostic histologique est souvent difficile. Habituellement, les tumeurs sont plus volumineuses que les adénomes, pesant majoritairement entre 2 et 10 g. Il existe généralement des anomalies nucléaires (noyaux agrandis, hyperchromasie) et, constamment, des mitoses. Le caractère infiltrant de la tumeur, avec rupture de la capsule, a une grande valeur diagnostique.

Le traitement est chirurgical et nécessite fréquemment d'être répété en raison de la tendance aux récurrences locales.

Hyperparathyroïdie néonatale sévère

Des enfants peuvent naître avec une hyperparathyroïdie primitive néonatale sévère⁶⁷, provenant de mariages consanguins dans des fratries atteintes d'hypercalcémie familiale bénigne. Classiquement, ces enfants ont une hypercalcémie qui menace le pronostic vital et souffrent de retard de croissance, de déshydratation, de déminéralisation osseuse, de déformations de la cage thoracique, de multiples fractures et d'hypotonie dans les premières semaines de vie. Ces complications nécessitent souvent une parathyroïdectomie totale salvatrice⁶⁷.

Classiquement, un allèle du gène codant le récepteur sensible au calcium (qui siège sur le bras long du chromosome 3 chez l'homme)⁶⁸ est muté dans l'hypercalcémie familiale bénigne alors que les deux allèles sont le siège d'une mutation dans l'hyperparathyroïdie néonatale sévère, chaque parent ayant transmis son allèle muté à l'enfant. Le tableau génétique est celui d'une mutation homozygote (si les deux parents sont consanguins) ou d'une mutation hétérozygote composite (si les deux parents ne sont pas apparentés)⁶⁹.

Imagerie⁷

Les techniques d'imagerie permettent de mettre en évidence un adénome parathyroïdien dans le but d'orienter le geste opératoire. De ce fait, la réalisation d'une imagerie n'est indispensable que s'il y a indication opératoire.

L'échographie thyroïdienne, réalisée par un radiologue expérimenté, permet de trouver le nodule parathyroïdien. Une ponction à l'aiguille fine permet une étude cytologique et un prélèvement sur lequel peut être dosée la PTH. Ceci permet à la fois le diagnostic de certitude et la localisation de l'adénome.

Si l'échographie est négative, ou si persiste un doute, la scintigraphie au ^{99m}Tc-sestaMIBI combiné à la scintigraphie thyroïdienne à l'iode¹²³ permet de mettre en évidence un nodule hyperfixant, en position parathyroïdienne, rarement intra-thyroïdienne ou ectopique.

Le bilan d'extension en deuxième intention peut être complété par une tomodensitométrie cervico-médiastinale qui montre une lésion solide, homogène et réhaussée de façon variable par l'injection de produit de contraste. L'IRM montre un hypersignal en séquence T2 et un isosignal en T1.

Traitement¹² de l'hyperparathyroïdie primitive

Le traitement chirurgical reste le traitement curatif chez les patients qui présentent des complications de la maladie (ostéite fibrokystique, lithiase calcique récidivante, complications gastro-intestinales sévères, syndrome neuro-musculaire), ainsi qu'aux patients asymptomatiques mais atteints de formes plus sévères de la maladie, avec une calcémie nettement élevée. (Figure 1)

Figure 5. Critères clinico-biologiques permettant de poser l'indication d'une parathyroïdectomie et excluant la surveillance médicale chez les patients asymptomatiques. Conférence d'experts de le SFE, 2004.

- Age < 50 ans
- Symptômes cliniques ou atteintes tissulaires liés à l'hypercalcémie (lithiase urinaire, néphrocalcinose, signes osseux, chondrocalcinose...)
- Hypercalcémie \geq 110mg/L ou 2,75mmol/L avec protides normaux (le calcium ionisé n'est pas retenu en raison des aléas du dosage)
- Calciurie > 400mg/24h ou 10mmol/24h
- Diminution du DFG estimé par la formule MDRD ou CKD-EPI en dessous de

60mL/min/1,73m² établissant la maladie rénale chronique

- Densité osseuse avec un T-score $\leq -2,5$ mmol/L à n'importe quel site
 - o A évaluer sur deux sites, le col de fémur constituant le 1^{er} site de référence (la mesure du rachis lombaire étant moins fiable avec l'âge)
 - o Pas de consensus pour la définition de l'ostéoporose densitométrique (basée sur le T-score) chez l'homme

Enfin, quelque soit la forme d'HPTP, le traitement chirurgical est recommandé aux patients dont la surveillance médicale est difficile ou impossible à mettre en œuvre, ainsi que pour les sujets jeunes (âgés de moins de 50 au moment du diagnostic) car l'évolution naturelle de l'HPTP au bout de plusieurs décennies est inconnue et que le coût de la surveillance médicale sur une aussi longue période est élevée.

Le traitement chirurgical est effectué par un chirurgien expérimenté : à cette condition le taux de succès thérapeutique est élevé (supérieur à 90%) et la morbidité postopératoire (lésion du récurrent, hypoparathyroïdie séquellaire) très faible.

Après le traitement chirurgical, la calcémie se normalise en quelques heures, parfois un ou deux jours, l'activité de la lithiase est réduite à 90% et la masse osseuse augmente dans les années suivantes.

Les données biologiques à surveiller chez les sujets asymptomatiques sont : la calcémie et l'albuminémie tous les 6 mois, la fonction rénale tous les ans, la densité minérale osseuse tous les 2 à 3 ans, selon le degré de la perte. (Figure 2)

Figure 6. Critères clinico-biologiques de la surveillance médicale. Conférence d'experts. SFE, 2004.

- Calcémie et albumine : tous les 6 mois puis adaptée
- Surveillance de l'état osseux tous les 2 à 3 ans puis adaptée à la partie évolutive.
- Surveillance de la fonction rénale annuelle

MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez les patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire et dont la prise en charge a été réalisée dans les services de Médecine B, Médecine A, Rhumatologie A et B, Endocrinologie et ORL recensés à l'aide du codage PMSI de l'hôpital Lariboisière de 2013 à 2014.

Nous avons étudié chaque dossier médical afin de recueillir les signes d'appel, le motif initial de consultation et les données biologiques et l'imagerie permettant de préciser les critères diagnostiques de la maladie à l'aide des dossiers papiers et informatiques Middlecare et Stare. Les patients ont été anonymisés par leur numéro d'identification NIP.

Au fur et à mesure du recueil de données, certains symptômes étaient assez prédominants amenant au diagnostic de l'HPTP, confortant les données théoriques classiques que nous connaissons. Mais il y avait également d'autres symptômes moins fréquents qui, à première vue, nous feraient « passer à côté » du diagnostic.

Au final, sur les 90 patients recensés à l'aide du codage, un nombre de 80 patients ont été inclus (Tableau 1). Les critères d'inclusion sont : diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire ; patients âgés de plus de 18 ans. Dix ont été exclus pour mauvais codage, ou diagnostic d'hypercalcémie secondaire.

Parmi les patients inclus, nous avons obtenu un premier groupe de patients de 20 patients que nous appellerons « asymptotique » atteints de l'HPTP découverte de façon fortuite et un deuxième groupe de 60 patients diagnostiqués avec les symptômes liés à l'HPTP selon l'étude de Mazzaglia PJ (Arch surg 2008)² qui sont : l'hypercalcémie, lithiase rénale, maladies ostéo-articulaires, symptômes gastro-intestinaux, neuromusculaires, neuropsychiatriques, hypertension artérielle (Figure 3, annexes 1, 2 et 3).

L'objectif de l'étude était de chercher une différence entre le groupe asymptotique et symptomatique des résultats biologiques telles que calcémie, phosphorémie, calciurie des 24h, concentration de vitamine D, et pour les patients opérés d'une parathyroïdectomie, la taille et le poids de l'adénome. Y a-t-il une prédominance des valeurs biologiques plus élevées chez les symptomatiques par rapport aux asymptotiques ?

Tableau 2. Caractéristiques de la population (sexe, âge, signes d'appel, moyenne, écart-type, minimum, maximum)

Numéro	Sexe	Age	Signes d'appel
1	F	55	Ex syst
2	F	62	Ex syst
3	F	64	Ex syst
4	F	80	Ex syst
5	F	77	Ex syst
6	F	57	Ex syst
7	F	57	Ex syst
8	F	61	Ex syst
9	F	69	Ex syst
10	F	70	Ex syst
11	H	63	Ex syst
12	F	61	Ex syst
13	F	69	Ex syst
14	F	70	Ex syst
15	F	56	Ex syst
16	H	48	Ex syst
17	F	32	Ex syst
18	H	43	Ex syst
19	F	61	Ex syst
20	F	92	Ex syst
21	F	57	Ostéoporose
22	F	61	ostéoporose
23	F	54	Asthénie
24	F	61	Asthénie
25	F	76	Asthénie
26	F	78	lithiase
27	F	45	Asthénie
28	F	49	Lithiase
29	F	50	Asthénie
30	F	79	lithiase
31	F	84	lithiase
32	H	28	Fractures
33	F	87	Dlr abdo, nausées, vomissements, tb de la vigilance
34	H	77	AEG (asthénie, amaigrissement), Constipation
35	F	58	Lithiases rénales, HTA
36	F	36	Dlr abdo, nausées, vertiges, palpitations, constipation, AEG
37	F	67	Asthénie, dlr articulaire, toux sèche, faiblesse musculaire
38	F	47	Asthénie
39	F	42	Vertiges, asthénie, lithiases rénales, constipation, aboulie, dlr abdo

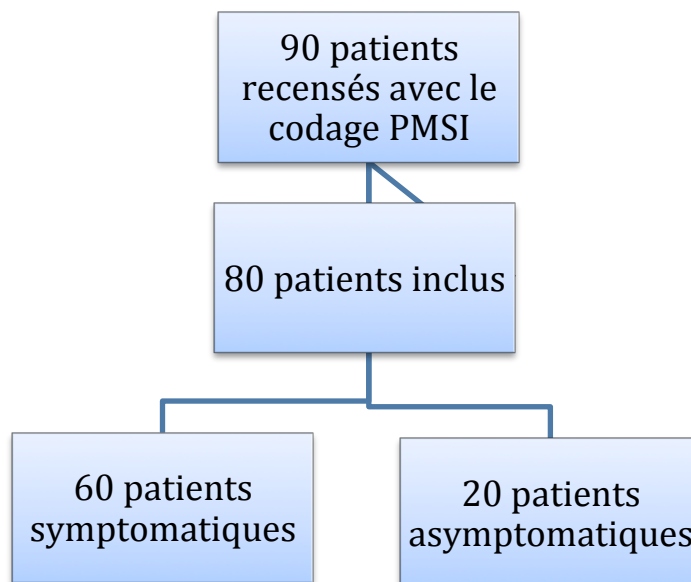
40	F	75	Constipation
41	F	52	Dlr articulaires
42	F	69	AEG, ulcère
43	F	94	Dlr articulaire, dlr abdo, constipation
44	F	60	AEG, hyperthyroïdie
45	F	81	HTA, ulcère
46	F	56	AEG (amaigrissement), hyperthyroïdie
47	F	71	AEG, arthralgies, constipation
48	F	83	AEG, IRA, décompensation respiratoire
49	F	74	Dlr abdo, constipation, tb vigilance, AEG (anorexie)
50	H	78	AEG, dlr articulaires, toux sèche, constipation, sueurs nocturnes
51	H	85	AEG, IRA, tb vigilance
52	F	53	AEG, dlr abdo, lithiases, rénales, HTA
53	F	84	Diarrhée, dlr abdo
54	F	54	AEG
55	H	70	AEG
56	F	88	Constipation, dlr articulaire
57	F	60	AEG (anorexie), constipation
58	F	74	Constipation, dlr articulaire
59	F	73	Dlr abdo, dlr articulaire,
60	F	70	Lombalgies
61	F	84	Radiculalgie
62	F	85	Lombalgies, constipation, déshydratation, dégoût de l'eau du robinet
63	F	81	Lombalgies, dlr abdo
64	F	72	Lombalgies
65	F	80	Dlr articulaires
66	F	72	Dlr abdo
67	F	84	AEG (asthénie, anorexie), dlr articulaire
68	F	61	dlr articulaire
69	H	80	Fractures
70	F	66	dlr articulaire
71	F	83	AEG lombalgies
72	F	65	Lithiases rénales
73	H	65	Dlr abdo, lithiases rénales
74	H	64	AEG (asthénie), paresthésies
75	F	58	AEG
76	F	80	Constipation, dlr abdo, tb vigilance
77	F	46	AEG
78	F	54	AEG
79	H	70	AEG
80	H	68	Ex syst, dlr osseuses

Moyenne	66,3
Minimum	28
Maximum	94
Ecart-type	14,18

Abréviations : Dlr : douleur ; Abdo : Abdominal ; Ex syst : examen systématique ; AEG : altération de l'état général

L'âge moyen de l'échantillon de 80 patients lors du diagnostic est de 66,3 ans avec un minimum à 28 ans et un maximum à 94 ans et un écart-type de 14,18 ans. Sur les 80 patients, on retrouve un 13 hommes et 67 femmes avec un sexe ratio de 1/5 environ.

Figure 7. Diagramme de l'échantillon de patients de l'étude



RESULTATS

Comparaison des groupes

Le sexe ratio H/F chez les asymptomatiques est de 1/4 et 1/5 pour les symptomatiques. Nous avons utilisé le test du χ^2 pour comparer la fréquence entre les deux groupes. Le calcul du χ^2 ainsi que du p ne montre pas de différence significative entre les deux groupes. Il n'y a pas de différence de sexe entre les deux groupes ($p > 0,05$). (Tableau 2)

Tableau 3. Comparatif du sexe des patients entre les groupes asymptomatiques et symptomatiques.

Sexe	Asymptomatique	Symptomatique	Total
Homme	3	10	13
Femme	17	50	67
Total	20	60	80
$\chi^2 < 3,84 \Rightarrow p = 0,21$ (non significatif)			

Pour comparer chacune des valeurs biologiques relevées, nous avons utilisé le test t de Student afin de calculer le p . (Tableau 3)

Nous avons ainsi comparé l'âge, le taux de calcémie, de phosphorémie, de la OH-vitamine D, de la PTH, de la calciurie des 24h, et la taille et le poids de l'adénome pour les patients qui ont été opérés. Nous ne retrouvons aucune différence significative pour ces variables.

L'âge moyen de découverte du diagnostic est de $62,3 \pm 13,1$ ans chez les patients asymptomatiques et de $67,6 \pm 14,4$ chez les patients symptomatiques ($p = 0,10$).

La calcémie moyenne lors du diagnostic est de $2,81 \pm 0,16$ mmol/L pour les patients asymptomatiques vs de $2,75 \pm 0,33$ mmol/L chez les patients symptomatiques ($p > 0,90$).

Pour le taux de phosphorémie, la moyenne chez les patients asymptomatiques est de $0,79 \pm 0,14$ mmol/L et, chez les patients symptomatiques, de $0,81 \pm 0,26$ mmol/L, différence non significative avec $p > 0,90$.

La moyenne du taux de PTH chez les patients asymptomatiques de $185,1 \pm 109,8$ pg/mL n'est pas différente de celle des patients symptomatiques qui est de $159 \pm 147,2$ pg/mL, sans différence significative, $p > 0,90$.

Le taux moyen de la calciurie des 24h est de $7,44 \pm 2,96$ mmol/24h chez les patients asymptomatiques et, de $5,39 \pm 5,17$ mmol/24h chez les patients symptomatiques, avec une différence non significative entre les deux groupes, $p > 0,50$.

Il n'y avait pas plus de différence concernant les concentrations de vitamine D entre le groupe des patients asymptomatiques et le groupe des patients symptomatiques, avec respectivement $26 \pm 12,7$ ng/mL et $32,1 \pm 25,3$ ng/mL ($p > 0,20$)

Dans le groupe des patients asymptomatiques, on relève une valeur extrême de la taille et du poids de l'adénome, avec 2000 mm en taille et 900 mg en poids (Annexe 3, Tableau 7) qui peut modifier la tendance des valeurs de la moyenne et l'écart-type. Nous décidons donc de ne pas l'inclure dans les calculs du test t de Student pour pouvoir mettre en évidence ou non une différence significative. La valeur obtenue du $p > 0,05$ ne retrouve pas, non plus, de différence significative. Cette valeur est, bien sûr, non statistiquement valable.

Tableau 4. Comparatif des variables biologiques entre les groupes asymptomatiques et symptomatiques.

Variabes	Asymptomatique	Symptomatique	Total	Statistiques : χ^2 , test t de student
Nombre	20	60	80	
Sexe H/F	3/17	10/50	13/67	$X^2 < 3,84$; $p = 0,21$
Âge \pm DS (années)	$62,3 \pm 13,1$	$67,6 \pm 14,4$		$t = 1,52$; $p > 0,10$
Ca \pm DS (mmol/L)	$2,81 \pm 0,16$	$2,75 \pm 0,33$		$t = 0,05$; $p > 0,90$
Ph \pm DS (mmol/L)	$0,79 \pm 0,14$	$0,81 \pm 0,26$		$t = 0,05$; $p > 0,90$
PTH \pm DS (pg/mL)	$185,1 \pm 109,8$	$159 \pm 147,2$		$t = 0,84$; $p > 0,30$
Calciurie \pm DS (mmol/24h)	$7,44 \pm 2,96$	$5,39 \pm 5,17$		$t = 0,34$; $p > 0,50$
Vitamine D \pm DS (ng/mL)	$26 \pm 12,7$	$32,1 \pm 25,3$		$t = 1,41$; $p > 0,20$
Taille adénome (mm)	$138,7 \pm 496,2$	$19,9 \pm 12$		* Non calculé (valeur extrême chez les asymptomatiques)
Poids adénome (mg)	$470 \pm 366,4$	$630,1 \pm 1745,7$		* Non calculé (valeur extrême chez les asymptomatiques)
Taille 2 adénome (mm)*	$15,7 \pm 10,6$	$19,9 \pm 12$		$t = 1,51$; $p > 0,20$

Poids 2 adénome (mg)*	416,2, ± 351,7	630,1 ± 1745,7		t = 0,89 ; p>0,50
-----------------------	----------------	----------------	--	-------------------

Nous nous sommes ensuite intéressés au détail des signes d'appel relevés par le praticien. (Tableau 4 et Figure 4).

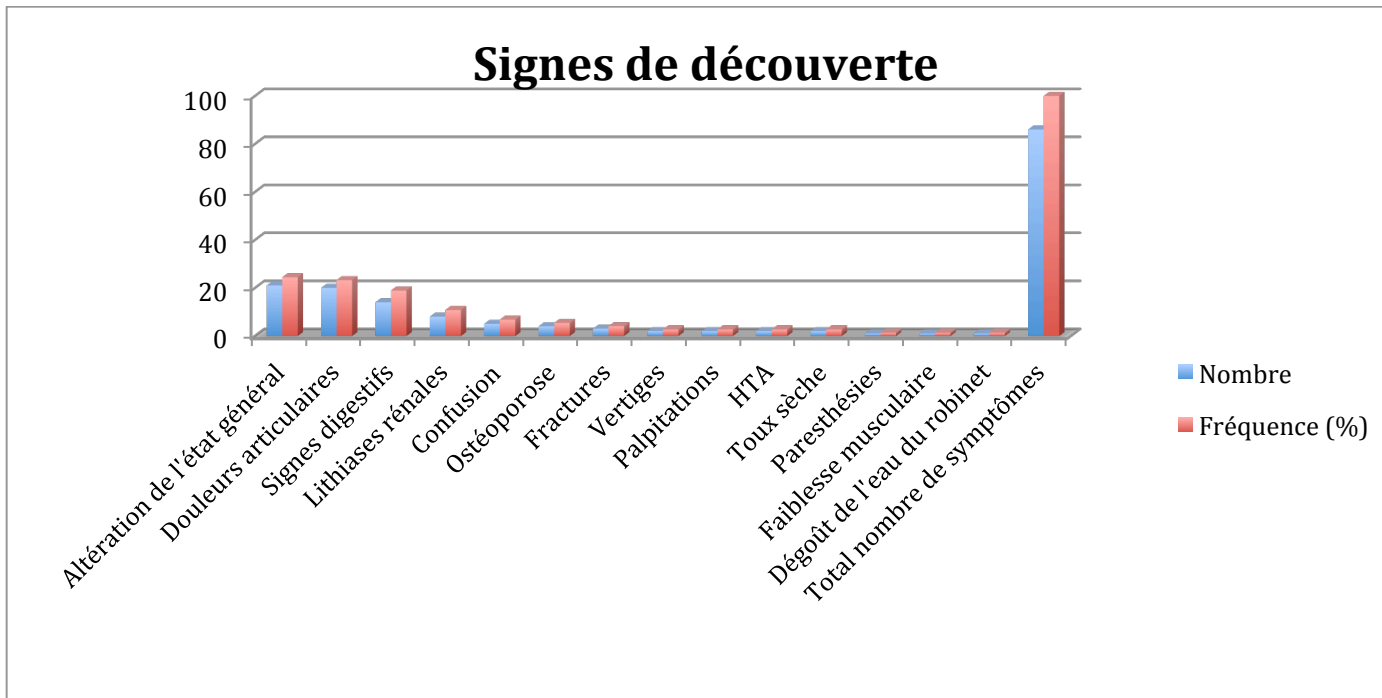
Nous observons que les symptômes les plus fréquents sont les symptômes classiques liés à l'HPTP retrouvés dans plusieurs études, soit : l'altération de l'état général en première position avec une fréquence de 24,4%, puis les douleurs ostéo-articulaires avec une fréquence de 23,2%, et les signes digestifs avec 18,9% de fréquence. Les signes typiques un peu moins fréquents retrouvés sont : les lithiases rénales (fréquence 10,8%), la confusion (fréquence de 6,7%), l'ostéoporose (fréquence de 5,4%), les fractures (fréquence 4,0%), les vertiges (fréquence 2,7%), les palpitations (fréquence 2,7%), HTA (fréquence 2,7%) ; un peu plus rares mais typiques : les paresthésies avec un cas et la faiblesse musculaire, un cas également. L'altération de l'état général comprenait l'asthénie et l'amaigrissement. Les douleurs ostéo-articulaires étaient des gonalgies et des lombalgies. Les signes digestifs incluaient constipation, nausée, douleurs abdominales diffuses, reflux gastro-oesophagien, ulcère peptique, dyspepsie et pancréatite.

Nous avons noté deux symptômes atypiques parmi les 60 patients symptomatiques : la toux sèche dans deux cas et le dégoût de l'eau du robinet chez un seul cas qui reste un symptôme subjectif, (mais existe-t-il vraiment un lien ?).

Tableau 5. Signes d'appel relevés chez les symptomatiques

Signes de découverte	Nombre	Fréquence (%)
Altération de l'état général	21	24,4
Douleurs ostéo-articulaires	20	23,2
Signes digestifs	14	18,9
Lithiases rénales	8	10,8
Confusion	5	6,7
Ostéoporose	4	5,4
Fractures	3	4,0
Vertiges	2	2,7
Palpitations	2	2,7
HTA	2	2,7
Toux sèche	2	2,7
Paresthésies	1	1,3
Faiblesse musculaire	1	1,3
Dégoût de l'eau du robinet	1	1,3
Total nombre de symptômes	86	100

Figure 8. Histogramme des différents types de symptômes relevés chez les symptomatiques.



DISCUSSION

Discussion de la méthode

La première limite de l'étude porte, tout d'abord, sur le recueil des données des patients. Les données ont été relevées de façon rétrospective à partir d'observations médicales, le praticien en charge du patient a peut-être noté seulement les plaintes qui lui paraissaient les plus pertinentes et les plus importantes pour son diagnostic. Rappelons également que l'étude a été pratiquée auprès de différents services (rhumatologie, endocrinologie, médecine interne), d'où un recueil qui n'est probablement pas strictement la même selon la spécialité du médecin.

La deuxième limite est le caractère monocentrique de l'étude. L'étude est réalisée dans quatre services de l'hôpital Lariboisière, avec un échantillon de 80 patients atteints de l'HPTP sans comparaison avec des témoins non atteints. Elle n'est pas généralisable à la population générale mais peut en refléter une tendance.

La troisième limite est l'absence de certaines données biologiques comme la calciurie chez certains patients ou la taille et le poids de l'adénome pour les patients pour lesquels le traitement chirurgical n'était pas indiqué.

Discussion des résultats

Notre étude retrouve une confirmation de la moyenne de l'âge du diagnostic est posé, c'est-à-dire vers la sixième décennie avec une moyenne de 66,3 ans.

Il existe toutefois des exceptions avec un cas diagnostiqué à l'âge de 28 ans retrouvant un carcinome parathyroïdien qui s'est présenté sous forme d'ostéite fibrokystique.

Nous avons également, dans le groupe des patients asymptomatiques, un sujet diagnostiqué de l'HPTP de façon fortuite puis opéré d'une parathyroïdectomie, présentant des valeurs de taille et poids de l'adénome extrêmes, avec 2000 mm en taille et 900 mg en poids sans que l'hypercalcémie ne soit proportionnellement en rapport. Malheureusement, nous n'avons pas le dosage de la vitamine D pour ce patient, il aurait été intéressant de savoir s'il entrait dans la tendance retrouvée dans l'étude¹⁰ selon laquelle, un faible taux de vitamine D induisait un taux de calcémie peu élevé.

L'étude menée nous montre une absence de différence entre les deux groupes asymptomatiques et symptomatiques. Cela nous permet de mettre en évidence qu'il n'y aurait pas de valeurs biologiques favorisant l'apparition de symptômes de l'HPTP.

On observe également une tendance à une carence de vitamine D plus importante chez les asymptomatiques par rapport aux symptomatiques, résultat retrouvé dans l'étude de Patron P de 1989¹⁰.

Il faut toutefois signaler que la durée de l'hypercalcémie avant le diagnostic n'est pas connue. Durant combien d'années, le patient avait une hypercalcémie sans symptômes avant que la maladie ne soit déclarée ? La physiopathologie de la maladie a un début insidieux et ne peut donc être détecté au tout début, sachant qu'il existe également des formes d'HPTP avec une calcémie normale^{52, 53, 54, 55}. Rappelons également que le caractère symptomatique de l'hypercalcémie dépend très fortement de la sévérité et de la vitesse d'installation de celle-ci. Dans le relevé des signes, nous observons des symptômes non classiques de l'HPTP comme la toux sèche, le dégoût de l'eau du robinet retrouvé chez un seul cas. Ces symptômes ne sont pas signalés dans les études précédentes. Le dégoût de l'eau du robinet est un symptôme subjectif dont le lien avec l'HPTP peut être discuté ou reste à être démontré par d'autres études.

Confrontation aux données de la littérature

Les résultats de l'étude de Mazzaglia PJ² de 2008 montre un changement significatif de la présentation de l'hyperparathyroïdie primaire sur trois décennies. En effet, il s'agit d'une revue rétrospective de 300 patients opérés pour une HPTP en 1985, 1995, 2005.

L'étude met en évidence une distribution du sexe stable à travers les trois décennies avec une prédominance féminine d'environ 75% en moyenne.

Le nombre de patients de moins de 50 ans a significativement diminué avec un pourcentage de 40% à 17% ($p \leq 0,001$) et les patients de plus de 50 ont légèrement augmenté avec un pourcentage de 45 à 62% ($p = 0,05$).

La moyenne de la calcémie a significativement diminué de 11,8 mg/dL (2,95 mmol/L) en 1985 vs 11,2 mg/dL (2,8 mmol/L) en 2005 ($p < 0,001$).

Nous observons dans cette étude une prévalence constante des symptômes neuropsychiatriques, neuromusculaires et des lithiases rénales.

La prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie qui ont conduit au diagnostic de l'HPTP et à une indication chirurgicale a quadruplé en trente ans, passant de 10% en 1985 à 44% en 2005 ($p < 0,001$). Cette augmentation peut être expliquée par un meilleur dépistage de l'ostéoporose grâce à l'apparition de l'ostéodensitométrie.

L'ostéoprose est le signe d'appel le plus fréquent dans cette étude, contrairement à notre étude, où les symptômes les plus fréquents retrouvés étaient l'altération de l'état général avec l'asthénie, et l'amaigrissement.

Par ailleurs, l'étude retrouve une légère tendance à l'augmentation des symptômes neuropsychiatriques 3% en 1985 vs 6% en 2005 ($p=0,12$).

Les symptômes digestifs ont eux aussi significativement diminué avec une fréquence passant de 28% à 4% ($p<0,001$), ainsi que l'HTA, de 27% à 6% ($p<0,001$).

Cette étude révèle que la durée de la surveillance biologique de la calcémie entre le diagnostic de l'HPTP et la prise en charge chirurgicale n'a pas significativement diminué (2,4 ans en 1995 à 1,7 ans en 2005 avec $p=0,8$).

Dans cette étude, 80% des patients étaient réellement symptomatiques avec une calcémie moyenne de 11,5mg/dL (2,75mmol/L).

D'autres études^{71,72} indiquent l'importance de retenir les symptômes non classiques de l'HPTP tels que la fatigabilité, la léthargie, la faiblesse, la dépression, les symptômes musculo-squelettiques, les nausées, la polyurie, les pertes de mémoire et l'insomnie.

L'étude de Clark OH⁷³ de 1991 (J Bone Miner Res) montre ainsi qu'il y a entre 2 et 5% de patients réellement asymptomatiques.

La littérature montre donc une tendance à une diminution du taux moyen de la calcémie lors de la prise en charge initiale, avec des symptômes osseux prédominants, notamment l'ostéoporose. Les tableaux d'HPTP découverts chez le jeune adulte de moins de 50 ans avec des tableaux compliqués de lithiases rénales ou d'ostéite fibrokystique sont, de nos jours, rares et doivent surtout nous faire rechercher un carcinome parathyroïdien ou une pathologie entrant dans le cadre d'un syndrome génétique familial.

CONCLUSION

En conclusion, l'analyse des données cliniques, biologiques et hormonales de 80 patients consécutifs pris en charge pour hyperparathyroïdie primaire à l'hôpital Lariboisière entre 2013 et 2014 indique qu'un pourcentage notable était asymptomatique, lors de la découverte de la maladie grâce à un dosage de la calcémie fait à titre systématique.

Il n'y avait pas de différence significative des différents paramètres étudiés entre les patients dont l'hyperparathyroïdie avait été découverte devant des manifestations cliniques évocatrices et les patients asymptomatiques.

Grâce à un dépistage précoce, la fréquence des formes graves d'hyperparathyroïdie primitive avec atteinte rénale ou ostéo-articulaire est devenue plus faible.

Ainsi, il apparaît clairement que le médecin généraliste est le praticien de première ligne à pouvoir dépister cette maladie en prescrivant des dosages simples comme la calcémie, même chez des patients sans symptôme classique de l'hyperparathyroïdie primaire.

Annexe I. Tableau des patients symptomatiques (première partie)

Tableau 6. Tableau des patients symptomatiques (moyenne, écart-type, minimum, maximum), 1^{ère} partie.

Sexe	Âge de découverte	Signes d'appel	Calcémie (mmol/L)	Phosphorémie (mmol/L)	PTH (pg/mL)	Calciurie (mmol/24h)	25OH vit D (ng/mL)	taille (mm)	Poids (mg)	
1F	57	Ostéoporose	2,63	0,96	228	9,35	22,3	15	400	
2F	61	Ostéoporose	2,85	0,83	96	9	30	8	200	
3F	54	Asthénie	2,83	0,96	106	4,2	27	13	216	
4F	61	Asthénie	2,78	1,15	76	13,3	100	17	102	
5F	76	Asthénie	2,65	0,9	172	2,45	35,2	8		
6F	78	lithiase	2,83	0,48	80	7,88	23,6	13	400	
7F	45	Asthénie	2,75	0,99	77	2,55	31	12	6000	
8F	49	lithiase	2,8	0,77	71,5	12,38	26	10	138	
9F	50	Asthénie	2,88	0,83	121	7,25		25		
10F	79	lithiase	2,93	0,83	195		18 ND	NO		
11F	84	lithiase	2,85	0,86	95		40 ND	NO		
12H	28	Fractures	3,28	0,33	735		35,3	30	800	
13F	87	Dlr abdo, nausées, vomissements, tb de la vigilance	3,4	0,7	233		15,6			
14H	77	AEG (asthénie, amaigrissement), Constipation	2,21	1	154					
15F	58	lithiases rénales, HTA	2,7	0,8	138					
16F	36	Dlr abdo, nausées, vertiges, palpitations, constipation, AEG	3,25	0,71	488	21,54	11,8			
17F	62	Asthénie, dlr articulaire, toux sèche, faiblesse musculaire	3,28	0,39	184	7,79	10,1	16	150	
18F	47	Asthénie	3,1	0,394	631,4		15	15	130	
19F	42	Vertiges, asthénie, lithiases rénales, constipation, aboulie, dlr abdo	3,22	0,7	271		5,33	10	56	72
20F	75	Constipation	2,77	1	119	0,97	22,3			
21F	52	Dlr articulaires	2,68	0,97	64		34,7			
22F	69	AEG, ulcère	3,2	0,36	150		≤8	9		
23F	94	Dlr articulaire, dlr abdo, constipation	2,88	0,65	77	1,9	43,7			
24F	60	AEG, hyperthyroïdie	2,56	1,15	274		30,8	25		
25F	83	HTA, ulcère	3,4	0,6	105		30			
26F	56	AEG (amaigrissement), hyperthyroïdie	2,7	1,01	150	1,05	14,3	22		
27F	71	AEG, arthralgies, constipation	2,75	0,85	168		30			
28F	83	AEG, IRA, décompensation respiratoire	2,58	1,18	171	0,73	42,7			
29F	74	Dlr abdo, constipation, tb vigilance, AEG (anorexie)	2,47	0,56	340		≤5			
30H	78	AEG, dlr articulaires, toux sèche, constipation, sueurs nocturnes	2,74	0,75	106		23,4	10		
31H	85	AEG, IRA, tb vigilance	2,34	0,61	138		7,6			
32F	53	AEG, dlr abdo, lithiases, rénales, HTA	3,5	0,74	491	0,54	30	35	100	
33F	84	Diarrhée, dlr abdo	2,61	0,32	58		25,2			
34F	54	AEG	2,81	0,54	69		8,8			
35H	70	AEG	2,68	0,86	97	2,61	9,6			
36F	88	Constipation, dlr articulaire	2,6	0,8	78		100			
37F	60	AEG (anorexie), constipation	2,55	1,2	68		34,3			
38F	74	Constipation, dlr articulaire	2,47	1,18	71	0,5	38,3			
39F	73	Dlr abdo, alr articulaire,	2,77	1,4	67		50,3			

BIBLIOGRAPHIE

1. Fraser W D. *Hyperparathyroidism*. Lancet 2009; 374 : 145-58
2. Mazzaglia P J, Berber E, Kovach A, *et al*. *The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades*. Arch Surg 2008; 143: 260-65
3. Joseph L, Melton III, *The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America*. J Bone Min Res 2002; 17: 12-17
4. Jones DB, Jones JH, Lloyd HJ, *et al*. *Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism*. Prostat Med J 1983; 59: 350-53
5. Salahudeen AK, Thomas TH, Sellars L, *et al*. *Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy*. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 76: 289-96
6. John P, Bilezikian P and Potts JT. *Asymptomatic hyperparathyroidism: New issues and new questions-Bridging the past to the future*. J Bone Miner Res, V 17, Supp 2, 2002, N57-N67
7. <http://www.sfendocrino.org/article/402/item-319-ndash-hypercalcémie>
8. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. *Psychologic symptoms before and after surgery*. Am J Med 1994 ; 96 : 101-06
9. Chiang CY, Andrewes DG, Anderson D, *et al*. *A controlled, prospective study of neuropsychological outcomes post parathyroidectomy in primary hyperthyroid patients*. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 99-104
10. Patron P, Gardin JP, Paillard M. *Renal mass and reserve of vitamin D: determinants in primary hyperparathyroidism*. Kidney Int 1987 ; 31 : 1174-1180
11. Houillier P, Maruani G, Eladari D, *et al*. *Hyperparathyroïdie primitive*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 10-012-B-10

12. Cazalda-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Delvoix B, *et al.* *Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique.* SFE. Conférence de consensus 2004
13. Wermers RA, Khosla S, Atkinson AJ, *et al.* *The rise and fall of primary hyperparathyroidism : a population based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992.* *Ann Intern Med* 1997; 126: 433-40
14. Rao D, Wilson R, Kleerekoper M, *et al.* *Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism.* *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1294-98
15. Albright F. *A page about the history of primary hyperparathyroidism.* *J Clin Endocrinol Metab* 1948 ; 8 : 637-57
16. Brown EM. *Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function and role of Ca²⁺ and other Ions as extracellular (first) messengers.* *Physiol Rev* 1991; 71: 371-411.
17. Kurokawa K. *Calcium-regulating hormones and the kidney.* *Kidney int* 1987; 32: 760-71
18. Gittes R, Radde I. *Experimental hyperparathyroidism from multiple isologous parathyroid transplants.* *Endocrinology* 1966; 78: 1015-22
19. Gardin JP, Patron P, Fouqueray B, *et al.* *Maximal PTH secretory rate and set point for calcium in normal subjects and patients with primary hyperparathyroidism.* *Miner Electrolyte Metab* 1988; 14: 221-8
20. Hsi ED, Zukerberg LR, Yang WI, *et al.* *Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenoma – an histochemical study.* *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1736-9
21. Vasef M, Brynes R, Sturm M, *et al.* *Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study.* *Mod Pathol* 1999; 12: 412-6

22. Chandrasekarappa SC, Guru SC, Manickam P, *et al.* *Positional cloning og the gebe for multiple endocrine neoplasia-type 1.* Science 1997; 276: 404-7
23. Lemmens I, Ven WV, Kas K, *et al.* *Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene.* The European Consortium on MEN1. Hum Mol Genet 1997; 6: 1177-83
24. Gardin JP, Paillard M. *Normocalcemic primary hyperparathyroidism:resistance to PTH effect on tubular reabsorption of calcium.* Minor Electrolyte Metab 1984; 10 : 301-8
25. Mulligan L, Eng C, Healey C, *et al.* *Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC.* Nat Genet 1994; 6: 70-4
26. Hosokawa Y, Pollak M, Brown E, *et al.* *Mutational analysis of the extracellular Ca²⁺ sensing receptorgene in human parathyroid tumors.* J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3107-10
27. Farnebo F, Enberg U, Grimelius L, *et al.* *Tumor-specific decreased expression of calcium sensing receptor messenger ribonucleic acid in sporadic primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3481-6
28. Deaconson T, Wilson S, Lemann J Jr, *The effect of parathyroidectomy on the recurrence of nephrolithiasis.* Surgery 1987; 102: 910-3
29. Lafferty F, Hubay C. *Primary hyperparathyroidism: a reviewof the long-term surgical and non surgical morbidities as a basis for a rational approach to treatment.* Arch Intrn Med 1989; 149: 789-96
30. Niederle B, Roka R, Woloszczuk W, *et al.* *Successful parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism : a clinical follow-up of 212 consecutive patients.* Surgery1987; 102: 903-09

31. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, *et al.* *A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery.* N Engl J Med 1999; 341: 1249-55
32. Silverberg SJ, Bilezikian JP. *Primary hyperthyroidism: still evolving?* J Bone Miner Res 1997; 12: 856-62
33. Parfitt AM. *The action of of parathyroid hormone on bone. Relation to bone remodelling and turnover, calcium homeostasis and metabolic bone disease.* Part III. Metabolism 1976; 25: 1033-1069
34. Garnero P, Gineyt E, Riou J, *et al.* *Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease.* J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 780-5
35. Seibel M, Gartenberg F, Silverberg SJ, *et al.* *Urinary hydroxyypyridinium cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 481-6
36. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, *et al.* *Skeletal disease in primary hyperparathyroidism.* J Bone Miner Res 1989; 4: 283-91
37. Barreras R. *Calcium and gastric secretion.* Gastroenterology 1973; 64: 1168-84
38. Heath H, Hodgson SF, Kennedy M. *Primary hyperparathyroidism : incidence, morbidity, and potential economic impact in a community.* N Engl J Med 1980; 302: 189-93
39. Mallette L, Bilezikian JP, Heath D, *et al.* *Primary hyperparathyroidism : clinical and biochemical features.* Medicine 1974; 53: 127-46
40. Ostrow J, Blandshard G, Gray S. *Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism.* Am J Med 1960; 24: 760
41. Ray JM, Squires PE, Curtis SB, *et al.* *Expression of the calcium-sensing receptor on human antral gastrin cells in culture.* J Clin Invest 1997; 99: 2328-33

42. Bess M, Edis A, Heerden JV. *Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association?* JAMA 1982; 243: 246-7
43. Diamond T, Botha J, Wing J, *et al.* *Parathyroid hypertension. A reversible disorder.* Arch Intern Med 1986; 146: 1709-12
44. Rapado A. *Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. Incidence follow-up after parathyroidectomy.* Am J Nephrol 1986; 6 (suppl 1) : 49-50
45. Turken S, Cafferty M, Silverberg SJ, *et al.* *Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism.* Am J Med 1989; 87: 553-7
46. Broadus A. *Primary hyperparathyroidism viewed as a bihormonal disease process.* Miner Electrolyte Metab 1982 ; 8 : 199-214
47. Broadus A, Horst R, Littledike E, Lang R, *et al.* *The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal stone formation in primary parathyroidism.* N Engl J Med 1980; 302: 421-26
48. Rao D, Honasoge M, Divine G, *et al.* *Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenic and clinical implications.* J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1054-8
49. Broadus A, Hort R, Littledike R, *et al.* *Primary hyperparathyroidism with intermittent hypercalcaemia : serial observations and simple diagnosis by means of an oral calcium tolerance test.* Clin Endocrinol 1980: 12; 225-35
50. Cadiot G, Houillier P, Allouch A, *et al.* *Oral calcium tolerance test in the early diagnostic of primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type I in patients with the Zollinger-Ellison syndrome.* Gut 1996; 39: 273-8
51. Dent C, Jone P, Mullan D. *Masked Primary (or tertiary) hyperparathyroidism.* Lancet 1975; 1: 1161-1164

52. Forster J, Monchik J, Martin H. *A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium.* Miner Electrolyte Metab 1984; 10: 301-08
53. Wills MR. *Normocalcemic primary hyperparathyroidism.* Lancet 1971; 1: 849-52
54. Wills MR, Pak CY, Hammond WG, *et al.* *Normocalcemic primary hyperparathyroidism.* Am J Med 1969; 47: 384-91
55. Yendt E, Gagne R. *Detection of primary hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in hyper calciuric females with « normal » or borderline serum calcium.* Can Med Assoc J 1968; 98: 331-33
56. Woodhouse N, Doyle F, Joplin G. *Vitamin-D deficiency and primary hyperparathyroidism.* Lancet 1971; 2: 283-86
57. Estep H, Shaw W, Watlington C, *et al.* *Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness.* J Clin Endocrinol Metab 1969; 29: 842-48
58. Freitag J, Martin K, Conrades M, *et al.* *Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency.* Studies in isolates perfused bone. J Clin Invest 1979; 64: 1238-44
59. Maruani G, Haertig A, Paillard M. *Normocalcemic primary hyperparathyroidism : evidence for a generalized resistance to PTH effects.* J Bone Miner Res 2000; 15 (suppl 1): S353
60. Airaghi L, Pisano G, Pulixi E, *et al.* *Unusual presentation in a case of primary hyperparathyroidism.* J of Res in Med Sci 2011; 16(8): 1078-81
61. Guerrouani A, Rzin A, El Khatib K. *Hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome detected by aggressive generalized osteitis fibrosa cystica.* Clinical cases in Min and Bone Metab 2013; 10(1): 65-67

62. Doshi S, Vadi A, Mahajan A, *et al.* *Primary hyperparathyroidism with rare presentation as multiple brown tumours.* Clinics and Practice 2012; 2: e48
63. Marcocci C, Cetani F, Rubin RM, *et al.* *Parathyroid Carcinoma.* J of Bone And Min Res 2008; 23(12): 1869-80
64. DeLellis RA. *Parathyroid tumors and related disorders.* Modern Pathology 2011; 24: 78-93
65. Sharretts JM, Simonds WF. *Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24(3): 491-502
66. Okamoto T, Iihara M, Obara T, *et al.* *Parathyroid carcinoma : etiology, diagnosis, and treatment.* World J Surg 2009; 33: 2343-54
67. Marx SJ, Spiegel AM, Levine MA, *et al.* *Familial hypocalciuric hypercalcemia : the relation to primary parathyroid hyperplasia.* N Engl J Med 1982; 307: 416-26.
68. Chou YH, Brown EM, Levi T, *et al.* *The gene responsible for familial hypocalciuric hypercalcemia maps to chromosome 3q in four unrelated families.* Nat Genet 1992; 1: 295-300
69. Kobayashi M, Tanaka H, Tsuzuki K, *et al.* *Two novel missense mutations in calcium – sensig receptor gene associated with neonatal severe hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2716-9
70. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, *et al.* *Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(7): 2275-2285
71. Chan AK, Duh QY, Katz MH, *et al.* *Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy : a case-control study.* Ann Surg 1995; 222(3): 402-14

72. Pasiaka JL, Parsons LL. *Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism*. World J Surg 1998; 22(6): 513-9
73. Clark OH, Wilkes W, Siperstein AE, *et al*. *Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge*. J Bone Miner Res 1991; 6(suppl 2): S135-S142
74. Houillier P, Maruani G, Eladari D, *et al*. *Hyperparathyroïdie primitive*. Encycl Med Chir, Endocrinologie-Nutrition, 10-012-B-10, 2002, 9p.

RESUME

Mode de découverte de l'hyperparathyroïdie primaire. Etude rétrospective de cohorte de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire adressés à Lariboisière.

Contexte. L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est une maladie fréquente avec une incidence de 4/100.000/an. Elle est la cause la plus fréquente d'hypercalcémie avec une prévalence de 1/1000 et, 1/500 chez la femme de plus de 50 ans. L'incidence des formes asymptomatiques est, aujourd'hui, évaluée à 80% des cas au lieu de 18% il y a 30 ans.

Objectif. Analyser une différence entre le groupe des patients asymptomatiques et le groupe des patients symptomatiques en comparant les valeurs biologiques relevées et la mise en évidence de symptômes les plus fréquents et les moins classiques afin de permettre un dépistage de la maladie plus précoce.

Méthode. Il s'agit d'une étude rétrospective d'une cohorte de patients dans un monocentre à l'hôpital Lariboisière de 2013 à 2014. Nous avons inclus 80 patients diagnostiqués d'HPTP. L'analyse des données a été effectuée sur l'âge, le sexe ainsi que les valeurs biologiques telles que calcémie, phosphorémie, calciurie des 24h, taux de vitamine D, et pour les patients opérés d'une parathyroïdectomie, la taille et le poids de l'adénome.

Résultats. Il n'y a pas de différence significative retrouvée entre les deux groupes pour les variables comparées : pour le sexe ($p > 0,05$), âge de découverte ($p = 0,10$), calcémie ($p > 0,90$), phosphorémie ($p > 0,90$), PTH ($p > 0,90$) calciurie des 24h ($p > 0,50$), vitamine D ($p > 0,20$).

Conclusion. L'étude ne montre pas de différence significative des différents paramètres étudiés entre les patients avec des signes cliniques évocateurs et les patients asymptomatiques. Un dépistage précoce a permis de diminuer la fréquence des formes graves avec atteinte rénale ou ostéo-articulaires.

MOTS-CLES : Hyperparathyroïdie primaire, étude rétrospective comparative, Diagnostic précoce

ABSTRACT

Mode of discovery of primary hyperparathyroidism. Retrospective study of a cohort of patients with primary hyperparathyroidism seen at Lariboisière Hospital .

Context. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common disease with an incidence of 4/100.000/year. It is the most frequent cause of hypercalcemia with prevalence of 1/1000 in the general population, reaching 1/500 in women aged 50 years or more. The incidence of the asymptomatic forms is estimate, today at 80 % of cases, instead of 18 % 30 years ago.

Objective. To examine potential differences between the group of the asymptomatic patients and the group of the symptomatic patients with primary hyperparathyroidism by comparing clinical and biological values. To highlight the most frequent and the least classic symptoms in order to allow an earlier screening of the disease.

Methods. Retrospective monocenter study of a cohort of patients referred to Lariboisière Hospital from 2013 to 2014. We included 80 patients diagnosed for PHPT. Analysis included age, sex, as well as the biological values such as serum calcium, phosphorus, 24 hours urinary calcium, PTH₁₋₈₄, 25OH vitamin D, and for the patients treated surgically, size and weight of the adenoma.

Results. No difference was found between both groups when comparing sex ($p > 0,05$), age at diagnosis ($p = 0,10$), concentrations of serum calcium ($p > 0,90$), serum phosphorus ($p > 0,90$), PTH₁₋₈₄, ($p > 0,90$), 24 hours urinary calcium ($p > 0,50$), 25OH vitamin D ($p > 0,20$).

Conclusions. Our study does not show any significant difference between symptomatic and asymptomatic patients with PHPT. An early screening may decrease prevalence severe forms with renal or bone disease.

KEY WORDS: Primary hyperparathyroidism, retrospective study, early diagnosis