



HAL
open science

Évaluation du test au CINACALCET dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire

Pauline Sevin-Allouet

► **To cite this version:**

Pauline Sevin-Allouet. Évaluation du test au CINACALCET dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01801173

HAL Id: dumas-01801173

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01801173>

Submitted on 28 May 2018

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.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Par

Pauline SEVIN-ALLOUET

Née le 26 Mars 1987 à Roubaix (59)

Présentée et soutenue publiquement le 20 Avril 2018

**Evaluation du test au CINACALCET dans
le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.**

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

DIRECTEUR DE THESE :

Madame le Docteur Anne-Françoise CAILLEUX

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Gaëtan PREVOST

Monsieur le Professeur Frédéric ZIEGLER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018
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

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	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 opinions 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 Hervé LEFEBVRE,

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse.

Merci pour votre encadrement tout au long de mon internat et la transmission de vos connaissances en endocrinologie.

A Madame le Docteur Anne-Françoise CAILLEUX,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, toi la reine de l'hypercalcémie (je t'avais promis que je réussirai à l'écrire dans mes remerciements) !

Merci pour ton encadrement, ta grande disponibilité, et ton soutien tout au long de l'élaboration de ce travail.

Merci également pour le partage de tes connaissances durant ces 4 ans, notamment sur la thyroïde et...bien sur le calcium !!

A Monsieur le Professeur Gaétan PREVOST,

Vous me faites l'honneur d'être présent et de juger cette thèse,

Merci pour votre encadrement, votre disponibilité et vos apprentissages de qualité tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur Frédéric ZIEGLER,

Vous me faites l'honneur d'être présent et de juger cette thèse,

Veillez trouver ici mes sincères remerciements.

A Sandrine,

Ma première chef, qui m'a fait découvrir « la tradi »,
Merci pour tous tes apprentissages, ta patience et ta bienveillance.
Ne plus entendre « on fait un petit tour de bios ?!! » en fin de matinée m'aura (entre autres)
grandement manqué sur la fin de mon internat.

A Adeline,

Merci pour ta gentillesse et tes enseignements tout au long de nos nombreuses visites ensemble en
tradi, en HDS et enfin en consultations de podologie.
Et qu'on se le dise une fois pour toutes : MERCI POUR TA LEGENDAIRE BONNE HUMEUR !!

A Lucile,

Quel dommage pour moi de n'avoir commencé à travailler avec toi qu'au milieu de mon internat !
Merci pour tes enseignements, ta disponibilité et tes grandes qualités humaines. Je suis chanceuse
de pouvoir continuer à travailler avec toi encore quelques années.

A Margaux, Karima,

Une de mes premières et une de mes dernières chefs.
Merci à vous pour m'avoir accompagné pendant nos mois de travail ensemble et pour votre bonne
humeur au quotidien.

A l'équipe de Néphrologie de Dieppe,

Merci pour tous vos apprentissages dans cette spécialité qui me paraissait impossible à comprendre.
Merci également pour votre bienveillance tout au long de ces mois où je me transformais
tranquillement en big mama.

A l'équipe de Médecine nucléaire,

Merci d'avoir éclairé ma lanterne en oncologie thyroïdienne et de m'avoir si patiemment expliqué
votre spécialité. J'imagine assez bien la fausse joie quand vous étiez de vacation de TEP avec l'interne
d'endocrinologie qui porte la poisse et pour qui le SUV était juste un gros 4x4.

A l'équipe d'endocrinologie de Vernon,

Merci d'avoir facilité mon arrivée dans le monde des internes.
J'aurai plaisir à revenir bientôt retravailler avec vous.

A notre équipe de secrétaires : les Aurélie's, les Stéphanie's, Vanessa,

Merci à vous d'avoir énormément facilité la logistique de mes semestres passés avec vous, d'avoir discrètement rattrapé certaines de mes (nombreuses) étourderies et pour votre bonne humeur à chaque passage dans vos bureaux.

A toute l'équipe paramédicale d'Endocrinologie,

Merci pour votre gentillesse, votre écoute et vos apprentissages car il faut bien avouer que quand je suis arrivée, je ne connaissais... pas grand-chose.
Merci également de me faire croire chaque jour que je porte les plus belles des chaussures !

A Chloé, Clémence, Justine, Delphine et Romain,

Ma toute première équipe d'endocrinologie... Et quelle équipe !!
Merci à vous pour ce semestre (sûrement mon meilleur), ces moments de partage et pour votre belle amitié qui dure depuis tout ce temps.
Vivement qu'on reparte en week-end tous ensemble se crée d'autres beaux souvenirs (il faudra juste trouver une maison plus grande avec baby-sitter intégré).

A Julie,

Merci pour ton amitié, nos RCP à deux, nos décompensations, nos épisodes (quotidiens ?) de râleries, nos abdos en béton grâce au TBC, pour tes encouragements et ton soutien au cours de cet internat et de ce dernier semestre particulièrement speed.
Ah j'allais oublier, merci pour ton implication dans la jolie coquille du sommaire de mon mémoire !

A tous mes co-internes d'endocrinologie : Caro A, Stéphanie, Caro F, Henry, Valentina, Julien, Antoine-Guy, Malanie, Marc-Antoine, Renée, Anne-Laure, Morgane,

Merci à vous de m'avoir accompagnée et supportée (je sais, ça n'était pas tous les jours facile) tout au long de mon internat.

A Julie et ses décompensations shopping, Renée et ses pannes informatiques, Emilie et sa passion des aurores boréales, Morgane et son combat contre le beurre doux, Valentina et son accent plein de soleil, Anne-Laure et ses histoires de Dr Mc Gyver part en vacances,

Merci à vous toutes de m'avoir supporté ce semestre. Je crois avoir encore plus ronchonné que d'habitude (si si c'est possible) !

A Alice, Amandine, Laetitia et Tiphaine,

Mes premières co-internes, vous avez rendu mon premier semestre particulièrement unique. Merci à vous pour ces beaux moments partagés à vos côtés depuis 4 ans (à quand notre prochain brunch/spa à Bourghteroulde d'ailleurs ?)

A Suzanne, Anne-Laurène, Margot

L'internat est un moment privilégié pour faire de belles rencontres et vous en êtes la preuve. Je devrais vraiment aller faire un tour sur Amiens car les gens ont l'air plutôt chouettes par chez vous !

Merci pour tous ces moments au travail et ces belles soirées passées ensemble.

A Manon, Laura, Elodie, Paul, Marc, Lucie,

Merci d'avoir rendu mon externat si mémorable au travers de nos nombreuses soirées, vacances, et... sous-colles !

A Anne-Claire, Adèle, Agathe, Héloïse et Mathieu,

On ne se voit pas assez souvent et malgré tout notre amitié est toujours aussi belle.

Merci à vous d'accepter que je ne sois pas toujours disponible sans m'en tenir rigueur et de me soutenir depuis ces nombreuses années (on ne va pas calculer le chiffre exact, ça nous mettrait un sérieux coup de vieux).

A Aurélie, Raphaël, Anaëlle, Stéphanie, Thibault, Maud, Adrien

Je n'aurai fait qu'un petit tour à l'EBI mais ces trois mois valaient le coup... D'abord on aura quand même bien profité et puis j'ai gagné de merveilleux amis.

Merci à vous pour tous ces incroyables moments, et c'est loin d'être fini !

A ma belle-famille,

Merci pour votre soutien, votre affection et votre indulgence sur les nombreuses indisponibilités de mon planning depuis quelques années maintenant.

A Julien et Grégoire mes grands-frères, mes modèles depuis... toujours, et mes belles-sœurs Bénédicte et Sarah,

C'est quand même grâce à vos cours particuliers de physique-chimie que j'ai eu ma P1 et que tout a commencé.

Merci pour vos encouragements, votre soutien et vos remises en confiance à chaque fois qu'il le fallait.

Merci de savoir quoi dire pour me faire repartir du bon pied.

A mes parents,

Quelques lignes ne suffisent pas mais je vais essayer.

Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel dans toutes les aventures que j'entreprends.

Merci d'être toujours là pour moi et de m'avoir sans cesse encouragé durant toutes ces années, je n'ai pourtant pas été facile tous les jours !

Je vous aime.

A Xavier,

L'homme de ma vie, mon pilier, mon mari et mon meilleur ami.

Merci pour ton amour, ta réassurance, ta patience (il en faut une bonne dose avec moi j'en suis consciente).

Merci de ton soutien durant ces longues années d'études et tout au long de ces mois de préparation de thèse.

Ça y est, rassures toi, on va pouvoir rediscuter d'autre chose que d'hyperparathyroïdie primaire le soir.

Je t'aime.

A Rose,

Ma fille, ma merveille, ma fierté.

Chaque journée avec toi est plus belle que la précédente.

Merci d'être la plus merveilleuse des petites filles et d'embellir ma vie au quotidien, quelle chance j'ai d'être ta maman !

Je t'aime plus que la vie.

LISTE DES ABREVIATIONS

HPT 1 : hyperparathyroïdie primaire

PTH: parathormone

25OHD: vitamine D

PRAD 1: parathyroid adenoma 1

IP3 : inositol triphosphate

VDR : récepteur de la vitamine D

DBP : vitamine D binding protein

CaSR : récepteur au calcium sensor

RIA : radioimmunologique

IRMA : immunoradiométrique

IRC : insuffisance rénale chronique

NEM 1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1

FBHH : hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne

FGF 23 : fibroblast growth factor

DFG : débit de filtration glomérulaire

99Tc: technétium 99

201Tl: thallium 201

UH: unité hounsfield

DMO : ostéodensitométrie

Table des matières

INTRODUCTION	21
A. Hyperparathyroïdie primaire	22
1. Épidémiologie.....	22
2. Définition.....	22
3. Physiopathologie	23
a) Cyclin D1/PRAD 1.....	25
b) Néoplasies endocriniennes multiples.....	25
c) Mutation du CaSR.....	26
4. Présentation clinique.....	28
a) Lithiase rénale	29
b) Atteinte osseuse	29
c) Atteinte cardiovasculaire	30
d) Atteinte neuro-psychologique.....	30
e) Atteinte musculaire	30
5. Diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire.	30
a) Calcémie	31
b) PTH	32
c) Vitamine D.....	34
d) Phosphore	37
e) Calciurie	37
6. Mesure des apports calciques alimentaires.....	37
7. Bilan d'Imagerie.....	38
a) Echographie.....	39
b) Scintigraphie.....	40
c) TDM multiphasique	42
d) Tomographie par émission de positons à la Choline.....	44
8. Diagnostic biologique différentiel	45
a) Carence en vitamine D	45
b) Insuffisance rénale chronique	45
c) Hyperparathyroïdie secondaire iatrogène	46
9. Traitement.....	46
a) Chirurgical.....	46
b) Médical	47

B.	Hyperparathyroïdie primaire de diagnostic difficile.....	49
1.	Hyperparathyroïdie primaire normocalcémique	49
2.	Hyperparathyroïdie sans augmentation de PTH	51
C.	Tests diagnostics.....	51
1.	Test de charge calcique intraveineux.....	52
2.	Test de charge calcique per os	53
3.	Autres test dynamique proposé.....	53
D.	Objectifs de l'étude	54
E.	Ethique	55
	MATERIEL ET METHODES.....	56
A.	Caractéristiques de l'étude	57
B.	Population de l'étude	57
1.	Critères d'inclusion.....	57
2.	Critères d'exclusion	57
C.	Déroulement de l'étude	58
1.	Données générales :	58
2.	Test au cinacalcet	59
3.	Dosage de la PTH.....	60
4.	Dosage en biologie standard	61
5.	Patients considérés comme atteint d'HPT 1 avec bilan de base incertain	61
D.	Critère de jugement principal	62
1.	Bilan biologique de ville	62
2.	Bilan biologique à T0	62
3.	Tous bilans biologiques antérieurs au test.....	63
E.	Critère de jugement secondaire.....	63
F.	Méthodes statistiques.....	63
	RESULTATS.....	65
A.	Caractéristiques de la population	66
B.	Tolérance du Test.....	69
C.	Critère de jugement principal	69
1.	Comparaison des bilans biologiques de ville et test au CINACALCET	70
2.	Comparaison des bilans biologiques à T0 et test au CINACALCET	71
3.	Comparaison de tous les bilans biologiques antérieurs et test au CINACALCET	72
4.	Apport du test au CINACALCET par rapport au bilan biologique de base.....	73
D.	Critère de jugement secondaire.....	73
1.	Caractéristiques de patients.....	74

2. Bilan d'imagerie.....	77
3. Anatomopathologie.....	80
DISCUSSION	81
A. Valeur diagnostique du bilan biologique de base	83
B. Valeur diagnostique du test au CINACALCET	83
1. Sensibilité et Spécificité.....	83
2. Valeur prédictive positive et valeur prédictive négative.....	84
3. Diagnostic supplémentaire.....	84
C. Seuil de validité du test.	85
D. Avantages du test.....	86
E. Inconvénients du test	87
F. Concordance à l'imagerie et l'anatomopathologie.....	87
G. Forces et faiblesses de l'étude	88
H. Perspectives.....	89
CONCLUSION	90
BIBLIOGRAPHIE.....	92

INTRODUCTION

A. Hyperparathyroïdie primaire

1. Epidémiologie

L'hyperparathyroïdie primaire (HPT1) est la cause la plus fréquente d'anomalie du bilan phosphocalcique, en rapport avec une hypersécrétion de PTH d'une ou plusieurs glandes parathyroïdiennes (1)(2).

Cette pathologie a été décrite pour la première fois dans les années 1930 par Mr Albright (3,4) aux Etats-Unis. Ce diagnostic est de plus en plus fréquent. Malgré une différence de prévalence selon l'ethnie et le sexe (5), les études épidémiologiques mettent en évidence une augmentation de sa prévalence et de son incidence, vraisemblablement du fait de l'exploration systématique en routine du métabolisme phosphocalcique.

En effet, si l'incidence de l'HPT1 était de 7,8/100 000 en 1970, elle est maintenant d'environ 27/100 000 (6). La prédominance est féminine avec un ratio de 2 à 3/1 et un âge moyen proche de 58 ans au moment du diagnostic (7).

Elle correspond à la 3^e endocrinopathie la plus fréquente après le diabète et les dysthyroïdies et sa prévalence est estimée en Europe entre 1 à 7 pour 1000 dans la population générale. Chez les femmes post-ménopausées, sa fréquence est estimée à 3%.

2. Définition

L'hyperparathyroïdie primaire regroupe l'ensemble des hyperparathyroïdies liées à une lésion initiale parathyroïdienne, responsable d'une sécrétion autonome de PTH, elle-même responsable des altérations du métabolisme phosphocalcique et de ses conséquences sur le tissu osseux, dont la résultante la plus caractéristique est l'hypercalcémie (6).

Elle peut être isolée ou être la composante d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM), maladie héréditaire de transmission autosomique dominante.

L'hyperparathyroïdie isolée représente 98 % des hyperparathyroïdies primaires, qu'il s'agisse d'un adénome unique (85 %), d'adénomes multiples (15%), ou de rares carcinomes parathyroïdiens (1 %).

3. Physiopathologie

L'hyperparathyroïdie primaire s'explique par une augmentation de la sécrétion de la PTH, inappropriée à la calcémie, pouvant être due à une majoration de sécrétion par les cellules individuelles et/ou une prolifération accrue des cellules parathyroïdiennes sans altération de sécrétion de PTH.

Dans l'étude de Gittes et al (8), il a été montré l'importance de la masse tumorale pour entraîner une hypercalcémie. En effet, l'hyperplasie parathyroïdienne est caractérisée par une augmentation du nombre de cellules parathyroïdiennes avec une sensibilité normale au calcium.

Cependant, dans l'étude de Rutledge et al (9), il n'a pas été établi de corrélation forte entre la masse tumorale et l'importance de l'hypercalcémie et de la sécrétion de PTH, faisant suspecter qu'il existe une anomalie dans la régulation de sécrétion de la PTH.

Dans les adénomes parathyroïdiens, les cellules parathyroïdiennes présentent une sensibilité plus faible que la normale à l'action inhibitrice du calcium. Ces deux affections ont pour conséquence une hyperparathyroïdie primaire pouvant entraîner une hypercalcémie (2,10).

Brown a démontré in vitro que dans les adénomes parathyroïdiens, la sécrétion de PTH par ces cellules était freinée pour des valeurs de calcium extracellulaire supérieures à celles qui freinaient les cellules normales (11).

In vivo, Paillard et al. a montré l'existence de deux populations distinctes de patients :

- Une chez laquelle la sécrétion de PTH était autonome (peu ou pas suppressible : dans ce groupe il existait une corrélation fortement positive entre la calcémie et la valeur de PTH, donc le niveau de la calcémie était déterminé par l'amplitude de l'hypersécrétion de PTH),
- Une seconde population, chez laquelle la sécrétion de PTH était suppressible.

Le set-point de ces derniers sujets, comparé à celui des sujets normaux, était significativement plus élevé et il existait une corrélation entre la calcémie et la valeur de set point : le niveau de l'hypercalcémie était ici déterminé par l'amplitude de l'erreur de set-point (Cf §5) (12).

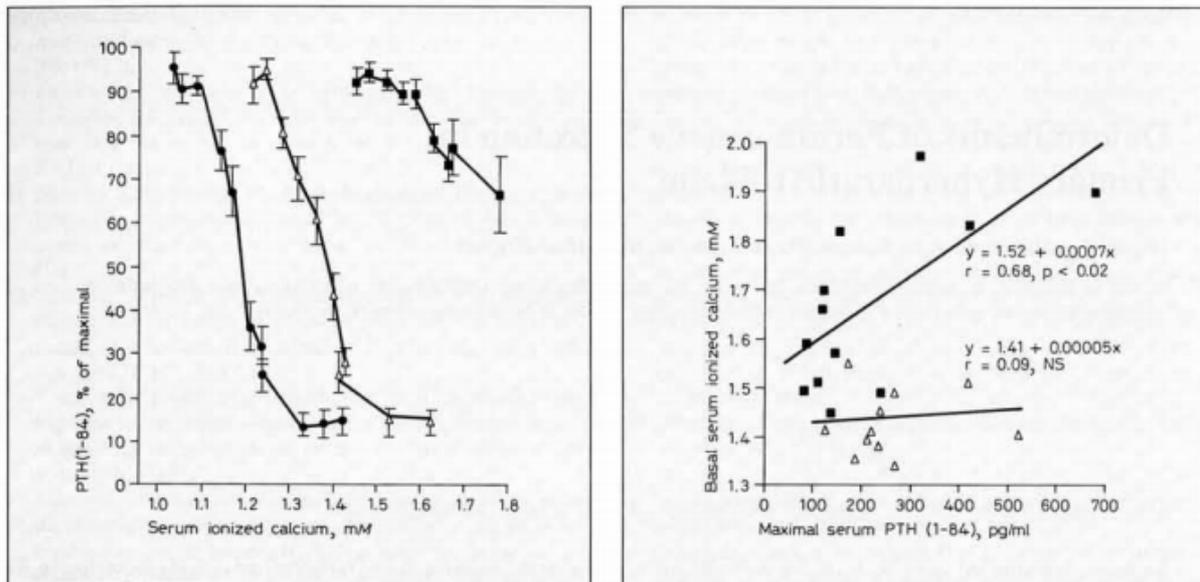


Figure 1 A : relation entre la PTH (% maximal) et la calcémie ionisée au cours d'une charge Na2EDTA

chez : sujets sains, HPT freinable ou autonome

Figure 1 B : relation entre la PTH et la calcémie ionisée basale chez : sujets sains, HPT freinable ou autonome (12)

On sait aujourd'hui que les cellules des adénomes parathyroïdiens présentent moins de récepteur au calcium sensor (CaSR) à leur surface et que leur sensibilité à l'action du calcium apparaît diminuée.

On peut proposer l'hypothèse selon laquelle un adénome secondaire à un réarrangement de l'ADN à l'endroit du promoteur de la PTH donne une prolifération cellulaire autonome, avec finalement une masse tumorale élevée et une production de PTH indépendante de toute régulation.

Sur le plan moléculaire, le gène de la PTH est situé en 11p15, il comporte trois exons et deux introns (13). Le promoteur situé dans la région 5', se trouve sous l'influence du calcitriol qui, en se fixant à son récepteur spécifique, le VDR, exerce un effet de répression sur la transcription du gène en interagissant avec un « VDR-responsive element » (14).

Les adénomes parathyroïdiens sont des tumeurs monoclonales bénignes, (15) dérivées d'une même cellule-mère, mais plusieurs lésions oncogéniques sont nécessaires à leur apparition.

A ce jour, deux gènes ont été identifiés comme jouant un rôle dans le développement tumoral des adénomes parathyroïdiens : l'oncogène Cyclin D1/PRAD 1 (surexprimé) et le gène responsable des néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM 1). Ces deux gènes sont situés en 11q13.

a) *Cyclin D1/PRAD 1*

Des études ont montré chez 5% des patients atteints d'adénome parathyroïdien un réarrangement de l'ADN à l'endroit du locus codant pour la PTH, correspondant à la transposition en 11q13, de la région 5', région régulatrice, et du premier exon non codant du gène de la PTH, normalement situé en 11p15, en amont d'un gène appelé PRAD 1 pour parathyroid adenoma1 (16,17).

PRAD 1 se trouve alors surexprimé, entraînant une activation importante du cycle cellulaire et donc de la prolifération cellulaire.

Ce réarrangement de l'ADN ne concerne qu'un seul allèle. Sur l'autre allèle, le promoteur du gène de la PTH restant en position habituelle, il assure ainsi la sécrétion tumorale de PTH.

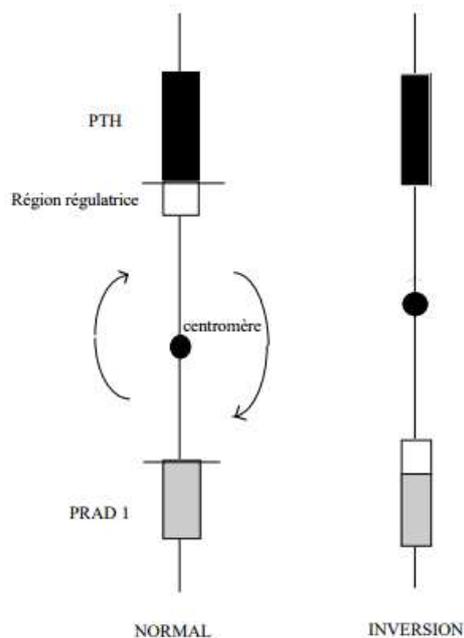


Figure 2 : Réarrangement chromosomique à l'endroit du locus codant pour la PTH : une inversion péricentromérique aboutit à la transposition de la région régulatrice et du premier exon non codant du gène de la PTH en amont du gène PRAD 1. Ce gène est ainsi placé sous l'influence du régulateur de la transcription du gène de la PTH. S'ensuit une activation du cycle cellulaire. (14)

b) *Néoplasies endocriniennes multiples*

Le gène responsable des NEM 1 est également situé en 11q13. En revanche, les deux allèles du gène responsable des NEM 1 sont atteints : une première mutation prédisposant la cellule à la croissance tumorale est transmise par un parent atteint. Cette croissance tumorale ne survient que dans un deuxième temps, lorsqu'un second événement génétique survient, qui inactive l'allèle sain. Ainsi, le

mode de transmission des NEM de type 1 est dominant. Dans la NEM 1, l'atteinte parathyroïdienne est quasiment constante avec une fréquence de 99%.

L'HPT est plus rarement présente (10-20% des cas) dans les NEM de type 2a, où elle est associée à un cancer médullaire de la thyroïde et à un phéochromocytome. Les NEM 2a sont liées à une mutation activatrice du proto-oncogène RET situé sur le chromosome 10 et codant pour une tyrosine kinase transmembranaire. Si l'on n'a jamais mis en évidence de mutation de RET dans l'HPT sporadique, l'expression de la protéine RET est diminuée dans 85% des cas. Cela pourrait être une piste intéressante dans la compréhension de la progression tumorale.(18,19)

c) Mutation du CaSR

Le récepteur sensible au calcium (CaSR) a été décrit pour la première fois en 1993 (20,21).

Il appartient à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à la protéine G. Il est constitué de 1078 acides aminés, avec un domaine extra-cellulaire N-terminal de 612 acides aminés, 7 hélices transmembranaires de 250 acides aminés et un domaine intracellulaire C-terminal de 216 acides aminés (22).

Il fonctionne sous forme de dimères reliés par l'intermédiaire de deux ponts disulfures au niveau du domaine extracellulaire (23). Le gène codant pour CaSR est situé sur le chromosome 3.

Son expression se retrouve principalement au niveau des glandes parathyroïdiennes ainsi qu'au niveau rénal mais il est également exprimé dans d'autres tissus de l'organisme comme la thyroïde, l'intestin, l'os, le cerveau, la peau, le pancréas ou même le myocarde (24).

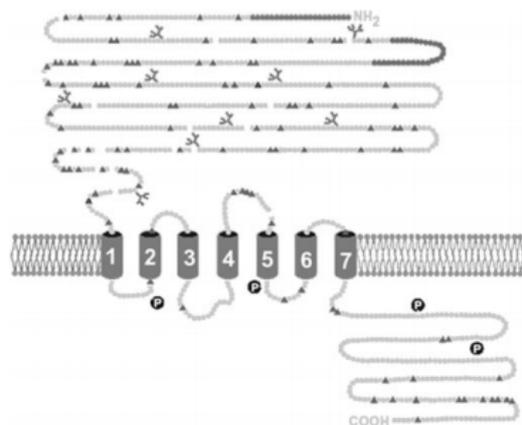


Figure 3 : Structure du calcium-sensing récepteur (25)

La fixation du calcium sur son récepteur, entraîne par l'intermédiaire d'une protéine G, la stimulation de la phospholipase C. Cette phospholipase est responsable d'une accumulation d'inositol trisphosphate (IP₃), provoquant ainsi une augmentation du calcium intra-cellulaire (25,26). Cette augmentation du calcium intracellulaire entraîne une diminution de la sécrétion de la PTH ainsi qu'une libération de la calcitonine dans les cellules C thyroïdiennes.

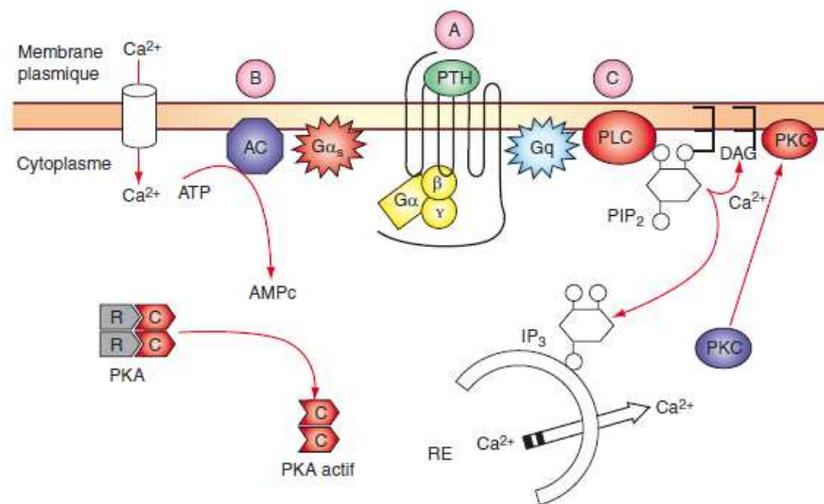


Figure 4 : Voies de transduction impliquées dans la réponse cellulaire à l'hormone parathyroïdienne.

Gas : protéine G stimulatrice ; AC : adénylate cyclase ; ATP : adénosine triphosphat ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; PIP₂ : phosphatidyl inositol diphosphate ; PLC : phospholipase C ; Gq : protéine G liée à la PLC ; IP₃ : inositol trisphosphate ; DAG : diacylglycérol ; PKC : protéine kinase C ; PKA : protéine kinase A ; RE : réticulum endoplasmique. (27)

Par ailleurs, la modulation de l'activation de CaSR par le calcium extracellulaire ne régule pas seulement la sécrétion de PTH, mais également l'expression du gène de la prépro-PTH tout comme la prolifération des cellules parathyroïdiennes.

Il a effectivement été démontré que la diminution de l'expression de CaSR s'accompagne d'une hyperplasie parathyroïdienne.

Même si l'hyperparathyroïdie primaire de l'adulte liée à des mutations de CaSR reste rare, plusieurs mutations ont maintenant été identifiées comme ayant un rôle pathogène dans les anomalies du bilan phosphocalcique. En effet, les mutations perte-de-fonction de CaSR sont retrouvées dans l'hypercalcémie hypocalciurique (bénigne) familiale (FBHH), l'hyperparathyroïdie primaire grave néonatale (NSHPT) et l'hyperparathyroïdie primaire de l'adulte (HPT1)(28–30).

A ce jour, 13 mutations résultant en une perte de fonction du récepteur ont été décrites, le tableau clinique présenté est celui d'une hyperparathyroïdie primaire, le plus souvent en lien avec un adénome parathyroïdien (30,31).

Les mutations en cause sont le plus fréquemment responsables d'anomalies dans le domaine extracellulaire du récepteur.

Mutation (number)	Genotype*	Exon	Gender†	At diagnosis		Serum calcium (mm)‡	Serum PTH	Urine calcium excretion	Serum calcium post-parathyroidectomy	Parathyroid histology¶¶	Reference¶¶¶
				Age (years)	Clinical features						
Extracellular domain											
Leu11Ser (1)	Het	2	M	43	Renal calculi	1.50**	122††	7.5‡‡‡	NK	H	(9)
Leu13Pro (2)	Hom	2	F	9	Headache, vomiting, low body weight	3.53	110††	0.005§§	2.85	H	(15)
Gln27Arg (3)	Hom	2	F	26	Low body weight	4.20	119¶	0.0086§§	2.67	H	(10)
Thr100Iso (4)	NK	3	M	45	Pancreatitis	3.10	6.5***	0.29§§§	2.86	Ad	(11)
Ile283Thr (5)	Het	4	F	56	Renal calculi, osteoporosis	2.98	143†††	0.025§§	2.45	A	(12)
Glu297Lys (6)	Het	4	M	16	Abdominal pain, polyuria, polydipsia	3.28	211‡‡	0.005§§	2.70	A	(13)
Lys336del (7)	NK	4	F	53	Renal calculi	2.90	5.7***	8.5‡‡‡	NK	NK	(11)
Pro339Thr (8)	Hom	4	F	50	Renal calculi, osteoporosis	3.75	65§	0.024§§	3.0	A	Fig. 1¶¶¶¶
Transmembrane domain											
Leu650Pro (9)	NK	7	F	58	Asymptomatic	2.71	9.6***	0.19§§§	2.13	H	(11)
Val689Met (10)	NK	7	F	64	Osteoporosis	2.77	13.3***	0.5§§§	2.54	H	(11)
Intracellular domain											
Phe881Leu (11)	Het	7	6M, 3F	23–65	Renal calculi	2.70–3.11	31–51****	0.005–0.16§§	2.14–2.66	7H, 2A	(14)

CaSR, calcium-sensing receptor, PTH, parathyroid hormone; Het, heterozygous; Hom, homozygous; NK, not known; M, male; F, female; *Genotype resulting in hypercalcaemia; †gender of affected individuals; ‡normal serum total calcium range, 2.1–2.6 mm; **normal serum ionized calcium range, 1.15–1.28 mm; normal PTH ranges, ††10–65 pg/ml, ¶13–53 pg/ml, ***1.3–7.6 pmol/l, †††10–72 pg/ml, ‡‡‡10–93 pg/ml, §–30 pg/ml, ****12–55 pg/ml; ‡‡‡24-h urine calcium (mm/24 h); §§Urine calcium clearance/creatinine clearance ratio (normal > 0.02); §§§Urine calcium/creatinine ratio (normal 0.06–0.6 mm/mm); ¶¶Parathyroid histology, A – adenoma, H – hyperplasia, Ad – tumour admixed with adipose tissue; ¶¶¶Reference number of report, ¶¶¶¶This report.

Tableau 1 : Résumé des mutations du CaSR associées à HPT1 (31)

4. Présentation clinique

La présentation clinique de l'hyperparathyroïdie primaire a évolué depuis sa découverte. En effet la forme asymptomatique est de plus en plus fréquente, dans environ 80% des cas, compte tenu que le dosage de calcémie réalisé parfois en routine (10).

Cependant, lorsque le diagnostic est plus tardif, l'hyperparathyroïdie primaire peut se manifester par plusieurs symptômes (32).

Researchers (study period)	Symptoms observed (% of patients)			
	Nephrolithiasis	Hypercalciuria	Overt skeletal disease	No overt symptoms
Cope (1930–1965) ⁸¹	57	NR	23	0.6
Heath <i>et al.</i> (1965–1974) ²	51	36	10	18
Mallette <i>et al.</i> (1965–1974) ⁸²	37	40	14	22
Silverberg, Bilezikian, and colleagues (1984–2006; various studies)	17	39	1.4	80

Abbreviation: NR, not reported.

Tableau 2 : Evolution des présentations clinique dans l'HPT (10)

a) *Lithiase rénale*

Même si son incidence a fortement diminué, la présence de lithiase rénale reste la manifestation et la complication la plus fréquente puisqu'elle est présente chez 20% des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire.

Dans un petit nombre de cas, on observe des dépôts parenchymateux de cristaux de phosphate de calcium (néphrocalcinose) mais le plus souvent il s'agit d'une lithiase oxalo-calcique dont la formation est favorisée par l'hypercalciurie fréquemment retrouvée au cours de l'HPP (environ chez 50% des patients).

Cette hypercalciurie est le reflet d'une augmentation des entrées de calcium dans le secteur extracellulaire expliquée par une augmentation de la résorption osseuse et de l'absorption intestinale de calcium (en raison d'une production excessive de calcitriol toujours sous l'effet de la PTH) (33).

b) *Atteinte osseuse*

Il a été démontré que la parathormone a un impact sur le métabolisme osseux de par l'activation des ostéoblastes et la libération de facteurs capables de recruter les ostéoclastes. Par ailleurs, l'interleukine 6 et son récepteur soluble semblent des médiateurs importants de la stimulation de ces ostéoclastes recrutés, ainsi que le TNF-alpha (34).

L'atteinte osseuse initialement décrite est appelée l'ostéite fibro-kystique. Les symptômes sont principalement des douleurs ostéoarticulaires, des déformations osseuses ou encore des fractures pathologiques.

Grâce à l'avènement des techniques modernes d'évaluation de la densité osseuse, l'ensemble de ce tableau est désormais très rare, puisqu'il concerne aujourd'hui moins de 5% des patients.

Il persiste cependant un retentissement osseux de la maladie.

Des études ayant évalué l'impact de l'hyperparathyroïdie au niveau osseux ont mis en évidence qu'au niveau de l'os cortical, 61% des patients ont une densité minérale osseuse inférieure à 80% de la normale pour l'âge et le sexe à ce niveau (35).

Cet effet est réversible puisqu'après une prise en charge chirurgicale, la densité minérale osseuse augmente significativement dans la plupart des sites (36,37).

c) *Atteinte cardiovasculaire*

Les atteintes cardiovasculaires pouvant être retrouvées les plus fréquemment sont l'hypertension artérielle retrouvée jusque chez la moitié des patients dans certaines séries ; les calcifications vasculaires, myocardiques ou valvulaires ; l'hypertrophie ventriculaire gauche ; l'arythmie ainsi qu'une augmentation de la mortalité par infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (38–40).

d) *Atteinte neuro-psychologique*

Dans plusieurs études ont été décrits des symptômes à type de fatigue, perte de mémoire, trouble de la concentration, perte d'initiative, irritabilité ou encore trouble du sommeil; avec comme conséquence une diminution de la qualité de vie (41,42).

Malgré plusieurs études mettant en évidence une amélioration de ces symptômes après une prise en charge chirurgicale, ils ne représentent pas actuellement une indication opératoire (43–45).

e) *Atteinte musculaire*

L'atteinte neuromusculaire dans l'hyperparathyroïdie primaire est caractérisée par une faiblesse et une atrophie des fibres musculaires de type 2 au niveau des muscles proximaux (46).

5. Diagnostic biologique de l'hyperparathyroïdie primaire.

Le diagnostic de l'HPT1 est purement biologique.

L'hyperparathyroïdie primaire correspond à une sécrétion excessive de parathormone par une ou plusieurs des glandes parathyroïdiennes (1).

La conséquence de cette activité anormale du tissu parathyroïdien est en général une hypercalcémie associée à une concentration de PTH augmentée ou anormalement « normale » (i.e. dans les normes du laboratoire) en regard de la calcémie.

a) Calcémie

La calcémie mesurée représente la somme du calcium lié et du calcium libre ou ionisé, sa valeur normale est comprise entre 2,20 – 2,60 mmol/l (88 – 104 mg/l).

Seule la calcémie ionisée est régulée, sa concentration est maintenue dans des limites très strictes (47).

En effet, en situation physiologique il existe une étroite corrélation entre la valeur de la calcémie ionisée extracellulaire et la sécrétion de PTH, démontrée in vitro et in vivo dans la littérature.

Cela peut être décrit par trois paramètres distincts :

- Les valeurs de sécrétions minimales et maximales
- Le set-point correspondant à la concentration de calcium pour laquelle la concentration de PTH est la moitié de la valeur maximale. Ce paramètre est primordial pour le maintien de la calcémie dans des valeurs normales.
- La pente maximale de cette courbe (proche du set-point)

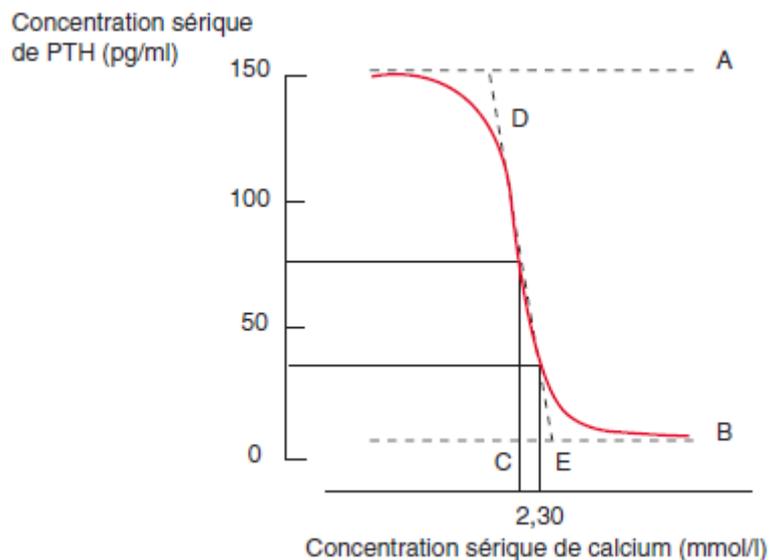


Figure 5 : Relation sigmoïde liant la sécrétion de parathormone (PTH) à la concentration plasmatique de calcium.

A : sécrétion maximale ; B : sécrétion minimale ; C : set-point ; D : pente maximale ; E : calcémie à jeun. (27)

Lorsque la calcémie ionisée s'élève, le CaSR est activé, ce qui induit la dégradation de la PTH dans les vésicules de stockage et la sécrétion par les parathyroïdes de fragments de PTH sans activité hypercalcémiant.

Cette adaptation de la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdiennes en réponse à une variation de la calcémie se produit rapidement, de l'ordre de quelques secondes.

Le diagnostic de l'HPT1 repose exclusivement sur la mise en évidence d'une anomalie de cette régulation.

Cependant, le dosage de la calcémie ionisée présente de multiples contraintes : il nécessite un conditionnement préanalytique complexe (prélèvement sur glace pilée ainsi qu'une technique rapide dans les cinq minutes). Par ailleurs la réalisation de la calcémie ionisée est plus coûteuse qu'une mesure de calcémie plasmatique, ce d'autant qu'elle n'est actuellement pas remboursée. Pour toutes ces raisons, la mesure de la calcémie ionisée n'est pas accessible à tous les centres hospitaliers.

Il est donc souvent préféré la mesure de la calcémie corrigée à l'albuminémie, qui est classiquement augmentée (dans 90% des cas d'HPT1).

b) PTH

Dans ce contexte d'hypercalcémie, un taux « normal » (i.e. dans les normes du laboratoire) ou élevé d'hormone parathyroïdienne signe le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire (1,2).

La PTH est une hormone de 84 acides aminés sans pont disulfure, synthétisée en continu par les cellules parathyroïdiennes.

Chez l'homme, le gène responsable est situé sur le bras court du chromosome 11 et code pour un peptide de 115 acides aminés : la préproPTH. Ce peptide est rapidement clivé en un peptide de 90 acides aminés : la proPTH, puis enfin la PTH.

La PTH stockée et libérée dans les granules sécrétoires est la forme hormonale la plus présente dans les cellules parathyroïdiennes.

En situation physiologique, une élévation de la calcémie entraîne une augmentation de la protéolyse de l'extrémité aminoterminal de la PTH et aboutissant à la sécrétion de la PTH (7-84), biologiquement inactive (27).

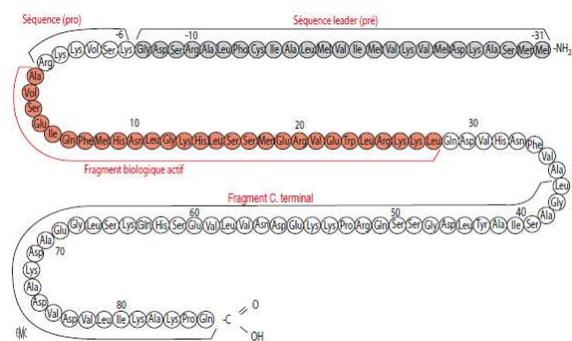


Figure 6 : Structure de la molécule de préproparathormone (prépro-PTH) (18)

Les dosages de PTH de première génération étaient radio-immunologiques (RIA), utilisant des anticorps polyclonaux, dirigés principalement contre l'extrémité C-terminale de la PTH telle que 53-84 PTH ou contre sa région centrale comme la 44-68PTH (58). Ces fragments, éliminés par le rein, ont une demi-vie plus longue que la PTH 1-84, et s'accumule chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

La parathormonémie chez ces patients se trouvait alors systématiquement augmentée. De plus, cette technique présente une faible sensibilité en cas de PTH basse, ce qui rendait parfois difficile la distinction entre PTH basse et normale.

Depuis 1987, les techniques de dosage disponibles, dites « de seconde génération », techniques immunoradiométriques (IRMA) utilisant deux anticorps dirigés contre deux parties distinctes de la PTH (48). Elles sont globalement appelées dosages de la PTH « intacte » car on pensait initialement qu'elles ne mesuraient que la PTH 1-84. Bien que plus performantes que les techniques de première génération, les méthodes de deuxième génération ont également montré plusieurs limites.

Plusieurs études suggèrent que l'hyperparathyroïdie secondaire en cas d'insuffisance rénale chronique est également surestimée (49). En effet, l'étude de Lepage a montré que chez un patient hémodialysé présentant un turn-over osseux diminué, on retrouvait un taux de PTH « intacte » de 400 à 500 pg/ml. Une des explications possibles est que ces techniques reconnaissent avec plusieurs réactions croisées une molécule différente de la PTH 1-84.

Depuis 1998, on sait effectivement que ces techniques reconnaissent, en plus de la PTH 1-84, plusieurs fragments identifiés comme non 1-84 PTH, PTH N-terminale tronquée ou 7-84PTH (50–52). De nouvelles techniques de dosage dites de « 3^e génération » et ne reconnaissant pas la PTH 7-84 sont maintenant disponibles (51).

C'est surtout pour le suivi des patients insuffisants rénaux que ces nouvelles techniques de dosage ont un intérêt potentiel. Pour les dosages de PTH prescrits dans le cadre de l'exploration des anomalies du métabolisme phosphocalcique chez des patients ayant une fonction rénale normale,

les « anciens » dosages sont aussi efficaces que ces nouvelles techniques, en particulier pour le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive. Quelques travaux récents ont montré que les dosages de PTH de 3^e génération reconnaissent une molécule, appelée amino-PTH (N-PTH), qui n'est pas dosée par les techniques de 2^e génération (53). Cette molécule semble produite en excès chez certains patients porteurs d'un carcinome parathyroïdien si bien qu'une élévation du rapport PTH 3^e génération/PTH 2^e génération pourrait être un marqueur de cette pathologie (54).

Il faut par ailleurs noter que les dosages de PTH (2^e ou 3^e génération) ne mesurent absolument pas la PTHrP que l'on peut doser par immunoanalyse dans des laboratoires spécialisés.

Dans la littérature les techniques de dosage de troisième génération n'ont pas montré de supériorité par rapport à ceux de deuxième génération en pratique clinique (55–57). Il n'y a donc actuellement pas de recommandations amenant à utiliser préférentiellement les méthodes de deuxième ou troisième génération (58).

The main PTH circulating fragments, and whether they are measured (Yes) or not (No) by the various PTH assay-generations

	First-generation assays	Second-generation assays	Third-generation assays
Most common identifications	C-PTH assays, Mid-PTH assays	"Intact" PTH assays	Whole PTH assay, Ca-PTH assay, BioIntact PTH assay
Methodology	Competition (mostly RIA)	Immunometry ("sandwich" assays)	Immunometry ("sandwich" assays)
1–84 PTH (also called intact PTH, whole PTH, CAP, full-length PTH)	Yes	Yes	Yes
"Non-1–84" PTH (also called 7–84 PTH, N-terminal truncated PTH, CIP)	Yes	Yes (with various cross-reactivity)	No
C-terminal fragments (various molecular forms which do not comprise the 1–34 amino-acids)	Yes	No	No
"Amino" PTH (also called N-PTH or "atypical" PTH)	Yes	Depends on the epitope of the anti-N-terminal Ab: <i>No</i> if the epitope is proximal (13–24), <i>Yes</i> if the epitope is distal (26–32)	Yes

Ab: antibody.

Tableau 3 : mesure des principaux fragments de PTH par les dosages de différentes générations.

c) Vitamine D

Ce dosage apparaît nécessaire dans le bilan initial en cas de suspicion d'HPT1, afin de ne pas méconnaître une cause d'hyperparathyroïdie secondaire.

Le terme de « vitamine » est en réalité inapproprié et la vitamine D doit être considérée comme une prohormone.

En effet, la peau peut synthétiser de la vitamine D3 à partir du 7 dehydrocholestérol, sous l'action des rayonnements UVB et il s'agit là de la source naturelle principale de vitamine D ; arrivent ensuite quelques différentes sources alimentaires (principalement les poissons gras pour la vitamine D3) ou des suppléments médicamenteux sous forme de vitamine D3 ou vitamine D2 (59).

Elle doit ensuite être transformée au niveau hépatique puis au niveau rénal pour devenir pleinement active.

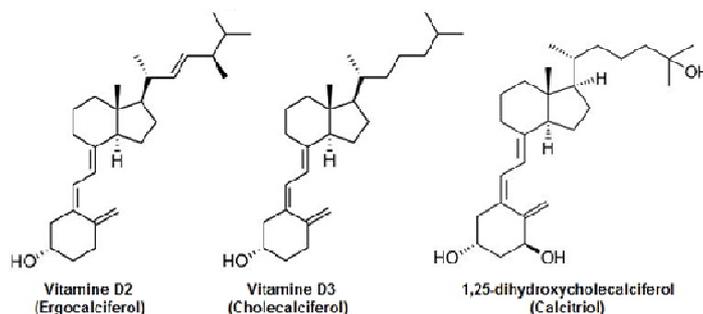


Figure 7 : Structure de la vitamine D

La vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la vitamin D binding protein (DBP), jusqu'au foie où elle est hydroxylée pour la première fois sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxy vitamine D (25OHD). Cette hydroxylation n'est que très peu régulée.

Dans un second temps, 25-hydroxy vitamine D est libérée dans le sang où elle circule avec une demi-vie de l'ordre de 3 semaines.

Sa concentration sérique représente le statut vitaminique du patient.

Sous l'effet de la 1α -hydroxylase a lieu une deuxième hydroxylation, principalement au niveau des cellules du tubule proximal rénal, sur le carbone 1, pour former la 1,25 dihydroxy vitamine D (1,25OH₂D) ou calcitriol. Il s'agit du métabolite actif, dont la demi-vie est courte (environ 4h) (60).

Cette deuxième hydroxylation est en revanche soumise à une régulation.

En effet, la 1,25OH₂D exerce son propre rétrocontrôle par feedback négatif et freine également la synthèse de parathormone par les glandes parathyroïdes (61). Elle est également inhibée par le FGF23. Sa sécrétion est en revanche stimulée par la PTH, l'hypophosphatémie, ou encore de faibles apports en calcium.

Il est maintenant consensuel que le statut vitaminique du patient soit évalué par la mesure de la 25OHD et non par la mesure de la 1,25OH₂D (60,61).

Il faut donc doser la 25-(OH) D dans le sérum/plasma et non la 1,25OH₂ D dont le dosage doit être réservé à quelques situations très particulières (bilan étiologique d'une hypercalcémie associée à une PTH basse, diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants).

Ce dosage de 25-(OH) D est relativement facile à pratiquer et est disponible dans de nombreux laboratoires. Son coût aujourd'hui en France est de 21,6 Euros.

Il n'est toutefois pas facile à mettre au point (62) et les dosages disponibles, bien que «marqués CE», ne répondent pas tous aux critères de qualité.

Les principales difficultés viennent du fait que la 25-(OH) D est une molécule hautement hydrophobe et qu'il existe deux formes à doser, la 25-(OH)₂ D, ou ergocalciférol, et la 25-(OH) -vitamine D₃, ou cholecalciférol.

La 25-(OH)D est extrêmement stable dans le sérum, probablement en raison de sa liaison à la vitamine D binding protein, rendant inutiles des précautions particulières pour la conservation des échantillons.

Actuellement, il n'existe pas de méthode de référence pour le dosage de la 25-(OH) D ni de standard international. Les caractéristiques requises pour définir la future méthode de référence, qui sera probablement la spectrométrie de masse en tandem après chromatographie gazeuse ou liquide, ont été proposées (63).

Il est important de choisir une technique de dosage qui mesure les deux formes, 25-(OH)₂D et 25-OH₃D. En France, certains médicaments sont de la vitamine D₂ et d'autres sont de la vitamine D₃. Une technique qui ne dose que la 25-(OH) D₃ sous-estimera obligatoirement la concentration de 25-(OH) D d'un patient qui prend de la vitamine D₂.

Le Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO) recommande pour le dosage de la vitamine D le principe suivant : il est nécessaire de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-(OH) D pour une prise en charge adaptée. On peut alors lister les différentes situations : maladies favorisant l'ostéoporose, médicaments inducteurs d'ostéoporose, pathologie chronique sévère.

On estime qu'environ la moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont en effet un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse (64), l'évaluation du statut vitaminique doit donc être systématique en cas de suspicion d'hyperparathyroïdie primaire, même dans sa forme asymptomatique.

Les données de la littérature sont cependant controversées concernant les valeurs de référence de 25OHD, jugées trop basses avec des supplémentations recommandées insuffisantes (65,66).

De nombreux experts considèrent qu'une concentration inférieure à 20 ng/ml (soit 50 nmol/L) correspond à un déficit en vitamine D et qu'une concentration de 20 à moins de 30 ng/ml (soit 50–75 nmol/L) correspond à une insuffisance en vitamine D (67–69).

d) *Phosphore*

Les valeurs de référence habituelles pour la phosphatémie sont : 0,80-1,45 mmol/l.

La concentration sérique de phosphore se situe généralement dans la limite inférieure ou en dessous de la plage normale dans l'HPT1.

e) *Calciurie*

Un recueil urinaire sur 24 heures est également important au moment du bilan initial afin d'évaluer la calciurie des 24 heures. Ce dosage permet par la suite d'orienter le diagnostic, notamment de différencier une hyperparathyroïdie primaire où la calciurie sera augmentée, d'une hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne, dans laquelle la calciurie des 24 heures sera faible (70,71).

Il est également primordial de doser la créatininémie avec mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) pour ne pas méconnaître une insuffisance rénale chronique, pouvant fausser les dosages et être responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Ces différents dosages doivent être tous réalisés de façon concomitante.

6. Mesure des apports calciques alimentaires

Dans l'alimentation, le calcium est essentiellement apporté par les laitages et certaines eaux riches en calcium. Seule une fraction (20 à 60 %) de la quantité de calcium ingérée est absorbée. L'absorption « nette » du calcium correspond alors à la quantité absorbée moins la quantité sécrétée par les entérocytes vers la lumière intestinale. Si les apports alimentaires sont très faibles (200 mg ou moins), l'absorption nette de calcium est négative. Si l'absorption « nette » de calcium est inférieure à la quantité de calcium éliminée par le rein, la « balance calcique » est négative.

Les apports nutritionnels calciques conseillés selon l'âge sont les suivants : (en mg/j)

Enfants de 1 à 3 ans	500
Enfants de 4 à 6 ans	700
Enfants de 7 à 9 ans	900
Adolescent(e)s de 10 à 18 ans	1200
Adultes (femmes et hommes)	900
Femmes de plus de 55 ans	1200
Hommes de plus de 65 ans	1200
Femmes enceintes et allaitantes	1200

Apports conseillés pour la population française, 3ème édition ; 2001source : AFSSA CNERNA-CNRS.

Il existe actuellement un outil mis en ligne par le GRIO permettant rapidement d'évaluer les apports calciques alimentaires quotidiens (72).

7. Bilan d'Imagerie

Le bilan iconographique présente deux intérêts majeurs dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire.

En cas de prise en charge chirurgicale, il permet un repérage préopératoire de la ou les lésions adénomateuses. Il apporte également des informations sur le plan étiologique selon que l'anomalie repéré est un adénome isolé, des adénomes multiples ou une hyperplasie parathyroïdienne.

Sur le plan anatomique, les glandes parathyroïdes sont habituellement situées par paires dans la région cervicale ou cervicomédiastinale. Elles sont volontiers masquées par la graisse cervicale. Les deux glandes supérieures sont au contact direct et en arrière du pôle supérieur de la thyroïde, alors que les deux glandes inférieures sont au contact ou plus à distance de la partie inférieure ou moyenne des lobes thyroïdiens.

Ces glandes présentent une forme lenticulaire. Leur grand axe est inférieur au centimètre, en moyenne 7 à 8 mm pour une largeur de 3 à 4 mm et une épaisseur de 1 mm. Le poids d'une glande parathyroïde normale est estimé entre 20 et 60 mg.

Il existe certaines variations anatomiques, responsables de glandes en position ectopique.

a) Echographie

Il s'agit d'une échographie cervicale classique réalisée avec une sonde haute fréquence de 7,5 à 12 MHz et plus.

Le patient est positionné en décubitus dorsal, tête en hyperextension, ce qui permet, en inclinant la sonde en coupes transversales, et en s'aidant de la déglutition, une exploration du médiastin supérieur au moins jusqu'au tronc veineux brachiocéphalique.

Il faut également explorer la partie haute du cou au-dessus du pôle supérieur des lobes thyroïdiens au moins jusqu'à la bifurcation carotidienne.

L'examen est complété de manœuvres positionnelles, pour essayer de visualiser une éventuelle parathyroïde rétro trachéale, ainsi que de manœuvres de compression, l'adénome parathyroïdien étant peu compressible.

Une échographie thyroïdienne doit être réalisée dans le même temps, car la découverte d'une pathologie associée, comme par exemple un carcinome thyroïdien modifie la démarche thérapeutique (73).

L'adénome parathyroïdien est classiquement ovale, allongé dans le sens cranio-caudal, très hypoéchogène, séparé de la thyroïde par une interface brillante qui le différencie d'un nodule thyroïdien. Cette interface est épaisse en cas d'adénome en ectopie postérieure, elle peut être très fine.

Le Doppler est utile car il permet d'éliminer rapidement une fausse image vasculaire.

Il existe de nombreuses variations de taille, de forme, d'échostructure des adénomes parathyroïdiens qui peuvent entraîner des difficultés d'interprétation.

Les avantages de l'échographie sont le faible coût, l'innocuité, efficacité avec une sensibilité allant de 65 % à 80 % selon les études (74). Le taux de faux positifs est chiffré à environ 6 %.

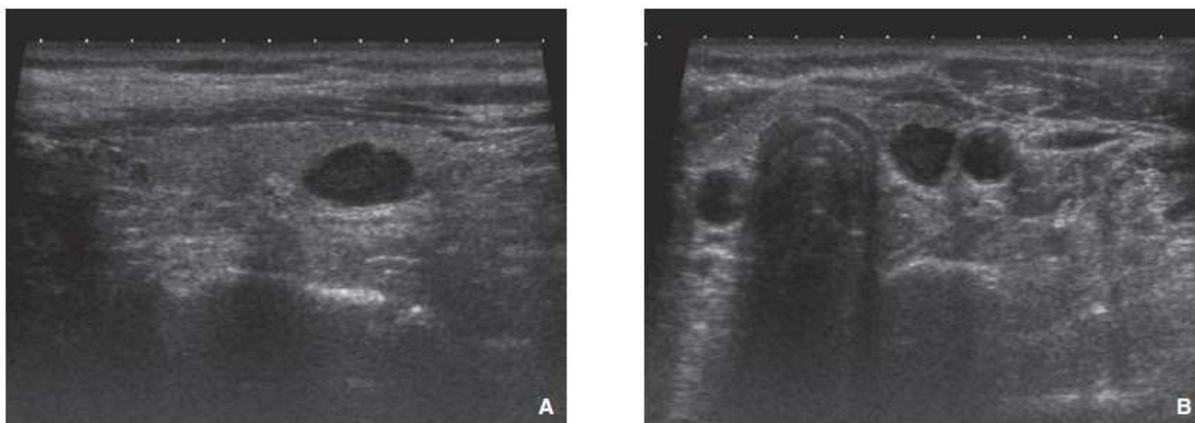


Figure 8 A : Coupe longitudinale d'un adénome parathyroïdien typique, interface fine
Figure 8 B : Coupe transversale.(73)

b) Scintigraphie

Depuis 1989, le sestamibi marqué au ^{99m}Tc (technétium métastable) a été proposé en remplacement du chlorure de thallium 201 (^{201}Tl) pour la réalisation de la scintigraphie des parathyroïdes (75).

Actuellement, deux types de protocoles sont utilisés dans les services de médecine nucléaire :

- Double marquage : utilisant le MIBI, qui se fixe sur la thyroïde et les parathyroïdes, et l'iode ^{123}I , qui se fixe sur la thyroïde. Par soustraction d'image, on sépare les deux tissus. Cependant, l'existence fréquente de nodules thyroïdiens, pouvant être hypo ou hyperfixants, aussi bien à l'iode qu'au MIBI, peuvent gêner l'interprétation ;
- Simple marquage : il repose sur la cinétique différente du MIBI dans le tissu thyroïdien et parathyroïdien. Le wash out du MIBI hors de la thyroïde est plus rapide que pour la parathyroïde. En comparant une image précoce (5 minutes après l'injection) et une image tardive (1 h 30 à 2 heures après l'injection), on peut différencier la fixation de la thyroïde de la fixation d'un éventuel adénome parathyroïdien, dont le contraste par rapport à la thyroïde se renforce au cours du temps (76,77).

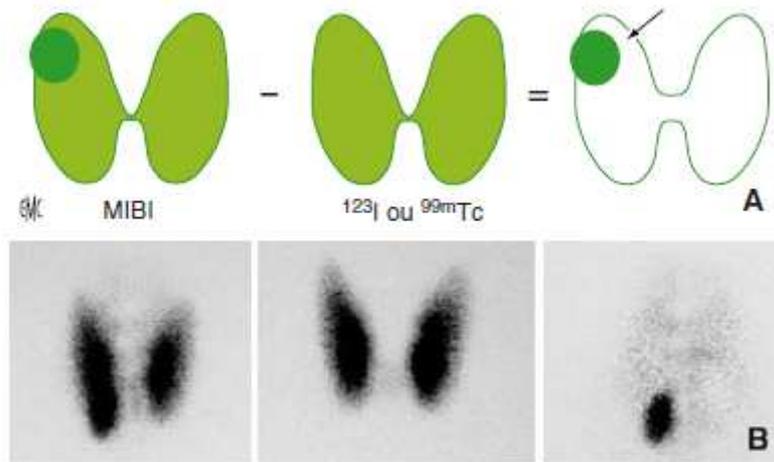


Figure 9 A : principe général de la méthode de soustraction appliquée à la détection des glandes parathyroïdiennes. L'image de soustraction (droite) permet d'individualiser la fixation au niveau de la glande parathyroïdienne anormale.

Figure 9 B : Mise en évidence par la méthode de soustraction avec acquisition simultanée d'un adénome inférieur droit

La sensibilité de la scintigraphie est de l'ordre de 80 à 90 % dans les adénomes, quelle que soit la méthode d'acquisition utilisée. Elle dépend de la taille des glandes et de l'activité sécrétoire.

La sensibilité est en revanche plus faible dans les petits adénomes et pour les valeurs faibles de parathormone. Elle est inférieure à 50 % dans les hyperplasies. Un examen négatif ne remet donc pas en cause le diagnostic d'HPT1.

La spécificité de la scintigraphie est proche de 100 %. Les faux positifs se résument aux nodules thyroïdiens et certaines tumeurs neuro-endocytes thoraciques. Pour les atteintes uniglandulaires, il est légitime de comparer le résultat de la scintigraphie avec une échographie cervicale.

L'utilisation couplée de l'imagerie fonctionnelle (tomoscintigraphie thyroïdienne et parathyroïdienne au 99mTc-SestaMIBI), et anatomique (tomodensitométrie,) augmente la sensibilité et la spécificité des méthodes radio-isotopiques traditionnelles et procure un repérage anatomique plus précis (78,79).

Actuellement, on recommande de réaliser conjointement l'échographie cervicale et la scintigraphie au SestaMIBI à la recherche de localisations concordantes aux 2 examens. La précision de localisation est renforcée en couplant la scintigraphie au scanner.

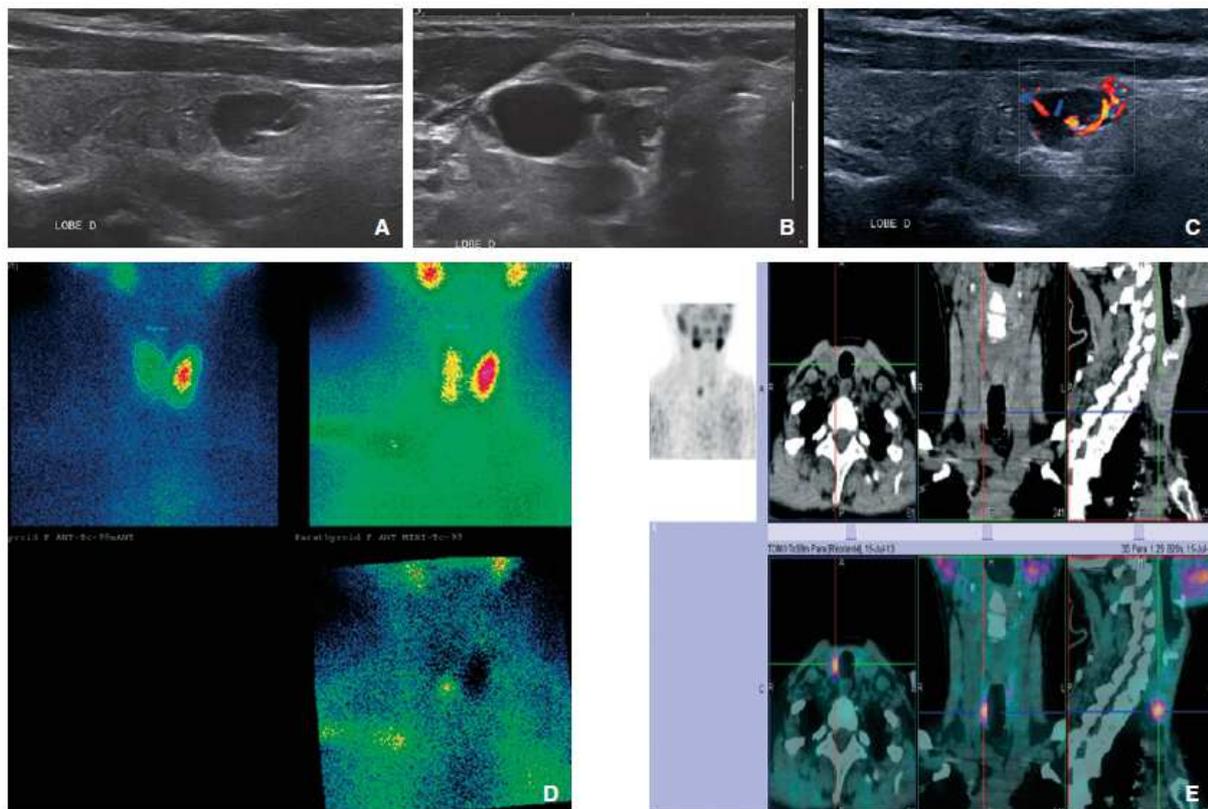


Figure 10 A, B et C : Echographie cervicale : adénome inférieur droit.

Figure 10 D : Après injection de 99mTc-sestamibi : foyer hyperfixant polaire inférieur droit

Figure 10 E : TEMP-TDM : lésion fixant le 99mTc-sestamibi.

c) *TDM multiphasique*

L'utilisation de scanners multi-détecteurs a permis d'améliorer nettement la qualité d'image.

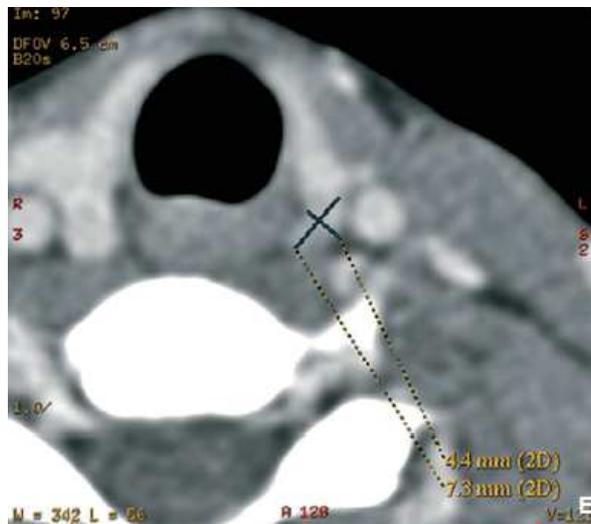
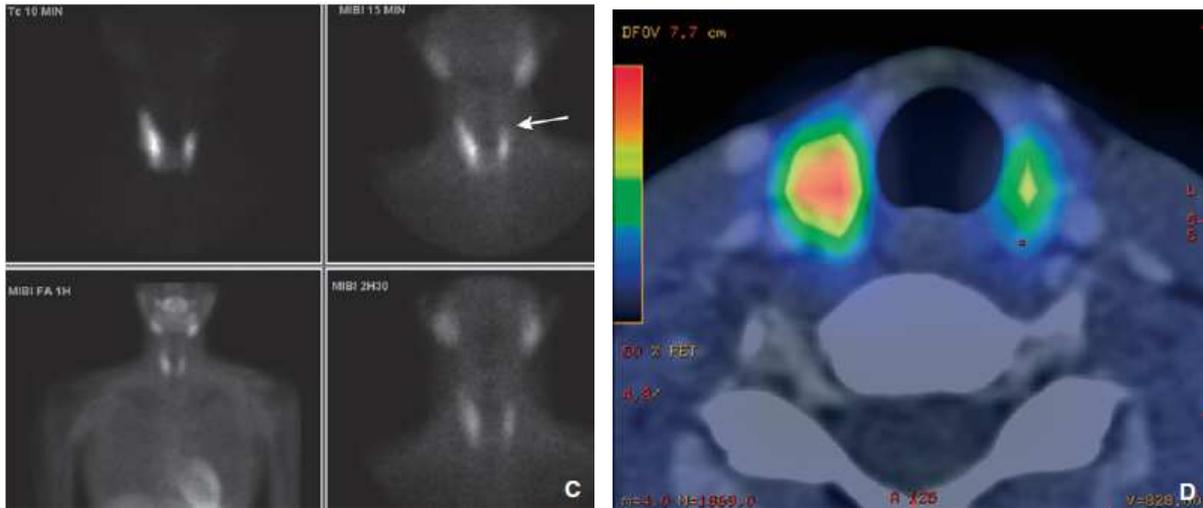
En 2006, Rodgers décrit une nouvelle technique d'acquisition dynamique, appelée 4DCT, correspondant à un scanner cervico-médiastinal multiphasique (80). Cette technique repose sur le fait que les parathyroïdes sont des glandes hypervascularisées et se rehaussent fortement après injection de produit de contraste. Dans sa série, Rodgers a obtenu une sensibilité de 88 % avec cette méthode 4D-CT (81).

Un adénome parathyroïdien apparaît comme un nodule d'environ 5 à 10 mm, ayant une densité inférieure à 80 UH avant injection, et se rehaussant à plus de 130 UH 45 secondes après le début de l'injection, puis ayant une baisse de densité d'au moins 20 UH entre 45 et 70 secondes.

La glande thyroïdienne présente une densité supérieure à 80 UH sans injection, ce qui permet de la distinguer des parathyroïdes. Les ganglions, qui sont le principal diagnostic différentiel, présentent une densité inférieure à 130 UH 45 secondes après l'injection et leur densité continue habituellement à croître entre 45 et 70 secondes.

Les avantages du scanner sont la reproductibilité de l'examen qui est beaucoup moins opérateur-dépendant que l'échographie et l'accès facile à la technique

Cette technique présente toutefois certaines limites : tout d'abord, l'existence de faux négatifs, en particulier pour les adénomes situés au contact de la thyroïde. Par ailleurs, elle est relativement irradiante du fait d'une technique multiphasique.



Scintigraphie non contributive, TDM confirmative.
Petit adénome parathyroïdien situé en arrière du pôle supérieur du lobe thyroïdien gauche.

Figure 11 A et B : Echographie.

Figure 11 C : Après injection de 99mTc-sestamibi

Figure 11 D et E : TEMP-TDM



Figure 12 : Adénome parathyroïdien ectopique : position intramédiastinale, au contact de la crosse aortique, de la trachée et de l'œsophage. (82)

d) Tomographie par émission de positons à la Choline

La première découverte d'un adénome parathyroïdien lors de la réalisation d'une TEP choline s'est faite de manière fortuite dans le cadre du bilan d'un cancer de prostate (83).

Depuis, plusieurs études ont été menées afin d'évaluer cette modalité d'imagerie dans le cadre du diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.

L'équipe de Michaud et al en 2014 sur une série de 12 patients, a montré un taux de détection de 92% avec la TEP à la choline et une sensibilité à 89% (84).

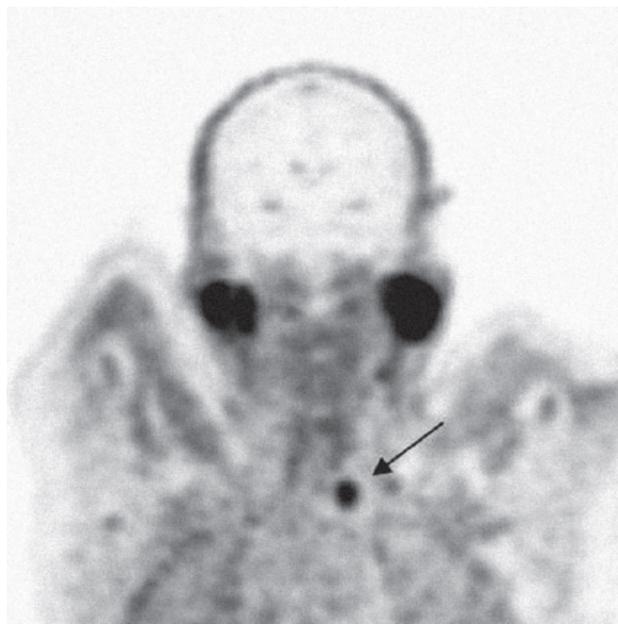


Figure 13 : Adénome parthyroïdien à la 18F-fluorocholine (SUVmax 3.4)

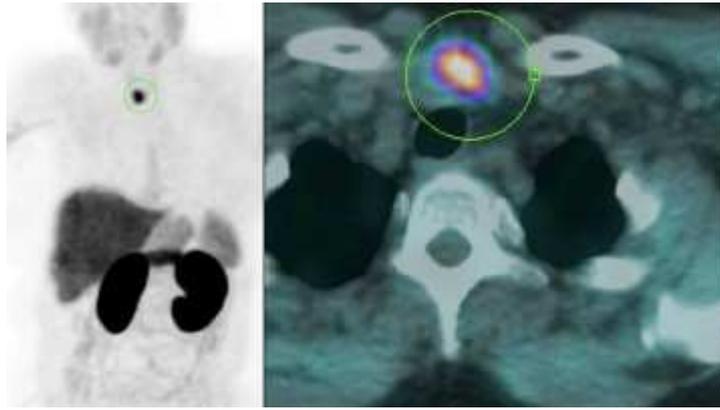


Figure 14 : Adénome parathyroïdien, hypermétabolisme avec la 18F-fluorocholine

8. Diagnostic biologique différentiel

a) *Carence en vitamine D*

Une carence en vitamine D est responsable d'une diminution de l'absorption intestinale de calcium. La tendance hypocalcémique qui s'ensuit est responsable d'une élévation de la concentration de PTH.

En présence d'une élévation de la PTH avec une calcémie normale avant de parler d'HPT1, il faut d'abord s'assurer que le taux de 25OHD soit supérieur à 30 ng/ml avec des apports calciques satisfaisants. Si cela n'est pas le cas, il est nécessaire de corriger les apports en calcium et en vitamine D. La normalisation du taux de PTH confirme alors le diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire.

b) *Insuffisance rénale chronique*

Dans l'IRC, dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous d'une clairance de la créatinine de 60 mL/min, on note une tendance hyperphosphatémique due à la réduction de l'excrétion du phosphore. Cette hyperphosphatémie est responsable d'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 (1,25 (OH) 2D) par inhibition de la 1-alpha-hydroxylase (qui permet la synthèse de calcitriol) 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 entraîne une diminution de l'absorption digestive de phosphate, mais également une diminution de l'absorption intestinale de calcium. On observe alors une tendance hypocalcémique avec hyperparathyroïdie secondaire

correspondant à une stimulation de la synthèse des ARN messagers de la PTH. De plus, la diminution du calcitriol entraîne une diminution du rétrocontrôle de la PTH, ce qui explique également l'augmentation de la PTH (85–87).

c) Hyperparathyroïdie secondaire iatrogène

Plusieurs traitements peuvent être responsables d'une élévation de la PTH.

Les anticonvulsivants par exemple peuvent entraîner une métabolisation plus rapide de la vitamine D.

La prise de phosphore en même temps que des aliments riches en calcium entraîne une chélation du calcium par le phosphore avec hyperparathyroïdie secondaire réactionnelle à une tendance hypocalcémique.

Les bisphosphonates, quand le traitement est en cours et même à distance de leur arrêt du fait de leur effet rémanent par leur action antirésorptive, sont responsables d'une tendance hypocalcémique avec élévation secondaire de la PTH sans conséquence sur l'efficacité antifracturaire.

Le lithium se lie au CaSR et entraîne une diminution de son feed-back au niveau du rein et des parathyroïdes, responsable d'une élévation de la sécrétion de PTH entraînant une hypercalcémie.

Un traitement par diurétique thiazidique augmente la réabsorption du calcium dans les tubes distaux et l'hypercalcémie résultante freine la sécrétion de PTH.

9. Traitement

a) Chirurgical

La prise en charge chirurgicale étant le seul traitement curatif, elle reste le traitement de première intention en cas de forme symptomatique ou d'hypercalcémie majeure (> 3mmol/L) (88). La chirurgie parathyroïdienne présente une faible mortalité, de l'ordre de 0.2%, même chez le sujet âgé (89).

La morbidité représentée par l'hypoparathyroïdie, le hungry bone syndrome ou une lésion du nerf récurrent est d'environ 2%. Le taux de guérison biologique est en revanche supérieur à 95%.

Dans une étude prospective de Silverberg et al en 1999 chez 121 patients atteints d'HPT (dont 83% présentaient une forme asymptomatique) opérés ou surveillés, la chirurgie a permis la normalisation de la calcémie et l'amélioration de la densité minérale osseuse. Chez les patients surveillés pendant 10 ans, seuls 27% ont progressé (correspondant à une hypercalcémie, une hypercalciurie ou une diminution de la DMO) (37).

Cette étude a été prolongée pendant 15 ans chez 116 patients, permettant de mettre en évidence une progression chez plus de 37% avec une diminution de la DMO au niveau fémoral et radial avec une stabilité de la DMO au niveau lombaire. Toutefois, aucun marqueur n'a été identifié comme facteur prédictif d'évolution de la maladie. Chez les patients opérés, l'amélioration de la DMO était maintenue au bout des quinze années de suivi (90).

En cas d'hyperparathyroïdie asymptomatique, la conférence de consensus de 1991 a proposé une liste d'indications opératoires (91), dont la dernière réévaluation a été faite en 2009 par le National Institute of Health. Un seul critère suffit à indiquer une prise en charge chirurgicale.

Mesures	Recommandations pour indication chirurgie	Recommandations pour suivi
Calcium sanguin	>0,25 mmol/l norme supérieure du Ca corrigé	Annuelle
Calcium urinaire des 24 heures	Calciurie non retenue	Non recommandée
Clairance de la créatinine	< 60 ml/min	Non recommandée
Créatinine		Annuelle
Évaluation osseuse	T score < -2,5 rachis, hanche, poignet et/ou fracture par fragilité dans les antécédents	Chaque 1 à 2 ans : DMO 3 sites : rachis, hanche, poignet
ASP ou échographie rénale	Lithiases	Non recommandée
Âge	< 50 ans	

ASP : abdomen sans préparation ; DMO : densité minérale osseuse.

Tableau 4 : Recommandations pour l'indication opératoire et le suivi des hyperparathyroïdies primitives asymptomatiques. (14)

Macroscopiquement, l'adénome parathyroïdien correspond à une lésion de forme régulière, piriforme ou arrondie, de coloration brun chamois, de consistance molle. Elle est entourée d'une fine capsule.

Son poids varie de 100 mg pour les microadénomes jusqu'à 10, voire 20 g ou plus pour les glandes plus volumineuses. La taille moyenne est de l'ordre de 15 mm de grand axe pour un poids de 1 g.

Microscopiquement, les adénomes parathyroïdiens sont constitués d'une majorité de cellules principales associées à un nombre variable de cellules oxyphiles dispersées ou formant des nids. Un liseré de tissu parathyroïdien normal ou *rim*, riche en stroma adipeux et bien identifié macroscopiquement, est situé au niveau de la capsule de l'adénome.

b) Médical

Le traitement médical se justifie chez les patients :

- Ne pouvant être opérés du fait de comorbidités importantes contre-indiquant la chirurgie
- D'un échec de cervicotomie exploratrice,
- Présentant une HPT1 récurrente ou persistante,
- Ne souhaitant pas être opérés.

Il doit être réservé aux patients présentant une hypercalcémie nécessitant d'être traitée.

Le cinacalcet, traitement oral « calcimimétique », initialement indiqué dans l'hyperparathyroïdie secondaire et l'hypercalcémie des carcinomes parathyroïdiens, est également depuis 2009 indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie primaire (92).

Il agit comme modulateur allostérique du récepteur au calcium (93,94).

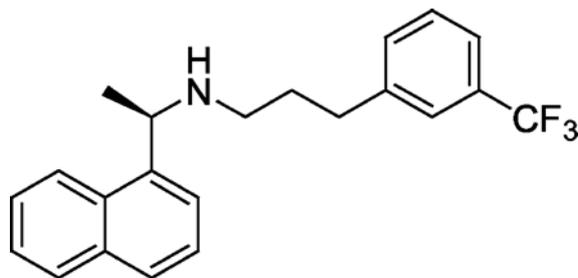


Figure 15 : Structure chimique du CINACALCET

Dans l'hyperparathyroïdie primaire, une étude réalisée chez 78 patients pendant 1 an, randomisée contre placebo, puis prolongée pour une durée de 5 ans en ouvert chez 45 patients, a montré la capacité de ce traitement médicamenteux à abaisser le niveau de calcémie et de PTH durablement, ainsi que sa bonne tolérance. Cependant, l'absence d'effet significatif sur les marqueurs du remaniement osseux ou sur la DMO a été mise en évidence (95,96). Pendant la phase « en ouvert », le traitement était débuté à la dose de 30 mg × 2/j, puis titré pendant les 12 premières semaines jusqu'à 50 mg × 2/j si nécessaire jusqu'à obtenir une normalisation de la calcémie. La normalisation de la calcémie a été obtenue en 1 mois en moyenne. La parathormonémie diminuait sous traitement, tout en restant au-dessus de la normale. Une hypocalcémie est survenue chez 5 patients, symptomatique chez 2 patients et a cédé à l'arrêt du traitement. De petites doses de cinacalcet ont ensuite pu être maintenues chez 4 de ces 5 patients.

L'efficacité du cinacalcet sur la calcémie a été montrée dans l'hyperparathyroïdie modérée, mais aussi chez des patients atteints de formes plus sévères et symptomatiques (97). Il a montré une efficacité similaire dans l'HPT sporadique ainsi que dans les formes familiales (98–100).

Par ailleurs, chez les patients non opérés, la carence en vitamine D, si elle existe doit être supplémentée afin d'obtenir un niveau de vitamine D au moins supérieur à 50nmol/L (20ng/dL) et l'apport calcique doit être le même que celui recommandé dans la population générale.

B. Hyperparathyroïdie primaire de diagnostic difficile.

1. Hyperparathyroïdie primaire normocalcémique

Nous avons vu précédemment que dans la majorité des cas, l'hypercalcémie est associée à une concentration élevée de PTH sérique ; et lorsque la valeur de PTH est normale, elle reste cependant inappropriée à l'hypercalcémie.

Néanmoins, dans près de 15% des cas d'HPP, on ne retrouve pas d'hypercalcémie (101).

Dans l'étude de Parfitt dans les années 1990, il a été mis en évidence l'existence d'une forme normocalcémique d'hyperparathyroïdie (102).

Depuis une quinzaine d'années maintenant, cette présentation normocalcémique est retenue comme une forme particulière de l'hyperparathyroïdie primaire. Du fait de la réalisation fréquente de bilan de routine, sa prévalence varie dans la littérature allant de 2% en 1995 ; 11% en 2008 et jusqu'à 15% aujourd'hui dans certaines séries (103).

La physiopathologie est encore mal connue et les données de la littérature sont encore controversées à ce sujet.

Pour certains auteurs, il s'agit d'un stade précoce de l'hyperparathyroïdie primaire, avec une évolution en deux phases : une première phase normocalcémique, avec des taux de PTH moins élevés, puis apparition de l'hypercalcémie dans un second temps (104). Cette hypothèse est soutenue par le fait que les niveaux de PTH sont en moyenne plus faibles chez les patients présentant une forme normocalcémique, et par la découverte d'anomalies du tissu parathyroïdien chez les patients opérés d'une hyperparathyroïdie normocalcémique (105).

Une autre hypothèse avancée décrite dans l'étude de Maruani et al est celle d'une possible résistance tissulaire à l'action de la PTH. En comparant les données de 34 patients atteints d'HPTP normocalcémique et 114 patients atteints d'HPT1 hypercalcémique, il a montré qu'il existait une zone de chevauchement des différents taux de PTH entre les deux groupes. En revanche, la calciurie, la réabsorption tubulaire de calcium et la production de 1,25 (OH)₂ D étaient moins élevées dans le groupe HPT normocalcémique après appariement sur les valeurs de PTH, l'âge, et le sexe. Les marqueurs du remaniement osseux étaient aussi plus bas, signe d'une résistance tissulaire chez certains patients pour un niveau de PTH équivalent (106).

D'autres études ont montré l'effet protecteur des œstrogènes sur la résorption osseuse (107) et que la supplémentation oestrogénique chez les patientes ménopausées atteintes d'hyperparathyroïdie primaire permettait d'obtenir une diminution de la calcémie et de la calciurie (108,109).

Maruani dans son étude a donc également proposé que la carence en œstrogène joue un rôle dans la découverte de l'hypercalcémie chez les femmes ménopausées (106).

L'évolution naturelle de cette forme normocalcémique est encore méconnue et les études restent parfois discordantes.

Dans une étude prospective menée chez 100 femmes ménopausées dont 6 avaient une HPT1 normocalcémique, il n'a pas été observé d'épisode d'hypercalcémie et les taux de PTH sont restés stables en 1 an de surveillance. Cependant, la densité minérale osseuse (DMO) tendait à être plus basse chez les patientes ayant un niveau de PTH élevé, sans différence entre les patients ayant une hyperparathyroïdie secondaire et ceux ayant une HPT1 normocalcémique (110). Dans l'étude de Tordjman et al., 22 patients ont été surveillés pendant une moyenne de $4,1 \pm 3$ ans, et les niveaux de calcémie étaient restés stables (111).

En revanche, dans l'étude de Lowe menée chez 37 patients, 40 % ont développé des signes d'HPT1 et 19 % une hypercalcémie au cours des 3,1 ans de suivi. Les sujets ayant développé une hypercalcémie étaient plus âgés, avec une calcémie de base et une calciurie plus élevées (112) .

Pour établir le diagnostic, il est nécessaire de disposer de dosages de la calcémie totale et ionisée (s'il est disponible sur le centre), l'élévation isolée de la PTH doit être confirmée à au moins deux reprises sur une période de 3 à 6 mois. Il est par ailleurs possible d'avoir recours à des tests de charges calciques afin d'observer l'effet freinateur potentiel sur la sécrétion de PTH.

Il est recommandé d'éliminer les causes d'HPT secondaire : une carence en vitamine D : le niveau minimal de 25 (OH)-vitamine est 50 nmol/L ; une pathologie rénale chronique : la clairance de la créatinine > 60 ml/min ; prise de médicaments pouvant entraîner une élévation de la PTH (diurétiques thiazidiques, bisphosphonates, denosumab et lithium) ; une malabsorption digestive.

Concernant la surveillance, il est recommandé de doser calcémie et PTH annuellement, et de réaliser une ostéodensitométrie tous les 1 à 2 ans. En cas de progression vers une forme hypercalcémique, il est actuellement souhaité de se référer aux mêmes recommandations que dans le cas de l'HPT1 asymptomatique.

En cas de diminution de la densité minérale osseuse et/ou fracture et/ou lithiase urinaire ou néphrocalcinose, une prise en charge chirurgicale est alors préconisée (113).

2. Hyperparathyroïdie sans augmentation de PTH

Cette forme est caractérisée par une élévation de la calcémie associée à une PTH normale ou dans les valeurs hautes de la norme du laboratoire.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène : la présence d'anticorps anti PTH, la présence d'anticorps hétérophiles responsables d'interférences de dosages ou encore et surtout la présence d'une forme tronquée dans le dosage de PTH.

Certains sérums contiennent des anticorps anti-immunoglobulines appelés anticorps hétérophiles pouvant réagir avec les anticorps des immuno-dosages (114,115).

En 1991, l'étude de Hollenberg a rapporté une série de 300 patients avec un diagnostic anatomopathologique d'hyperparathyroïdie primaire dont le dosage de PTH par méthode immunométrique retrouvait des valeurs de PTH normale (116).

Une étude ayant évalué différentes trousse de dosage de PTH 1-84 et de fragments de PTH dans le sang et au niveau des adénomes parathyroïdiens chez 56 patients. Le taux de PTH a augmenté dans 63% des cas en utilisant un dosage radioimmunologique (RAI) à molécules moyennes, dans 73% des cas avec un dosage radio-immunométrique (IRMA) de PTH intacte et dans 96% des cas en utilisant le dosage de PTH (1-84) -IRMA. La PTH (1-84) -IRMA offre donc ici une meilleure sensibilité diagnostique chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire que les autres tests disponibles. La PTH intacte était plus élevée que la PTH (1-84) -IRMA dans le sérum et les homogénats glandulaires de ces patients. Cette étude fournit également la preuve que des fragments de PTH (1-84) et de PTH sont produits dans les adénomes parathyroïdiens et que le métabolisme périphérique de l'hormone et du fragment n'altère pas la proportion d'hormone bioactive (55).

C. Tests diagnostics

Dans certains cas, le diagnostic d'hyperparathyroïdie est plus difficile. Il peut être porté malgré une calcémie normale associée à une PTH augmentée ou même « normale ». Dans ces situations, on peut s'aider d'un test de charge calcique entraînant une hypercalcémie. Une freination insuffisante de la sécrétion de PTH après l'administration d'une charge en calcium permet alors de poser le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire. En effet comme nous l'avons vu précédemment, en cas d'adénome parathyroïdien, les cellules parathyroïdiennes adénomateuses apparaissent moins sensibles au rétrocontrôle négatif du calcium que les cellules du tissu parathyroïdien normal.

Malgré plusieurs études évaluant la performance de tests de freination par administration d'une charge calcique, il n'existe pas actuellement de consensus ni test de charge standardisé.

1. Test de charge calcique intraveineux

Plusieurs protocoles de charges calciques par voie intraveineuse ont été évalués depuis les années 1950, permettant d'obtenir un effet freinateur et donc une diminution du taux de PTH à distance de la perfusion (117,118).

In vitro, il a été démontré sur des cellules d'adénomes parathyroïdiens après exérèse, que l'ajout de calcium dans le milieu de culture entraînait une diminution du taux de PTH (11). Ces résultats ont par la suite été confirmées in vivo (119,120).

L'étude de Lips a comparé les résultats de plusieurs protocoles de test de charge par une perfusion de 10mg/kg de calcium administré en 5 minutes et 2.5mg/kg administré en 30 secondes. Quel que soit le protocole utilisé, il existait une corrélation positive entre le taux de PTH et la calcémie chez les patients atteints d'HPT1. Au contraire, chez les sujets sains, il a été montré une corrélation négative. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de taux de PTH dans chaque groupe en fonction du protocole utilisé (121).

L'équipe de Titon et al en 2007 a proposé un test de charge calcique par voie intraveineuse sur 3 heures. On comparait les réponses chez un groupe de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire et un groupe de volontaires sains. La calcémie et le taux de PTH étaient contrôlés immédiatement avant administration d'une dose poids de gluconate de calcium intraveineux en trois heures avec une posologie de 0.33mmol/kg, puis 3 heures et 6 heures après T0. La comparaison des valeurs de PTH entre le groupe de sujets sains et le groupe de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire a permis de déterminer une valeur seuil de PTH après freination à 14ng/ml, avec une sensibilité et une spécificité de 92%.

A trois heures de la fin de la perfusion (i.e. à T6h), le seuil déterminé de PTH était à 20ng/ml avec une sensibilité et une spécificité de 100%. Par ailleurs, la tolérance clinique de ce test était bonne puisque seulement trois patients sur l'ensemble ont rapporté des effets indésirables de type nausée (122). Cependant, il faut noter que la perfusion de calcium est responsable d'une élévation de la pression artérielle nécessitant une surveillance rapprochée après le test.

2. Test de charge calcique per os

En 1980, l'étude de Broadus et al a surveillé sur une période de 2 à 18 mois chez 10 patients atteints d'hyperparathyroïdie normocalcémique avec une augmentation de la PTH et de l'AMPc néphrogénique et évalué la réponse à un test de charge calcique par l'administration per os de 1000mg de calcium permettant de mettre en évidence une augmentation de la calciurie, de la calcémie et en réponse, une diminution du taux de parathormonémie (123).

Dans les années 1990, plusieurs études ont également évalué l'intérêt d'un test de charge calcique per os. L'étude de Tohme et al a proposé un protocole avec administration de 25mg/kg chez 9 patients atteints d'HPT en comparaison avec 9 patients témoins, montrant une diminution significative du taux de PTH chez les patients du groupe HPT (124). D'autres études ont proposé un protocole par l'administration de 1000mg de calcium élément ou encore une posologie de 1g/50kg chez des patients normocalcémique ou ayant une hypercalcémie modérée fluctuante, retrouvant également une diminution significative de la PTH par rapport aux sujets témoins (125,126).

Plus récemment, d'autres études ont retrouvé des résultats concordants avec une épreuve de charge de 1g de calcium per os, permettant également d'aider au diagnostic étiologique devant une freination de la PTH moins importante dans le cas de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne que dans l'HPT1 (127).

Cependant les tests de charge calcique induisent une augmentation de la calcémie parfois non négligeable chez des patients étant déjà à risque d'hypercalcémie.

3. Autres test dynamique proposé

L'équipe de Cailleux et al a proposé l'utilisation d'un calcimimétique, le CINACALCET, afin d'évaluer l'effet freinateur sur la sécrétion de PTH.

En effet, les calcimimétiques sont utilisés comme traitement médical chez les patients atteints d'HPT1 pour lesquels le traitement chirurgical n'était pas indiqué. Le Cinacalcet est un traitement qui s'est montré intéressant dans cette indication. Il agit comme modulateur allostérique du récepteur au calcium et potentialise le rétrocontrôle du calcium sur les CaSR situés au niveau de la membrane des cellules parathyroïdiennes. On sait aujourd'hui que dans cellules des adénomes parathyroïdiennes 3 présentent moins de CaSR à leur surface et que leur sensibilité à l'action du calcium apparait diminuée.

Il semble donc intéressant à utiliser afin de différencier les adénomes parathyroïdiens du tissu parathyroïdien normal.

Dans un premier temps, il était nécessaire de prouver qu'avec ce test, la freination de la PTH chez les sujets sains était plus importante que chez les sujets malades.

Les résultats de test de freination au CINACALCET ont été comparés aux résultats donnés par le test de charge calcique chez les sujets sains afin de déterminer la meilleure posologie de calcimimétique à administrer.

Le groupe témoin comportait 12 patients et le groupe malade 24 patients atteints d'HPT sans IRC. Parmi les 24 patients, 12 ont eu une dose unique de 30mg de CINACALCET et 12 une dose unique de 60mg de CINACALCET. Chez tous les patients malades, l'examen anatomopathologique a montré par la suite l'existence d'un adénome parathyroïdien.

Il a été observé chez tous les patients témoins une diminution du taux de PTH $<7\text{ng/ml}$ à T60 de la prise de 60mg de CINACALCET. Dans le groupe malade, il a été observé chez tous les patients une freination de la PTH qui ne diminuait jamais en dessous de 8ng/ml inclus. Le test utilisant le CINACALCET à 60mg per os donne un freinage de la PTH du même ordre que dans la charge calcique par voie intraveineuse (128).

Si le concept du test utilisant le CINACALCET a été validé dans cette étude, il reste à évaluer si le test de freinage de la PTH avec l'administration de CINACALCET per os de 60mg pourrait être un test diagnostique chez des patients avec anomalie du bilan phosphocalcique évocatrice d'HPT1

D. Objectifs de l'étude

L'objectif de la présente étude est d'évaluer le test au Cinacalcet, test de charge oral, comme outil diagnostique de l'hyperparathyroïdie primaire dans une cohorte de patients adressés dans le service devant une anomalie du bilan phosphocalcique avec suspicion d'hyperparathyroïdie primaire.

E. Ethique

Les données cliniques ont été recueillies dans le cadre du suivi des patient et ont été exploitées de manière rétrospective, aucun examen n'a été réalisé dans le cadre de la recherche.

Le traitement par CINACALCET à la posologie de 60mg a été ici administré dans le cadre de son indication habituelle, chez des patients présentant forte une suspicion d'hyperparathyroïdie primaire avec des anomalies biologiques du bilan phosphocalcique.

De nombreuses équipes effectuent un test au cinacalcet dans cette population afin d'évaluer, en cas de choix du traitement médical, la réponse à ce traitement tant sur le plan de la calcémie que sur l'évolution de la calciurie.

MATERIEL ET METHODES

A. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude diagnostique, rétrospective et monocentrique.

Nous avons repris les dossiers de patients adressés en hôpital de jour dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladie Métabolique du CHU de Rouen de janvier 2015 à novembre 2017 pour exploration du métabolisme phosphocalcique avec suspicion d'hyperparathyroïdie primaire.

B. Population de l'étude

1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude rétrospective tous les dossiers de patients :

- De plus de 18 ans
- Présentant une anomalie du bilan phosphocalcique avec suspicion d'hyperparathyroïdie primaire correspondant à :
 - o Hypercalcémie avec PTH dans les valeurs normales,
 - o Calcémie dans les valeurs normales avec PTH augmenté
 - o Hypercalcémie avec PTH augmentée.
- Ayant bénéficié d'un test au CINACALCET entre le 1er janvier 2015 et le 31 octobre 2017 dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladie Métabolique du CHU de Rouen.

2. Critères d'exclusion

- Patients mineurs
- Patients sous mesure de protection juridique
- Patients sous traitement pouvant interférer avec le métabolisme phosphocalcique : diurétique thiazidique, biphosphonates, lithium.
- Insuffisance rénale chronique sévère (définie par une clairance <45ml/mn en MDRD)

C. Déroulement de l'étude

Du 01 janvier 2015 au 31 octobre 2017 inclus, les patients ont été recrutés après étude des dossiers clinico- biologiques dans le service de Diabétologie, Endocrinologie et Maladie métaboliques du CHU de Rouen.

Les paramètres suivants ont été recueillis pour chaque dossier :

1. Données générales :

Nous avons recueilli pour chaque patient les données clinico-biologiques suivantes :

- Age
- Sexe
- Poids
- Traitements pris par le patient
- Motif de réalisation du test
- Calcul des apports alimentaires en calcium
- Complications de l'hypercalcémie
- Créatinémie ($\mu\text{mol/L}$)
- Clairance (selon la formule MDRD)
- Albuminémie
- Phosphorémie
- Magnésémie
- 25-OH Vitamine D
- Protidémie
- Calciurie des 24h
- Créatinurie des 24h

Données biologiques à la réalisation du test au CINACALCET :

- Calcémie T0
- Calcémie T60
- PTH T0
- PTH T60
- Effets indésirables secondaire à l'administration de CINACALCET

Données du bilan d'imagerie quand il avait lieu :

- Echographie cervicale
- Scintigraphie au MIBI Tc99
- Scanner Multiphasique

Modalités de traitement : surveillance, traitement médical ou traitement chirurgical

Résultat d'anatomopathologie en cas de traitement chirurgical

2. Test au cinacalcet

Un test au CINACALCET a été réalisé pour chaque patient selon les modalités suivantes (128) :

- Le matin à jeûn, après pose en décubitus d'un cathon au pli du coude le premier prélèvement sanguin a été réalisé sur un tube sec à centrifuger.

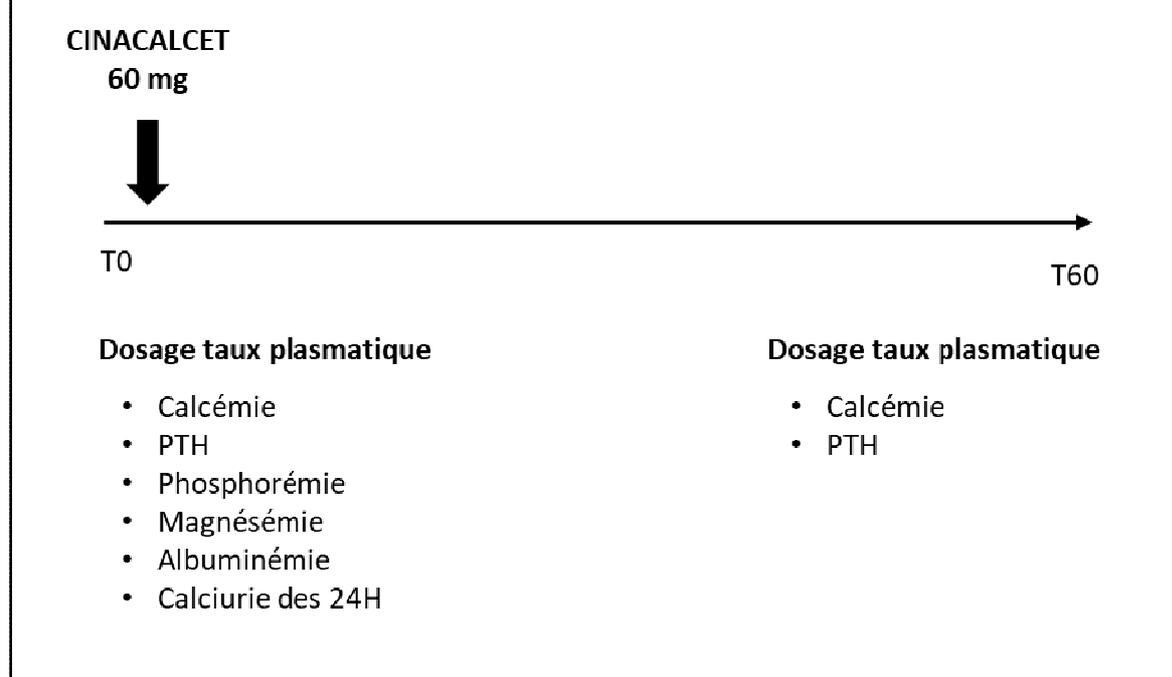
Les paramètres contrôlés à T0 étaient :

- Protidémie
- Albuminémie
- Calcémie
- Phosphorémie
- Magnésium
- Ionogramme plasmatique
- Urée
- Créatinémie
- PTH
- 25OH vitamine D

Après administration de 60mg de CINACALCET per os au cours du repas, réalisation d'un 2^e prélèvement à T60 sur un tube sec à centrifuger avec dosage de :

- Calcémie
- Phosphorémie
- PTH

Test au Cinacalcet



Le test est considéré comme positif lorsqu'à T60, la valeur de la PTH était considérée comme non suffisamment freinée. Toute valeur de PTH > à 8ng/ml est considérée comme pathologique dans ce contexte (128).

3. Dosage de la PTH

Le dosage de l'hormone parathyroïdienne a eu lieu au Centre Henri Becquerel jusqu'en septembre 2015 puis au CHU de Rouen selon les mêmes modalités avec l'automate LIAISON[®] N-TACT[®] PTH Gen II. Le test LIAISON[®] N-TACT[®] PTH Gen II est un dosage immunologique par chimiluminescence (CLIA) *in vitro* conçu pour la détermination quantitative de l'hormone parathyroïdienne humaine intacte dans des échantillons de sérum et de plasma.

Le dosage LIAISON[®] N-TACT[®] PTH Gen II est un dosage de type sandwich modifié, en 2 étapes et à 2 sites, qui utilise 2 anticorps polyclonaux pour la capture et la détection de la PTH intacte. Le dosage nécessite 150 µL d'étalon, de contrôle ou d'échantillon de patient incubés avec un tampon de dosage et un anticorps polyclonal purifié par affinité, dirigé contre la séquence 1-34 de la molécule de PTH 1-84, conjugué à de l'isoluminol. Après l'incubation, des particules paramagnétiques revêtues d'un second anticorps polyclonal ayant tendance à se lier à la région C-terminale (39-84) de la molécule de

PTH 1-84 sont ajoutées à la réaction puis incubées. Après la seconde incubation, le matériel non lié est éliminé par un cycle de lavage. Les réactifs starter sont ensuite ajoutés et une réaction instantanée de chimiluminescence est amorcée. Le signal lumineux, mesuré en unités relatives de luminescence (RLU) par un tube photomultiplicateur, est proportionnel à la concentration de PTH intacte présente dans les étalons, les contrôles ou les échantillons.

Cette méthode de dosage a été référencée suite au rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la parathormone établi par l’AFSSAPS en mars 2009 (129).

4. Dosage en biologie standard

Les autres paramètres biologiques standards : Calcémie totale, phosphorémie, vitamine D, créatinémie et albumine plasmatique ont été déterminés par les méthodes automatisées habituelles du laboratoire de biochimie du CHU de Rouen.

5. Patients considérés comme atteint d’HPT 1 avec bilan de base incertain

Parmi les patients ayant un bilan biologique de base ne permettant pas de conclure au diagnostic d’hyperparathyroïdie primaire, nous avons considérés initialement comme faux positifs les patients ayant un test positif.

Dans un deuxième temps, les patients étaient considérés comme vrais positifs lorsque le test au CINACALCET était positif avec un bilan d’imagerie concordant, évoquant un adénome parathyroïdien.

D. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de notre étude est l'évaluation du test au Cinacalcet dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire en comparaison avec le gold standard actuel : le bilan biologique, par la détermination de plusieurs paramètres du test :

- La sensibilité
- La spécificité
- La valeur prédictive positive
- La valeur prédictive négative

1. Bilan biologique de ville

Nous avons tout d'abord comparé les résultats du test au CINACALCET par rapport aux résultats du bilan biologique des patients réalisé en ville. Ces bilans biologiques retrouvant une hypercalcémie associée à une PTH augmentée ont été les seuls considérés comme signant une hyperparathyroïdie primaire avant la réalisation du test. Ces patients ont été notés « HPT₁₊ ».

En effet, pour la plupart des patients, nous n'avions pas d'information concernant les valeurs précises des paramètres biologiques ainsi que sur les modalités exactes de réalisation de l'ensemble du bilan phosphocalcique (dosages simultanés de l'ensemble des dosages, kit de dosage de la PTH, statut vitaminique D).

Les autres patients étaient considérés comme ayant un bilan biologique incertain, ne permettant pas de conclure au diagnostic et étaient notés « HPT₁₋ ».

2. Bilan biologique à T0

Dans un deuxième temps, nous avons mesuré ces paramètres par rapport au bilan biologique réalisé à T0 dans notre service. Ceux qui ont été considérés comme diagnostic d'une hyperparathyroïdie primaire étaient ceux retrouvant une hypercalcémie associée à une PTH augmentée ainsi que ceux mettant en évidence une calcémie augmentée avec une PTH normale et étaient notés « HPT₂₊ ». Les autres patients étaient considérés comme ayant un bilan biologique à T0 ne permettant pas de conclure au diagnostic et étaient notés « HPT₂₋ ».

3. Tous bilans biologiques antérieurs au test

Enfin, nous avons considérés comme diagnostic certain d'hyperparathyroïdie primaire les patients ayant eu à un moment un bilan évocateur que ce soit en ville et/ou le jour de la réalisation du test. Ces patients étaient notés « HPT₃₊ », les autres étaient notés « HPT₃₋ ».

E. Critère de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires de notre étude sont :

- L'évaluation des caractéristiques de notre population dans les deux groupes initiaux : diagnostic certain d'hyperparathyroïdie au bilan biologique initial et diagnostic incertain.
- La présence d'une concordance entre le résultat positif du test au Cinacalcet et un bilan d'imagerie positif évoquant une suspicion d'adénome parathyroïdien sur au moins une des 3 modalités d'imageries répertoriées dans cette étude (l'échographie cervicale, la scintigraphie MIBI, le scanner multiphasique).
- La présence d'une concordance entre le résultat positif du test au Cinacalcet et la présence d'un adénome parathyroïdien à l'examen anatomopathologique en cas de prise en charge chirurgicale.

F. Méthodes statistiques

Afin d'évaluer le test au Cinacalcet dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire, nous avons calculé en comparaison avec le gold standard actuel (le bilan biologique) :

- La sensibilité
- La spécificité
- La valeur prédictive positive ($VPP = SE \times P / SE \times P + (1 - P) \times (1 - SP)$)
- La valeur prédictive négative de ce test ($VPN = SP \times (1 - P) / SP \times (1 - P) + P \times (1 - SE)$) en considérant la prévalence de la maladie à 3% dans la population à risque d'hyperparathyroïdie primaire (femmes ménopausées) (130).

Pour l'étude des caractéristiques de notre population, une analyse univariée a été réalisée :

- Les variables qualitatives ont été analysées par un test de chi-2 ou un Test de Fischer si l'effectif est inférieur à 5.
- Une différence est considérée significative pour une valeur de p inférieure ou égale à 0.05.
- Les variables quantitatives ont été analysées à l'aide d'un Test de Student.

RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Les dossiers de 64 patients ont été retenus pour notre étude.

64 patients ayant bénéficié du Test au Cinacalcet ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2015 et le 1^{er} novembre 2017 dans le service d'Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques du CHU de Rouen.

Six patients ont ensuite été exclus pour les raisons suivantes : 1 patient décédé dans le cadre d'une maladie chronique au cours du suivi ; 2 patients ayant dans leur traitement une prise de diurétique faussant les résultats du bilan phosphocalcique ; 2 patients ayant été traités peu de temps avant la réalisation du test par des biphosphonates, rendant leur bilan non interprétable ; 1 patiente ayant une intoxication à la vitamine D.

Au total 58 patients ont été inclus dans cette étude : 43 femmes (soit 74% de l'effectif) et 15 hommes (soit 26%).

L'âge moyen à la réalisation du test était de 62.5 ans.

Les différents paramètres du bilan biologique à T0 se répartissaient comme tel :

Dosage	Moyenne	Norme du laboratoire
Calcémie (mmol/L)	2.65 (+/- 0.17)	2.15 - 2.55
PTH (ng/ml)	46.1 (+/- 16.3)	< 40
Vitamine D (nmol/L.)	71.1 (+/- 31.8)	30 – 100
Phosphore (nmol/L)	0.8 (+/- 0.16)	> 0.87
Magnésium (nmol/L)	0.81 (+/- 0.07)	< 0.85
Clairance créatinémie (ml/mn)	114.1 (+/- 39.2)	> 60
Calciurie des 24heures mmol/24h	7.4 (+/- 3.6)	

21 patients (soit 36.2%) présentait des complications avec 9 patients atteints d'ostéoporose et 12 patients aux antécédents de lithiase urinaire.

Diagnostic d'HPT sur la biologie de ville :

14 patients (soit 24.1% de notre population) ont été adressés pour réalisation du test dans les suites d'un bilan biologique réalisé en ville posant le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire correspondant à une hypercalcémie et une augmentation de la PTH.

Diagnostic d'HPT sur la biologie à T0 :

A T0, 29 patients (soit 50%) avaient une calcémie augmentée associée à une PTH augmentée, 11 patients (soit 18.9 %) avaient une calcémie augmentée associée à une PTH normale et 8 patients (soit 13.8 %) présentaient une calcémie normale avec une PTH augmentée. Chez 10 patients soit (17.2%) de la population, nous avons retrouvé une calcémie normale avec une PTH normale.

Le jour du test au Cinacalcet, 40 patients (soit 68.9%) présentaient donc un diagnostic biologique d'hyperparathyroïdie primaire correspondant à une hypercalcémie avec augmentation de la PTH ou une hypercalcémie associée un dosage de parathormone normale.

Diagnostic d'HPT sur tout bilan biologique antérieur :

Au total, 42 patients (soit 72.4%) pouvaient être considérés comme ayant un diagnostic certain d'hyperparathyroïdie que ce soit lors du bilan biologique réalisé initialement en ville ou lors du bilan réalisé à T0 dans notre service

Parmi ces 42 patients, 40 (soit 95.2 %) ont eu un test au Cinacalcet considéré comme positif avec une freination de la PTH considérée comme insuffisante et 2 (soit 4.8 %) avaient un test au Cinacalcet négatif.

16 patients présentaient un bilan biologique non en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire répartis comme tel : 6 patients avaient une calcémie normale avec une PTH augmentée et 10 patients présentaient une calcémie normale avec PTH normale le jour du test.

Parmi les 6 patients avec PTH augmentée de manière isolée, 5 patients ont eu un test positif et pour un patient le test était négatif.

Parmi les 10 patients ayant un bilan phosphocalcique normal, le jour du test, 4 patients ont eu un test considéré comme positif et 6 un test négatif (Cf Figure 17).

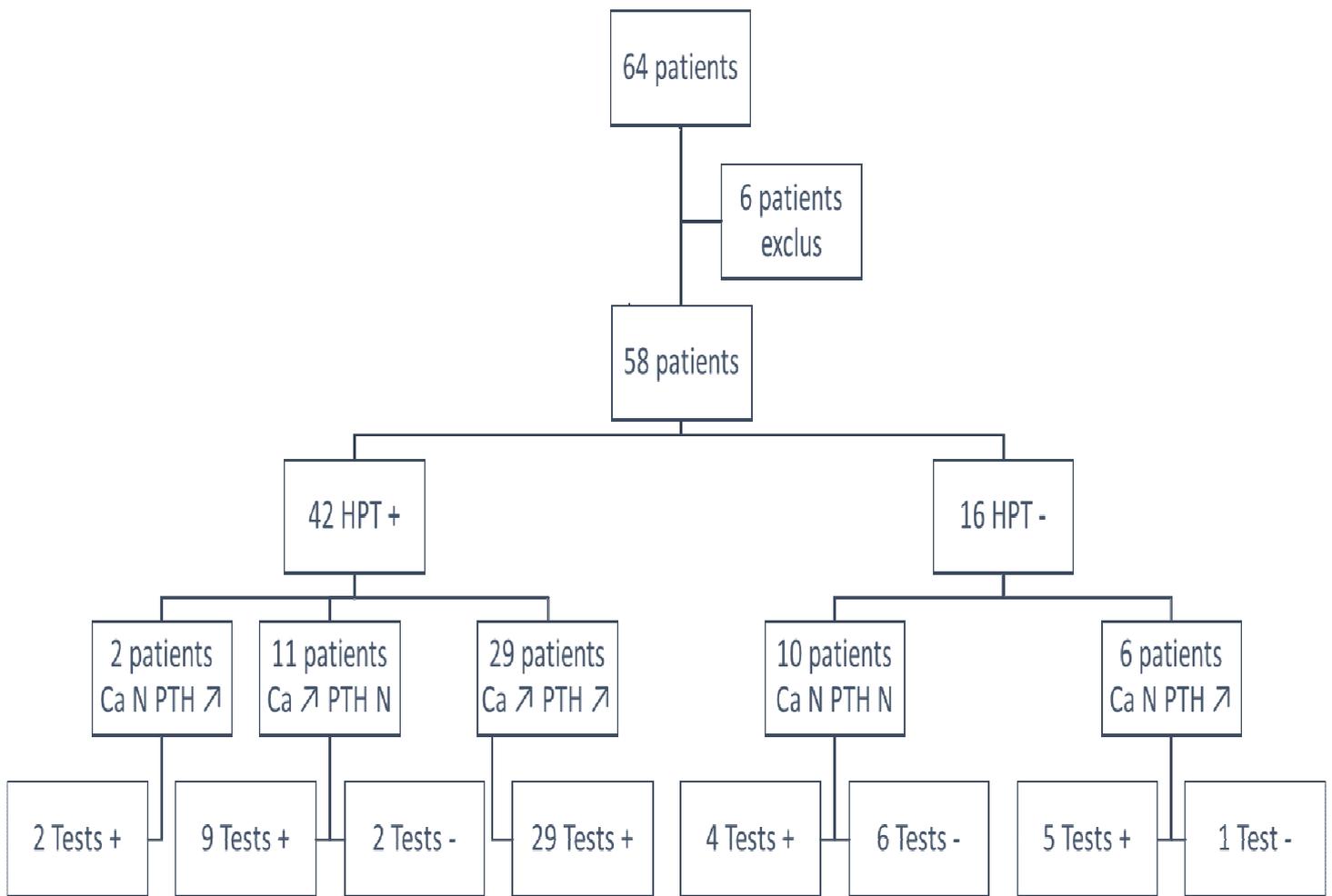


Figure 17 : Diagramme de flux des patients au cours de l'étude.

HPT + : diagnostic certain d'HPT1 positif

HPT - : diagnostic incertain d'HPT1

B. Tolérance du Test

Un patient seulement a rapporté des effets indésirables au cours du test correspondant à des douleurs abdominales et des nausées. Aucun effet indésirable grave n'a été répertorié.

C. Critère de jugement principal

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie est un diagnostic biologique se manifestant le plus fréquemment par la présence combinée d'une hypercalcémie avec une PTH augmentée mais également par une hypercalcémie avec PTH dans les valeurs normales.

Nous avons évalué le test au CINACALCET en le comparant au gold standard actuel à savoir le bilan biologique, dans trois situations différentes :

- Bilan biologique de ville
- Bilan le jour du test à T0
- Tous bilans biologiques antérieurs.

1. Comparaison des bilans biologiques de ville et test au CINACALCET

Comme nous l'avons vu précédemment, les données concernant les bilans biologiques réalisés en ville étaient incomplètes. Nous avons donc considéré comme malades les patients ayant un diagnostic biologique de certitude quand il était associé une hypercalcémie et une PTH augmentée dans le courrier du médecin adressant le patient dans notre service.

Parmi les cinquante-huit patients :

- Quatorze patients avaient en ville un bilan correspondant à un bilan d'hyperparathyroïdie primaire. Tous ont eu un test au CINACALCET positif, soit une absence de freination de la PTH en réponse à la prise de 60mg de CINACALCET.
- Quarante-quatre patients présentaient des anomalies du bilan phosphocalcique sans pouvoir affirmer de diagnostic. Dans ce groupe : 34 ont eu une réponse positive au test au CINACALCET et 10 patients une réponse négative (soit une PTH < 8ng/ml à T60 de la prise de 60mg de CINACALCET).

	HPT ₁₊	HPT ₁₋	Total
Test +	14	34	48
Test -	0	10	10
Total	14	44	58

Tableau 5 : Tableau de contingence en situation 1 (bilan biologique de ville)

Caractéristiques du test :

La sensibilité calculée est alors de 100%

La spécificité est de 22.7%.

La valeur prédictive positive est de 0.4%

La valeur prédictive négative est de 100% (en considérant la prévalence de la maladie dans la population ciblée de 3%).

2. Comparaison des bilans biologiques à T0 et test au CINACALCET

Nous avons dans un deuxième temps évalué la réponse au test au Cinacalcet selon le bilan biologique contrôlé le jour du test au temps T0.

Les patients étaient considérés comme malades lorsque ce bilan mettait en évidence une hypercalcémie associée à une PTH augmentée ou anormalement normale.

Tous les paramètres étaient dosés simultanément et la PTH était contrôlée par une méthode de dosage reconnue fiable par l'HAS.

40 patients avaient alors un bilan correspondant à une hyperparathyroïdie primaire et 18 patients avaient des anomalies du bilan phosphocalcique ne permettant pas de conclure au diagnostic.

Parmi les 40 patients, 38 ont eu un test au CINACALCET positif et 2 un test négatif.

Parmi les 18 patients n'ayant pas de bilan en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire, 11 avaient un test au CINACALCET positif et 7 un test négatif.

	HPT ₂₊	HPT ₂₋	Total
Test +	38	11	49
Test -	2	7	9
Total	40	18	58

Tableau 6 : Tableau de contingence en situation 2 (bilan T0)

Caractéristiques du test :

La sensibilité est de 95%.

La spécificité est de 38.9%.

La valeur prédictive positive est de 0.4%

La valeur prédictive négative est de 99.9%.

3. Comparaison de tous les bilans biologiques antérieurs et test au CINACALCET

Enfin, nous avons calculé la sensibilité et la spécificité de notre test en considérant comme malade les patients ayant eu à un moment donné un diagnostic biologique d'hyperparathyroïdie primaire que ce soit sur le bilan biologique réalisé en ville ainsi et/ou sur le bilan biologique à T0 réalisé dans le service.

Quarante-deux patients avaient alors un bilan biologique signant une hyperparathyroïdie primaire et seize patients étaient considérés comme non malades.

Parmi le groupe des patients malades, quarante avaient un test au CINACALCET positif et deux patients un test négatif.

Dans le groupe des non malades, 9 patients avaient un test au Cinacalcet positif et 7 patients un test au Cinacalcet négatif.

	HPT ₃₊	HPT ₃₋	Total
Test +	40	9	49
Test -	2	7	9
Total	42	16	58

Tableau 7 : Tableau de contingence en situation 3 (tous bilans antérieurs)

Caractéristiques du test :

La sensibilité calculée est alors de 95%

La spécificité est de 44.4%.

La valeur prédictive positive est de 0.5%

La valeur prédictive négative est de 100%.

4. Apport du test au CINACALCET par rapport au bilan biologique de base.

Dans le groupe de 16 patients de diagnostic incertain, 9 patients ont eu une réponse positive à notre test dont 5 ont eu par la suite un bilan d'imagerie concordant, en faveur de la présence d'un adénome parathyroïdien. Nous avons considéré ces patients comme atteints d'HPT1.

Pour ces 5 patients soit 31.3% de l'effectif de ce groupe, le test au CINACALCET a permis de dépister une hyperparathyroïdie primaire.

D. Critère de jugement secondaire

Les objectifs secondaires étaient :

- Déterminer dans chaque groupe de patients malades et non malades d'éventuelles caractéristiques discriminantes des patients.
- La présence d'une concordance entre le résultat positif du test au Cinacalcet et un bilan d'imagerie positif évoquant une suspicion d'adénome parathyroïdien sur au moins une des 3 modalités d'imageries répertoriées dans cette étude (l'échographie cervicale, la scintigraphie MIBI, le scanner multiphasique).
- La présence d'une concordance entre le résultat positif du test au Cinacalcet et la présence d'un adénome parathyroïdien à l'examen anatomopathologique en cas de prise en charge chirurgicale.

1. Caractéristiques de patients

	Diagnostic antérieur T ₀ positif (n=42)		Diagnostic antérieur T ₀ négatif (n=16)		p
	Nb / Moyenne	% ou Ecart-type	Nb / Moyenne	% ou Ecart-type	
Sexe					
Hommes	11	26,2%	4	25%	1
Femmes	31	73,8%	12	75%	
Age (années)	63,19	11,96	60,63	10,49	0.43
PTH t₀ (ng/ml)	49,64	16,26	36,75	12,55	< 0,001*
PTH t₆₀ (ng/ml)	22,45	14,68	13,06	7,85	< 0,001*
Ca t₀ (mmol/L)	2,72	0,14	2,45	0,08	< 0,001*
Ca t₆₀ (mmol/L)	2,7	0,13	2,49	0,13	< 0,001*
Cinacalcet					
Positif	40	95,2%	9	56,3%	< 0,001*
Négatif	2	4,8%	7	43,8%	
Vitamine D (nmol/L)	72,57	33,62	67,06	27,13	0.52
Magnésium (mmol/L)	0,81	0,08	0,82	0,04	0.53
Phosphore (mmol/L)	0,76	0,15	0,89	0,16	< 0,001*
Clairance	116,02	44,7	109,19	18,03	0.41
Calciurie (mmol/24h)	7,87	3,67	6,35	3,37	0.13
Imagerie					
Imagerie +	31	73,8%	5	31,3%	0,003*
Imagerie -	11	26,2%	11	68,8%	
Traitement					
Chir +	12	28,6%	0	0%	0,02*
Chir -	30	71,4%	16	100%	
Med +	14	33,3%	2	12,5%	0,18
Med-	28	66,7%	14	87,5%	
Surv +	12	28,6%	14	87,5%	< 0,001*
Surv -	30	71,4%	2	12,5%	

* p significatif si inférieur à 0.05

Tableau 8 : caractéristiques des patients en situation 3, selon l'orientation diagnostique avant le test

Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe ou l'âge des patients entre les deux groupes.

Concernant le bilan biologique, comme on pouvait s'y attendre, on retrouve une différence significative entre les deux groupes avec une calcémie plus élevée à T0 et T60 ($p < 0.001$), tout comme la valeur de PTH ($p = 0.017$ à T0 et $p = 0.003$ à T60) significativement plus élevée dans le groupe ayant un diagnostic biologique antérieur d'hyperparathyroïdie. La phosphorémie était significativement plus basse dans le groupe de diagnostic biologique antérieur ($p = 0.07$). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les dosages de magnésémie, calciurie des 24 heures, la fonction rénale ou le statut vitaminique D.

Le test au CINACALCET était positif plus fréquemment de façon significative lorsque le bilan antérieur était en faveur d'une atteinte parathyroïdienne ($p < 0.001$), comme le bilan d'imagerie ($p < 0.001$).

Concernant la prise en charge thérapeutique : aucun patient n'a été opéré dans le groupe de diagnostic incertain initial. Une décision de surveillance biologique était significativement plus fréquente dans ce groupe.

	Test Cinacalcet Positif (n=49)		Test Cinacalcet Négatif (n=9)		p
	Nb / Moyenne	% ou Ecart-type	Nb / Moyenne	% ou Ecart-type	
Sexe					
Hommes	15	30,6%	0	0%	< 0,001*
Femmes	34	69,4%	9	100%	
Age (années)	63,16	11,44	58,78	12,05	0,33
PTH t₀ (ng/ml)	48,76	16,08	31,56	7,62	< 0,001*
PTH t₆₀ (ng/ml)	22,31	13,59	6,56	2,07	< 0,001*
Ca t₀ (mmol/L)	2,68	0,17	2,49	0,1	< 0,001*
Ca t₆₀ (mmol/L)	2,67	0,16	2,52	0,14	0,01*
Diagnostic antérieur					
Positif	40	81,6%	2	22,2%	< 0,001*
Négatif	9	18,4%	7	77,8%	
Vitamine D (nmol/L)	71,49	32,6	68,67	28,84	0,79
Valeur pathologique	5	10,2%	1	11,1%	1
Valeur normale	44	89,8%	8	88,9%	
Magnésium (mmol/L)	0,81	0,07	0,82	0,06	0,64
Phosphore (mmol/L)	0,78	0,16	0,9	0,12	0,02*
Clairance	114,37	41,69	112,89	22,15	0,87
Calciurie (mmol/24h)	7,37	3,68	7,81	3,5	0,74
Imagerie					
Imagerie +	33	67,3%	3	33,3%	0,07
Imagerie -	16	32,7%	6	66,7%	
Traitement					
Chir +	12	24,5%	0	0%	0,18
Chir -	37	75,5%	9	100%	
Med +	16	32,7%	0	0%	0,05*
Med-	33	67,3%	9	100%	
Surv +	17	34,7%	9	100%	< 0,001*
Surv -	32	65,3%	0	0%	

* p significatif si inférieur à 0.05

Tableau 9 : caractéristiques des patients selon la réponse au test.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'âge des patients entre les deux groupes. Aucun homme n'a eu de test négatif.

Les valeurs de calcémie et de PTH étaient significativement plus élevées ($p < 0.001$) et la phosphorémie significativement plus basse ($p = 0.02$) dans le groupe de patients ayant un test positif.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les dosages de vitamine D, magnésémie, la fonction rénale et la calciurie des 24 heures.

Aucun patient avec un test négatif n'a été opéré.

2. Bilan d'imagerie

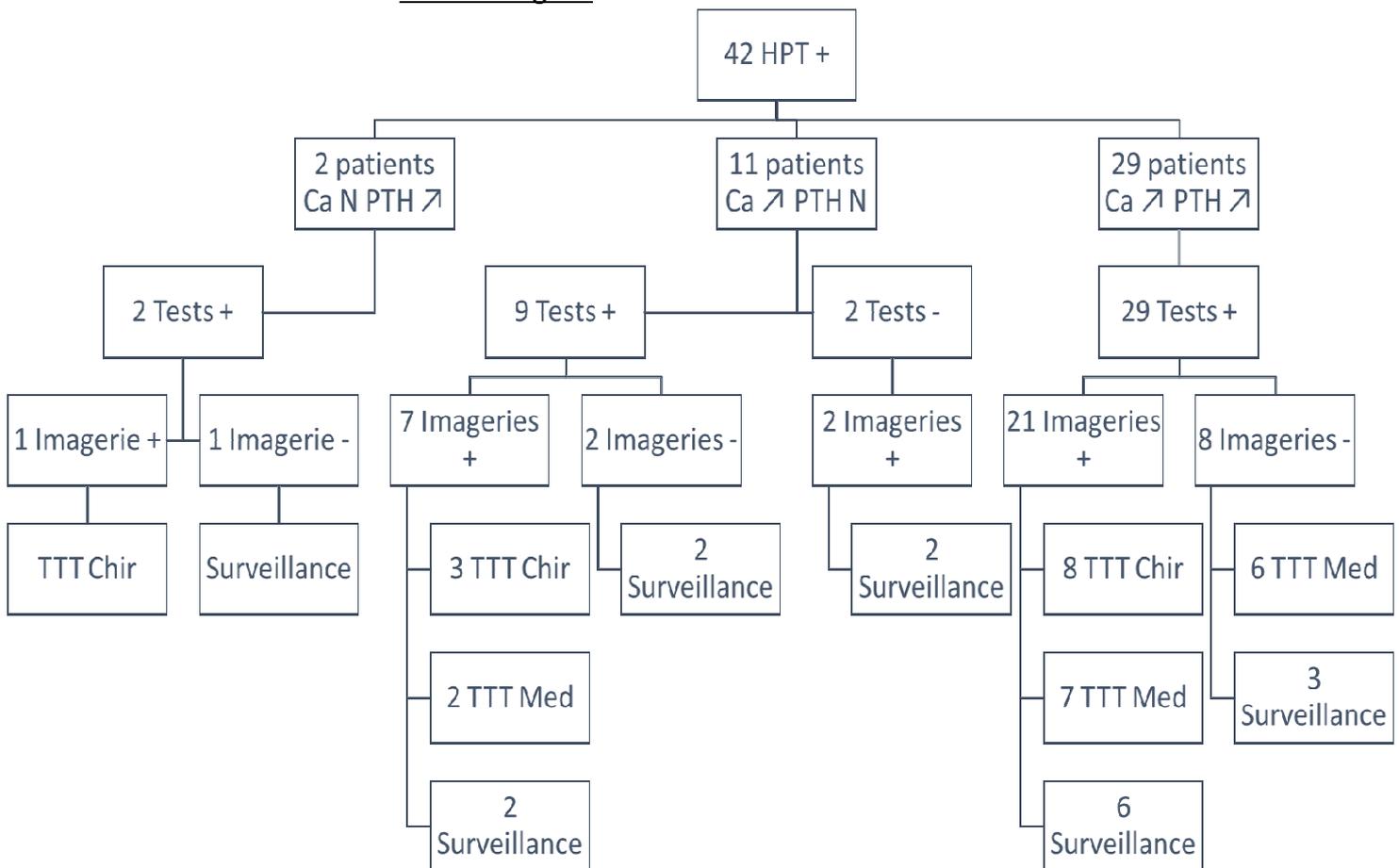


Figure 18 : Flow chart des patients du groupe des patients considérés comme de diagnostic certain.

Dans le groupe des 42 patients ayant eu un diagnostic biologique certain d'hyperparathyroïdie primaire, 29 patients avaient à T0 une calcémie et une PTH augmentée. Tous ont eu une réponse positive au test, dont 21 avaient une imagerie en faveur de la présence d'un adénome parathyroïdien.

Parmi les 11 patients ayant une calcémie augmentée et une PTH normale, 9 patients ont eu une réponse positive à notre test dont 7 ont eu un bilan d'imagerie positif également.

Enfin, 2 patients présentaient initialement une calcémie et un taux de PTH normaux. Ces 2 patients ont répondu positivement au test au CINACALCET avec une freination insuffisante du taux de PTH. Devant la présence de complications à type de lithiase rénale et ostéoporose, un bilan d'imagerie a été réalisé, retrouvant un adénome chez un patient.

Ainsi, dans ce groupe, devant une réponse positive au test au CINACALCET, on retrouve un bilan d'imagerie positif dans 72.4% des cas.

Chez les 2 patients de ce groupe ayant une réponse négative au test, le bilan d'imagerie était au contraire en faveur d'une possible lésion adénomateuse parathyroïdienne.

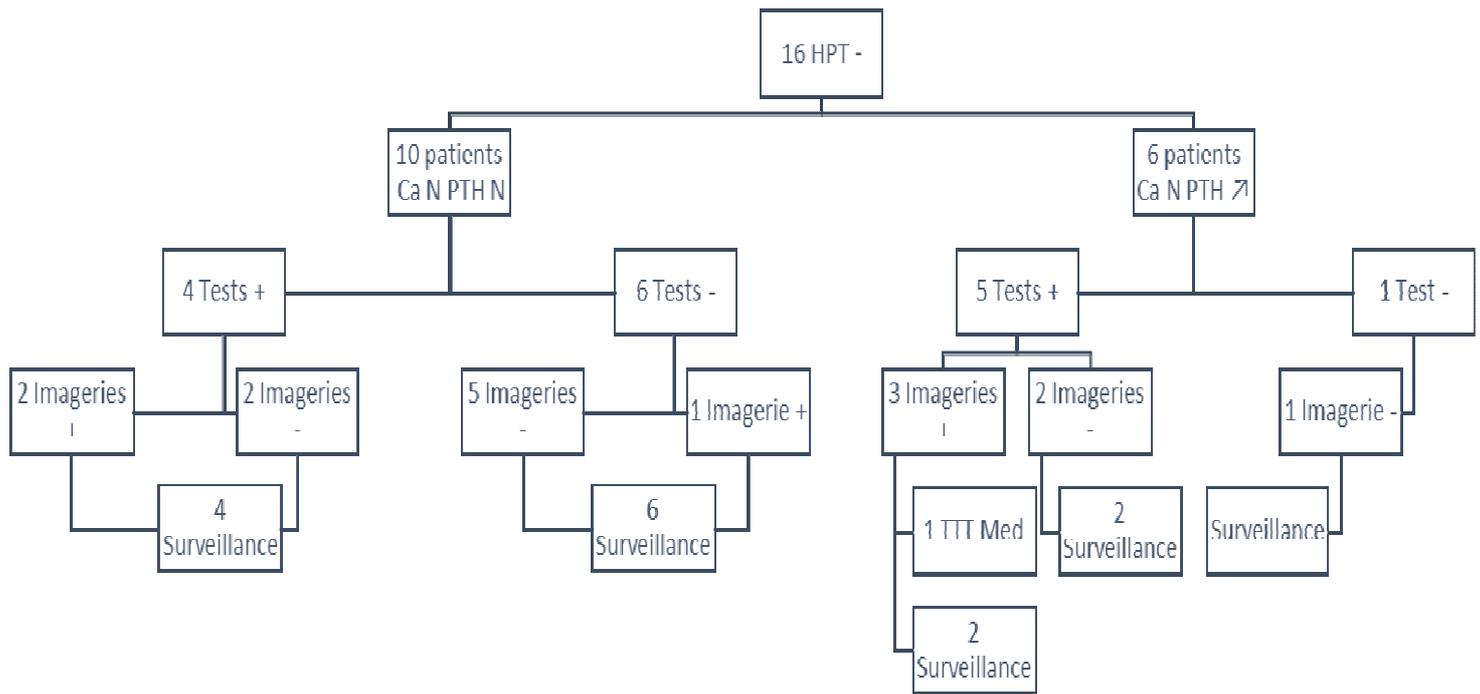


Figure 19 : Flow chart des patients du groupe des patients considérés comme diagnostic incertain.

Dans le groupe des 16 patients présentant une suspicion d'hyperparathyroïdie primaire, 6 patients avaient initialement une calcémie normale avec PTH augmentée dont cinq ont eu une réponse positive au test. 2 de ces patients ont eu un bilan d'imagerie positif.

10 patients avaient à T0 une calcémie et un taux de PTH normal dont 4 ont répondu positivement au test. Parmi ces 4 patients, 2 ont eu un bilan d'imagerie retrouvant une image compatible avec un adénome parathyroïdien.

Au contraire, parmi les 6 réponses négatives au test, 1 patient seulement a présenté un résultat d'imagerie positif.

Au total dans notre cohorte, en cas de positivité du test, le bilan d'imagerie réalisé était positif dans 67.3% des cas.

Devant une réponse négative au test, le bilan d'imagerie était cependant positif dans 33% des cas.

3. Anatomopathologie

Dans ce travail, 12 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale, permettant de mettre en évidence à l'examen anatomopathologique la présence d'un adénome parathyroïdien. Tous les patients ayant été opérés avaient eu une réponse positive au test au CINACALCET.

Parmi ces 12 patients, 1 patient avait le jour du test un taux de PTH augmenté avec une calcémie normale. Ce patient a eu une réponse au test positive et a bénéficié d'une chirurgie permettant de retrouver un adénome parathyroïdien.

DISCUSSION

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est un diagnostic uniquement biologique évoqué devant une calcémie augmentée associée à un taux de parathormone élevé ou anormalement « normal » (i.e. dans les normes du laboratoire), en l'absence de cause d'hyperparathyroïdie secondaire (1,12,131).

Cependant dans certains cas, le diagnostic biologique certain n'est pas possible. On propose dans ce cas la réalisation de test de charge calcique avec comme objectif une freination de la PTH. A ce jour, aucun protocole n'est standardisé (117,122,126,132). L'équipe de Titon et al a proposé un test calibré, reproductible par administration de calcium IV (122). Cependant ce test n'a pas été validé étant donné que le groupe contrôle était constitué de témoins sains, non représentatif de la population à risque.

Le principe du test de charge est basé sur la plus faible sensibilité des cellules adénomateuses parathyroïdiennes au rétrocontrôle exercé par le calcium que pour les cellules parathyroïdiennes saines. En effet, les cellules adénomateuses expriment moins de récepteur au calcium que les cellules normales et il existe également une altération du système de transduction, contribuant à limiter leur sensibilité au calcium (119).

Néanmoins, ces protocoles sont lourds compte tenu de la préparation au préalable, de l'administration IV, de la nécessité d'une hospitalisation, ou encore de la réalisation de multiples prélèvements.

Dans ce contexte, une étude pilote en 2015 a évalué la possibilité de réaliser un test de freination en utilisant un calcimimétique, actuellement indiqué dans le traitement médical de l'hyperparathyroïdie primaire lorsqu'une prise en charge chirurgicale n'est pas recommandée. Ce protocole n'utilisait donc pas du calcium mais un modificateur allostérique du CaSR. Il a donc fallu commencer par prouver la validité de ce concept en mettant en évidence que les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire avaient un freinage de la PTH différent des sujets sains après l'administration du CINACALCET.

Cette étude a évalué les résultats de ce test oral à celui d'une charge calcique chez des volontaires sains comparés à des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. En effet, à une posologie de 60mg de CINACALCET, il a été observé une réponse distincte à T60 entre les deux groupes avec un cut-off de PTH à 8ng/ml (128). Cependant, il restait à montrer que ce test est utilisable et valide en routine dans une population ciblée, à risque d'hyperparathyroïdie primaire.

L'objectif de ce travail a donc été d'évaluer l'utilisation de ce test dans une cohorte de patients suspects d'hyperparathyroïdie primaire.

A. Valeur diagnostique du bilan biologique de base

Dans notre étude, parmi les 58 patients étudiés, 14 patients présentaient initialement un diagnostic biologique certain d'hyperparathyroïdie.

Le jour de la réalisation du test au CHU de Rouen, nous avons mis en évidence que 40 patients présentaient un bilan à T0 permettant de conclure au diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire. Aucun de ces patients n'avait de carence en vitamine D, d'insuffisance rénale chronique ou de traitement interférent avec le bilan biologique.

On passe donc d'un nombre de 14 (soit 24.1%) à 40 (soit 68.9% des patients) diagnostics certains en répétant dans le temps un bilan bien conduit.

On peut donc penser qu'en cas de suspicion d'hyperparathyroïdie primaire, reconstrôler dans de bonnes conditions un bilan comprenant des dosages statiques bien conduit avec : calcémie, phosphorémie, albuminémie, PTH 1-84, vitamine D, calciurie des 24 heures et créatinurie des 24 heures, permet déjà de faire de nombreux diagnostics supplémentaires.

B. Valeur diagnostique du test au CINACALCET

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la validité du test en déterminant la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative dans trois situations distinctes.

1. Sensibilité et Spécificité

Quelle que soit la situation prise en compte, on constate que notre test présente une bonne sensibilité, systématiquement supérieure à 90%.

En revanche, la spécificité du test est basse car autour de 50%. Cette mauvaise spécificité peut s'expliquer par la petite taille de notre effectif et un faible nombre de patients négatifs.

Le faible taux de tests négatifs est lié au fait que la répétition dans le temps d'un bilan de base bien conduit permet déjà de poser le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire dans 2/3 des cas.

2. Valeur prédictive positive et valeur prédictive négative

La valeur prédictive négative est bonne (> 90%) alors que la valeur prédictive positive est très mauvaise. Cela s'explique par une mauvaise spécificité du test ainsi que par une prévalence très faible de la maladie dans la population cible, estimée à 3%.

3. Diagnostic supplémentaire

Cependant le jour du test, 6 patients présentaient une PTH augmentée isolément ; parmi lesquels 5 ont présenté test positif dont 2 avec un bilan d'imagerie compatible avec un adénome parathyroïdien (scintigraphie pour un patient et TDM multiphasique pour l'autre patient).

10 patients présentaient par ailleurs un bilan avec une calcémie et une PTH dans les valeurs normales dont 4 avaient une réponse positive au test avec 3 patients présentant un bilan d'imagerie positif.

Dans ce groupe de 16 patients, on peut donc supposer que le test au CINACALCET a permis de dépister une hyperparathyroïdie chez 5 patients soit 31.3% de l'effectif de ce groupe, qui peuvent donc être considérés comme de vrais positifs à notre test.

Ainsi en cas de bilan biologique ne permettant pas de conclure au diagnostic mais devant la présence de complications (telles que l'ostéoporose ou encore une atteinte rénale), la réalisation de ce test dynamique permet d'obtenir une réponse diagnostique plus rapidement et donc de pouvoir proposer une prise en charge thérapeutique adaptée à ces patients.

Il s'agit d'une étude pilote et nous n'avons pas dans la littérature de comparaison possible avec un autre protocole utilisant un calcimimétique dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.

Actuellement, des tests de charges calciques per os ou intraveineux sont proposés comme le protocole évalué dans l'étude de Tiron et al, retrouvant une sensibilité et une spécificité à 92% avec un seuil de PTH à 14ng/ml après freination et un seuil de PTH à 18ng/ml à 3 heures de la perfusion avec une sensibilité et une spécificité de 100% (122). Mais les résultats de cette étude sont difficilement comparables à ceux obtenus dans la nôtre, étant donné que les sujets témoins étaient des volontaires sains : jeunes, sans pathologie intercurrentes (statut osseux et statut vitaminique non comparable entre sujets sains et population à risque d'hyperparathyroïdie primaire).

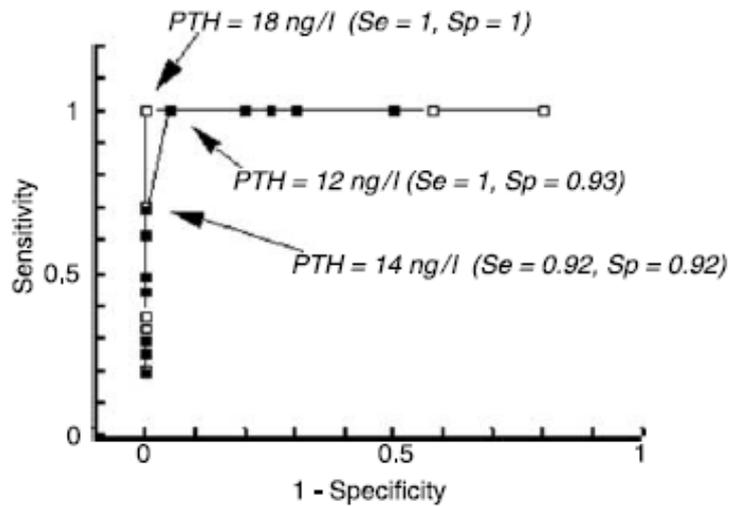


Figure 19 : courbe ROC seuil de PTH mesuré à la fin et à distance de la charge calcique.

Il paraîtrait intéressant de comparer les résultats du test au Cinacalcet aux résultats d'un test de charge calcique standardisé dans une population ciblée.

Cependant par soucis d'éthique, il n'est pas possible de réaliser un deuxième test de freinage chez ces patients en routine.

C. Seuil de validité du test.

On peut s'interroger sur notre seuil de PTH à T60, établi lors de la précédente étude de 2015 ayant évalué le test.

En effet, il s'agissait d'une étude comparant une population de malades à une population de sujets témoins sains, étant peu représentatif de la population ciblée dans le dépistage de l'hyperparathyroïdie primaire.

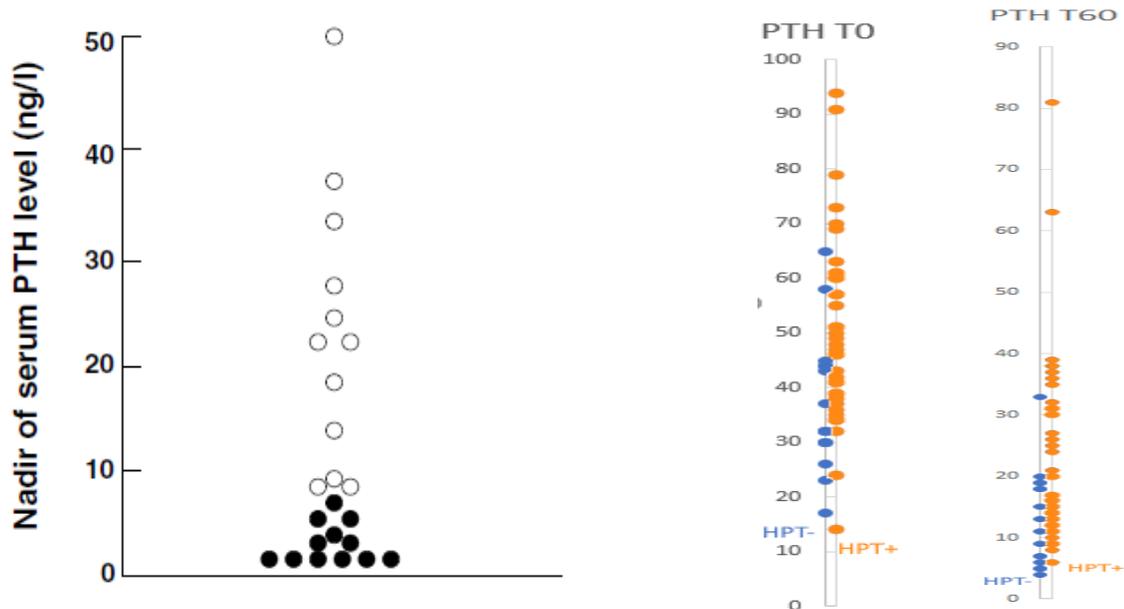


Figure 20A : distribution PTH T60 entre sujets sains et malades dans l'étude de 2015

Figure 20B distribution de la PTH à T0 et T60 dans les deux groupes dans notre étude (2018)

Comme mis en évidence sur la figure 20A, dans l'étude de 2015, il existe une séparation très nette entre les deux groupes malades et témoins sains des valeurs de la PTH à T60 ayant permis de proposer un seuil limite à 8ng/ml (128).

Dans notre étude, comme représenté sur la figure 20B, il existe en réalité une zone de chevauchement des valeurs de PTH à T60 entre les deux groupes, posant la question de la validité de ce seuil, qui méritera une validation sur un échantillon de plus grande taille avec établissement de courbe ROC.

D. Avantages du test

Les avantages de ce test par la prise de CINACALCET sont multiples.

Tout d'abord, il s'agit d'un traitement de prise orale, ne nécessitant pas la pose de perfusion ni d'hospitalisation.

Ensuite, la variation de la calcémie au décours de la prise du traitement n'est que très modérée, ce qui en fait un test moins dangereux que la charge calcique, chez des patients ayant des anomalies du bilan calcique avec une tendance préalable à l'hypercalcémie potentielle. On sait par ailleurs que la

perfusion de calcium peut entraîner une élévation de la pression artérielle, pouvant nécessiter une surveillance tensionnelle.

Par ailleurs dans notre étude, un patient seulement a rapporté des effets indésirables à types de nausées. Ce test a donc une très bonne tolérance avec peu d'effets secondaires.

Enfin, sur le plan économique, il s'agit d'un test de faible coût puisque réalisable en ambulatoire, sans surveillance ultérieure spécifique, contrairement aux protocoles de test de charge calciques par voie intraveineuse, plus invasif et de durée de réalisation plus conséquente.

E. Inconvénients du test

Ce test s'éloigne de la physiologie parathyroïdienne. En effet à la différence d'un test de charge calcique, nous utilisons ici une molécule agissant comme modulateur allostérique du récepteur au calcium (93,94).

Cependant, il s'agit d'un traitement indiqué dans le cadre de l'hyperparathyroïdie primaire, permettant d'augmenter la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au calcium (92).

D'ailleurs, plusieurs équipes utilisent actuellement le test au CINACALCET afin d'évaluer chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire la réponse de la calcémie mais également l'évolution de la calciurie des 24heures.

F. Concordance à l'imagerie et l'anatomopathologie

Parmi les 42 tests positifs dans notre étude, 36 patients ont eu un bilan d'imagerie (couple échographie/scintigraphie ou TDM multiphasique) soit dans 86% des cas.

La sensibilité de la scintigraphie est de l'ordre de 80 à 90 % dans les adénomes. Elle dépend de la taille des glandes et de l'activité sécrétoire. La spécificité de la scintigraphie est proche de 100 %. Les faux positifs se résument aux nodules thyroïdiens et certaines tumeurs neuroendocrines thoraciques.

Dans l'étude de Siperstein, il existe une concordance dans 80 % des cas entre le bilan d'imagerie (couple échographie et scintigraphie) et la chirurgie des adénome parathyroïdiens (133).

Sur l'ensemble de notre cohorte, 12 patients ont été opérés retrouvant de manière systématique la présence d'un adénome parathyroïdien à l'anatomopathologie.

Chacun de ces patients a eu une réponse pathologique au test, avec freination insuffisance de la PTH.

L'étude de Cailleux et al avait retrouvé pour chaque patient malade la présence d'un adénome parathyroïdien, cependant les patients inclus dans le groupe malade devaient présenter la certitude du diagnostic d'hyperparathyroïdie.

G. Forces et faiblesses de l'étude

A notre connaissance, notre étude constitue la suite d'un travail original puisqu'il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la possibilité de réalisation d'un test de freination par un calcimimétique.

L'inclusion systématique de chaque patient bénéficiant de ce test dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladie Métaboliques au CHU de Rouen a permis d'éviter un biais de sélection et d'obtenir un échantillon représentatif de la population ciblée dans le dépistage de cette pathologie.

Dans notre étude, les données de la population sont comparables aux données épidémiologiques retrouvées dans la littérature car on observe dans les deux groupes un ratio de 3 femmes pour 1 hommes avec une moyenne d'âge entre 60 et 62 ans (équivalent dans les deux groupes : malades et non malades), correspondant aux caractéristiques des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire (6,7).

Concernant les limites, il s'agit d'un travail rétrospectif au cours duquel les données étaient recueillies uniquement dans les dossiers cliniques.

Par ailleurs, nous ne disposons pas des valeurs biologiques précises des bilans réalisés en ville mais seulement d'une description concernant les valeurs de calcémie et de PTH.

Le statut vitaminique des patients ou encore la présence d'une insuffisance rénale n'étaient pas non plus connus initialement, ce qui peut être responsable de biais de classement.

L'effectif de notre étude nous a permis d'obtenir des résultats permettant une bonne évaluation des paramètres intrinsèques du test. Cependant sur les 58 patients évalués, seuls 16 d'entre eux avaient initialement un bilan suspect d'hyperparathyroïdie ne permettant pas de conclure, nécessitant une poursuite des explorations afin de conclure.

Enfin, le dosage de la PTH était initialement réalisé au Centre Henri Becquerel de Rouen puis au CHU de Rouen, pouvant entraîner un biais dans les résultats de PTH. Cependant, le même kit de dosage est utilisé dans les 2 centres, rendant les différents dosages de PTH comparables.

Nous avons dans notre étude un faible nombre de tests négatifs, en lien avec la réalisation d'un bilan bien conduit dans le temps permettant d'éliminer les causes secondaires de perturbation du bilan phosphocalcique (traitements médicamenteux, apports calciques journaliers, statut vitaminique D, fonction rénale).

H. Perspectives

Afin de confirmer l'utilité de la réalisation du test au CINACALCET, il pourrait être intéressant d'effectuer une étude prospective et multicentrique dans le but de comparer dans la population cible le test de charge calcique IV au test de CINACALCET 60mg.

Une telle étude permettrait d'augmenter la taille de l'échantillon de patients et d'augmenter la puissance statistique.

Il semble intéressant de poursuivre ce travail afin de rediscuter notamment du seuil de PTH permettant le diagnostic en comparant les résultats du test à ceux d'un test de charge calcique chez ces mêmes patients.

Il paraît nécessaire de ne proposer la réalisation de ce test qu'en cas de diagnostic biologique incertain d'hyperparathyroïdie primaire afin de mieux appréhender le nombre de diagnostic supplémentaire possible grâce au test.

CONCLUSION

L'hyperparathyroïdie primaire est la troisième endocrinopathie la plus fréquente et du fait d'un dépistage plus précoce, elle est maintenant souvent asymptomatique.

Son diagnostic est biologique et se manifeste le plus fréquemment par une hypercalcémie et un taux de PTH non freiné en regard. Cependant, dans certains cas, on ne retrouve qu'une PTH isolément augmentée avec une calcémie normale. Ces patients sont également à risque de développer des complications et il paraît important de les diagnostiquer afin d'adapter au mieux la prise en charge.

La répétition du bilan biologique de base bien conduit après correction d'une éventuelle carence en vitamine D a permis un diagnostic positif dans 2/3 des cas.

L'utilisation d'un test de freination en utilisant un calcimimétique a permis de dépister certains patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire de forme non typique.

Le test comparé au bilan biologique de base a une bonne sensibilité mais une faible spécificité en rapport avec le faible nombre de patients avec test négatif. La valeur prédictive négative est excellente.

Il nous paraît pertinent d'approfondir notre travail par la réalisation d'études complémentaires afin d'affiner les paramètres de validité du test.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 15 sept 2017;0(0).
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primer*. 19 2016;2:16033.
3. Cope O. The Story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 26 mai 1966;274(21):1174-82.
4. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism : a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *J Am Med Assoc*. 21 avr 1934;102(16):1276-87.
5. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Liu I-LA, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2013;98(3):1122-9.
6. SFEndocrino [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/832/poly2016-item-266-ndash-ue-8-hypercalcemie>
7. J-L Wémeau. Hyperparathyroïdie primaire. *J Radiol* 2009;90:392-6. 2009;
8. Gittes RF, Radde IC. Experimental hyperparathyroidism from multiple isologous parathyroid transplants: homeostatic effect of simultaneous thyroid transplants. *Endocrinology*. mai 1966;78(5):1015-23.
9. Rutledge R, Stiegel M, Thomas JC, Wild RE. The relation of serum calcium and immunoparathormone levels to parathyroid size and weight in primary hyperparathyroidism. *Surgery*. déc 1985;98(6):1107-12.
10. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. sept 2006;2(9):494-503.
11. Brown EM, Broadus AE, Brennan MF, Gardner DG, Marx SJ, Spiegel AM, et al. Direct Comparison In Vivo and In Vitro of Suppressibility of Parathyroid Function by Calcium in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 1979;48(4):604-10.
12. Paillard M, Gardin JP, Borensztein P, Prigent A. Determinants of parathormone secretion in primary hyperparathyroidism. *Horm Res*. 1989;32(1-3):89-92.
13. Zabel BU, Kronenberg HM, Bell GI, Shows TB. Chromosome mapping of genes on the short arm of human chromosome 11: parathyroid hormone gene is at 11p15 together with the genes for insulin, c-Harvey-ras 1, and beta-hemoglobin. *Cytogenet Cell Genet*. 1985;39(3):200-5.
14. A. Hertig, G. Maruani, M. Paillard et P. Houillier. Hyperparathyroïdie primitive. *Néphrologie* Vol 21 N° 6 2000 Pp 283-290.
15. Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest*. mai 1995;95(5):2047-53.
16. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. *N Engl J Med*. 17 mars 1988;318(11):658-62.

17. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, et al. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med.* 27 juill 1989;321(4):213-8.
18. Padberg BC, Schröder S, Jochum W, Kastendieck H, Roth J, Heitz PU, et al. Absence of RET proto-oncogene point mutations in sporadic hyperplastic and neoplastic lesions of the parathyroid gland. *Am J Pathol.* déc 1995;147(6):1600-7.
19. Kimura T, Yoshimoto K, Tanaka C, Ohkura T, Iwahana H, Miyauchi A, et al. Obvious mRNA and protein expression but absence of mutations of the RET proto-oncogene in parathyroid tumors. *Eur J Endocrinol.* mars 1996;134(3):314-9.
20. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* déc 1993;366(6455):575.
21. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG, Hung BCP, Brown EM, Hebert SC, et al. Molecular Cloning and Functional Expression of Human Parathyroid Calcium Receptor cDNAs. *J Biol Chem.* 26 mai 1995;270(21):12919-25.
22. Bai M. Structure and function of the extracellular calcium-sensing receptor (Review). *Int J Mol Med.* août 1999;4(2):115-25.
23. Bai M, Trivedi S, Kifor O, Quinn SJ, Brown EM. Intermolecular interactions between dimeric calcium-sensing receptor monomers are important for its normal function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 16 mars 1999;96(6):2834-9.
24. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular Calcium Sensing and Extracellular Calcium Signaling. *Physiol Rev.* 1 janv 2001;81(1):239-97.
25. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* juin 2004;286(6):F1005-1011.
26. Faivre-Defrance F, Marcelli-Tourvieille S, Odou M-F, Porchet N, Wemeau J-L, Vantyghem M-C. Le récepteur sensible au calcium : physiologie et pathologie. 16 févr 2008;
27. Houillier P. Physiologie des parathyroïdes. 26 juin 2008;
28. Pearce SH, Trump D, Wooding C, Besser GM, Chew SL, Grant DB, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest.* déc 1995;96(6):2683-92.
29. Ho C, Conner DA, Pollak MR, Ladd DJ, Kifor O, Warren HB, et al. A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Nat Genet.* déc 1995;11(4):389.
30. Thakker RV. Calcium-sensing receptor: Role in health and disease. *Indian J Endocrinol Metab.* déc 2012;16(Suppl 2):S213-6.
31. Fadil M, Hannan*,1, M. A. Nesbit*,1, Paul T. Christie*, Willy Lissen†, Bart Van der Schueren‡, Marie Bex‡, Roger Bouillon‡,1 and Rajesh V. Thakker*. A homozygous inactivating calcium-sensing receptor mutation, Pro339Thr, is associated with isolated primary hyperparathyroidism: correlation between location of mutations and severity of hypercalcaemia. *Clin Endocrinol* 2010 73 715–722.

32. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013;16(1):14-21.
33. Lila AR, Sarathi V, Jagtap V, Bandgar T, Menon PS, Shah NS. Renal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. mars 2012;16(2):258-62.
34. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VCC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. juill 2014;58(5):553-61.
35. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. sept 1990;89(3):327-34.
36. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 1995;80(3):729-34.
37. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 21 oct 1999;341(17):1249-55.
38. Walker MD, Rubin M, Silverberg SJ. Non-traditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013;16(1):40-7.
39. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, McMahon DJ, Homma S, Sacco R, et al. Carotid Vascular Abnormalities in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2009;94(10):3849-56.
40. Shinichi Iwata, Marcella Donovan Walker, Marco R. Di Tullio, Eiichi Hyodo, Zhezhen Jin, Rui Liu, Ralph L. Sacco, Shunichi Homma, and Shonni J. Silverberg. Aortic Valve Calcification in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* January 2012 971132–137.
41. Numann PJ, Torppa AJ, Blumetti AE. Neuropsychologic deficits associated with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. déc 1984;96(6):1119-23.
42. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2009;94(6):1951-8.
43. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery*. 1 févr 2007;141(2):153-60.
44. Burney RE, Jones KR, Christy B, Thompson NW. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery*. juin 1999;125(6):608-14.
45. Dotzenrath CME, Kaetsch AK, Pflingsten H, Cupisti K, Weyerbrock N, Vossough A, et al. Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. mai 2006;30(5):680-5.
46. Patten BM. Neuromuscular Disease in Primary Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1 févr 1974;80(2):182.
47. Souberbielle J-C, Courbebaisse M. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2009;6(3):1-14.

48. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem.* 1 août 1987;33(8):1364-7.
49. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1992;75(1):145-50.
50. Raymond Lepage,⁴ Louise Roy,^{1,3} Jean-Hugues Brossard,^{1,3} Louise Rousseau,^{1,3} Claude Dorais,^{1,3} Claude Lazure,² and Pierre D'Amour^{1,3}. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples.
51. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* avr 2001;16(4):605-14.
52. D'Amour P, Brossard J-H, Rousseau L, Nguyen-Yamamoto L, Nassif E, Lazure C, et al. Structure of non-(1-84) PTH fragments secreted by parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1 sept 2005;68(3):998-1007.
53. D'Amour P, Brossard J-H, Rousseau L, Roy L, Gao P, Cantor T. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem.* déc 2003;49(12):2037-44.
54. Rubin MR, Silverberg SJ, D'Amour P, Brossard J-H, Rousseau L, Sliney J, et al. An N-Terminal Molecular Form of Parathyroid Hormone (PTH) Distinct from hPTH(1-84) Is Overproduced in Parathyroid Carcinoma. *Clin Chem.* 1 août 2007;53(8):1470-6.
55. Silverberg SJ, Gao P, Brown I, LoGerfo P, Cantor TL, Bilezikian JP. Clinical utility of an immunoradiometric assay for parathyroid hormone (1-84) in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2003;88(10):4725-30.
56. Vincenzo Carnevale,¹ Simona Dionisi,² Italo Nofroni,³ Elisabetta Romagnoli,² Federica Paglia,² Simona De Geronimo,² Jessica Pepe,² Giovanni Clemente,² Gianfranco Tonnarini,² and Salvatore Minisola. Potential Clinical Utility of a New IRMA for Parathyroid Hormone in Postmenopausal Patients with Primary Hyperparathyroidism.
57. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle J-C. Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2005;90(12):6370-2.
58. Souberbielle J-C, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* avr 2006;366(1-2):81-9.
59. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* déc 2007;22 Suppl 2:V28-33.
60. Jean-Claude Souberbielle. Actualités sur la vitamine D. 2014.
61. Mallet E. Vitamine D. *Mal Infect* 2010;1-7 Artic 4-002-G-10.
62. Hollis BW. Editorial: The Determination of Circulating 25-Hydroxyvitamin D: No Easy Task. *J*

Clin Endocrinol Metab. 1 juill 2004;89(7):3149-51.

63. Stöckl D, Sluss PM, Thienpont LM. Specifications for trueness and precision of a reference measurement system for serum/plasma 25-hydroxyvitamin D analysis. Clin Chim Acta Int J Clin Chem. oct 2009;408(1-2):8-13.
64. Velayoudom-Cephise F-L, Foucan L, Soudan B, Cardot-Bauters C, Vantghem M-C, D'herbomez M, et al. [Half of the patients with primary hyperparathyroidisms have a vitamin D deficiency: aggravating the osseous attack]. Presse Medicale Paris Fr 1983. févr 2011;40(2):e120-127.
65. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. juill 2005;16(7):713-6.
66. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. J Clin Endocrinol Metab. janv 2011;96(1):53-8.
67. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. févr 2010;95(2):471-8.
68. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr. juill 2006;84(1):18-28.
69. Pérez-López FR, Brincat M, Erel CT, Tremollieres F, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. Maturitas. janv 2012;71(1):83-8.
70. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation, and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. déc 2004;11(6):345.
71. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Wien Med Wochenschr 1946. sept 2013;163(17-18):397-402.
72. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, et al. [Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire]. Rev Rhum Mal Osteoartic. févr 1991;58(2):99-103.
73. V. Lapras, F. Giammarile, J.-C. Lifante, J.-L. Peix. Imagerie normale et pathologique des glandes parathyroïdes.
74. Berber E, Parikh RT, Ballem N, Garner CN, Milas M, Siperstein AE. Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. Surgery. juill 2008;144(1):74-9.
75. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. ⁹⁹Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun. nov 1989;10(11):791-4.
76. Richard B. Hyperparathyroïdie primaire : échographie et scintigraphie. J Radiol - Vol 90 - N° 3-C2 - P 397-408. 17 avr 2009;
77. Indications et stratégies d'utilisation des principaux examens d'imagerie: Imagerie parathyroïdienne. SFEndocrino [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/375/item-5-indications-et-strategies-d-utilisation-des-principaux-examens-d-imagerie-imagerie-parathyroïdienne>

78. Shafiei B, Hoseinzadeh S, Fotouhi F, Malek H, Azizi F, Jahed A, et al. Preoperative ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter: comparison of SPECT-CT, SPECT, and planar imaging. *Nucl Med Commun.* oct 2012;33(10):1070-6.
79. Thomas DL, Bartel T, Menda Y, Howe J, Graham MM, Juweid ME. Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med.* oct 2009;34(10):651-5.
80. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM et al. Accuracy of 2-Phase Parathyroid CT for the Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *AJNR News Digest.* 2016.
81. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery.* déc 2006;140(6):932-40; discussion 940-941.
82. S. Boury *, O. Ernst. Place du scanner dans l'imagerie de l'hyperparathyroïdie primaire.
83. Hodolic M, Huchet V, Balogova S, Michaud L, Kerrou K, Nataf V, et al. Incidental uptake of 18F-fluorocholine (FCH) in the head or in the neck of patients with prostate cancer. *Radiol Oncol.* 10 juill 2014;48(3):228-34.
84. Michaud L, Burgess A, Huchet V, Lefèvre M, Tassart M, Ohnona J, et al. Is 18F-Fluorocholine-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography a New Imaging Tool for Detecting Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2014;99(12):4531-6.
85. Prié D, Torres PU, Friedlander G. Un nouveau système de régulation du bilan du phosphate : Fibroblast Growth Factor 23-Klotho. *Néphrologie Thérapeutique - Vol 5 - N° 6 - P 513-519.* 27 oct 2009;
86. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* déc 2007;117(12):4003-8.
87. C. Cormier. Hyperparathyroïdies primitive et secondaire. *EMC Endocrinol Nutr* 2013.
88. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh Q-Y, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 1 oct 2016;151(10):959-68.
89. Morris LF, Zelada J, Wu B, Hahn TJ, Yeh MW. Parathyroid Surgery in the Elderly. *The Oncologist.* déc 2010;15(12):1273-84.
90. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2008;93(9):3462-70.
91. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med.* 1 avr 1991;114(7):593-7.
92. Haute Autorité de Santé - MIMPARA [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_750917/en/mimpara

93. Nemeth EF, Shoback D. Calcimimetic and calcilytic drugs for treating bone and mineral-related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2013;27(3):373-84.
94. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Wagenen BCV, et al. Pharmacodynamics of the Type II Calcimimetic Compound Cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 févr 2004;308(2):627-35.
95. Munro Peacock, John P. Bilezikian, Preston S. Klassen, Matthew D. Guo, Stewart A. Turner, and, Dolores Shoback. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism. 2015.
96. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2009;94(12):4860-7.
97. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, et al. Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2011;96(1):E9-18.
98. Filopanti M, Verga U, Ermetici F, Oligati L, Eller-Vainicher C, Corbetta S, et al. MEN1-related hyperparathyroidism: response to cinacalcet and its relationship with the calcium-sensing receptor gene variant Arg990Gly. *Eur J Endocrinol.* 8 janv 2012;167(2):157-64.
99. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol.* 2010;2010.
100. Saponaro F, Faggiano A, Grimaldi F, Borretta G, Brandi ML, Minisola S, et al. Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicentre group. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2013;79(1):20-6.
101. Silverberg SJ, Bilezikian JP. « Incipient » primary hyperparathyroidism: a « forme fruste » of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2003;88(11):5348-52.
102. Parfitt AM, Rao DS, Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* oct 1991;6 Suppl 2:S97-101; discussion S121-124.
103. Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, Oleröd G, Lindahl A, Landin-Wilhelmsen K. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism - high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2015;83(2):277-84.
104. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1988;67(6):1294-8.
105. Lundgren E, Ridefelt P, Åkerström G, Ljunghall S, Rastad J. Parathyroid Tissue in Normocalcemic and Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism Recruited by Health Screening. *World J Surg.* 1 juill 1996;20(7):727-35.
106. Gerard Maruani, Alexandre Hertig. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for a Generalized Target-Tissue Resistance to Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab*

88104641–4648. 2003;

107. Cosman F, Shen V, Xie F, Seibel M, Ratcliffe A, Lindsay R. Estrogen protection against bone resorbing effects of parathyroid hormone infusion. Assessment by use of biochemical markers. *Ann Intern Med.* 1 mars 1993;118(5):337-43.

108. Selby PL, Peacock M. Ethinyl Estradiol and Norethindrone in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 5 juin 1986;314(23):1481-5.

109. Ewa Lundgren, M.D., Ph.D.,¹ Emil G. Hagström, M.B.,¹ Jonas Lundin, M.B.,¹ Kajsa Winnerbäck, M.B.,¹ Johanna Roos, M.B.,¹ Sverker Ljunghall, M.D., Ph.D.,² Jonas Rastad, M.D., Ph.D. Primary Hyperparathyroidism Revisited in Menopausal Women with Serum Calcium in the Upper Normal Range at Population-based Screening 8 Years Ago.

110. García-Martín A, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine.* 1 déc 2012;42(3):764-6.

111. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1 déc 2004;117(11):861-3.

112. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2007;92(8):3001-5.

113. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2014;99(10):3561-9.

114. R.Sapin. Evaluation of a new PTH assay specific only for the 1-84 PTH. *J Clin Endocrinol Metab* 88104641–4648. 2008;

115. Cavalier E, Carlisi A, Chapelle J-P, Delanaye P. False positive PTH results: an easy strategy to test and detect analytical interferences in routine practice. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* janv 2008;387(1-2):150-2.

116. Hollenberg AN, Arnold A. Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: a novel presentation of primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* nov 1991;91(5):547-8.

117. Carmignani G, Belgrano E, Puppo P, Repetto U, Giusti M, Giordano G, et al. PTH radioimmunoassay and loading tests in the diagnosis of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur Urol.* 1982;8(2):102-6.

118. John Eager Howard, Theda R. Hopkins. On certain physiologic responsive to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons. *JCEM* 1953.

119. Cetani F, Picone A, Cerrai P, Vignali E, Borsari S, Pardi E, et al. Parathyroid Expression of Calcium-Sensing Receptor Protein and in Vivo Parathyroid Hormone-Ca²⁺ Set-Point in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2000;85(12):4789-94.

120. Cirillo M, Strazzullo P, Mattioli PL, Siani A, Cioffi G. Basal parathyroid activity and renal calcium handling during an intravenous calcium load. *Nephron.* 1984;38(3):167-9.

121. Lips P, Netelenbos JC, van Doorn L, Hackeng WH, Lips CJ. Stimulation and suppression of

intact parathyroid hormone (PTH1-84) in normal subjects and hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. juill 1991;35(1):35-40.

122. Titon I, Cailleux-Bounacer A, Basuyau JP, Lefebvre H, Savouré A, Kuhn JM. Evaluation of a standardized short-time calcium suppression test in healthy subjects: interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. sept 2007;157(3):351-7.

123. Broadus AE, Horst RL, Littledike ET, Mahaffey JE, Rasmussen H. Primary hyperparathyroidism with intermittent hypercalcaemia: serial observations and simple diagnosis by means of an oral calcium tolerance test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mars 1980;12(3):225-35.

124. Tohme JF, Bilezikian JP, Clemens TL, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R. Suppression of parathyroid hormone secretion with oral calcium in normal subjects and patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 1990;70(4):951-6.

125. Monchik JM, Lambertson RP, Roth U. Role of the oral calcium-loading test with measurement of intact parathyroid hormone in the diagnosis of symptomatic subtle primary hyperparathyroidism. *Surgery*. déc 1992;112(6):1103-9; discussion 1109-1110.

126. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Pollard A. Oral calcium load test: diagnostic and physiologic implications in hyperparathyroidism. *Surgery*. déc 1990;108(6):1026-31; discussion 1032.

127. Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, Valdes V, Vago T, Leopaldi E, et al. Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: a useful tool for differential diagnosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. mars 2006;21(3):406-12.

128. Cailleux A, Vuillermet P, Basuyau JP, Ménard JF, Lefebvre H, Kuhn JM, et al. A step towards cinacalcet testing for the diagnosis of primary hyperparathyroidism: comparison with the standardized intravenous calcium loading. A pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. mai 2015;82(5):663-9.

129. Afssaps. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la parathormone (PTH). 2009.

130. Pfitzenmeyer P, Manckoundia P, Goudet P, Popitean L, Martin I. L'hyperparathyroïdie primaire du sujet âgé : il faut continuer à la rechercher. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. oct 2004;4(23):40-3.

131. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primer*. 19 mai 2016;2:16033.

132. Broadus AE, Mahaffey JE, Bartter FC, Neer RM. Nephrogenous Cyclic Adenosine Monophosphate as a Parathyroid Function Test. *J Clin Invest*. oct 1977;60(4):771-83.

133. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. oct 2004;136(4):872-80.

Résumé

Introduction : l'hyperparathyroïdie primaire est une endocrinopathie fréquente, définie par une sécrétion autonome de PTH en rapport avec une lésion initiale parathyroïdienne. Bien qu'elle puisse se manifester cliniquement par la présence de lithiase rénale, d'ostéoporose ou encore par une atteinte cardiovasculaire, le diagnostic est biologique et retrouve le plus fréquemment une hypercalcémie associée à un taux de PTH augmenté. Cependant, il est maintenant connu qu'il existe des formes d'hyperparathyroïdie de diagnostic plus difficile de présentation normocalcémique ou encore sans élévation de la PTH. Dans ce cas, on peut proposer comme outil diagnostique un test de freination de la PTH à l'aide d'une épreuve de charge calcique, dont plusieurs protocoles ont été proposés et étudiés. Il a été récemment proposé un protocole de test utilisant le CINACALCET, calcimimétique ayant l'AMM dans le traitement de cette pathologie, afin de cibler les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. L'objectif de cette étude est d'évaluer le test au Cinacalcet, test de charge calcique oral, comme outil diagnostique de l'hyperparathyroïdie primaire chez des patients présentant une anomalie du bilan phosphocalcique avec suspicion d'hyperparathyroïdie primaire.

Méthodes : Une étude rétrospective et observationnelle a évalué l'ensemble des résultats des tests au CINACALCET réalisés dans le service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques de janvier 2015 à fin octobre 2017. Chaque patient a donc reçu une dose de 60mg de CINACALCET et le taux de PTH était contrôlé à 60 minutes de la prise. Les patients ont initialement été séparés en 2 groupes : ceux dont le bilan initial était en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire et ceux dont le bilan biologique ne permettait pas de conclure, afin de comparer les résultats du test avec le gold standard actuel : le bilan biologique (Calcémie et taux de PTH).

Résultats : 58 patients ont été inclus dont 42 ont présenté à un moment un bilan biologique en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire. Pour les 16 autres patients, les dosages biologiques standards ne permettaient pas de conclure. La mesure de la sensibilité de notre test a été évaluée aux alentours de 95% alors que la spécificité est en revanche médiocre à 44.4%. Cependant, on constate que la réalisation du test a permis de diagnostiquer une hyperparathyroïdie primaire chez 31% des patients ayant des dosages initiaux ne permettant pas de conclure.

Conclusion : Dans notre étude, l'utilisation d'un test de freination par la prise d'un calcimimétique a permis de dépister certains patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire de forme non typique. Il paraît pertinent d'approfondir notre travail par la réalisation d'études complémentaires afin d'affiner les paramètres de validité du test.

