

# HYPERCALCEMIE HYPERPARATHYROIDIE PRIMITIVE

Dr Manuel SANCHEZ  
Séminaire de Capacité de Gériatrie

## Sémiologie peu spécifique

- **Digestif**
  - Anorexie, amaigrissement, constipation
  - Nausées, vomissements, douleurs abdominale
  - Ulcère, pancréatite
- **Neurologique**
  - Asthénie, céphalées
  - Anxiété, dépression, troubles cognitifs
  - Torpeur, obnubilation, coma

## Sémiologie peu spécifique

- **Rénaux**
  - Polyuro-polydypsie, IRF
  - Néphrocalcinose, lithiases, IR (HPP)
- **Cardiaques (attention au K+, digitaliques)**
  - HTA, tachycardie, QT raccourci
  - Troubles du rythme, mort subite
- **Osseux (HPP)**
- **Asymptomatique +++ (80% des cas)**

## Dosage de la Calcémie

- **Albumine basse : corriger !**
  - + 0.02 par gramme d'albumine manquant
  - Sensibilité (seuil 2.6) : 60-83%
  - Spécificité : 100%,
  - Spécificité 95% si Albu < 30
  - Variations avec l'hydratation et inflammation
- **Calcémie ionisée**

## Retentissement variable

- Niveau de calcémie
  - Légère : 2,6 à 2,9 mmol/l
  - Modérée : 3 à 3,4 mmol/l
  - Sévère :  $\geq 3,5$  mmol/l
- Rapidité de l'installation +++
- Terrain de fragilité

## Crise hypercalcémique aiguë

- Urgence métabolique+++++
- $Ca_c > 3,5$  mM
  - Fièvre, polyurie et troubles digestifs
  - Diabète insipide néphrogénique
  - Puis déshydratation et IRF
  - Clearance calcique diminuée (aggravation)
  - Coma, risque cardiaque

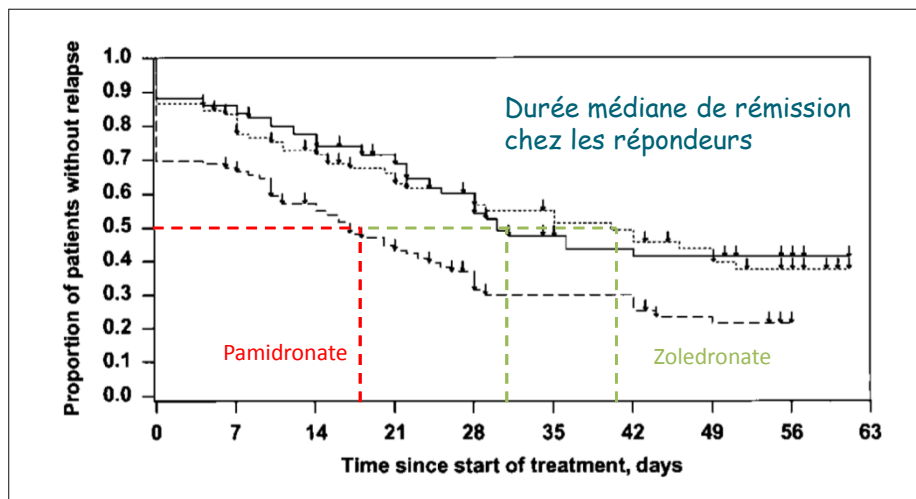
## Traitement en aigu

- **Hyperhydratation +++**
  - NaCl 0,9% : hydrate + calciurétique
  - 200 à 500 ml/h (jeune)
  - SA: 100 – 200 ml/h ?
- +/- Diurétiques de l'anse
  - Classiquement recommandés par certains
  - MAIS controversé ++
    - Efficacité incertaine (peu d'étude, résultats douteux)
    - Lourdeur : Surveillance + compensation des pertes
    - Risque d'hyponatrémie, hypophosphatémie sévères

## Bisphosphonates

	<u>Pamidronate</u> Ostepam®	<u>Zoledronate</u> Zometa®
Posologie (Ca > 3,5)	60-90 mg	4 mg
Tps IVL	4 heures	15 min
Nadir Ca	2,6	2,4
Ca < 2,7 à J10	70%	88%
Coût (2017)	160 – 230 €	121 €

## Bisphosphonates



Major. J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 558

## Autres Traitements

- Corticoïdes
  - Lymphome, sarcoïdose, intoxication Vit D
  - Diminuent l'absorption intestinale, augmentent CaU
  - Prednisone 30-60 mg/j PO ou HSHC 200-300 mg/j IV
- Calcitonine SC (4-8 UI/kg 2 à 3x/jour)
  - Réduction rapide (12-24 h), modeste (0,25 mmol/l) et transitoire
- Nitrate de Gallium (IV continu sur 5 jours)
- Dialyse (Insuffisance rénale, cardiaque associée)

## Etiologies

- Cancer +++
  - HPP +++
- } 90 %
- Intoxication Vit D / Carbonate de calcium ++
  - Lithium, Thiazidiques
  - Hyperthyroïdie, Acromégalie, Insuffisance surrénale
  - Sarcoïdose, tuberculose...
  - (immobilisation) chez le jeune plutôt
  - Paget
  - Hypercalcémie hypocalciurie familiale (modeste)

## Hypercalcémie et cancer

- Mauvais pronostic (50% de mortalité à J30)
- Ostéolyse locale (cytokines) : 20%
  - Sein, poumon, myélome, lymphome
- Humorale (PTHrp) : 80%
  - Epidermoïdes, rein, sein, ovaire, endomètre
- 1-25 OH D3 (lymphomes) <1%
  - Dans 30-40 % des LNH
- Hyperparathyroïdie ectopique <1%

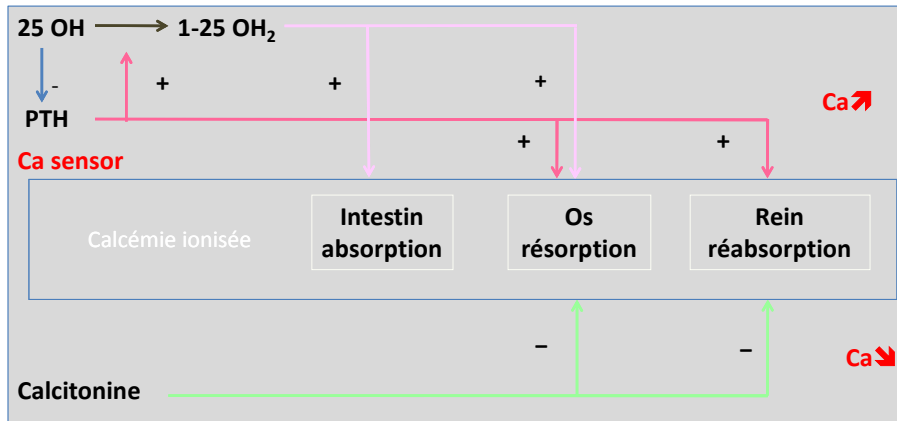
## Diagnostic étiologique

- Contexte clinique+++
- Bilan biologique de première intention :
  - Calcémie
  - Phosphorémie
  - PTH
  - 25 OH Vit D
  - Calciurie (24h à défaut échantillon)
  - EPP +/- IEPP
  - +/- PSA, TSH ...

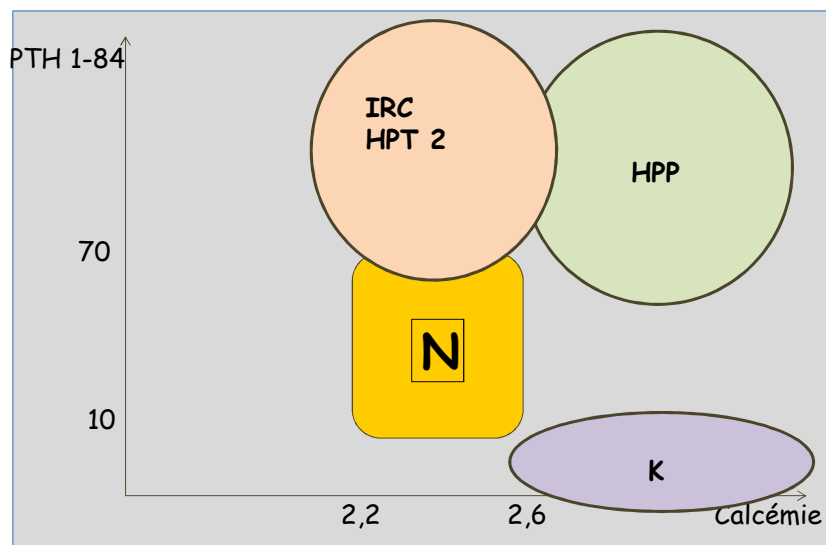
## Dans un second temps

- 1-25 OH Vit D
- PTHrp
- Radios osseuses, Scintigraphie osseuse

## Homéostasie calcique



## Couple PTH - Ca





## Hyperparathyroïdie primitive

- Hypercalcémie variable, hypophosphorémie++
- PTH normale ou augmentée
  - dosage simultané
  - après correction d'une carence en vitamine D
- Diagnostiques différentiels :
  - Thiazidiques
  - Insuffisance rénale chronique (terciaire)
  - Hypercalcémie hypocalciurie familiale (mutation inactivatrice du Ca sensor, autosomique dominante)

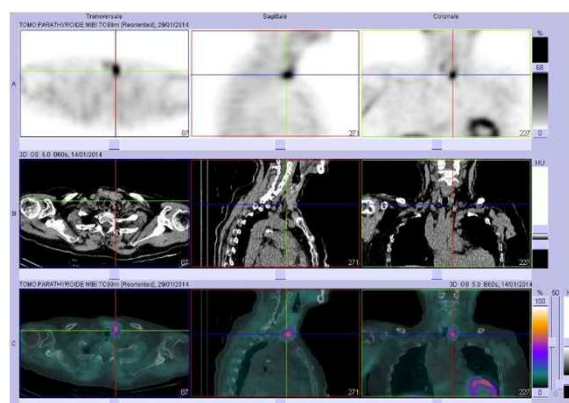
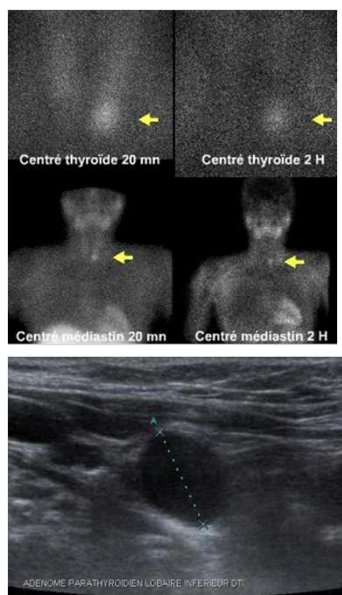
## Bilan du retentissement

- Conditionne la PEC +++
  - Calcémie sévère ou symptomatique
  - Bilan rénal +/- : selon ATCD lithiase, DFG
    - Hypercalciurie
    - Lithiases, néphrocalcinose
  - Bilan osseux :
    - Ostéodensitométrie 3 sites+++ (Poignet +++)
    - Fractures (Ostéoporose post ménopausique vs HPP?)

## Bilan topographique

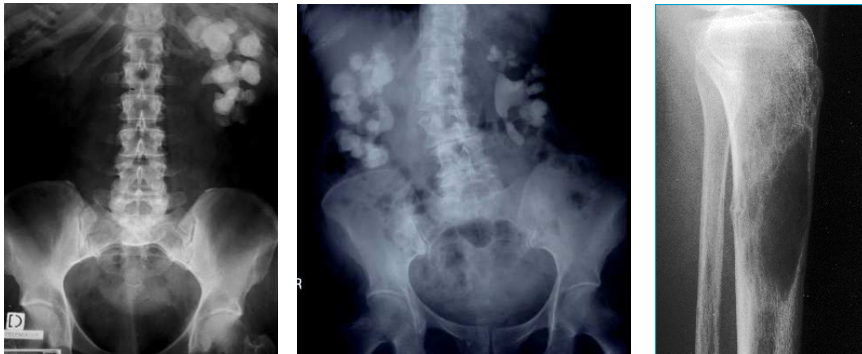
- En cas d'indication à une prise en charge chirurgicale+++
- Scintigraphie MIBI (Se 73-96% ; Spé 90-97%)
  - (Parathyroïdes intrathoraciques, intrathyroïdienne)
- Echographie (Se 34-92% ; Spé 89-97%)
  - (Adénome >>> hyperplasie)
- Les 2 couplées +++
- Parfois cytoponction avec dosage PTH *in situ*
  - (intra thyroïdienne+++)

## Imagerie



## Opérer ou surveiller?

- Chirurgie +++ avant les années 1970, mais à des stades + avancés
- Depuis, peu d'étude sur évolution naturelle



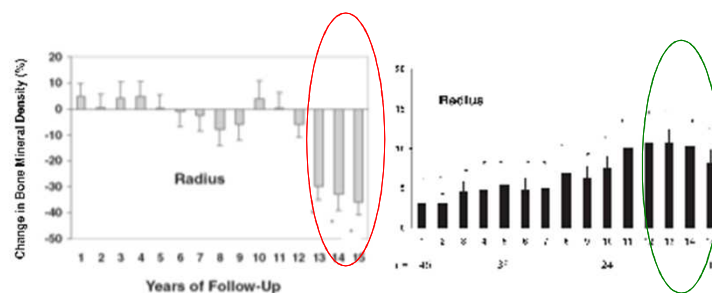
## Opérer ou surveiller?

- Depuis, augmentation du diagnostic + mais diminution de la proportion de formes sévères (80% asymptomatiques)
- **Silverberg JCEM 1995; 80:723 :**
  - 66 patients non opérés (59±2 ans) suivis 6 ans
  - Paramètres biochimiques inchangés
  - Pas de fracture ni lithiase
  - Ostéodensitométrie inchangée

## Opérer ou surveiller?

- Rubin. JCEM 2008; 93: 3462-70 (extension étude à 15 ans)
  - Groupe surveillance :
    - 20/57 → chirurgie: 7 refus initiaux, 6 progressions, 7 souhaits d'arrêter la surveillance
    - Petite augmentation Ca signif: 2.63 à T0, 2.75 à 13 ans
    - Progression: 18/49 = 37%
      - Pas de critère prédictif (notamment critères pour chir)
      - Lithiase urinaire présente au diagnostic → tous ont progressé

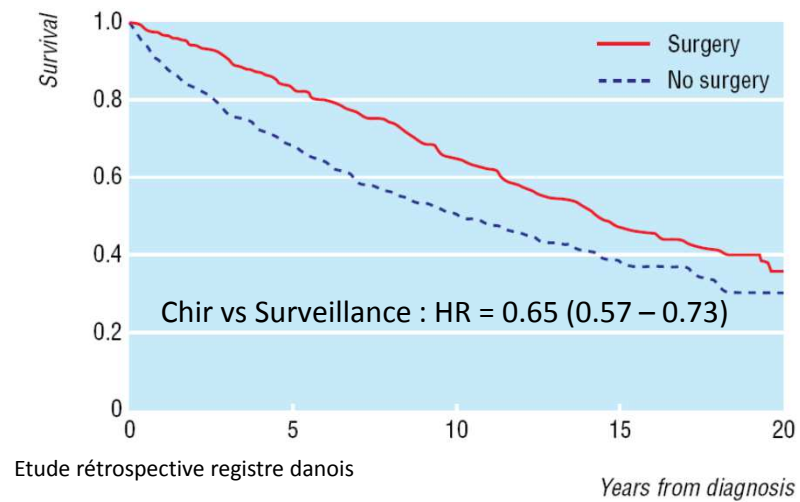
## Opérer ou surveiller?



Diminution significative de la DMO, mais après 10 ans dans le groupe non opéré

Rubin. JCEM 2008; 93: 3462-70

## Opérer ou surveiller?



Vestergaard. BMJ. 2003; 327: 530

## Chirurgie

- **Exploration unilatérale sous AL**
  - bilan pré op non équivoque, pas d'ATCD chir cervicale, coopération...
  - Incision de 2,5 à 5 cm
  - Durée moyenne : 25 minutes
  - Conversion en AG : 8 %
  - Succès global : 98,7 %
- **Cervicotomie exploratrice sous AG**
  - Parois nécessaire si doute, NEM, nodule thyroïdien...
  - Stoppée dès la résection d'un adénome, avec PTH effondrée

## Chirurgie

- Complications rares :
  - hématome (compressif) : < 1% de ré intervention
  - Abscess, infection : < 1% de ré intervention
  - Paralysie laryngée : < 1 %
  - Hypocalcémie dans 20% des cas (dont 80% transitoires)

## Recommandations

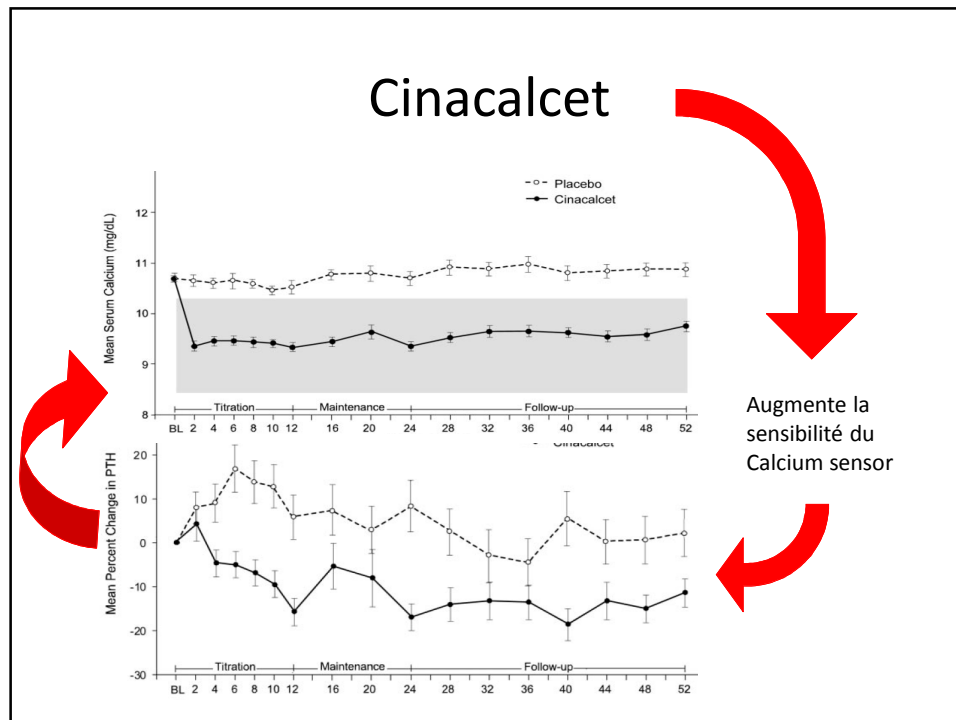
- **SFE 2004 :**
  - Chir. en 1e intention
  - Surv si chir impossible ou non souhaitée, en dehors de critères majeurs :
    - Âge < 50
    - Signes cliniques
    - Calcémie corrigée > 2.75 mM
    - Calciurie > 10 mmol/24h
    - DFG < 60 ml/mn
    - T score  $\leq$  -2.5 DS en n'importe quel site
- +/- refus de surveillance, suivi...

## Traitement médical

- Hydratation suffisante
- CI diurétiques thiazydiques
- Maintenir des apports calciques moyens par l'alimentation (1000 mg/j)
- **Supplémenter les carence en vitamine D +++**
- Bisphosphonates si ostéoporose (impact au long court non connu)

## Carence en vitamine D

- Peut masquer l'HPP (si franche)
- Tumorigénèse parathyroïdienne
- Peut aggraver l'expression clinique
  - Poids adénomes plus élevé
  - Maladie plus sévère (PTH, DMO, paradoxalement ( $\pm$ ) calcémie)
  - Ostéite fibro kystique
  - Plus d'hypocalcémie post-op, de PTH élevée persistante.
- **Correction systématique+++**
  - Pas d'augmentation de la calcémie
  - diminution de la PTH



## Cinacalcet

- **HAS 2009**

« Traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant [...]une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur) mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée.»
- **Posologie :**
  - 30 mg x 2 --> 90 mg x 3-4 (maxi)
  - Adaptation 2-4 sem
  - Calcémie dans la semaine
  - Arrêt si inefficace



## Surveillance

- Calcémie, Albuminémie x2/an
  - plus rapprochée si immobilisation prolongée
- Fonction rénale x1/an
- DMO tous les 2-3 ans