



HAL
open science

Évaluation de l'intérêt d'un test au cinacalcet pour le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primaire

Émilie Pinon

► **To cite this version:**

Émilie Pinon. Évaluation de l'intérêt d'un test au cinacalcet pour le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primaire. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01110143

HAL Id: dumas-01110143

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110143>

Submitted on 27 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2014

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

Par

Emilie PINON

Née le 28 Novembre 1985 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 03 décembre 2014

**EVALUATION DE L'INTERET D'UN
TEST AU CINACALCET POUR LE
DIAGNOSTIC POSITIF DE
L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE**

Président du jury : Monsieur le Professeur Jacques WEBER
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Marc KUHN
Membres du jury : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE
Monsieur le Docteur Frédéric ZIEGLER
Madame le Docteur Anne-Françoise CAILLEUX-BOUNACER

ANNEE 2014

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

Par

Emilie PINON

Née le 28 Novembre 1985 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 03 décembre 2014

**EVALUATION DE L'INTERET D'UN
TEST AU CINACALCET POUR LE
DIAGNOSTIC POSITIF DE
L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE**

Président du jury : Monsieur le Professeur Jacques WEBER
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Marc KUHN
Membres du jury : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE
 Monsieur le Docteur Frédéric ZIEGLER
 Madame le Docteur Anne-Françoise CAILLEUX-BOUNACER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014-2015
U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre **FREGER**

ASSESEURS :

Professeur Michel **GUERBET**
Professeur Benoit **VEBER**
Professeur Pascal **JOLY**
Professeur Stéphane **MARRET**

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (Surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (Surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND (Surnombre)	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (Surnombre)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardiovasculaire
M. Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique. Médecine Interne et Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie

M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et Traumatologie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN (Surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE (Surnombre)	HCN	Urologie
M. Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON (Surnombre)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (Détachement)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie

Mme Céline SAVOYE –COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie –Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
M. Thierry WABLE	UFR	Communication

II- PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Clinique
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**
M. Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale
Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

M. Jérémie **MARTINET**

Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**
M. François **HALLOUARD**

Parasitologie
Galénique

III- MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine Générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

M. Pascal **BOULET** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine Générale

Mme Marie-Thérèse **THUEUX** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

M. Serguei **FETISSOV** (med)

M. Paul **MULDER** (phar)

Mme Su **RUAN** (med)

Physiologie

Sciences du Médicament

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH** (med)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Mme Carine **CLEREN** (phar)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)

M. Nicolas **GUEROULT** (phar)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

M. Frédéric **PASQUET**

Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Neurosciences (Néovasc)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Neurophysiologie

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Sciences du langage, orthophonie

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de Bois Guillaume

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les options émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jacques WEBER,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury,

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc KUHN,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, de m'orienter et de m'aider dans la réalisation de celui-ci.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide, votre soutien tout au long de cette expérience.

Veillez trouver en ces mots l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Frédéric ZIEGLER,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Anne CAILLEUX-BOUNACER,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur QUIBEL, qui m'a permis de rencontrer le Professeur KUHN.
Je vous remercie également pour votre patience.

A tous les membres du cabinet médical d'Offranville qui m'ont accueillie pour me permettre d'exercer la médecine générale dans de si bonnes conditions. Merci pour vos conseils dans ma découverte de la région Dieppoise.

A mes différents maitres de stages, qui m'on fait découvrir toutes les facettes de ce métier, m'ont permis de comprendre quel médecin je souhaitais devenir. Merci pour leur accueil, leur disponibilité et leurs précieux conseils.

A tous les médecins qui ont contribué à ma formation tout au long de mes études autant dans la théorie que dans la pratique de la médecine.

A tous mes compagnons de stage avec qui j'ai pu travailler. Nos échanges quotidiens nous ont tous enrichis et fait progresser.

A mes parents qui m'ont toujours soutenue, entourée et m'ont permis de me consacrer pleinement à mes études. Merci pour m'avoir permis de devenir ce que je suis et m'avoir accompagnée dans toutes les étapes de ma vie.

A Guillaume, pour son soutien, sa patience, son humour. Tu m'as toujours aidée et encouragée à aller de l'avant. Malgré mes propres doutes, tu n'as jamais cessé de croire en moi.

A mes co-internes et amis Chane, Thomas, Nicolas, Ophélie ainsi qu'à Delphine, Laurent, Ivan. En espérant continuer à partager de bons moments malgré l'éloignement. Et bienvenue à Mai-Lan que j'ai bien hâte de rencontrer.

A ma famille, particulièrement à ma grand-mère, à qui je pense en ce jour.

PLAN

I.	INTRODUCTION	18
II.	L'EQUILIBRE PHOSPHOCALCIQUE	19
	1. La parathormone.....	19
	2. Le calcium	19
	3. La vitamine D	21
	4. Les apports alimentaires.....	22
III.	L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE (HPP)	23
	1. Définition.....	23
	2. Epidémiologie	25
	3. Circonstances de découvertes.....	26
	4. Symptômes	26
	5. Complications en l'absence de traitement	28
	a. <u>La lithiase rénale</u>	28
	b. <u>Les complications osseuses</u>	29
	6. Eléments du diagnostic biologique.....	30
	7. Eléments du diagnostic topographique	31
	a. <u>L'échographie cervicale</u>	33
	b. <u>La scintigraphie au MIBI</u>	33
	c. <u>Le scanner et l'IRM</u>	34
	d. <u>Le cathétérisme veineux étagé</u>	35
	8. Contexte génétique	
	a. <u>Les Néoplasies endocriniennes multiples</u>	36
	b. <u>L'hyperparathyroïdie familiale isolée (FIHP)</u>	37

c.	<u>L'HPP-JT</u>	37
d.	<u>L'hypercalcémie hypocalciurique familiale</u>	38
IV.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	38
1.	Hyperparathyroïdie secondaire aux médicaments.....	38
2.	Hypercalcémie familiale hypocalciurique	38
3.	Hyperparathyroïdie dans l'insuffisance rénale chronique.....	39
4.	Carence en vitamine D	39
V.	LES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES	40
1.	L'hyperparathyroïdie primaire normocalcémique.....	40
2.	L'hyperparathyroïdie primaire sans augmentation de la PTH.....	41
VI.	TEST AU CINACALCET	42
1.	Objectifs de l'étude.....	42
2.	Méthodes	45
a.	<u>Populations étudiées</u>	45
❖	Taille de l'échantillon	45
❖	Lieu de réalisation de l'étude	47
b.	<u>Critères d'évaluation</u>	47
c.	<u>Déroulement de l'essai</u>	47
❖	Visite de pré-inclusion	47
❖	Produits utilisés	48
❖	Organisation pratique.....	48
➤	Charge calcique intraveineuse.....	48
➤	Test au cinacalcet	49
d.	<u>Méthodes de dosages</u>	50
❖	Taux plasmatiques d'hormone parathyroïdienne.....	50

❖ Paramètres biologiques standards	51
e. <u>Critères de jugement</u>	51
f. <u>Analyse statistique</u>	51
g. <u>Sortie d'essai</u>	51
h. <u>Ethique et confidentialité</u>	51
3. Résultats	52
a. <u>Utilisation de 30 mg de cinacalcet</u>	55
b. <u>Utilisation de 60 mg de cinacalcet</u>	56
c. <u>Test de charge calcique intraveineuse</u>	57
4. Analyse statistique.....	58
5. Discussion	60
6. Conclusion.....	64
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES.....	69
Annexe 1 : Critères d'indication opératoire chez les patients asymptomatiques	70
Annexe 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion des témoins	71
Annexe 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire	72
Annexe 4A : Taux de PTH plasmatique mesuré chez les témoins selon les 3 tests.....	73
Annexe 4B : Calcémie totale chez les témoins selon les 3 tests	74
Annexe 5A : Taux plasmatique de PTH chez les patients présentant une HPP.....	75
Annexe 5B : Calcémie totale chez les patients présentant une HPP selon la prise de cinacalcet	76

I. INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) se définit comme une hypersécrétion inappropriée de parathormone en regard de la calcémie.

Bien qu'asymptomatique dans 80% des cas aujourd'hui, elle représente actuellement la troisième endocrinopathie en France.

Son étiologie principale est l'adénome parathyroïdien retrouvé dans 85 % des cas.

Son diagnostic est biologique, associant une hypercalcémie, une élévation du taux plasmatique d'hormone parathyroïdienne (PTH), inadaptée à l'augmentation de la calcémie et s'associe à une hypercalciurie. Il est important d'éliminer toute cause d'hyperparathyroïdie secondaire. Ainsi, la vitamine D plasmatique, la clairance de la créatinine et l'albumine doivent être normales.

Dans un certain nombre de cas, le tableau biologique est atypique : l'hyperparathyroïdie peut être normocalcémique ou le taux plasmatique de la parathormone peut être normal.

Cependant, celle-ci ne doit pas être ignorée du fait des complications de la maladie qui sont observées dans environ un tiers des cas. Elles peuvent devenir sévères, avec au premier plan atteintes rénale et osseuse.

Ces tableaux « limites » posent donc le problème du diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire.

Ainsi, divers tests dynamiques utilisant une charge calcique ont été étudiés pour objectiver un freinage insuffisant de la sécrétion de la parathormone sous l'influence du calcium. Ceux-ci ont démontré leur efficacité mais restent contraignants et exposent aux risques de l'hypercalcémie.

L'objectif de ce travail est d'étudier le cinacalcat, calcimimétique, comme simulant une élévation de la calcémie, en tant que test dynamique du diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primaire.

II. L'EQUILIBRE PHOSPHOCALCIQUE

La régulation du métabolisme phosphocalcique est sous la dépendance d'un double système hormonal composé d'une part de la parathormone et d'autre part de la vitamine D. Ces deux systèmes assurent l'homéostasie calcique en jouant sur l'absorption digestive du calcium, sur l'excrétion urinaire du calcium et sur la mobilisation - à la demande - à partir de l'os.

1. La Parathormone (PTH)

La PTH, synthétisée dans les corpuscules épithéliaux des glandes parathyroïdes, est une hormone peptidique de 84 acides aminés. Sa forme bioactive est la PTH 1-84.

Sa synthèse et sa libération sont régulées par la concentration plasmatique de calcium ionisé : une hypocalcémie entraînant une augmentation de la libération de la PTH et inversement.

Elle agit principalement sur trois organes cibles grâce à un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à une protéine G. Sa fixation déclenche une double signalisation intra-cellulaire : la voie de l'adénylate cyclase aboutissant à la formation d'AMP cyclique qui stimule la protéine kinase A, et la voie de la phospholipase C qui aboutit à la formation d'inositol triphosphate et de diacyl glycérol qui stimule la protéine kinase C. Ces kinases régulent à leur tour l'activité d'autres protéines qui donneront l'effet biologique final de la PTH (13):

- **Au niveau osseux** : activation des ostéoclastes de laquelle résulte une résorption osseuse avec libération de calcium ionisé et de phosphate
- **Au niveau rénal** : augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium et inhibition de la réabsorption de phosphate ; stimulation de l'activité 1alpha hydroxylase rénale permettant la production de calcitriol (1,25 OH D2)
- **Au niveau intestinal** : augmentation de l'absorption du calcium indirectement favorisée par la synthèse de calcitriol

Ces mécanismes contribuent à relever le niveau de la calcémie.

2. Le Calcium

Il joue un rôle essentiel dans la régulation des fonctions cellulaires.

99% du calcium est osseux, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite.

1% du calcium est plasmatique. Dans cette portion, il est pour 40 % lié aux protéines plasmatiques, pour 10% complexé et pour 50 % sous forme ionisée.

La calcémie totale normale est de 2,2 – 2,6 mmol/l (88 – 104 mg/l)

La calcémie peut être corrigée par l'équation :

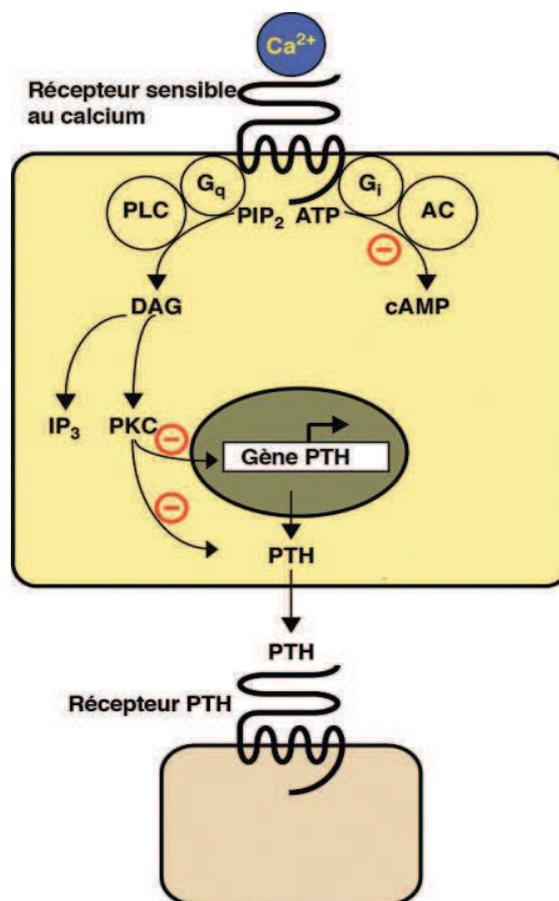
$$\text{Ca (mmol/l)} = \text{Ca total (mmol/l)} - 0,02 \times (40 \text{ g} - \text{albumine g/l})$$

C'est cette forme ionisée qui est physiologiquement active et soumise à une régulation hormonale, essentiellement celles de la PTH et du calcitriol.

La régulation de la calcémie par les parathyroïdes se fait grâce à la présence du récepteur sensible au calcium (CaR) présent notamment sur la membrane des cellules parathyroïdiennes. Le **set point** représente la sensibilité au calcium des cellules parathyroïdiennes. (16)

Ainsi, l'élévation de la calcémie aboutit à la stimulation du CaR. Ce set point décrit par Brown en 1979 correspond à la valeur de la calcémie pour laquelle la freination de la sécrétion de PTH correspond à la moitié de la freination maximale. (6)

En réponse à celle-ci, la sécrétion de PTH est freinée, ce qui aboutit au retour à un taux de calcium ionisé à la normale; et inversement.



(2)

3. La vitamine D

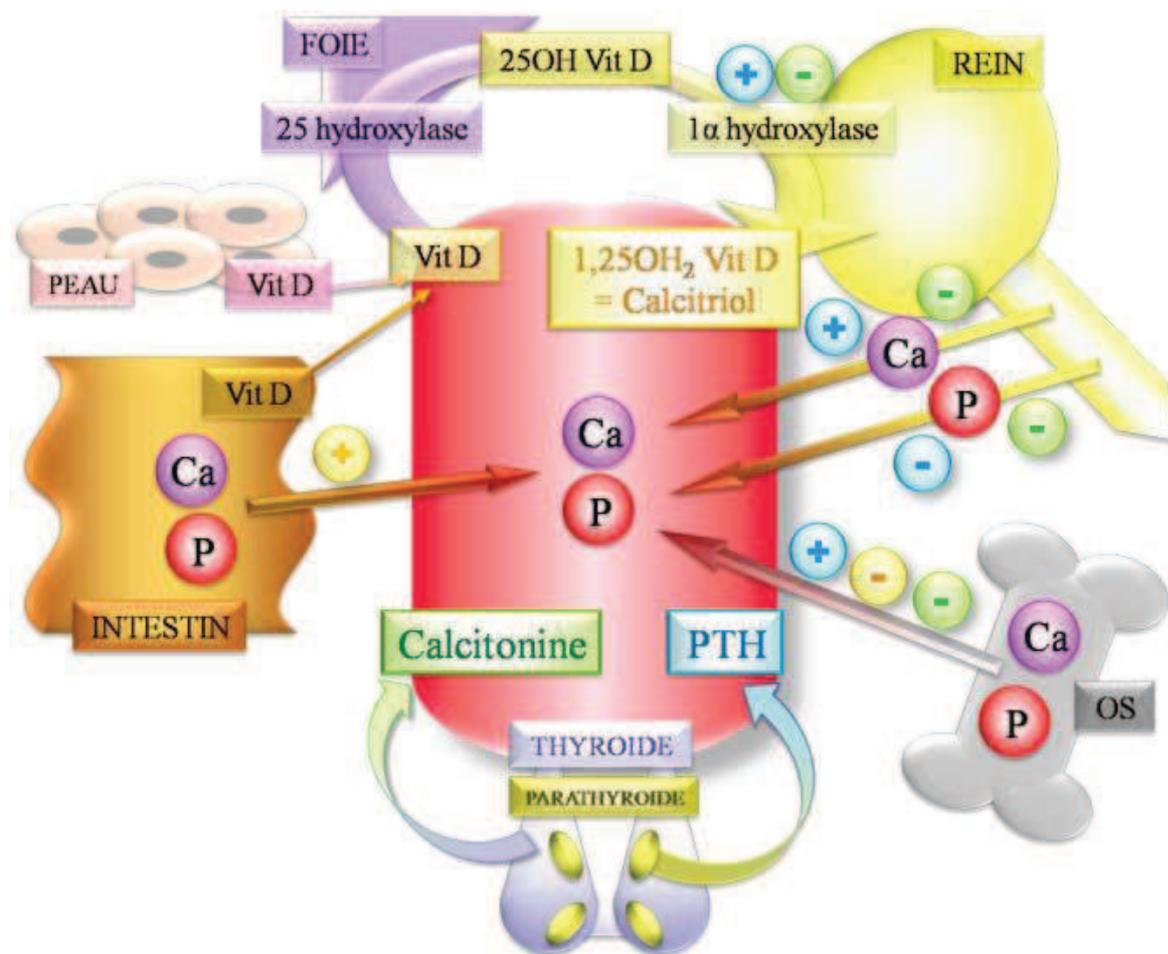
Plusieurs organes sont impliqués dans la synthèse de cette hormone lipophile dont la forme active est le calcitriol (1,25 OH D₂)

Au niveau de la peau, sous l'influence des rayons UV, le 7 déhydrocholestérol est transformé en provitamine D puis en cholécalciférol.

Celui-ci est transformé (**première hydroxylation**), par la 25 hydroxylase, **dans le foie** en 25-OH-cholécalciférol (= calcidiol), qui est la principale forme de stockage, avec des concentrations plasmatiques de 25 µg/L.

Elle subit **au niveau rénal** sa **deuxième hydroxylation** grâce à la 1-alpha hydroxylase, aboutissant ainsi à la forme active de la vitamine D : le calcitriol. C'est cette étape qui est **soumise à la régulation par la PTH**.

L'organe cible de la vitamine D active est l'intestin : elle accroît l'absorption intestinale du calcium.



Ainsi, une hypocalcémie entraîne une stimulation de la sécrétion de PTH par l'intermédiaire du CaR, de laquelle résulte une augmentation de la synthèse de vitamine D permettant l'absorption intestinale du calcium.

Au niveau osseux, elle accroît la minéralisation osseuse et la résorption ostéoclastique de l'os ancien.

4. Les apports alimentaires

Apports alimentaires en calcium

- Sources :
 - Les produits laitiers en majorité. Par exemple, les fromages à pâte cuite apportent 1g de calcium / 100 g ; le lait 0,1 g / 100 g.
 - Certaines eaux minérales peuvent apporter 0,5 g/ L.
- Les besoins chez l'adulte de 18 à 55 ans sont de 1000 mg/ jour ; chez l'enfant, l'adolescent et les personnes âgées : 1200 mg/jour

TENEUR EN CALCIUM en mg POUR 100 grammes de...

	Gruyère.....1010 Hollande.....777 Cantal.....776 Roquefort...700		Lait entier... 125		2 œufs...555
	Noix80 Orange... 28 Pomme.....6		Persil 200 Haricots verts.... 65 Poireau..... 60 Pommes de terre..15 Concombre.....10		
	Poulet.....16 Bœuf.....10 Jambon cuit..9		Moules100 1 douzaine d'huîtres.....70 Truite.....20		
	Pâtes.....22 Pain blanc...20 Riz..... 9		Vittel.....20 Contrex....50		

Apports alimentaires en vitamine D

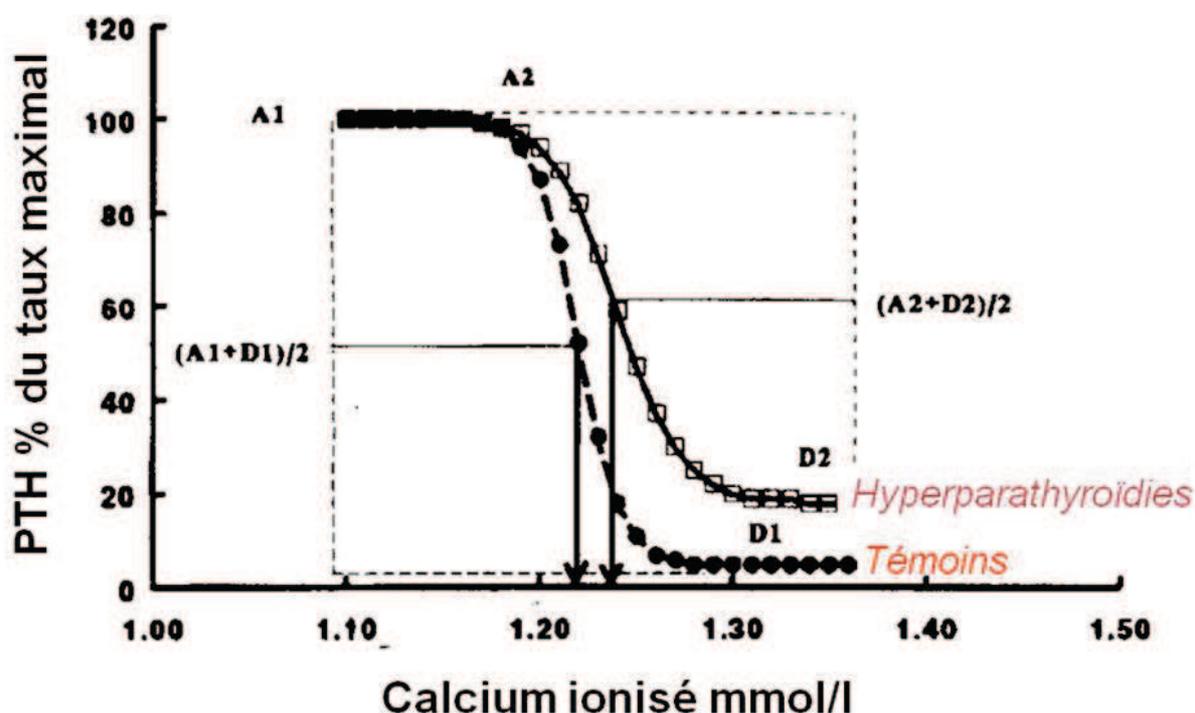
- Sources : principalement les poissons gras : l'huile de foie de morue (200µg/100 mg), saumon, sardines et maquereaux (10-20 µg/100 g)
- Les besoins : 5 µg/ jour.

III. L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE (HPP)

1. Définition

L'hyperparathyroïdie primitive est liée à **une sécrétion de parathormone inadaptée à la valeur de la calcémie** ce qui a pour conséquences une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium, une diminution de la réabsorption tubulaire rénale des phosphates et une augmentation de la résorption osseuse.

L'erreur de set point au cours de l'hyperparathyroïdie primaire a été démontrée in vitro par Brown (6) sur des cellules d'adénome parathyroïdien (il s'élève de 1,1 à 1,5 mmol/L contre 1.1 mmol/L dans les cellules normales). Cependant, il reste à déterminer ce qui engendre ce trouble de la régulation. Il n'a en effet pas été mis en évidence de mutation du CaR dans l'HPP, mais certains auteurs ont montré une diminution de l'expression du CaR dans les cellules parathyroïdiennes tumorales, qui rendrait ainsi compte de leur moins grande sensibilité à une variation de la calcémie (14)

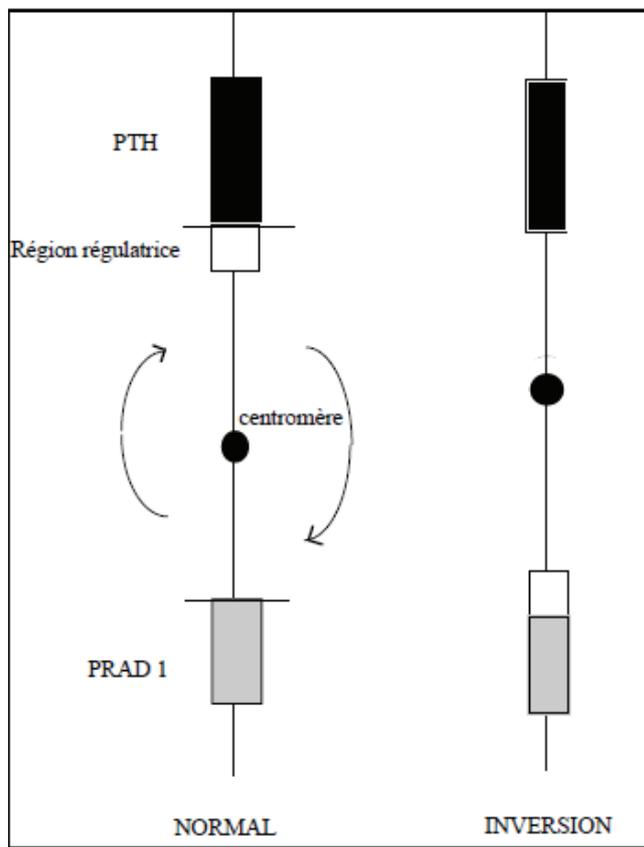


Ainsi, la courbe explicitant la relation entre calcémie et sécrétion de PTH est déplacée vers des valeurs plus élevées : il existe une diminution de la sensibilité de la sécrétion de PTH au rétrocontrôle exercé par la calcémie. (27)

Il existe donc une **augmentation de la PTH, une élévation de la calcémie, en l'absence d'hypocalciurie**. L'effet de l'hypocalcémie dépasse en effet les possibilités de réabsorption tubulaire du calcium placé sous la dépendance de la PTH. (4)

L'HPP est le plus souvent en rapport avec un **adénome parathyroïdien** (85% des cas). Elle est due à une **hyperplasie diffuse des quatre glandes** dans 15 % des cas. Enfin, un **carcinome parathyroïdien** est très rarement en cause.

Les adénomes parathyroïdiens sont des tumeurs monoclonales bénignes (1), deux gènes ont été formellement identifiés comme jouant un rôle dans le développement tumoral des adénomes parathyroïdiens : l'oncogène Cyclin D1/PRAD 1 et le gène responsable des NEM 1. (16)

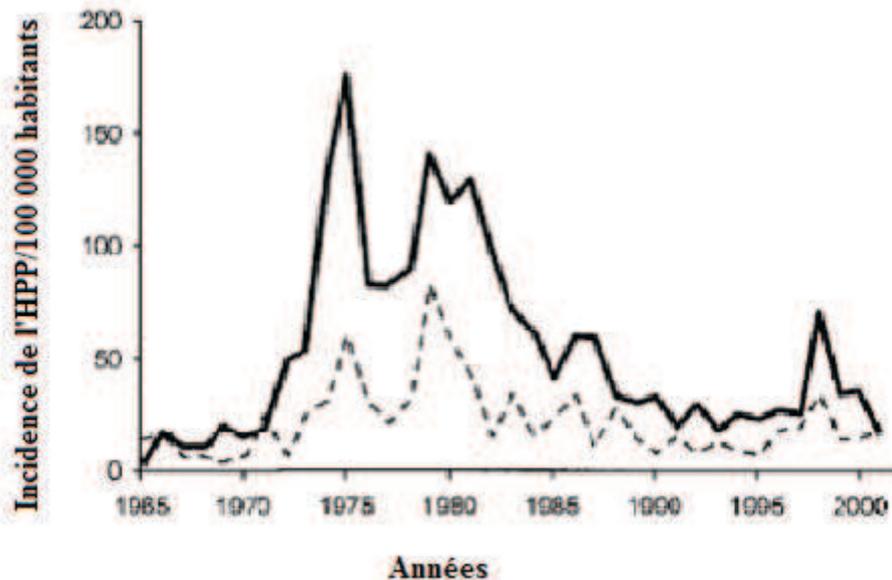


Le gène de la PTH est situé en 11q13, et comporte 3 exons et 2 introns. Chez 5% des patients ayant un adénome parathyroïdien est constaté un réarrangement de l'ADN à l'endroit du locus codant pour la PTH. Il s'agit de la transposition en 11q13 de la région 5' (régulatrice) et du premier exon non codant du gène de la PTH, normalement situés en 11q15, en amont d'un gène appelé PRAD1 qui code pour une cycline D1. Dans sa nouvelle situation PRAD1 se trouve surexprimé et provoque une forte activation du cycle cellulaire et donc la prolifération cellulaire. Ce réarrangement ne concerne qu'un des 2 allèles, permettant ainsi d'assurer la sécrétion tumorale. Ces 5% des patients ont souvent une forme symptomatique d'HPP

2. Epidémiologie

L'HPP est une endocrinopathie fréquente. L'incidence annuelle de la maladie est d'environ **30 cas pour 100 000 personnes**, avec une prédominance féminine (sex-ratio femmes/hommes de 2 à 3) et un âge moyen de 58 ans lors du diagnostic (18)

Une augmentation de l'incidence de l'hyperparathyroïdie a été notée au début des années 70, notamment du fait de la systématisation du dosage de la calcémie.



Ainsi que cela a été démontré dans une étude menée à Rochester, l'incidence annuelle de l'hyperparathyroïdie primaire a quintuplé entre 1965-1974 (15.8/100 000 habitants) et 1974-1982 (82.5/100 000 habitants) (39)

Son incidence serait actuellement en diminution ; plusieurs hypothèses sont avancées :

- L'oestrogénothérapie qui tendrait à masquer certaines hypercalcémies.
- L'augmentation des apports alimentaires en calcium dans les pays développés.
- Une diminution de l'irradiation cervicale (notamment du fait du risque de cancer thyroïdien)

Sa **prévalence instantanée actuelle est de 1 cas sur 1000** et peut atteindre 1/500 chez les femmes de plus de 45 ans.

3. Circonstances de découverte

Selon la société française d'endocrinologie, les circonstances de découvertes d'une hyperparathyroïdie primaire étaient en 1992 :

- Pour 36 % des cas : découverte fortuite lors d'une biologie systématique
- Dans le bilan de lithiases rénales récidivantes pour 29,2 %
- Du fait d'une symptomatologie osseuse dans 15,5 % des cas
- Lors de l'exploration de symptômes généraux tels qu'une asthénie
- Au décours d'une hypercalcémie aigue 2,9 %
- Après thyroïdectomie pour 2,5 %
- Symptômes digestifs 2,4 %
- Symptômes neuropsychiatriques 1,9 %

Depuis lors, le nombre de patients asymptomatiques non opérés, dont l'affection a été révélée par un dosage systématique s'est encore accru. La proportion excède 50 % dans la majorité des séries actuelles. (38)

4. Symptômes

Comme précédemment mentionné, l'avènement des dosages systématiques de la calcémie a fait évoluer la maladie hyper parathyroïdienne classique vers une forme le plus souvent asymptomatique.

Les critères définissant cette dernière sont (38) :

- L'absence de lithiase
- L'absence d'atteinte osseuse
- L'absence de chondrocalcinose
- L'absence de manifestations d'hypercalcémie : calcémie $< 2,75-2,875$

L'évolution du profil clinique de l'hyperparathyroïdie primaire est décrite dans le tableau suivant :

Modifications de la présentation clinique de l'hyperparathyroïdie primaire (adapté de Silverberg SJ et Bilezikian JP) (31)

	Lithiase Rénale	Hypercalciurie franche	Maladie osseuse	Asymptomatique
1930-1965 (Cope)	57%	-	23 %	0,6 %
1965-1974 (Heath)	51 %	36 %	10 %	18 %
1965-1974 (Malette)	37 %	40 %	14 %	22 %
1986-2006 (Silverberg)	17 %	39 %	1.4 %	80 %

La forme « classique » était notamment associée à ses complications osseuses et rénales.

Au niveau osseux, la maladie squelettique classique était l'ostéite fibro-kystique, qui concerne actuellement moins de 5 % des patients.

Au niveau rénal, **l'incidence des lithiases** a considérablement diminué passant de 50 % dans les années 60 à **15- 20 % actuellement**.

Cependant, il s'agit de la complication clinique de l'hyperparathyroïdie primaire qui reste aujourd'hui la plus fréquente. Elle atteint notamment les sujets les plus jeunes. Il peut exister de plus une néphrocalcinose.

Il existait classiquement une myopathie hyperparathyroïdienne aujourd'hui remplacée par un syndrome plus vague d'asthénie, de fatigabilité musculaire, de faiblesse généralisée.

Ainsi, en anglais les manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie primaire sont décrites de manière pertinente **par « stones (lithiases), bones (douleurs osseuses, abdominal moans (inconfort abdominal) et psychic moans (plaintes psychiques) » (2)**

Manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie primaire

Rénales	Hypercalciurie. Néphrocalcinose. Lithiase rénale (20%)
Squelettiques	Accélération du remaniement osseux avec un effet de catabolisme qui touche d'abord l'os cortical. La baisse de la densité osseuse la plus fréquente est observée au niveau du tiers distal du radius avec augmentation de l'incidence des fractures du poignet. La densité osseuse est très peu diminuée au niveau des vertèbres lombaires.
Gastro-intestinales	Douleurs abdominales et constipation sont fréquentes. Ulcère gastro-duodéal. En cas d'ulcères peptiques retrouvés, exclure un syndrome de Zollinger Ellison (dans le cadre des NEM1).
Neurologiques, neuropsychiatriques	Faiblesse neuromusculaire et fatigabilité. Paresthésies et douleurs musculaires aspécifiques. Etats dépressifs, insomnies et dysfonctions cognitives fréquentes.
Cardiovasculaires	Raccourcissement de l'intervalle QT. Hypertrophie du VG. Calcifications valvulaires et myocardiques. Diminution de l'élasticité vasculaire par dépôts de calcium dans la paroi des vaisseaux. Ainsi la mortalité cardiovasculaire est augmentée. Cependant, dans l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique, la fréquence des manifestations cardiovasculaires est inconnue. (33)

5. Complications en l'absence de traitement

a. La lithiase rénale

Elle reste la complication la plus fréquente. Elle touche actuellement **20 % des patients**. Il s'agit le plus souvent d'une lithiase phosphocalcique dont la formation est **favorisée par l'hypercalciurie** fréquemment retrouvée au cours de l'HPP. La prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie primaire permet une amélioration nette et durable des symptômes lithiasiques et une diminution de la fréquence de formation de nouveaux calculs. C'est pour cette raison que lithiase rénale et hypercalciurie font partie des critères de prise en charge chirurgicale de l'HPP. (cf. Annexe 1)

b. Complications osseuses

L' « osteitis fibrosa cystica » décrite par Von Recklinghausen désignait l'atteinte osseuse de la maladie. Les patients se plaignent de douleurs osseuses et des fractures pathologiques peuvent survenir. Elle se caractérise par une **augmentation de la résorption osseuse sous-périostée notamment au niveau des phalanges distales** (particulièrement des deuxièmes phalanges), des extrémités distales des clavicules qui ont alors un aspect effilé, un aspect poivre et sel de la voûte crânienne du fait de sa déminéralisation, des kystes osseux et des tumeurs brunes des os longs.

Cette forme est désormais très rare puisqu'elle concerne aujourd'hui **moins de 5 % des patients** (32).

L'atteinte osseuse est aujourd'hui représentée par une ostéopénie. **L'os cortical est préférentiellement fragilisé**. La masse osseuse va être diminuée au niveau du radius distal, conservée au niveau vertébral et avoir des valeurs intermédiaires au niveau de la hanche.

La connectivité entre trabécules et microarchitecture osseuse est conservée, ce qui la différencie de l'ostéoporose ménopausique.

Après cure chirurgicale, la densité minérale osseuse augmente significativement. (29)

Pour ces différentes raisons, l'ostéoporose doit être recherchée systématiquement par une mesure de la densité minérale osseuse.

Ainsi, **après 10 ans**, en l'absence de chirurgie, **un quart des patients initialement asymptomatiques présentent une progression de la maladie**, définie par l'apparition d'au moins 1 indication au traitement chirurgical. (35)

Cette proportion atteint **un tiers après 15 ans**. (29)

6. Éléments du diagnostic biologique

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire est biologique.

On retrouve classiquement :

- Une augmentation du taux plasmatique de la PTH (90%)
- Une élévation de la calcémie, habituellement modérée et stable
- Une hypophosphorémie (25-40%)
- Une hypercalciurie (40-50%)

Éléments du diagnostic biologique des HPT primaires.		
Calcémie	> 102 mg/l	(2,56 nmol/l)
Calcium ionisé	> 52 mg/l	(1,32 mmol/l)
Phosphorémie	< 30 mg/l	(0,77 mmol/l)
Bicarbonates	< 24 meq/l	
Rapport Cl/P	> 3,3	
Calciurie	> 250 mg/24 heures	(6,25 mmol/24 heures)
Clairance du phosphore	> 15 ml/mn	
Taux de réabsorption du phosphore	< 82 %	
PTH	> 57 pg/ml	

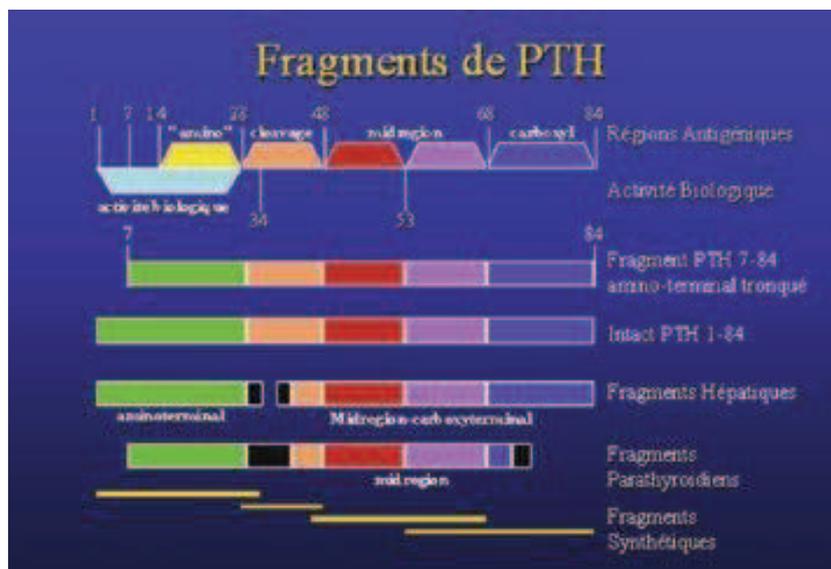
Les mesures à réaliser de façon systématique et de façon contemporaine sont celles du taux plasmatiques de **la PTH**, de la **calcémie** (ionisée, ou totale avec calcul de la calcémie corrigée), de la **Vitamine D** et la **calciurie des 24 heures**. Il apparaît également important de réaliser une détermination de la **créatininémie** avec mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) grâce au MDRD pour ne pas méconnaître une insuffisance rénale chronique.

En effet, la détermination de la seule calcémie amènerait à méconnaître les hyperparathyroïdies à calcémie normale et les hyperparathyroïdies avec carence sévère en vitamine D.

Enfin, la mesure de la calciurie des 24 heures (examen de valeur à la condition que la fonction rénale soit normale) est nécessaire dans le bilan pour exclure une hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne.

Dosages de la parathormone :

Il est important de noter que les nouveaux dosages permettent de distinguer la 1-84 PTH (PTH bioactive) de la PTH tronquée 7-84 grand fragment C-terminal (PTH inactive), qui pourraient apporter un éclairage nouveau sur la régulation fine de la PTH au niveau de ses récepteurs. En effet, l'équilibre entre la PTH bioactive et les fragments antagonistes de la PTH inactive pourraient caractériser les différentes présentations cliniques de l'HPP : les formes agressives auraient une prépondérance de PTH active. (9)



7. Éléments du diagnostic topographique

Il représente 2 intérêts majeurs pour la prise en charge chirurgicale et le diagnostic étiologique.

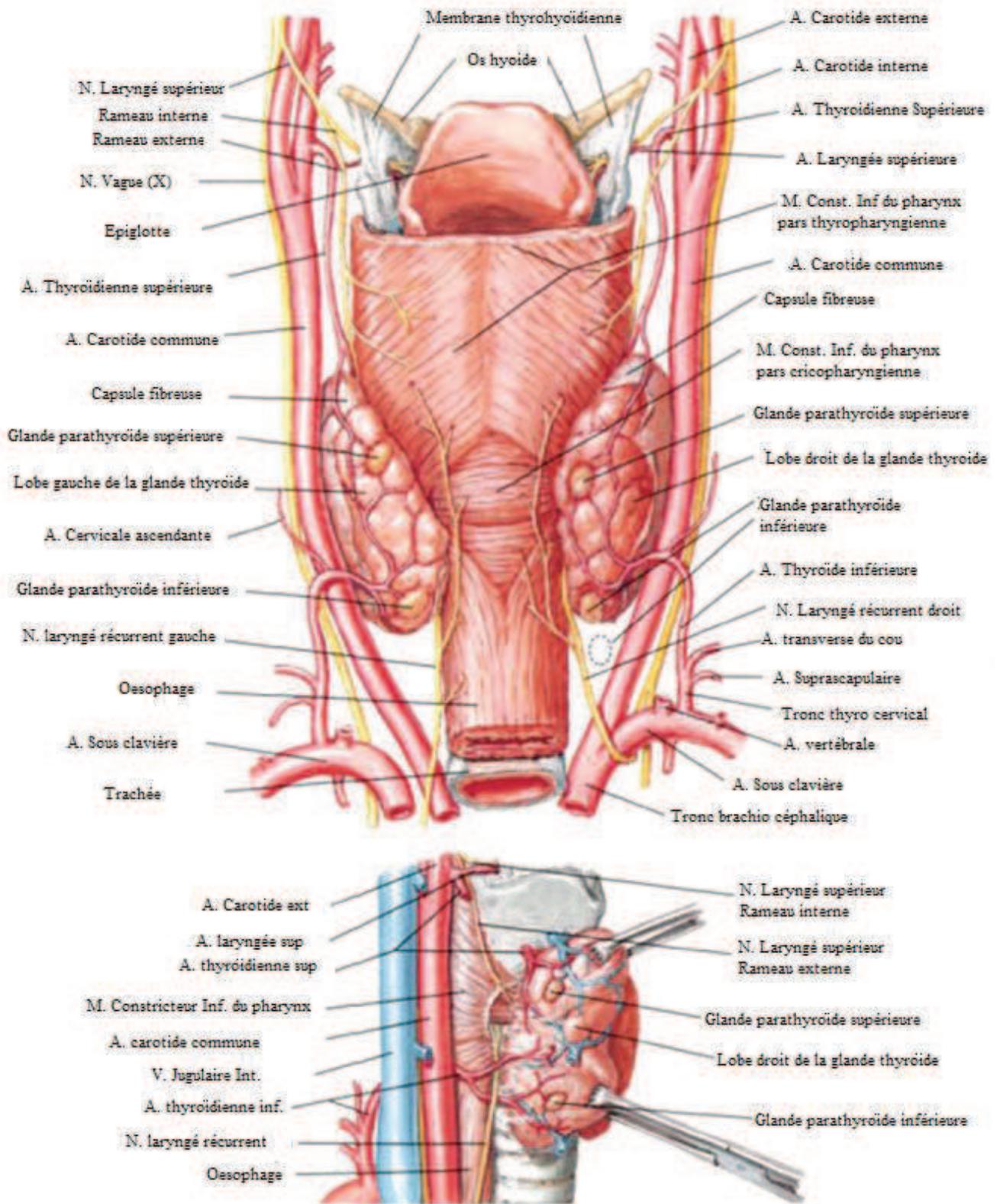
- Pour la prise en charge chirurgicale

Ce repérage des parathyroïdes est essentiel pour la prise en charge chirurgicale, permettant ainsi un gain de temps opératoire, une chirurgie moins invasive, diminue le risque de complications (ré-intervention, atteinte du nerf laryngé récurrent).

Il existe dans la majorité des cas quatre glandes parathyroïdes, provenant embryologiquement des troisième et quatrième poches branchiales.

- *Les parathyroïdes inférieures (P3)* ont une position plus antérieure, au pôle inférieur des lobes thyroïdien.
- *Les parathyroïdes supérieures (P4)* ont une position plus postérieure, en arrière de la partie moyenne des lobes thyroïdiens.

Dans 2% des cas, les parathyroïdes peuvent être en position atypique, non rétro thyroïdienne.



- Pour le diagnostic étiologique.

L'intérêt de l'imagerie dans l'hyperparathyroïdie primaire est le diagnostic topographique permettant la localisation de l'adénome parathyroïdien qui représente 80 à 90% des étiologies de l'HPP. Dans 2% des cas, il s'agit d'adénomes multiples et dans 5 à 20%,

une hyperplasie des parathyroïdes qui doit faire rechercher une cause génétique (Néoplasies endocriniennes multiples).

Les examens d'imagerie incluent :

a. L'échographie cervicale (28)

A l'échographie, un adénome parathyroïdien apparaît comme une lésion hypo échogène, de forme allongée ou aplatie, séparée du parenchyme thyroïdien par une cloison, mobile à la déglutition et bien vascularisée.

Avantages :

Il s'agit de l'examen de diagnostic topographique de première intention du fait de son caractère **non invasif, non irradiant, de faible coût**, et de son efficacité.

Elle permet une bonne résolution spatiale, dans l'exploration thyroïdienne et l'exploration cervicale, permettant ainsi de rechercher la majorité des parathyroïdes en position atypique. Apport du doppler dans l'étude de la vascularisation des adénomes parathyroïdiens.

Inconvénients :

L'exploration du médiastin y est difficile, elle est peu spécifique, difficulté en cas de goitre multi nodulaire et d'atteinte parathyroïdienne multiple.

b. La scintigraphie au MIBI (28)

Elle utilise le **sestaMIBI marqué au technétium99 métastable**, traceur utilisé pour les parathyroïdes.

Il s'agit d'un complexe lipophile formé d'un atome de Technetium99 lié à six molécules de Methoxy-Iso-Butyl-Isonitrile.

Mais il n'est pas spécifique du tissu parathyroïdien et s'accumule par diffusion passive également dans les thyrocytes. Ainsi, deux méthodes sont utilisées pour éliminer l'image thyroïdienne parasite.

- *Méthode de soustraction* : Il s'agit de soustraire l'image thyroïdienne grâce à un traceur thyroïdien spécifique, l'iode 123 ou le pertechnétate de technétium.



- *Méthode en double phase* qui utilise un seul isotope. Elle profite de la rétention différentielle du traceur entre le tissu thyroïdien et le tissu parathyroïdien : L'image parathyroïdienne est encore visible sur les images tardives alors que celle de la thyroïde disparaît avec le temps.

Quelque soit la méthode utilisée, l'exploration doit être complète, de l'angle de la mâchoire jusqu'à la crosse aortique, pour ne pas méconnaître certaines localisations atypiques.

Les acquisitions peuvent être obliques ou tomoscintigraphiques, permettant de préciser le caractère antérieur ou postérieur des glandes hyperfonctionnelles.

La technique SPECT/CT permet une acquisition tomoscintigraphique tridimensionnelle couplée au scanner apportant une information fonctionnelle et anatomique.

Sensibilité :

La sensibilité de l'examen varie de 50 à 96 % selon les études. Elle est de l'ordre de 80-90 % dans le cadre des adénomes parathyroïdiens, quelque soit la méthode d'acquisition utilisée.

Elle est fonction de la taille de l'adénome, du taux de parathormone. Elle est inférieure à 50% dans les hyperplasies parathyroïdiennes. Un examen négatif ne remet pas en cause le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.

Spécificité :

Elle est proche de 100 %. Les seuls faux positifs sont les nodules thyroïdiens et certaines tumeurs neuroendocriniennes thoraciques.

c. Scanner et IRM (12)

Ils ne sont pas des examens de première intention. Ils peuvent être utilisés à la recherche de certaines localisations ectopiques, avant reprise chirurgicale. Le scanner cervico-mediastinal triphasique permet une localisation plus précise des adénomes, et est plus fiable que l'IRM dans la détection de ces derniers.

d. Cathétérisme veineux étagé avec dosage immédiat de PTH (13)

Le cathétérisme veineux étagé est proposé comme un examen d'aide à la localisation par cartographie de PTH dans les cas suivants :

- Imageries en faveur d'un foyer ectopique médiastinal, avec gradient retrouvé souvent dans la veine cave supérieure ou foyer ectopique cervical profond, avec gradient latéralisé dans une veine jugulaire interne droite ou gauche, en supérieur ou en inférieur, ou mieux dans une veine thyroïdienne.
- Persistance ou récurrence après échec chirurgical, avec cervicotomie blanche ou inefficace, en raison de la présence d'adénomes multiples.
- HPP avérée avec imageries discordantes : une cartographie de PTH pourrait apporter un complément d'information à l'imagerie.
- HPP persistante symptomatique à PTH normale, avec imageries négatives : la mise en évidence d'un gradient important apporterait un argument et une aide à la chirurgie.

Il permet d'effectuer 15 à 20 prélèvements dans les veines jugulaires internes droite et gauche, les troncs brachiocéphaliques droits et gauches, les veines sous-clavières droite et gauche, et la veine cave supérieure et inférieure jusqu'au niveau hépatique. À la fin de l'examen, la PTH est dosée immédiatement dans le plasma et les résultats portés sur un schéma veineux ou sur le veinogramme du patient réalisé pendant le cathétérisme.

C'est un examen peu invasif, présentant de rares complications: réactions mineures aux produits de contraste, risques de thrombose veineuse dans les 48 heures, douleurs thoraciques, risque exceptionnel d'embolie pulmonaire.

C'est un examen de localisation de moindre précision spatiale, mais plus fonctionnel et plus performant globalement, pouvant être utile au chirurgien.

8. Contexte génétique

Dans 5 à 10 % des situations, l'HPP primaire est familiale.

Certaines circonstances justifient la recherche de ces formes familiales :

- Hyperplasie parathyroïdienne
- Atteinte pluri glandulaire
- Patient de moins de 40 ans
- Adénome kystique

- Carcinome parathyroïdien
- Hyperparathyroïdie persistante ou récidivante après chirurgie (38)

a. Les NEM

Les syndromes de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) sont des maladies héréditaires, caractérisées par le développement de tumeurs et d'hyperplasies dans plusieurs organes endocriniens.

Ce sont des maladies monogéniques. Les mutations sont germinales. La transmission de toutes les formes est autosomique dominante.

Dans les NEM1, ou syndrome de Werner, la fréquence de l'hyperparathyroïdie primaire est de **90 à 100 %**. L'HPP y est précoce, souvent révélatrice de la maladie. Elle est liée à la mutation du gène de la **ménine**, présent en 11q13, conduisant à la production d'une ménine tronquée inactive, de laquelle résulte une **hyperplasie parathyroïdienne diffuse**, qui récidive fréquemment après résection partielle. La maladie est également marquée par la survenue de **tumeurs duodéno pancréatiques et d'adénomes hypophysaires**. En outre, il peut exister des carcinoïdes localisés au niveau des bronches ou du thymus, des tumeurs du cortex surrénalien (principalement non fonctionnelles), des lésions cutanées (angiofibromes du visage, lipomes), ainsi que des tumeurs du système nerveux central (méningiomes, épendymomes). Les manifestations les plus sévères, qui conduisent à la mortalité la plus élevée, sont observées avec les tumeurs duodéno pancréatiques, et principalement avec les gastrinomes (syndrome de Zollinger-Ellison).

Ainsi, la définition clinique de NEM1 repose sur la présence de tumeurs dans deux des trois organes principalement affectés (glandes parathyroïdiennes, pancréas endocrine, anté-hypophyse) par NEM1. Le syndrome de NEM1 est familial si un patient atteint de NEM1 a un parent de premier degré qui présente une tumeur dans les trois organes principalement affectés. L'âge moyen du diagnostic est de 20 ans.

Dans les NEM2A ou syndrome de Sipple, qui représentent **75 % des NEM2**, l'hyperparathyroïdie primaire est plus rare (**20-30%**), s'exprimant souvent sous forme d'adénome, auquel s'associe un **carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)** et un **phéochromocytome**. La maladie est liée à des anomalies du gène RET, en 10q21.

Dans les NEM2b, ou syndrome de Gorlin (5%des NEM2), l'hyperparathyroïdie est quasiment absente, probablement du fait de la gravité évolutive de la maladie) (19)

Dans les NEM 4, le gène responsable est le gène CDKN1B, présent sur le chromosome 12, inhibiteur kinase dépendant de la cycline p27kip. Outre des adénomes parathyroïdiens peuvent se développer, dans ce rare cadre pathologique, des adénomes hypophysaires.

NEM1 Prévalence 1 : 10000		NEM2 Prévalence 1 : 30000	
Hyperparathyroïdie	90-100%	NEM2A	
Tumeurs duodéno-pancréatiques	30-80%	CMT	90-95%
- Gastrinome	40%	Phéochromocytome	40-50%
- Insulinome	10%	Hyperparathyroïdie	20-30%
- Non fonctionnelles	20%	NEM2B	
- Glucagonome, VIPome	< 2%	CMT	100%
		Phéochromocytome	50%
		CMT familial	
Adénomes hypophysaires	15-50%	CMT	~ 100%
- Prolactinome	20%		
- GH + PRL, GH	5%		
- ACTH	2%		
Carcinoïdes (thymus, bronches)	< 10%		
Tumeurs du cortex surrénalien	25%		

b. Hyperparathyroïdie familiale isolée : FIHP

Si l'hyperparathyroïdie primaire est familiale mais survient en l'absence de caractéristiques suggestives de NEM, on est amené à évoquer une situation d'HPP familiale isolée (FIHP : Familial Isolated Hyperparathyroidism). La moitié d'entre elles sont liées à des anomalies du gène HRPT1 porté par le chromosome 1 en position q23-32.

c. L'HPP-JT

Dans ces situations est soulignée la prévalence plus grande d'adénomes kystiques et de carcinomes parathyroïdiens (2 à 5 % des cas), la coïncidence possible de tumeurs associées, notamment mandibulaire (« jaw tumor ») ou rénale. Elle est liée à une mutation du gène HRPT2 cloné en 2002, responsable de la production de parafibromine. La prévalence de l'HPP y est de 80 %.

d. L'hypercalcémie hypocalciurique familiale ou syndrome de Marx et Aurbach.

Elle est liée à des mutations monoalléliques du gène codant pour le récepteur sensible au calcium (en situation 3q13-21), provoquant sa sous expression. De transmission autosomique dominante, elle se traduit par une hyperplasie parathyroïdienne avec hypercalcémie et hypocalciurie.

IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant une hypercalcémie associée à un taux mesurable de PTH plasmatique, il faut donc évoquer en premier lieu le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire. L'indéteçtabilité du taux de PTH plasmatique orienterait en effet vers une forme paranéoplasique d'hypercalcémie par sécrétion de PTH-related protein (PTHrp).

Dans la première situation, hypercalcémie et taux de PTH plasmatique s'inscrivant dans ou au dessus de la norme, le diagnostic différentiel doit permettre d'écarter les pathologies suivantes :

1. Hyperparathyroïdie secondaire aux médicaments :

a. La résorption rénale du calcium dans les tubes distaux augmente sous thiazidiques et l'hypercalcémie qui en résulte supprime normalement la sécrétion de PTH. Le lithium se lie au CaR et diminue son feed-back au niveau des parathyroïdes et des reins. Cette perturbation du mécanisme du rétrocontrôle fait s'élever la sécrétion de PTH et consécutivement la calcémie. L'hypercalcémie peut se prolonger longtemps après l'arrêt du lithium.

b. Il est recommandé, autant que faire se peut, de stopper les diurétiques thiazidiques et le lithium chez les patients hypercalcémiques, et réévaluer la situation après 3 mois.

2. Hypercalcémie familiale hypocalciurique

Le diagnostic de celle-ci, décrite précédemment, est assuré par l'identification de la mutation inactivatrice du gène du récepteur sensible au calcium. Elle est importante à reconnaître car il s'agit d'une contre-indication à la chirurgie.

3. Hyperparathyroïdie dans l'insuffisance rénale (8)

Lorsqu'au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique (IRC), la clairance de la créatinine s'abaisse au dessous de 60 mL/min, on observe, en raison de la réduction de l'excrétion du phosphore, une tendance hyperphosphatémique. Celle-ci va induire une augmentation de la sécrétion de FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) par les ostéoblastes et les ostéocytes. Cette augmentation de FGF23 est responsable d'une **diminution de la réabsorption proximale des phosphates, d'une diminution de la synthèse rénale de calcitriol** par inhibition de la 1-alpha-hydroxylase et par une stimulation de la 25-hydroxyvitamine D 24-hydroxylase (qui inactive la synthèse de calcitriol). La diminution de la synthèse rénale de calcitriol aboutit à une diminution de l'absorption digestive de phosphate, mais aussi à une **diminution de l'absorption intestinale de calcium**. Il y a alors une tendance **hypocalcémique avec hyperparathyroïdie secondaire**.

L'élévation de la sécrétion de la PTH (permettant une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium et une stimulation de la 1-alpha-hydroxylase qui normalise la calcémie) devient de moins en moins efficace quand la fonction rénale se dégrade. **Le set point du calcium pour la PTH** (valeur de calcémie requise pour induire 50% de la PTH maximale) **est augmenté** dans l'hyperparathyroïdie secondaire de l'IRC. Il existe de plus une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes. On explique ainsi l'augmentation de la PTH alors que la calcémie est élevée.

On parle également d'hyperparathyroïdie tertiaire, observée notamment chez des patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire après transplantation rénale : les parathyroïdes hypertrophiées ne peuvent retrouver leur état d'origine et gardent une activité autonome et hyperfonctionnelle source d'une production excessive de PTH en dépit d'une calcémie normale ou élevée. (2)

4. Carence en vitamine D

Le statut vitaminique D est essentiel à connaître dans le diagnostic et la prise en charge de l'hyperparathyroïdie.

D'une part car la carence en vitamine D, par défaut d'apport et d'ensoleillement, est très fréquente dans la population générale (22) et d'autre part parce qu'elle induit une augmentation de la sécrétion de parathormone (car elle conduit à un défaut de l'absorption intestinale du calcium)

La carence en vitamine D modifie donc la présentation diagnostique de la maladie, mais également son évolution.

En effet, elle augmente le risque d'hypocalcémie postopératoire, de « hungry bone syndrome » et de persistance d'une parathormonémie élevée après la cure chirurgicale.

De plus, le calcitriol fixé à son récepteur, le VDR, a un effet de répression de synthèse sur la transcription du gène de la PTH (10). Il a été démontré que certains haplotypes, notamment l'haplotype b, étaient à l'origine d'une diminution de l'expression du récepteur de la vitamine D. Or, les patients ayant une HPP non familiale ont une plus grande prévalence du génotype bb. Ainsi, la diminution de l'expression de VDR pourrait atténuer l'effet antiprolifératif du calcitriol sur les cellules parathyroïdiennes, et rendre compte d'une plus grande susceptibilité de certains patients à des variations même modestes du taux de calcitriol. (16)

V. LES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

1. L'hyperparathyroïdie primaire normocalcémique

Depuis une dizaine d'années, une nouvelle entité clinique de l'hyperparathyroïdie primaire a été décrite. Elle est caractérisée par une calcémie normale associée à une valeur de PTH élevée, en l'absence de cause d'hyperparathyroïdie secondaire. Le risque est donc celui de méconnaître une hyperparathyroïdie primaire, avec les complications, décrites ci-dessus, qu'elle comporte.

Elle représente 15 % des cas d'HPP, lorsque des patients sont explorés pour une déminéralisation osseuse, une maladie lithiasique rénale, ou encore une hypercalcémie transitoire constatée lors d'un dosage antérieur.

Pour le diagnostic positif de ces formes particulières peut être réalisé un **test de charge au calcium** : le freinage de la sécrétion de la PTH est alors insuffisant alors que le patient est rendu hypercalcémique. Le principe de ce test repose sur la moindre sensibilité des cellules adénomateuses parathyroïdiennes au rétrocontrôle négatif du calcium liée à une diminution du nombre de CaR.

Plusieurs tests de charge calcique ont ainsi été proposés, utilisant différents marqueurs tels que la clairance du phosphate, l'AMPc urinaire, ou le taux de PTH immunoréactive. Cependant chacun de ces tests est de réalisation complexe ou contraignante et pour certains d'entre eux imparfaitement standardisés.

Une étude menée en 2005 au CHU de Rouen a évalué l'intérêt d'un test de charge calcique intraveineuse, parfaitement standardisé et de durée limitée à quelques heures (14). Lors de ce test de charge calcique, les patients reçoivent une perfusion de gluconate de calcium pendant 3 heures. Des dosages plasmatiques de calcium ionisé et de PTH sont réalisés avant puis 3 et

6 heures après le début de la perfusion. Ce test a permis de déterminer une valeur seuil de PTH plasmatique optimal qui permet de différencier un patient atteint d'hyperparathyroïdie primaire d'un témoin sain. Le seuil de PTH retenu est de **14 ng/L 3 heures avec une sensibilité et une spécificité de 92 %**.

Une limite relative concerne les patients atteints d'une NEM1, qui étaient moins aisément séparés des témoins sains. Ceci est probablement dû à une sensibilité inférieure des cellules adénomateuses au rétrocontrôle du calcium par rapport à celle des cellules hyperplasiques de la NEM1.

Ce test s'est avéré bien toléré, performant, avec un coût modéré. Cependant il nécessite une surveillance hospitalière des patients 3 à 6 heures après la fin de la perfusion, en raison de l'exposition aux risques de l'hypercalcémie.

2. L'hyperparathyroïdie primaire sans augmentation de la PTH

Elle est caractérisée par une élévation de la calcémie associée à un taux de PTH plasmatique situé dans la fourchette de la normale. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer une telle situation : la présence d'anticorps antiPTH, d'anticorps antihétérophiles, et surtout la production d'une PTH tronquée.

Les principaux pièges diagnostiques de l'hyperparathyroïdie primaire sont résumés ici (38) :

- Formes sans hypercalcémie
 - Pancréatite aigue (par fixation du calcium sur des plaques de cyto-stéatonecrose)
 - Insuffisance rénale
 - Carences sévères en vitamine D
 - Iatrogénie
 - HPP normocalcémique
- Formes sans hypercalciurie
 - Insuffisance rénale
 - Carence en vitamine D
 - Iatrogénie
 - Syndrome de Marx et Aurbach (clairance calcium / clairance créatinine < 0.01)

- Formes sans élévation de PTH
 - PTH invisible: anticorps anti PTH? Anticorps hétérophiles?

L'existence de ces différentes formes particulières, de ces situations atypiques ou « limites » justifient le recours à des tests dynamiques, pour affirmer ou au contraire écarter le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.

VI. Test au CINACALCET

1. Objectifs de l'étude

Antérieurement révélée par ses complications, rénales ou osseuses, l'hyperparathyroïdie primaire a vu sa présentation considérablement évoluer.

Les lithiases rénales ne sont retrouvées aujourd'hui que dans 17 % des cas et l'ostéite fibro-kystique dans moins de 5% des cas. **Plus de 80% des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire sont asymptomatiques au moment du diagnostic.**

Cette absence de symptomatologie clinique ne doit pas faire occulter la possibilité de **survenue de complications** si l'hyperparathyroïdie n'est pas traitée. Ainsi, dans une étude publiée en 2008 par Rubin et al. (29), une cohorte incluant 116 patients atteints d'une HPP a été suivie durant 15 ans (de 1984 à 1999). 57 patients n'ont pas eu de parathyroïdectomie, tandis que 59 ont été pris en charge chirurgicalement sur la base des critères NIH définis en 1990 (NIH Conference-Consensus, 1991). Après 15 ans de surveillance, 37 % des patients non opérés avaient au moins un critère opératoire, preuve de la progression de la maladie, et 59 % des patients une détérioration de la densité minérale osseuse de plus de 10 % (prédominant sur l'os cortical). A l'inverse, chez les patients opérés, l'intervention parathyroïdienne a été constamment suivie d'une normalisation des marqueurs biochimiques de surveillance et d'une augmentation de la masse osseuse.

L'ensemble des études qui ont été menées a permis de démontrer que l'ensemble des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire asymptomatique et possédant un ou plusieurs critères d'indication opératoire avaient une maladie évolutive s'ils n'étaient pas opérés. La chirurgie permet de **stopper l'évolutivité de la maladie d'une part et d'augmenter significativement la masse osseuse d'autre part.**

Nous ne possédons cependant pas à l'heure actuelle de critères prédictifs de la progression ou non de la maladie, parmi les sujets n'ayant pas les critères d'indication opératoire du NIH. Les

données sont donc en faveur d'une prise en charge attentive des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire, soit par un acte chirurgical, soit par un suivi rapproché.

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est en théorie assez simple, par mesures combinées de la calcémie et du taux d'hormone parathyroïdienne intacte. Cette dernière mesure utilise une technique immuno-radiométrique ou par immuno-chimiluminescence. L'hyperparathyroïdie primaire associe une **hypercalcémie, une hypercalciurie et une élévation inadaptée du taux d'hormone parathyroïdienne**. Néanmoins, dans un certain nombre de situations particulières, le diagnostic est beaucoup plus difficile. Les paramètres classiques énumérés précédemment peuvent se trouver modifiés par l'émergence d'une insuffisance rénale, complication par elle-même de l'hyperparathyroïdie primaire. La symptomatologie biologique classique peut être absente. Il existe des formes normo-calcémiques (30) et des formes où le taux d'hormone parathyroïdienne s'inscrit dans la limite de la normale (17). Enfin, la calciurie des 24 heures ne peut pas toujours être mesurée pour des raisons pratiques ou en raison de la présence d'une insuffisance rénale, circonstance où elle perd sa valeur de critère diagnostique.

L'évaluation d'un test de charge calcique standardisé par voie intra-veineuse dans un groupe de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire comparés à un groupe de témoins sains a permis de montrer qu'un abaissement du taux de PTH plasmatique au dessous de 14 ng/l mesuré 3 heures après le début du test, permettait d'écarter le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire (37).

Dans la présente étude, il a été recherché si **un test de freinage de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne par un calcimimétique (cinacalcet) pris oralement fournit des informations similaires et dans un temps aussi court que le test de charge calcique intraveineux**.

Une molécule calcimimétique est reconnue par le récepteur membranaire exprimé par les cellules sensibles au calcium, notamment les cellules parathyroïdiennes. Après fixation à ce récepteur, le calcimimétique l'active, mimant ainsi l'action du calcium, entraînant un freinage de la sécrétion de PTH.

Le cinacalcet est commercialisé sous le nom de Mimpara[®] et possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'hémodialysé. En 2004, Block GA et al. (5) ont en effet étudié dans un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, l'efficacité et la sécurité d'emploi du cinacalcet chez des patients hémodialysés ayant une hyperparathyroïdie secondaire insuffisamment contrôlée par les traitements standards. Il a été démontré que le cinacalcet diminuait efficacement et de

façon significative le taux plasmatique de PTH, indépendamment de la sévérité de la maladie rénale. Il peut être également utilisé dans le traitement du cancer parathyroïdien (36).

Après prise orale d'un comprimé de cinacalcet, le pic du taux plasmatique est atteint entre 2 et 4 heures tel que l'a montré Dong BJ en 1995 dans une revue de littérature concernant ce calcimimétique (11). Cette revue a également rapporté que le cinacalcet est bien toléré, nausées et vomissements étaient les effets secondaires les plus fréquents. Une hypocalcémie transitoire a été observée chez 5 % des patients, habituellement asymptomatique elle a été corrigée par la réduction des doses quotidiennes de cinacalcet.

Dans les études menées par le laboratoire AMGEN qui commercialise ce médicament, le taux plasmatique de PTH (mesuré chez l'homme sain et chez l'insuffisant rénal hémodialysé) est le plus bas au moment du pic plasmatique de cinacalcet (11,20,23). A métabolisme hépatique préférentiel, les concentrations plasmatiques de cinacalcet ne sont pas influencées par la fonction rénale ou l'hémodialyse (23,24). Les posologies quotidiennes proposées chez l'insuffisant rénal atteignent 180 mg (15) et peuvent être élevées **jusqu'à 300 mg chez le patient atteint de carcinome parathyroïdien** (35,36). Comme précédemment mentionné, l'intérêt d'un traitement par cinacalcet a été démontré chez le patient atteint d'hyperparathyroïdie primaire (25,26). Dans une de ces publications, Peacock et al ont évalué l'efficacité du cinacalcet dans l'hyperparathyroïdie primaire, selon les degrés de sévérité de la maladie (définis biochimiquement et selon les résultats d'ostéodensitométrie osseuse). A contrario, **aucune étude, à ce jour, n'a évalué la possibilité d'utiliser le cinacalcet en prise unique comme outil d'évaluation de la sécrétion parathyroïdienne.**

Pour répondre à la question posée, les objectifs ont été :

- **d'évaluer l'effet d'une prise orale unique de cinacalcet (test au cinacalcet) chez des témoins,**
- **de comparer** chez ces mêmes témoins **les résultats** obtenus **avec ceux du test de charge calcique** intraveineux selon les modalités mises au point dans cette précédente étude (37),
- **de comparer les résultats du test au cinacalcet** obtenus dans ce groupe de témoins **à ceux d'un groupe de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire** soumis à ce même test.

Le but de l'étude a donc été d'établir les variations du taux d'hormone parathyroïdienne avant et après la prise orale unique de cinacalcet chez le volontaires sain et dans un groupe de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire.

Les résultats obtenus chez les témoins ont été comparés à ceux du test de charge calcique intraveineux, réalisé suivant les mêmes modalités. (37)

Les résultats du test au cinacalcet obtenus chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont été comparés à ceux du même test effectué chez les témoins sains.

Les dosages ont été réalisés pour une part dans le laboratoire d'hormonologie du CHU de Rouen (Dr B Cauliez, Pr A Lavoinne), pour l'autre dans le Laboratoire de Biologie Clinique du Centre Henri Becquerel (Dr Basuyau) afin d'établir des critères diagnostiques locaux précis et fiables.

2. Méthodes

Chez les volontaires sains, le taux plasmatique de PTH, la calcémie totale, la calcémie ionisée, la phosphorémie ont été mesurés avant et après la prise orale de cinacalcet d'une part, avant et après charge calcique IV d'autre part. Le taux plasmatique de PTH et la calcémie étant stables au cours du nyctémère, il n'était pas nécessaire de réaliser une épreuve placebo. Le point de référence pour les témoins était donc le temps de base.

Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire (HPP), le taux plasmatique de PTH, la calcémie totale, la calcémie ionisée et la phosphorémie ont été mesurés avant et après prise orale de cinacalcet.

a. Populations étudiées

❖ Taille de l'échantillon

12 volontaires sains, 5 hommes et 7 femmes, âgés de 42 à 66 ans ont été inclus dans l'étude après avoir signé un consentement éclairé. Chacun répondait aux critères d'inclusion et n'avait aucun critère d'exclusion (annexe 2). Leur apport alimentaire en calcium était normal, compris entre 800 et 1200 mg/24h. Ils ne suivaient aucun traitement. Pour chacun d'eux ont été réalisés des mesures biologiques de base. Calcémies totale et ionisée, phosphorémie, albuminémie, calciurie des 24h et clairance de la créatinine (calculée selon la formule Cockcroft and Gault), taux sériques de 25-OH vitamine D et taux de PTH₁₋₈₄ étaient normaux. Puis ont été réalisées les investigations après prise orale de cinacalcet d'une part, au cours et après une charge calcique intraveineuse d'autre part. Les épreuves, séparées chacune de deux semaines ont été réalisées dans un **ordre tiré au sort**.

Il a été prévu que tout sujet sortant prématurément de l'étude serait remplacé. Le remplaçant devant reprendre l'essai depuis le début.

Le deuxième groupe a inclus **24 patients** (7 hommes et 17 femmes, âgés de 35 à 77 ans) **atteints d'hyperparathyroïdie primaire non compliquée d'insuffisance rénale** (critères d'inclusion et d'exclusion en annexe 3). Leur apport alimentaire quotidien en calcium était normal. Ils ne prenaient aucun traitement connu pour modifier l'équilibre phosphocalcique. Aucune des femmes ménopausées ne suivaient un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire a été établi sur l'association d'une hypercalcémie à un taux sérique de PTH₁₋₈₄ normal ou élevé, une hypercalciurie et un taux de 25-OH vitamine D sérique normal (>30 nmol/l). La clairance de la créatinine, calculée selon les mêmes modalités que pour les témoins, était normale pour l'âge. L'hyperparathyroïdie primaire ne s'inscrivait dans le cadre d'une NEM1 chez aucun de ces patients. L'échographie cervicale et la scintigraphie au MIBI-⁹⁹Technétium ont révélé la présence d'un adénome parathyroïdien respectivement chez 16 et 22 d'entre eux. **L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a confirmé la présence d'un adénome parathyroïdien chez tous ces patients.** Un adénome parathyroïdien a également été identifié par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de deux patients chez lesquels ni l'échographie cervicale ni la scintigraphie au MIBI-⁹⁹Technétium n'avaient fourni d'information localisatrice. Leur **répartition entre les deux doses de cinacalcet, 30 ou 60 mg** (12 patients dans chaque groupe) **a été tirée au sort.** Après prise du médicament, des prélèvements sanguins ont été effectués aux mêmes temps que chez les témoins.

L'évolution de la calcémie et du taux de PTH plasmatique lors d'un test de charge calcique intraveineuse a été précédemment étudiée chez 12 patients (3 hommes et 9 femmes, âgés de 38 à 74 ans) atteints d'hyperparathyroïdie primaire (14). Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient identiques à ceux de la présente étude. La charge calcique a employé les mêmes modalités que celles utilisées dans l'étude évaluant l'effet du cinacalcet. Les résultats de l'étude précédente (charge calcique intraveineuse standardisée) étant disponibles et afin d'éviter les effets secondaires potentiels d'une élévation aiguë de la calcémie chez des patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire patente, **une charge calcique n'a pas été réalisée chez les patients inclus dans la présente étude.** Néanmoins il est tout à fait possible de **comparer les données recueillies lors du travail précédent** (charge calcique intraveineuse) **avec ceux de la présente étude** (test au cinacalcet).

❖ Lieu de réalisation de l'étude

Cette étude, promue par le CHU de Rouen, a été réalisée au CIC INSERM 0204 du CHU de Rouen (structure centrale de l'hôpital Charles Nicolle) en ce qui concerne les témoins et au sein de l'antenne du CIC 0204 localisée dans l'hôpital de jour du service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, hôpital de Bois Guillaume (lieu de recherche autorisé n°17048 MHC) en ce qui concerne les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire.

b. Critères d'évaluation

Chez les témoins, le taux d'hormone parathyroïdienne a été mesuré à l'état basal, puis à 60, 120, 180, 240 et 360 minutes au cours de trois épreuves séparées de deux semaines. Il s'agit d'un test de charge calcique par voie intraveineuse d'une part et d'une prise orale unique de cinacalcet à la dose de 30 mg et de 60 mg d'autre part. L'ordre de réalisation des épreuves a été tiré au sort.

Calcémie totale et ionisée, albuminémie, phosphorémie, ont été mesurées à chacun de ces temps. En outre les calcémies totale et ionisée ont été mesurées 12 heures après le début de chacune des épreuves. Lors de chacune des épreuves, la calciurie a été déterminée sur le recueil urinaire réalisé sur les 12 heures de présence des témoins au CIC 0204.

Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire, le taux d'hormone parathyroïdienne a été mesuré à l'état basal, puis 60, 120, 180, 240 et 360 minutes après prise orale unique de cinacalcet à la dose soit de 30 mg soit de 60 mg (par tirage au sort: 12 patients recevront 30 mg, 12 autres 60 mg de cinacalcet).

c. Déroulement de l'essai

❖ Visite de pré-inclusion

La visite de pré-inclusion a comporté les temps suivants :

- information du patient avec remise de la notice d'information,
- signature du consentement éclairé si le patient répond aux critères d'inclusion,
- examen clinique complet, comportant notamment mesure des poids, taille, fréquence cardiaque et pression artérielle,
- questionnaire alimentaire avec évaluation de l'apport calcique quotidien,
- réalisation d'un ECG,
- prélèvement sanguin destiné à vérifier s'il n'y a pas de critères biologiques d'exclusion, mesure du taux d'hCG plasmatique chez les femmes en âge de procréer;
- mesure de la calcémie totale et ionisée, de la phosphorémie, de l'albuminémie,
- mesure des taux de 25-OH vitamine D et d'hormone parathyroïdienne plasmatiques,

- remise d'un bocal décalcifié pour recueil urinaire des 24 heures aux fins de mesure de la calciurie.
- Des mesures biologiques et hormonales d'évaluation du statut phosphocalcique n'ont été effectuées chez le patient atteint d'hyperparathyroïdie primaire que si ces données étaient incomplètes ou trop anciennes (date de réalisation >3 mois par rapport à la visite de pré-inclusion).

❖ Produits utilisés

Une solution contenant 1,5 ml de gluconate de calcium à 10 % par kg de poids corporel a été diluée dans 500 ml de sérum salé isotonique à 9 ‰ (selon les modalités classiques du test de charge calcique utilisé en pathologie thyroïdienne à cellules C).

Le produit utilisé, le cinacalcet, commercialisé sous le nom de Mimpara[®], est utilisé en thérapeutique dans l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisant rénal hémodialysé (30 à 180 mg/j) et dans le carcinome parathyroïdien (jusqu'à 300 mg/j). Une AMM récente a été délivrée pour le traitement symptomatique de l'hyperparathyroïdie primaire ne répondant pas aux critères de prise en charge chirurgicale.

La posologie utilisée a été de 30 mg et de 60 mg en prise orale unique. Ces doses ont été choisies car il s'agit des **posologies minimales utilisables** (comprimés à 30 mg non sécables) qui, compte tenu de la puissance du cinacalcet sur la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, correspondent à celles qui ont potentiellement le meilleur pouvoir discriminant entre témoins sains et patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. La biodisponibilité du cinacalcet augmentant avec la prise alimentaire, le comprimé a été donné au cours du petit déjeuner servi après la réalisation du prélèvement sanguin de base. Le pic plasmatique est obtenu 2 à 4 heures plus tard et est synchrone de l'effet pharmacodynamique (abaissement du taux plasmatique de PTH) maximal.

❖ Organisation pratique

➤ Charge calcique intraveineuse

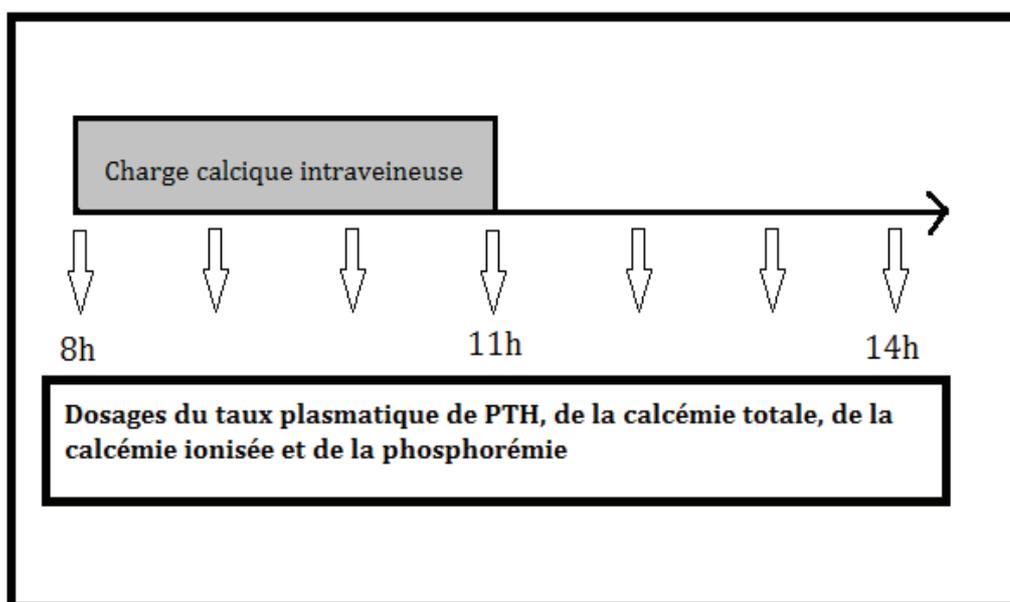
Elle concernait exclusivement les volontaires sains.

Deux semaines après la réalisation du bilan de pré-inclusion et en l'absence de critères d'exclusion, le témoin est resté couché à partir du 8 heures du matin. Le témoin n'avait pas besoin d'être à jeun. Après pose d'un cathlon au pli du coude le premier prélèvement sanguin a été réalisé. Le témoin est resté ensuite en décubitus pendant 3 heures, durée de l'administration du soluté calcique.

Des prélèvements pour mesures des paramètres biologiques ont été effectués **60, 120, 180, 240 et 360 minutes plus tard**. A partir de la troisième heure, l'orthostatisme a été autorisé. Un prélèvement pour mesure de la calcémie a été réalisé à la 12^{ème} heure du test aux fins de vérification du retour vers la normale de ce paramètre biologique.

Cette épreuve n'expose à aucun effet secondaire et ne nécessite pas de surveillance rapprochée particulière.

Test de charge calcique IV



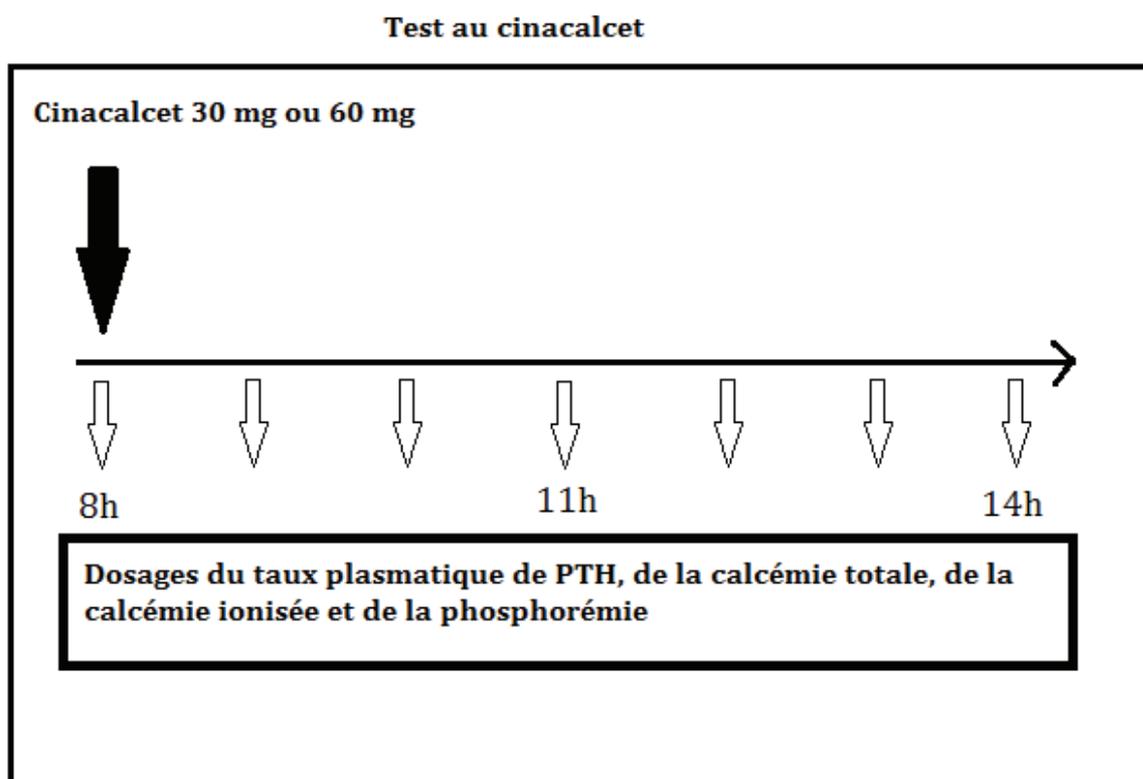
➤ Test au cinacalcet

Il concernait les témoins sains et les patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire.

Le témoin ou le patient a été reçu au Centre d'Investigation Clinique (CIC 0204 central ou son antenne d'endocrinologie) du CHU de Rouen à 8 heures du matin. Il lui a été demandé d'être à jeun. Après pose, en décubitus, d'un cathlon au pli du coude le premier prélèvement sanguin a été réalisé. Puis un petit déjeuner lui a été servi, à la fin duquel (t = +10 minutes) il a pris **une dose unique de cinacalcet de 30 ou de 60 mg**. Le témoin a reçu en deux épreuves successives (séparées de deux semaines et dans un ordre tiré au sort) 30 et 60 mg de cinacalcet. Le patient atteint d'hyperparathyroïdie primaire a reçu, par tirage au sort, soit 30 mg (12 patients) soit 60 mg (12 patients) de cinacalcet. Libre de rester en décubitus, d'être en position assise ou de déambuler dans l'enceinte du CIC 0204, il est resté présent sur les lieux de l'étude pendant les douze heures qui suivent son initiation.

Un prélèvement pour mesure des paramètres biologiques a été effectué 60, 120, 180, 240 et 360 minutes plus tard. Un prélèvement pour mesure de la calcémie a été réalisé à la 12^{ème} heure du test aux fins de vérification du retour vers la valeur initiale de ce paramètre biologique.

Chez les patients recevant du cinacalcet en guise de traitement (hyperparathyroïdie secondaire, cancer parathyroïdien) la survenue d'effets secondaires est possible. Il s'agit le plus souvent de **troubles digestifs** (nausées ou vomissements), **réversibles à l'arrêt du traitement**. La tolérance d'une prise unique de cinacalcet aux doses prévues (30 et 60 mg) a été bonne. Néanmoins, la survenue d'éventuels effets secondaires a été prospectivement recherchée, sans que les modalités de ce test n'aient rendu nécessaire une surveillance rapprochée particulière.



d. Méthodes de dosages

❖ Taux plasmatique d'hormone parathyroïdienne

Les dosages d'hormone parathyroïdienne immunoréactive intacte ont été réalisés à l'aide d'une méthode par immunochimiluminescence sandwich (Dia Sorin-Liaison, Dia Sorin Inc, Stillwater, Minnesota, USA) dans le laboratoire de Biologie Clinique du Centre Henri Becquerel (Dr Basuyau).

❖ Paramètres biologiques standards

Calcémie totale, calcémie ionisée, phosphorémie et albumine plasmatique ont été déterminées par les méthodes automatisées habituelles du laboratoire de biochimie du CHU de Rouen.

e. Critères de jugement

Le critère principal de jugement a été le **taux d'hormone parathyroïdienne plasmatique** avant et 60, 120, 180, 240 et 360 minutes après prise orale de cinacalcet (30 mg et 60 mg) chez les témoins et les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire et après initiation de la charge calcique (effectuée sur 3 heures) chez les témoins.

Les critères secondaires ont été la **calcémie totale, la calcémie ionisée et la phosphorémie**.

f. Analyse statistique

L'analyse statistique a consisté en une comparaison des pourcentages (situation des sujets par rapport au seuil de détection du test, PTH détectable versus PTH indétectable) : test de Mc Némard. Lorsque le test ne pouvait pas être appliqué, il a été prévu d'appliquer une correction (X^2 de Yates) ou un test exact de Fisher. Compte tenu des résultats escomptés, le nombre de 12 témoins a été évalué comme suffisant. Dans l'hypothèse inverse, il a été prévu que l'étude serait complétée sur un plus grand nombre de sujets.

g. Sortie d'essai

Il a été prévu que pouvaient sortir de l'étude les témoins qui en exprimeraient le souhait ou ceux pour lesquels l'investigateur le jugerait nécessaire (pathologie intercurrente).

h. Ethique et confidentialité

Le projet de cette étude physiologique uni-centrique ouverte prospective a reçu l'avis favorable du CPP Nord Ouest n°1.

Il a été prévu que les données recueillies au cours de cette étude resteraient strictement confidentielles et que ne seraient autorisées à les consulter que les personnes qui collaboraient à cette recherche et éventuellement un représentant des autorités de santé.

Pour l'analyse des données un code de confidentialité (2 premières lettres du nom + initiale du prénom) a été utilisé.

3. Résultats

La tolérance globale du test a été bonne. Aucun effet secondaire n'a été observé dans le groupe de patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire confirmée. Un témoin sain s'est plaint de nausées modérées après la prise de 60 mg de Cinacalcet. La pression artérielle a modérément augmenté chez un témoin sain à la fin de la perfusion IV de gluconate de calcium. Ces symptômes transitoires ont disparu rapidement et spontanément.

La calcémie basale (moyenne±erreur standard), corrigée en fonction de l'albuminémie était de 2,39±0,02 mmol/L chez les témoins et de 2,65±0,04 mmol/L chez les patients présentant une HPP (p<0,001).

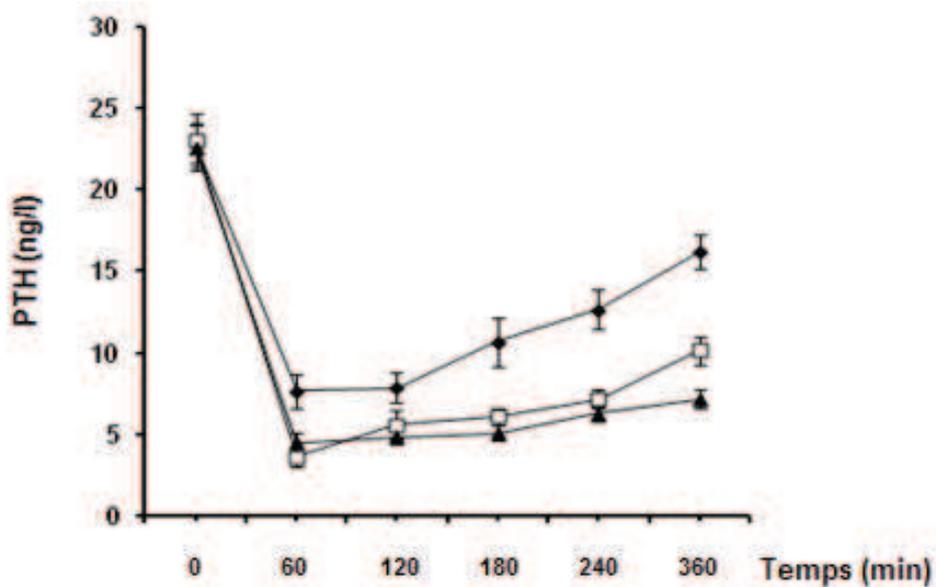
Les taux plasmatiques de base de PTH étaient de 23±1 ng/L chez les témoins, et de 60±20 ng/L chez les patients atteints d'une HPP (p<0,001).

Les différents paramètres biologiques mesurés dans les conditions basales pour les 2 groupes sont présentés dans le tableau suivant :

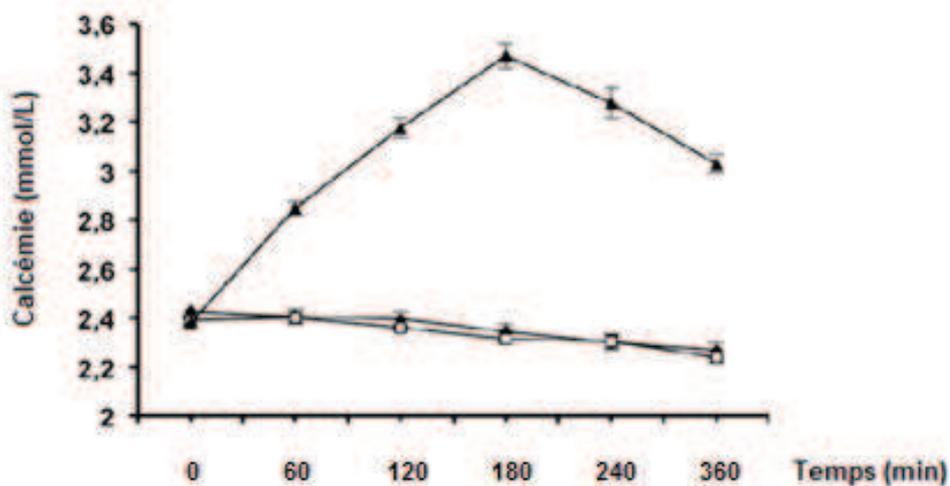
	Témoins sains	Patients atteints d'HPP (30 mg de cinacalcet)	Patients atteints d'HPP (60 mg de cinacalcet)
Hommes/Femmes	5/7	4/8	3/9
Age (Années)	55.3±2.3	59.7±3.8	58,0±2,8
Calcémie totale (mmol/L)	2.39±0.02	2.61±0.07**	2,7±0,05***
Calcémie ionisée (mmol/L)	1.19±0.02	1.28±0.03**	1,28±0,02***
Phosphorémie (mmol/L)	1.06±0.05	0.74±0.05***	0,83±0,05
Créatininémie (µmol/L)	69.3±3.3	74.6±5.0	67,7±4,3**
Calciurie des 24 heures (mmol/24h)	5.9±0.7	6.68±0.58	8,26±0,65***
Taux de PTH₁₋₈₄ plasmatique (ng/L)	23.0±1.6	64.0±13.2***	54,2±5,2***
Taux de 25-OH Vitamine D plasmatique (nmol/L)	58.3±7.0	40.6±5.3	41,1±6,6

** p< 0,01; *** p<0,001

Figure 1 : Les témoins

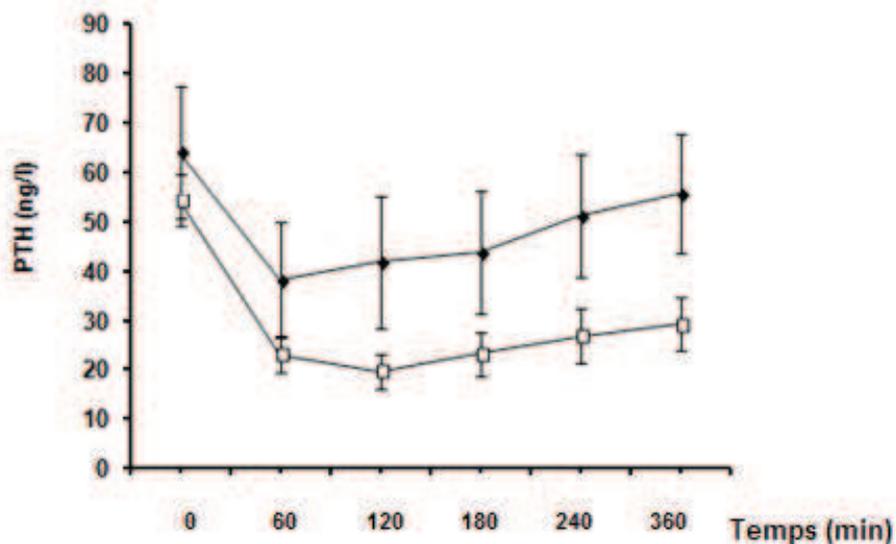


A: Taux plasmatique de PTH₁₋₈₄ en ng/L (moyenne±erreur standard) chez les témoins sains ayant reçu de façon randomisée 30 mg de cinacalcet (◆), 60 mg de cinacalcet (□) ou une charge de calcium intraveineuse (▲) en fonction du temps en minutes.

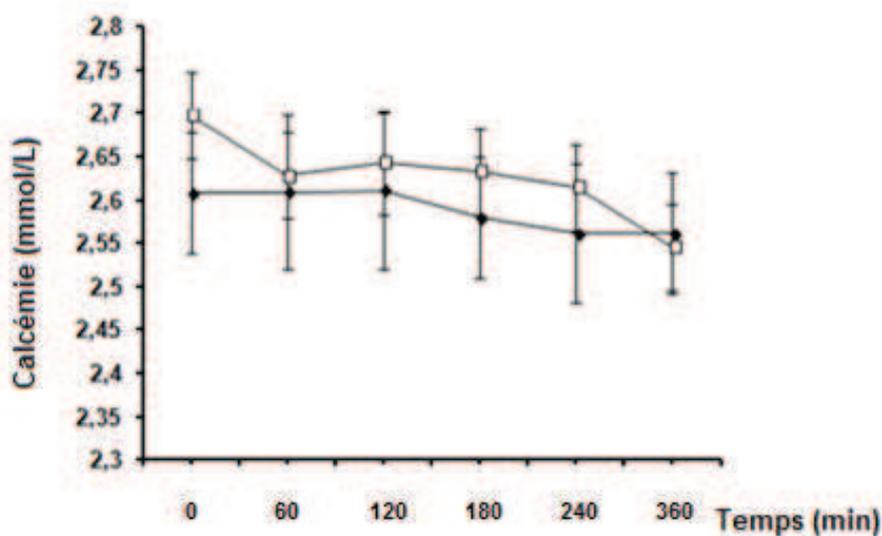


B: Calcémie totale en mmol/L observée chez les témoins sains durant les 3 tests, chacun séparés de 2 semaines : Charge calcique intraveineuse (▲). cinacalcet 30 mg (◆). cinacalcet 60 mg (□) ; en fonction du temps en minutes.

Figure 2 : Les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire



A: Taux plasmatiques de PTH en ng/L (moyenne±erreur standard) chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ayant reçu 30 mg (◆) ou 60 mg (□) de cinacalcet en fonction du temps en minutes.



B : Calcémie totale en mmol/L (moyenne±erreur standard) chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ayant reçu 30 mg (◆) ou 60 mg (□) de cinacalcet en fonction du temps en minutes.

a- Utilisation de 30 mg de cinacalcet

Chez les témoins, la prise orale de 30 mg de cinacalcet a été suivie d'une diminution significative ($p < 0,01$) du taux plasmatique de PTH jusqu'à un nadir de $7,7 \pm 1,1$ ng/L. Les taux plasmatiques de PTH les plus bas, correspondant à une chute de $66,0 \pm 4,8\%$, ont été observés 60 minutes après la prise du cinacalcet (Figure 1A). Puis, les taux plasmatiques de PTH ont augmenté progressivement pour revenir aux taux de base 6 heures après le début du test.

Les taux plasmatiques de calcium ont légèrement diminué de $2,43 \pm 0,03$ à $2,27 \pm 0,03$ mmol/L, mais sont restés dans les limites de la normale tout au long du test. (Figure 1 B) La calcémie ionisée a suivi la même évolution. Il n'y a pas eu de modification significative de la phosphorémie.

Calcémie totale après 30 mg de cinacalcet

Calcémie Totale	Témoins						Patients atteints d'HPP					
	0	60	120	180	240	360	0	60	120	180	240	360
Temps (min)	0	60	120	180	240	360	0	60	120	180	240	360
Moyenne	2,43	2,41	2,40	2,34	2,30	2,27	2,61	2,61	2,61	2,58	2,56	2,56
SD	0,09	0,11	0,10	0,10	0,09	0,12	0,23	0,30	0,30	0,25	0,27	0,25
SEM	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,07	0,09	0,09	0,07	0,08	0,07

Chez les patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire confirmée, les taux plasmatiques de PTH ont diminué de $64 \pm 13,2$ ng/L à $38,2 \pm 11,6$ ng/L ($p < 0,05$) correspondant à une chute de $44,8 \pm 6,9\%$ depuis le taux basal 60 minutes après la prise de 30 mg de cinacalcet (Figure 2A). Aucune différence significative n'a été observée sur la calcémie totale (Figure 2B), la calcémie ionisée ou la phosphorémie.

Taux plasmatique de PTH après 30 mg de cinacalcet

PTH	Témoins						Patients atteints d'HPP					
	0	60	120	180	240	360	0	60	120	180	240	360
Temps (min)	0	60	120	180	240	360	0	60	120	180	240	360
Moyenne	22,9	7,7	7,8	10,7	12,7	16,2	64,00	38,17	41,75	43,67	51,08	55,58
SD	4,1	3,7	3,1	5,1	4,2	3,6	45,60	40,20	46,20	43,20	43,00	41,40
SEM	1,1	1	0,9	1,4	1,2	1	13,2	11,6	13,3	12,5	12,4	12

b- Utilisation de 60 mg de cinacalcet

Chez les témoins, la prise orale de 60 mg de cinacalcet a été suivie par la chute du taux plasmatique de PTH jusqu'à un nadir de $3,6 \pm 0,5$ ng/L. Les taux plasmatiques de PTH les plus bas, correspondant à une chute de $84,8 \pm 1,9$ %, ont été observés **60 minutes** après la prise du cinacalcet. **A ce temps, le taux plasmatique de PTH est inférieur à 7 ng/L** chez tous les témoins. Ensuite, les taux plasmatiques de PTH augmentent progressivement, mais restent significativement inférieurs ($10,2 \pm 0,9$ ng/L ; $p < 0,001$) aux taux de base 6 heures après le début du test. (Figure 1A)

La calcémie a légèrement diminué de $2,39 \pm 0,02$ à $2,24 \pm 0,02$ mmol/L mais reste dans les limites de la normale (Figure 1B). La calcémie ionisée a suivi la même évolution que la calcémie totale. Aucune modification significative de la phosphorémie n'a été observée.

Calcémie totale après 60 mg de cinacalcet

CALCEMIE	Témoins						Patients atteints d'HPP					
Temps (min)	0	60	120	180	240	360	0	60	120	180	240	360
Moyenne	2,39	2,40	2,36	2,31	2,31	2,24	2,70	2,63	2,64	2,63	2,62	2,55
SD	0,08	0,07	0,05	0,06	0,09	0,08	0,19	0,18	0,20	0,18	0,17	0,16
SEM	0,02	0,02	0,01	0,02	0,03	0,02	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05

Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire confirmée, les taux plasmatiques de PTH se sont abaissés de $54,17 \pm 5,2$ ng/L jusqu'à $23 \pm 3,7$ ng/L ($p < 0,01$), correspondant à une chute de $58,2 \pm 5,3$ % depuis le taux initial **60 minutes** après la prise de 60 mg de cinacalcet. **A ce moment les taux de PTH plasmatiques sont restés ≥ 8 ng/L chez tous les patients.** (Figure 2A)

Taux plasmatique de PTH après 60 mg de cinacalcet

PTH	Témoins						Patients atteints d'HPP					
Temps (min)	0	60	120	180	240	360	0	60	120	180	240	360
Moyenne	23,0	3,6	5,6	6,1	7,2	10,2	54,17	23,00	19,67	23,17	26,83	29,25
SD	5,6	1,9	3,0	1,7	1,9	3,0	18,10	12,80	12,10	15,20	19,80	18,30
SEM	1,6	0,5	0,8	0,5	0,5	0,8	5,2	3,7	3,5	4,4	5,7	5,3

La calcémie totale a progressivement diminué de $2,7\pm 0,05$ mmol/L à $2,55\pm 0,05$ mmol/L ($p<0,01$) à la fin du test (Figure 2B), alors que la calcémie ionisée ne s'est pas significativement réduite. Aucune modification significative de la phosphorémie n'a été observée.

c- Test de charge calcique

Chez les témoins, après initiation de la perfusion, la calcémie s'est progressivement élevée d'un taux basal de $2,38\pm 0,02$ mmol/L à un pic de $3,47\pm 0,05$ mmol/L ($p<0,001$) atteint à la fin de la perfusion ($t=3$ heures). Elle s'est ensuite progressivement réduite jusqu'à $3,03\pm 0,04$ mmol/L à la fin du test ($t=6$ heures).

Simultanément, la calcémie ionisée à partir d'un taux de base de $1,18\pm 0,01$ mmol/L atteint un pic de $1,65\pm 0,03$ mmol/L à 3 heures, puis se réduit jusqu'à $1,41\pm 0,03$ mmol/L à 6 heures.

Les taux plasmatiques de PTH ont chuté depuis $22,6\pm 1,4$ jusqu'à 4,5 ng/L, correspondant à une réduction de $80,2\pm 1,9\%$ 60 minutes après le début de la perfusion de gluconate de calcium. Le taux moyen de PTH est de $7,2\pm 0,6$ ng/L à la 6^{ème} heure du test.

<u>PTH</u>	Témoins					
	0	60	120	180	240	360
Temps (min)						
Moyenne	22,6	4,5	4,8	5,1	6,3	7,2
SD	4,9	1,8	1,5	1,6	1,7	2,0
SEM	1,4	0,5	0,4	0,4	0,5	0,6
<u>Calcémie totale</u>	0	60	120	180	240	360
Moyenne	2,38	2,85	3,17	3,47	3,28	3,03
SD	0,06	0,09	0,14	0,18	0,20	0,15
SEM	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,04

La phosphorémie s'élève significativement de $1,01\pm 0,04$ à $1,38\pm 0,05$ mmol/L ($p<0,001$) à la fin du test.

Les résultats détaillés sont présentés en annexes 4 et 5.

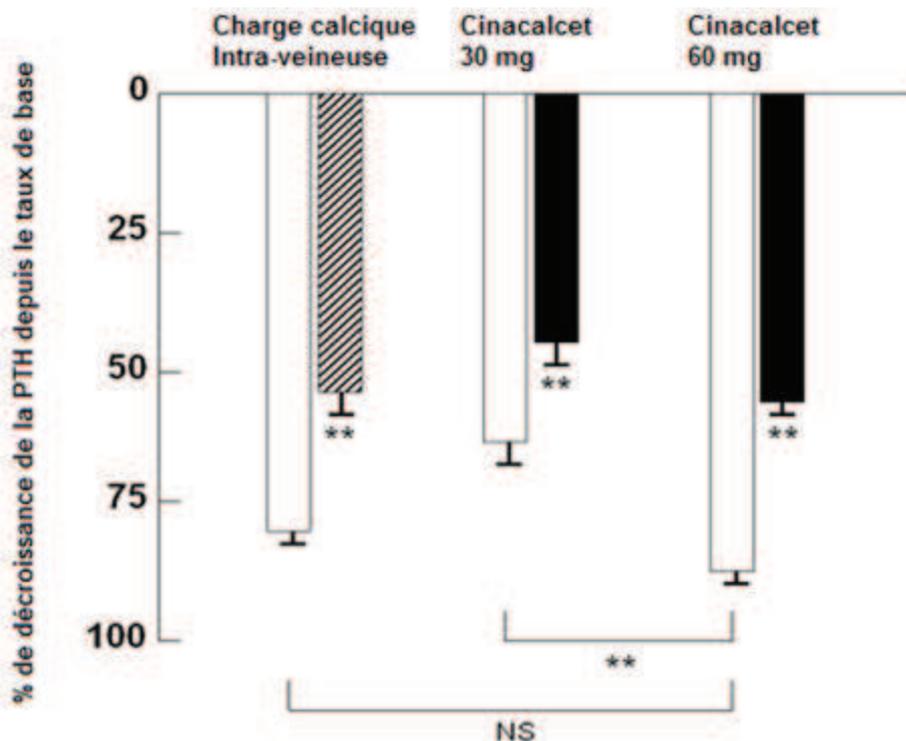
4. Analyse statistique

Sans surprise, l'analyse statistique confirme que la sécrétion de PTH est significativement moins réduite après l'utilisation de 30 mg de cinacalcet qu'après l'emploi de 60 mg, aussi bien chez les témoins que chez les patients atteints d'une HPP confirmée. Une dose orale de 60 mg de cinacalcet se révèle aussi efficace qu'un test de charge calcique pour freiner la sécrétion de PTH chez les témoins.

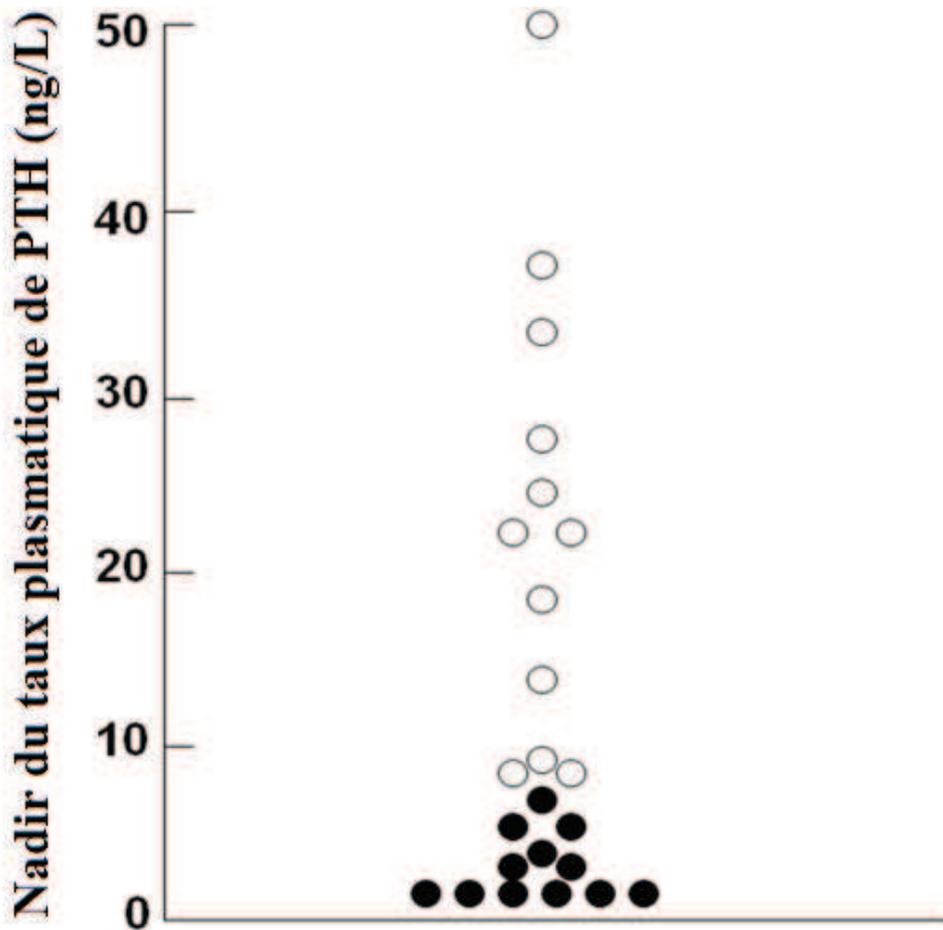
Une heure après la prise de 60 mg de cinacalcet, il n'y a **pas de chevauchement entre les taux plasmatiques individuels de PTH des témoins et des patients hyperparathyroïdiens.**

L'effet d'inhibition du cinacalcet sur la sécrétion de PTH est plus bref chez les patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire que les chez les témoins sains.

Ainsi, 6 heures après la prise de 60 mg de cinacalcet, les taux plasmatiques individuels de PTH mesurés chez les patients hyperparathyroïdiens étaient clairement plus élevés que chez les témoins.



Pourcentage de décroissance depuis le taux basal du taux plasmatique de PTH₁₋₈₄ (moyenne±erreur standard) en réponse à une charge calcique ou une prise de 30 mg ou 60 mg de cinacalcet. (□) témoins sains, (■) patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. (▨) données de l'étude menée en 2007



Valeurs individuelles du taux plasmatique de PTH 1 heure après la prise de 60 mg de Cinacalcet chez les témoins (●) et chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire confirmée (○).

L'étude du nadir du taux plasmatique d'hormone parathyroïdienne permet clairement de distinguer les témoins (<8 ng/L) des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire (≥8 ng/L) 1 heure après la prise de 60 mg de cinacalcet.

5. Discussion

Dans la majorité des cas des patients à fonction rénale normale, le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire peut être établi sur la base des résultats des mesures de calcémie, d'albuminémie, de la PTH plasmatique et de la calciurie des 24 heures.

Cependant, ce diagnostic est parfois moins aisé chez des patients dont la calcémie est normale, circonstances étudiées par Silverberg et al (30). Dans ce travail, 3 des 22 patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire normocalcémique, ont développé une hypercalcémie dans les 12 mois de l'étude et 1 patient a dû être pris en charge chirurgicalement pour ablation de deux adénomes parathyroïdiens. Une autre forme biologique, avec un taux plasmatique de PTH dans les limites de la normale a été décrite en 1991 par Hollenberg et al (17) : un patient chez qui l'hyperparathyroïdie primaire a été prouvée chirurgicalement avait eu auparavant des dosages radio immunologiques du taux plasmatique de PTH dans les limites basses de la normale (17 à 28 ng/L).

Dans ces différentes situations, l'intérêt de plusieurs tests de charge calcique a été évalué.

La prise orale de 1,5 g de calcium a été testée en 1999 par Bergenfelz A et al. (3) Elle a induit un freinage de la sécrétion de PTH chez les patients atteints d'HPP moins important que le freinage de cette sécrétion obtenu chez les témoins sains, mais avec un chevauchement important entre les 2 groupes.

Le test de charge calcique par voie intraveineuse standardisé a montré son intérêt pour différencier témoins et patients atteints d'une HPP (37).

Son principe est basé sur la plus faible sensibilité des cellules adénomateuses ou hyperplasiques parathyroïdiennes au rétrocontrôle exercé par le calcium que les cellules parathyroïdiennes normales. En effet, les cellules adénomateuses expriment moins de récepteurs sensibles au calcium que les cellules normales et il existe également une altération du système de transduction, contribuant à limiter leur sensibilité au calcium. En 2000, Cetani F et al. (7) ont étudié l'expression des protéines liées au CaR chez 36 patients présentant un adénome parathyroïdien, *in vivo*, ainsi que les relations entre l'expression du récepteur et différentes données biologiques dont le set point calcium-PTH. Les données de cette étude suggèrent effectivement une relation entre l'expression du CaR et les anomalies du set point du calcium : le set-point est significativement plus élevé chez les patients dont les cellules de l'adénome parathyroïdien expriment moins de CaR.

Le test de freinage de sécrétion de PTH utilisant une charge calcique est de réalisation aisée et permet de différencier significativement les témoins sains des patients atteints d'une

hyperparathyroïdie primaire. Malgré tout son intérêt, ce test présente certains inconvénients. Tout d'abord, il utilise une perfusion IV de 3 heures de gluconate de calcium impliquant la présence du patient à l'hôpital tout au long du test. De plus, il induit une augmentation de la calcémie jusqu'à un taux d'environ 3,5 mmol/L. Pour arriver à un tel taux, il est nécessaire d'inhiber fortement et rapidement la sécrétion de PTH des cellules parathyroïdiennes normales, mais ceci peut exposer à des effets secondaires potentiels, notamment chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire.

Les agonistes calciques, qui accroissent la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au rétrocontrôle exercé par le calcium, sont utilisés pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire des patients hémodialysés. En 2009 l'AMM du cinacalcet, qui en limitait l'emploi à l'hyperparathyroïdie de l'hémodialysé, a été révisée sur la base des résultats de quatre études (dont trois comparatives versus placebo) de recherche de dose et/ou de tolérance chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire légère à modérée. Ces études ont inclus 150 patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. L'analyse groupée a montré une diminution très rapide de la calcémie qui s'est maintenue pendant toute la durée du traitement, avec toutefois d'importantes variations inter-individuelles. Une étude multi-centrique menée dans 23 centres en Europe, au Canada et aux Etats-Unis a inclus 46 patients atteints d'une hyperparathyroïdie plus sévère dont 17 avaient une hyperparathyroïdie primaire en échec ou une contre-indication à la parathyroïdectomie. A la fin de la période d'adaptation posologique, il a été observé une diminution de la calcémie $\geq 0,25$ mmol/l chez 15 de ces 17 patients et une calcémie $\leq 2,58$ mmol/l chez 9 patients sur 17. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : nausées, étourdissements, fatigue, diarrhée et paresthésies. (21). Ainsi, le cinacalcet peut désormais être utilisé dans le traitement de l'hypercalcémie chez les patients ayant une hyperparathyroïdie primaire, en cas d'échec, de contre-indication ou de refus de la parathyroïdectomie. Enfin, une étude menée en 2007 par Silverberg et al. a montré l'intérêt du cinacalcet dans la prise en charge du carcinome parathyroïdien non opérable : Il a été observé une diminution de la calcémie $\geq 0,25$ mmol/l chez 62 % des patients suivis (18 patients sur 29). (35)

Les comprimés de cinacalcet sont pris per os et n'induisent donc pas d'élévation de la calcémie, à l'inverse du test de charge calcique.

A été testée dans cette étude l'hypothèse selon laquelle le cinacalcet pouvait être utilisé pour faciliter le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire. Pour cela ont été comparés les effets d'une prise unique de cinacalcet sur la sécrétion de PTH à ceux d'une charge calcique IV chez des volontaires sains. Puis, ont été évalués les effets de cette dose unique de cinacalcet sur la sécrétion de PTH et la calcémie de patients atteints d'une HPP.

Chez les témoins, la prise de 60 mg de cinacalcet a induit une chute du taux plasmatique de PTH similaire à celle induite par une charge calcique IV, selon une cinétique quasi identique. Le nadir, proche des 20% du taux initial, est atteint 60 minutes après le début de chacun des tests. Compte tenu de ces résultats et du fait que 30 mg de cinacalcet s'avèrent significativement moins efficaces que 60 mg pour réduire le taux plasmatiques de PTH, il est proposé d'utiliser la posologie de 60 mg de cinacalcet pour réaliser un test dynamique de freinage de la sécrétion de PTH.

Comme chez les témoins, le nadir du taux plasmatique de PTH chez les patients ayant une HPP survient 1 heure après la prise de cinacalcet et la réduction du taux est significativement plus importante après 60 mg qu'avec 30 mg de cinacalcet.

Chez le patient atteint d'une hyperparathyroïdie primaire confirmée, la prise de 60 mg de cinacalcet a induit une diminution du taux plasmatique de PTH ($58,2 \pm 5,2\%$) similaire à celle obtenue lors d'un test de charge calcique ($59,2 \pm 6,5\%$).

Le test au cinacalcet présente plusieurs avantages pratiques : un unique prélèvement sanguin effectué une heure après la prise du comprimé de cinacalcet et destiné à mesurer le taux plasmatique de PTH apparaît suffisant pour obtenir une information pertinente.

De plus, la demi-vie plasmatique de l'hormone n'excédant pas 5 minutes, la mesure du taux plasmatique de PTH 60 minutes après la prise du cinacalcet semble être un moment adéquat pour évaluer le résultat du freinage exercé sur les cellules parathyroïdiennes. (40)

Un nadir du taux plasmatique de PTH au dessous de 8 ng/L est ainsi un argument fort contre le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.

Ce test présente en outre l'avantage d'être plus court que la charge calcique IV ce qui en réduit le coût. Les modalités en sont simples et il peut être réalisé sans hospitalisation. Enfin, l'absence d'élévation de la calcémie le rend plus sûr, exposant moins aux effets secondaires potentiels, d'autant que la dose discriminante de 60 mg de cinacalcet représente une posologie faible en comparaison de celles utilisées pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire des patients hémodialysés ou chez les patients atteints d'un carcinome parathyroïdien.

Cette étude a certaines limites :

Les trois tests (charge calcique, cinacalcet 30 mg et cinacalcet 60 mg) ont été effectués chez les témoins sains alors que seuls les tests au cinacalcet ont été réalisés chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie confirmée. De plus, ces derniers n'ont reçu que 30 ou 60 mg de cinacalcet et non les deux, à l'inverse des témoins sains. Ce choix a été fait pour éviter

le retard à la prise en charge chirurgicale des patients dont l'hyperparathyroïdie primaire par adénome parathyroïdien était établie.

Pour les mêmes raisons, il n'a pas été réalisé de test de charge calcique chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie primaire, qui auraient de plus été exposés à un risque élevé d'effets secondaires en raison de l'augmentation de la calcémie inhérente à la charge calcique IV. Par ailleurs, les effets sur la calcémie et le taux plasmatique de PTH d'une charge calcique IV chez les patients atteints d'une HPP ont été établis dans une précédente étude (37). Il est ainsi possible de comparer les résultats obtenus lors de cette étude antérieure à ceux du test au cinacalcet. A cette fin, les données recueillies chez 12 des 16 patients de la précédente étude (37) ont été extraites pour cette comparaison. Le chiffre de 12 a été retenu de sorte que les différents groupes de patients en comportent le même nombre de patients et que pour des raisons d'homogénéité de groupe, tout contexte de NEM1 soit exclu. Le pourcentage de freinage de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne par une charge calcique est de $59,2 \pm 6,5$ % chez les patients atteints d'une HPP chiffre très proche des $58 \pm 5,3$ % obtenus dans la présente étude avec 60 mg de cinacalcet.

	Témoins			HPP		
	Cin 30	Cin 60	Charge Ca	Cin 30	Cin 60	Charge Ca**
Moyenne (%)	66,0	84,8	80,2	44,8	58,2	59,2
Ecart-type(%)	4,9	1,9	1,9	7,0	5,3	6,5

**** Etude Titon 2007
(37)**

Il aurait été plus spécifiquement intéressant de réaliser un test de freinage de la sécrétion de PTH chez des patients pour lesquels le diagnostic d'HPP était incertain compte tenu d'une discordance biologique en raison d'un taux de PTH plasmatique normal ou d'une calcémie dans les limites de la normale. Cependant, le choix de ne pas inclure ces patients dans cette étude a été pris car la certitude du diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire était nécessaire et

qu'une chirurgie parathyroïdienne n'aurait pas été incontestablement indiquée dans ces cas. En l'absence d'acte chirurgical, il se serait avéré impossible de confirmer la présence d'un adénome ou d'une hyperplasie parathyroïdienne.

6. Conclusion

En conclusion, la mesure du taux plasmatique d'hormone parathyroïdienne une heure après la prise orale de 60 mg de cinacalcet fournit un résultat aussi informatif que celui apporté par une charge calcique intraveineuse pour le diagnostic des patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire. Pour les patients chez lesquels une hyperparathyroïdie primaire est suspectée, mais dont ou la calcémie ou le taux de PTH plasmatique sont dans les limites de la normale, un taux plasmatique de PTH inférieur à 8 ng/L après la prise de 60 mg de cinacalcet est un fort argument à l'encontre du diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.

Ce test comporte plusieurs avantages que sont sa courte durée, sa sécurité d'emploi en comparaison à celle d'une charge calcique IV, sa simplicité (réalisation d'un simple prélèvement veineux), sa possibilité d'être réalisé en ambulatoire et son faible coût.

Bibliographie

1. Arnold A, Staunton CE, Kim HG et al. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. *N Engl J Med.* 1988 Mar 17; 318(11):658-662
2. Babey M, Kopp P. Hyperparathyroïdie primaire. *Forum Med Suisse.* 2009; 9(44):791-798
3. Bergenfelz A, Valdermarsson S, Arhén B. Suppression by calcium of serum levels of intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. *Horm Res.* 1993; 39(3-4):146-151
4. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation, and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2004; 11:345-352
5. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004 Apr; 350(15):1516-1525
6. Brown EM, Broadus AE, Brennan MF et al. Direct comparison in vivo and in vitro of suppressibility of parathyroid function by calcium in primary hyperparathyroidism. *J Clin endocrinol Metab.* 1979 Apr; 48(4):604-610
7. Cetani F, Picone A, Cerrai P et al. Parathyroid expression of calcium-sensing receptor protein and in vivo parathyroid hormone-Ca(2+) set-point in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec; 85(12):4789-4794
8. Cormier C. L'hyperparathyroïdie secondaire lors de l'insuffisance rénale chronique. *Réalités en rhumatologie.* 2012 Oct; 48:12-13
9. D'Amour P, Weisnagel J, Brossard JH et al. Functional evidence for two types of parathyroid adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf.).* 1998 May; 48(5):593-601
10. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF et al. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992 Sep 1; 89(17):8097-8101
11. Dong BJ. Cinacalcet: An oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther.* 2005 Nov; 27(11):1725-1751

12. Ernst O. Hyperparathyroïdie : applications du scanner et de l'IRM. *J Radiol.* 2009 Mars; 90(3):409-411
13. Fulla Y, Bonnichon P, Tissier F et al. Biologie de l'hyperparathyroïdie primaire : prélèvements veineux étagés. *J Radiol.* 2009 Jan; 90:413-419
14. Gogusev J, Duchambon P, Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1997 Jan; 51(1):328-336
15. Harris RZ, Padhi D, Marbury TC et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients at doses up to 200 mg once daily. *Am J Kidney Dis.* 2004 Dec; 44(6):1070-1076
16. Hertig A, Maruani G, Paillard M, et al. Hyperparathyroïdie primitive. *Néphrologie.* 2000; 21(6):283-290
17. Hollenberg AN, Arnold A. Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: a novel presentation of primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1991 Nov; 91(5):547-548
18. Houillier P, Maruani G, Eladari D et al. Hyperparathyroïdie primitive. *Encl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition*, 10-012-B-10, 2002
19. Igaz R, Gaillard C. Génétique des néoplasies endocriniennes multiples : implications cliniques. *Revue Medicale Suisse.* 2005; 1(6):408-413
20. Kumar GN, Sproul C, Poppe L et al. Metabolism and disposition of calcimimetic agent cinacalcet HCL in human and animal models. *Drug Metab Dispos.* 2004 Dec; 32(12):1491-1500
21. Marcocci C, Chanson P, Shoback D et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug; 94(8):2766-2772
22. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009 Nov; 20(11):1807-1820
23. Ohashi N, Uematsu T, Nagashima S et al. The calcimimetic agent KRN 1493 lowers plasma parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in patients with chronic renal failure on haemodialysis both on the day of haemodialysis and on the day without haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jun; 57(6):726-734

24. Padhi D, Harris RZ, Salfi M et al. No effect of renal function or dialysis on pharmacokinetics of cinacalcet (Sensipar/Mimpara). *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(5):509-516
25. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec; 94(12):4860-4867
26. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan; 96(1):E9-E18
27. Ramirez JA et al. Direct in vivo comparison of calcium-regulated parathyroid hormone secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Jun; 76(6):1489-1494
28. Richard B. Hyperparathyroïdie primaire : échographie et scintigraphie. *J Radiol.* 2009 Mars; 90(3):49-60
29. Rubin M, Bilezikian JP, McMahon D et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep; 93(9):3462-3470
30. Silverberg SJ, Bilezikian JP. 'Incipient' primary hyperparathyroidism: a 'forme fruste' of a old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov; 88(11):5348-5352
31. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 2(9):494-503
32. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG et al. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul; 84(7): 2275-2285
33. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Fev; 94(2):351-365
34. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs T et al. A 10 years prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999 Oct; 341(17):1249-1255

35. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Oct; 92(10):3803-3808
36. Szmuiłowicz ED, Utiger R. A case of parathyroid carcinoma with hypercalcemia responsive to cinacalcet therapy. *Nature.* 2006 May; 2(5):291-296
37. Titon I, Cailleux-Bounacer A, Basuyau JP et al. Evaluation of a standardized short-time calcium suppression test in healthy subjects: interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2007 Sep; 157(3):351-357
38. Wemeau JL. Hyperparathyroïdie primaire. *J Radiol.* 2009 Jan; 90(3):392-396
39. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006 Jan; 21(1):171-177
40. Yamashita H, Gao P, Cantor T. Large carboxy-terminal parathyroid hormone (PTH) fragment with a relatively longer half-life than 1-84 PTH is secreted directly from the parathyroid gland in humans. *Eur J Endocrinol.* 2003 Oct; 149(4): 301-306.

ANNEXES

ANNEXE 1 : critères d'indication opératoire chez des patients asymptomatiques.

Recommandations du NIH

Calcémie > 0,25 mmol/l au-dessus de la norme du laboratoire

Existence d'un épisode d'hypercalcémie menaçante

Diminution inexpliquée de la clairance de la créatinine de plus de 30%

Présence de calculs rénaux ou de néphrocalcinose

Calciurie > 10 mmol / 24 h

Diminution de la densité osseuse corticale et/ou trabéculaire de plus de 2 DS par rapport à la normale pour l'âge et le sexe

Age < 50 ans

Annexe 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des témoins:

Critères d'inclusion des témoins:

- Agé de 18 à 60 ans, en raison de l'incidence très modeste de l'âge sur la sécrétion parathyroïdienne d'une part, de l'existence de formes d'hyperparathyroïdie de l'adulte jeune d'autre part (familiales, néoplasies endocriniennes multiples),
- sexe masculin ou féminin, le sexe n'ayant pas d'influence significative sur la sécrétion parathyroïdienne,
- inscrit ou ayant droit au régime de la sécurité sociale,
- ayant donné par écrit leur consentement libre et éclairé pour participer à l'essai (notice d'information et formulaire de consentement en annexe),
- n'ayant pas reçu de traitement susceptible d'influencer l'équilibre phosphocalcique ou la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (vitamine D et dérivés, supplémentation calcique, biphosphonate) au cours des 6 semaines précédant l'inclusion,
- sans affection cliniquement décelable après mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et examen clinique complet,
- avec un tracé électrocardiographique normal,
- ne présentant pas de perturbation des examens biologiques sanguins suivants : NFS, VS, TP, TCA, ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie, chlorémie, réserve alcaline, calcémie, calcium ionisé, phosphorémie, albuminémie, urémie, créatininémie), ayant un taux normal de PTH et de 25OH vitamine D plasmatique,
- ayant des sérologies HIV, hépatite B et C négatives,
- ayant une alimentation normale (apport alimentaire en calcium compris entre 800 et 1200 mg/j)
- ayant un indice de masse corporelle (BMI) normal, soit entre 20 et 25 kg/m²,
- n'ayant pas participé à un essai clinique au cours des 3 mois précédant l'étude.

Critères de non inclusion des témoins

N'ont pas été inclus dans l'étude les sujets ayant :

- des antécédents médicaux, chirurgicaux sévères, en particulier endocriniens ou cardiologiques (insuffisance cardiaque, coronaropathie),
- une insuffisance hépatique ou rénale (clearance de la créatinine <60 ml/min par calcul utilisant la méthode de Cockcroft et Gault),
- un syndrome œdémateux,
- une hypertension artérielle (définie par des chiffres >140/80 mm Hg),
- une affection psychiatrique susceptible d'altérer la qualité du respect des modalités pratiques de l'étude,
- des antécédents allergiques sévères,
- un traitement médical concomitant.

Annexe 3 Critères d'inclusion et d'exclusion des patients:

Critères d'inclusion des patients:

- Agé de plus de 18 ans,
- sexe masculin ou féminin,
- inscrit ou ayant droit au régime de la sécurité sociale,
- ayant donné par écrit leur consentement libre et éclairé pour participer à l'essai (notice d'information et formulaire de consentement en annexe),
- n'ayant pas reçu de traitement susceptible d'influencer l'équilibre phosphocalcique ou la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (vitamine D et dérivés, calcitonine, biphosphonate, diurétiques thiazidiques, corticoïdes, PTH recombinante humaine, etc...) au cours des 6 semaines précédant l'inclusion,
- Chez lesquels **le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire aura été affirmé** sur les mesures combinées de calcémie, d'hormone parathyroïdienne plasmatique de Vitamine D plasmatique (25 OH Vitamine D₃) et de calciurie des 24 heures.
- N'ayant pas d'affection susceptible d'influencer l'équilibre phospho-calcique autre que l'hyperparathyroïdie,
- ne présentant pas d'altération de la fonction rénale,
- ayant une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer,
- ayant des sérologies HIV, hépatite B et C négatives,
- ayant une alimentation normale (apport alimentaire en calcium compris entre 800 et 1200 mg/j)
- ayant un indice de masse corporelle (BMI) entre 20 et 30 kg/m²,
- n'ayant pas participé à un essai clinique au cours des 3 mois précédant l'étude.
-

Critères de non inclusion des patients atteints d'hyperparathyroïdie

N'ont pas été inclus dans l'étude les patients ayant :

- une hyperparathyroïdie secondaire (insuffisance rénale, déficit en vitamine D) ou tertiaire,
- une insuffisance rénale (clearance de la créatinine <60 ml/min par calcul utilisant la méthode de Cockcroft et Gault),
- une insuffisance hépatique,
- une grossesse en cours,
- une affection psychiatrique susceptible d'altérer la qualité du respect des modalités pratiques de l'étude,
- des antécédents allergiques sévères.

Annexe 4A : Taux de PTH plasmatique mesuré chez les témoins selon les 3 tests

Cinacalcet 30	Base	60	120	180	240	360
LEC-MA	32	8	8	10	11	19
DEP-JE	24	6	6	7	7	10
AMI-LO	21	5	6	12	17	21
LEC-MA	18	6	5	5	9	13
DEC-FR	19	8	7	9	10	13
BUF-GE	21	4	5	5	9	16
EUD-GE	18	6	8	12	16	17
LER-JO	21	16	16	16	13	14
LAR-HE	23	5	10	12	19	18
ABL-FR	26	8	10	11	18	18
MAD-TH	25	14	5	6	8	13
BEL-NI	27	6	8	23	15	22
Moyenne	22,9	7,7	7,8	10,7	12,7	16,2
SD	4,1	3,7	3,1	5,1	4,2	3,6
SEM	1,1	1	0,9	1,4	1,2	1

Cinacalcet 60	Base	60	120	180	240	360
LEC-MA	29	6	7	10	11	13
DEP-JE	21	6	6	5	6	8
AMI-LO	15	2	2	5	5	13
LEC-MA	18	2	5	6	7	14
DEC-FR	18	2	4	5	6	8
BUF-GE	25	5	5	5	6	6
EUD-GE	19	2	4	5	5	6
LER-JO	21	2	4	5	6	12
LAR-HE	26	4	5	6	10	13
ABL-FR	34	3	14	7	8	10
MAD-TH	21	2	4	5	7	7
BEL-NI	29	7	7	9	9	12
Moyenne	23,0	3,6	5,6	6,1	7,2	10,2
SD	5,6	1,9	3,0	1,7	1,9	3,0
SEM	1,6	0,5	0,8	0,5	0,5	0,8

Charge Ca⁺⁺	Base	60	120	180	240	360
LEC-MA	32	8	8	8	10	11
DEP-JE	22	6	7	7	7	9
AMI-LO	23	4	5	5	4	6
LEC-MA	17	2	5	5	5	6
DEC-FR	19	5	4	4	6	6
BUF-GE	20	5	4	5	5	5
EUD-GE	20	2	4	5	5	6
LER-JO	17	4	4	4	6	6
LAR-HE	20	5	5	2	5	6
ABL-FR	26	5	5	6	8	9
MAD-TH	24	2	2	4	6	6
BEL-NI	31	6	5	6	8	10
Moyenne	22,6	4,5	4,8	5,1	6,3	7,2
SD	4,9	1,8	1,5	1,6	1,7	2,0
SEM	1,4	0,5	0,4	0,4	0,5	0,6

Annexe 4B : Calcémie totale chez les témoins selon les 3 tests

CINACALCET 60 mg	n°	0	60	120	180	240	360
LEC-MA	1	2,47	2,47	2,44	2,4	2,4	2,38
DEP-JE	3	2,29	2,36	2,4	2,33	2,26	2,23
AMI-LO	4	2,47	2,43	2,37	2,32	2,23	2,23
LEC-MA	5	2,51	2,48	2,41	2,3	2,27	2,23
DEC-FR	6	2,32	2,35	2,36	2,32	2,32	2,28
BUF-GE	7	2,25	2,25	2,23	2,2	2,15	2,06
EUD-GE	8	2,42	2,43	2,34	2,25	2,29	2,26
LER-JO	9	2,4	2,37	2,34	2,23	2,24	2,15
LAR-HE	10	2,39	2,51	2,37	2,35	2,37	2,28
ABL-FR	11	2,44	2,37	2,38	2,37	2,4	2,29
MAD-TH	12	2,39	2,42	2,36	2,38	2,47	2,29
BEL-NI	13	2,32	2,38	2,3	2,32	2,26	2,18
Moyenne		2,39	2,40	2,36	2,31	2,31	2,24
SD		0,08	0,07	0,05	0,06	0,09	0,08
SEM		0,02	0,02	0,01	0,02	0,03	0,02

CINACALCET 30 mg	n°	0	60	120	180	240	360
LEC-MA	1	2,43	2,58	2,53	2,47	2,4	2,33
DEP-JE	3	2,41	2,37	2,32	2,24	2,23	2,27
AMI-LO	4	2,55	2,57	2,5	2,43	2,33	
LEC-MA	5	2,35	2,36	2,3	2,23	2,2	2,22
DEC-FR	6	2,4	2,39	2,5	2,41	2,35	2,45
BUF-GE	7	2,27	2,2	2,22	2,14	2,09	2,02
EUD-GE	8	2,45	2,46	2,38	2,33	2,28	2,34
LER-JO	9	2,44	2,36	2,41	2,36	2,37	2,2
LAR-HE	10	2,32	2,38	2,37	2,45	2,37	2,37
ABL-FR	11	2,6	2,48	2,54	2,45	2,37	2,33
MAD-TH	12	2,46	2,32	2,37	2,31	2,3	2,18
BEL-NI	13	2,44	2,4	2,3	2,31	2,31	2,24
Moyenne		2,43	2,41	2,40	2,34	2,30	2,27
SD		0,09	0,11	0,10	0,10	0,09	0,12
SEM		0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03

Charge calcique	n°	0	60	120	180	240	360
LEC-MA	1	2,43	2,8	3,18	3,75	3,39	3,2
DEP-JE	3	2,31	2,8	3,08	3,35	3,15	3
AMI-LO	4	2,44	2,86	3,29	3,53	3,2	2,99
LEC-MA	5	2,36	2,89	3,39	3,43	3,23	2,94
DEC-FR	6	2,41	2,73	3,09	3,65	3,4	3,08
BUF-GE	7	2,31	2,76	3,03	3,43	3,53	3,03
EUD-GE	8	2,32	2,91	3,2	3,29	3,09	
LER-JO	9	2,45	2,83	3,31	3,54	3,18	2,92
LAR-HE	10	2,46	2,84	3,01	3,4	3,5	3,17
ABL-FR	11	2,33	3,04	3,4	3,77	3,6	3,31
MAD-TH	12	2,41	2,95	3,08	3,23	3,09	2,92
BEL-NI	13	2,34	2,76	3,02	3,24	2,95	2,77
Moyenne		2,38	2,85	3,17	3,47	3,28	3,03
SD		0,06	0,09	0,14	0,18	0,20	0,15
SEM		0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,04

Annexe5A : Taux plasmatique de PTH chez les patients présentant une HPP

CINACALCET 30 mg	n°	0	60	120	180	240	360
	1	32	27	29	27	31	34
	2	51	29	30	51	64	52
	3	26	9	8	11	16	20
	4	50	11	9	13	23	34
	5	47	11	15	16	21	25
	6	85	38	67	74	80	111
	7	63	19	22	23	32	36
	8	92	78	87	82	97	111
	9	194	152	168	159	161	143
	10	57	31	26	27	33	41
	11	36	30	17	21	28	34
	12	35	23	23	20	27	26
Moyenne		64	38,17	41,75	43,67	51,08	55,58
SD		45,6	40,2	46,2	43,2	43	41,4
SEM		13,2	11,6	13,3	12,5	12,4	12

CINACALCET 60 mg		0	60	120	180	240	360
	1	40	9	7	8	9	8
	2	47	33	35	35	29	35
	3	62	50	26	26	25	24
	4	29	8	10	11	12	10
	5	65	28	22	43	61	56
	6	29	8	7	6	7	6
	7	53	23	15	14	18	21
	8	83	14	17	17	19	41
	9	65	25	28	36	40	49
	10	41	18	7	9	10	13
	11	54	23	17	21	25	33
	12	82	37	45	52	67	55
Moyenne		54,17	23	19,67	23,17	26,83	29,25
SD		18,1	12,8	12,1	15,2	19,8	18,3
SEM		5,2	3,7	3,5	4,4	5,7	5,3

Annexe 5B : Calcémie totale chez les patients présentant une HPP selon la prise de cinacalcet

Cinacalcet 30 mg	0	60	120	180	240	360
1	2,32	2,29	2,32	2,32	2,35	2,34
2	2,52	2,5	2,52	2,51	2,49	2,54
3	2,32	2,21	2,19	2,18	2,32	2,19
4	2,47	2,46	2,47	2,39	2,35	2,35
5	2,5	2,6	2,53	2,41	2,42	2,48
6	2,87	2,83	2,77	2,7	2,77	2,76
7	2,45	2,33	2,35	2,56	2,21	2,31
8	3,03	3,29	3,28	3,11	3,11	3,1
9	2,8	2,62	2,69	2,63	2,59	2,61
10	2,64	2,69	2,69	2,72	2,72	2,74
11	2,86	2,9	2,98	2,87	2,84	2,74
12	2,52	2,59	2,54	2,56		2,58
Moyenne	2,61	2,61	2,61	2,58	2,56	2,56
SD	0,23	0,30	0,30	0,25	0,27	0,25
SEM	0,07	0,09	0,09	0,07	0,08	0,07

Cinacalcet 60 mg	0	60	120	180	240	360
1	2,49	2,39	2,57	2,47	2,61	2,52
2	2,45	2,34	2,25	2,32	2,36	2,38
3	2,61	2,51	2,52	2,56	2,52	2,43
4	2,59	2,57	2,54	2,5	2,34	2,22
5	2,69	2,59	2,62	2,62	2,73	2,64
6	2,48	2,55	2,49	2,5	2,49	2,61
7	2,98	2,86	2,9	2,75	2,74	2,59
8	2,63	2,6	2,62		2,63	2,51
9	2,84	2,71	2,7	2,78	2,61	2,61
10	2,78	2,7	2,66	2,76	2,72	2,49
11	2,86	2,75	2,85	2,78	2,69	2,72
12	2,97	2,97	3	2,92	2,94	2,83
Moyenne	2,70	2,63	2,64	2,63	2,62	2,55
SD	0,19	0,18	0,20	0,18	0,17	0,16
SEM	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05

Résumé

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est aujourd'hui la 3ème endocrinopathie en France. Son diagnostic positif est biologique associant hypercalcémie, augmentation inappropriée du taux plasmatique de PTH et hypercalciurie, en l'absence d'insuffisance rénale, de carence en vitamine D ou de dénutrition. Cependant, il existe des formes où le tableau biologique est incomplet. Bien qu'asymptomatique dans 80 % des cas aujourd'hui, l'HPP ne peut restée ignorée du fait de ses complications évolutives, notamment aux niveaux rénal et osseux.

L'objectif de ce travail a donc été d'évaluer la possibilité d'utiliser le cinacalcet, calcimimétique, en prise unique comme outil d'évaluation du freinage de la sécrétion parathyroïdienne chez des témoins sains et chez des patients atteints d'HPP confirmée.

12 témoins ont reçu 30 mg, 60 mg de cinacalcet et une perfusion de gluconate de calcium durant 3 heures dans un ordre tiré au sort. 12 patients ont reçu 30 mg de cinacalcet. 12 patients ont reçu 60 mg de cinacalcet. La calcémie et le taux plasmatique de PTH ont été mesurés à des temps de base puis toutes les heures pendant 6 heures.

Chez les témoins, la PTH a diminué dans des proportions similaires entre 60 mg de cinacalcet et charge calcique intraveineuse (plus de 80 % de diminution). La prise de 60 mg de cinacalcet a été plus efficace pour diminuer significativement le taux plasmatique de PTH que 30 mg de cinacalcet. Chez les patients atteints d'HPP, la chute du taux plasmatique de PTH 1 heure après la prise de 30 mg de cinacalcet a été de $44,8 \pm 6,9\%$ et de $58,2 \pm 5,3\%$ après la prise de 60 mg de cinacalcet. Une heure après la prise de 60 mg de cinacalcet, le taux plasmatique de PTH était $< 8\text{ng/L}$ chez les témoins et $\geq 8\text{ng/L}$ chez les patients atteints d'HPP.

Ainsi, la mesure du taux plasmatique de PTH après la prise orale unique de 60 mg de cinacalcet permet d'aider au diagnostic positif de l'HPP chez des patients suspects d'HPP et présentant un tableau biologique incomplet.

Mots-Clés : Hyperparathyroïdie primaire, diagnostic positif, cinacalcet, test