

# Hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale

Docteur P. URENA-TORRES - Néphrologue - Clinique de l'Orangerie - 93 AUBERVILLIERS

## DÉFINITION

L'hyperparathyroïdie, au sens strict, est une simple altération biologique. Il s'agit de l'augmentation excessive de la concentration de l'hormone parathyroïdienne (PTH) dans le sang.

## HORMONE PARATHYROÏDIENNE OU PTH

La PTH est une protéine ou hormone de 84 acides aminés (PTH 1-84), produite habituellement par quatre petites glandes situées à chaque extrémité des bords externes des lobes de la thyroïde. La PTH intacte (1-84), dite active, est aujourd'hui aisément mesurable dans le plasma humain grâce à des trousse de dosage employant des anticorps spécifiques anti-PTH. La plus utilisée de ces méthodes est appelée "two-sites" ou "sandwich" dans laquelle un anticorps froid anti-PTH C-terminale est collé à des billes, il fixe toutes les molécules de PTH contenant la région C-terminale, et un deuxième anticorps chaud (radioactif) qui, lui, fixe tous fragments N-terminaux de PTH ; après précipitation et lavage seulement les molécules intactes contenant les deux fragments sont mesurées. Les valeurs normales oscillent entre 10 et 70 pg/ml.

L'augmentation de la concentration plasmatique de PTH peut être la résultante de :

a) l'augmentation excessive de la synthèse

de PTH, suite à l'hyperfonctionnement de cellules parathyroïdiennes, sans augmentation de leur nombre et souvent associée à une augmentation du volume de la cellule ou hypertrophie cellulaire.

b) l'augmentation excessive de la synthèse de PTH, suite à l'augmentation du nombre de cellules parathyroïdiennes sans changement dans le volume cellulaire, c'est l'hyperplasie cellulaire.

d) l'augmentation excessive de la synthèse de PTH suite à la combinaison de deux phénomènes, l'hyperplasie et l'hypertrophie cellulaire.

e) la diminution de la dégradation de la PTH circulante par les organes où elle est habituellement catabolisée, le foie et les reins.

La production de PTH est régulée par de nombreux facteurs :

- Calcium ionisé extracellulaire
- Phosphorémie
- Magnésémie
- Vitamine D (1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> et 25-OHD<sub>3</sub>)
- Chromogranine A
- Glucocorticoïdes
- Œstrogènes
- Lithium
- Fibroblast growth factor (FGF)
- Endothéline
- Altérations génomiques (PRAD-1 ou cycline D1, méthylation de l'ADN, pertes de fonction des gènes suppresseurs ou gain de fonction des gènes stimulateurs).

Cependant, le facteur le plus important est la concentration de calcium ionisé. Les

cellules parathyroïdiennes sont très sensibles aux moindres variations du calcium, car elles possèdent un “sensor”, “capteur”, ou récepteur de calcium. Lorsque le calcium diminue, ce récepteur est activé et agit en sorte que les cellules se mettent à produire de la PTH. Il existe véritablement une étroite relation entre le calcium et la sécrétion de PTH définie comme le “set point”. C’est-à-dire, la concentration de calcium ionisé à laquelle il est possible de diminuer de 50% la concentration plasmatique de PTH.

### LORS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE ?

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une diminution de la production rénale de la forme active de la vitamine D, le calcitriol. Egalement il existe des difficultés à éliminer le phosphore ingéré (produits laitiers et viandes) et le phosphore résultant du catabolisme des protéines. Il existe également une résistance des cellules osseuses à l'action de la PTH. Ces anomalies contribuent à la diminution de la concentration de calcium dans le sang et à la stimulation de la production de PTH. La PTH à son tour agit sur les os en mobilisant le calcium et le phosphore pour essayer de ramener le calcium à des concentrations proches de la normale. Les effets de l'excès de PTH sur l'os conduisent souvent à une diminution du contenu minéral et de la densité osseuse, ce qui expose les patients aux risques de fractures.

### SIGNES CLINIQUES DE L'HYPER-PARATHYROÏDIE

Le tableau ci-dessous décrit ses principales manifestations cliniques :

- Asthénie
- Douleurs musculaires

- Douleurs osseuses et articulaires
- Prurit
- Polynévrite
- Cardiomyopathie
- HTA
- Anémie ou résistance à l'action de l'érythropoïétine
- Calcifications extra-squelettiques
- Calcifications vasculaires
- Pancréatite
- Lithiases rénales
- Dépression nerveuse
- Diminution de la libido
- Augmentation de la morbidité et de la mortalité

### SIGNES BIOLOGIQUES DE L'HYPER-PARATHYROÏDIE

Le tableau ci-dessous décrit ses principales manifestations biologiques :

- PTH supérieure à 400 pg/ml
- Hypercalcémie (> 2,60 mmol/litre)
- Hyperphosphorémie (> 2,00 mmol/litre)
- Augmentation des phosphatases alcalines totales (> 240 IU/litre)
- Augmentation de la phosphatase alcaline osseuse (> 25 ng/ml)
- Augmentation de l'ostéocalcine (> 200 ng/ml)
- Augmentation des produits de dégradation du collagène de type I (PICP, TICP, pyridinoline, déoxy-pyridinoline)
- Diminution de la vitamine D et du calcitriol

### LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les radiographies conventionnelles montrent des signes de résorption osseuse, notamment, au niveau du crâne où il est souvent possible d'observer un aspect en poivre et sel ; les phalanges sont le siège d'un important amincissement des corticales voire d'une disparition des extrémités des phalanges distales. Les extrémités des clavicules sont également

très touchées par l'hyper-résorption osseuse ainsi que les articulations sacro-iliaques et ischio-pubiennes. Les radiographies peuvent aussi révéler des calcifications extra-squelettiques et vasculaires, des tumeurs osseuses “tumeurs brunes”, des tassements vertébraux et des fractures osseuses spontanées.

La scintigraphie osseuse au pyrophosphate de technétium-99 montre une hyperfixation osseuse diffuse du traceur.

La densitométrie osseuse, qu'elle soit mesurée au niveau des vertèbres L4 ou L5, au col fémoral ou au poignet, est souvent diminuée et les résultats sont compatibles avec une ostéopénie (- 1 SD en dessous des valeurs normales) voire une ostéoporose (- 2 SD en dessous des valeurs normales).

La biopsie osseuse après un double marquage du front de calcification par la tétracycline est le seul examen complémentaire à apporter le diagnostic définitif du type de l'atteinte osseuse. Elle n'est pas souvent nécessaire car les examens biologiques actuels permettent dans la majorité des cas de faire le diagnostic d'hyperparathyroïdie avec une certaine précision.

### LES EXAMENS DE LOCALISATION DES GLANDES PARATHYROÏDES

Lorsque le diagnostic clinique et biologique est suspecté il faut s'assurer que les glandes parathyroïdes sont bien hypertrophiées ou hyperplasées. L'examen morphologique de première intention est l'échographie cervicale. Si le patient est potentiellement opérable il est souhaitable de compléter cet examen par une scintigraphie, laquelle localisera la position de glandes orthopiques et ectopiques.

## LE TRAITEMENT MÉDICAL

Le traitement aura comme objectifs principaux :

- (1) normaliser la calcémie,
- (2) apporter la vitamine D manquante,
- (3) normaliser la phosphorémie et
- (4) contrôler l'acidose. Ces mesures directes ou indirectes serviront à contrôler la sécrétion de PTH et à sauvegarder le capital osseux.

### La normalisation de la calcémie

Habituellement un sujet normal mange entre 800 et 1500 g de calcium par jour. Du fait de la tendance au manque de calcium, ces malades doivent augmenter leurs apports calciques. La dose de calcium quotidienne dépendra du taux sanguin en calcium et en phosphore. Elle peut aller de 2 et 10 g de calcium par jour, le but étant de maintenir une calcémie entre 2,30 et 2,50 mmol/litre.

Il existe différentes préparations pharmaceutiques contenant du calcium : gluconate, carbonate, gluconolactate, citrate, etc. La plus utilisée est le carbonate de calcium. Si le problème principal est celui d'un calcium bas, il sera préférable que les comprimés de calcium soient pris entre les repas, avec l'estomac vide, pour favoriser son absorption intestinale. Si le problème est dominé par un phosphore trop élevé, il est conseillé de prendre le calcium pendant ou juste après les principaux repas de la journée. Attention, la prise de quantités importantes de calcium peut favoriser la constipation.

### Chélateurs du phosphore

Pour faire diminuer la concentration plasmatique de phosphore le néphrologue disposait généralement de deux produits, les sels de calcium, dont nous avons déjà discuté dans la partie précédente, et les gels d'aluminium. L'hydroxyde d'aluminium se lie au phosphore dans la lumière

intestinale, diminuant ainsi son absorption vers le sang. Son utilisation était très répandue il y a encore quelques années, aujourd'hui elle doit être évitée ou limitée à une courte durée, car le peu d'aluminium absorbé par l'intestin peut avoir des effets toxiques sur l'os, le cerveau et les globules rouges. Bientôt, nous allons disposer d'un nouveau produit appelé Renagel® (sevelamer), une polyamine capable de faire diminuer la phosphorémie sans provoquer d'hypercalcémie, d'hypermagnésémie, ni de surcharge en aluminium. Le Renagel serait aussi capable de faire diminuer le taux de cholestérol.

### Vitamine D et dérivatifs

Lorsque l'insuffisance rénale devient importante, il est souvent nécessaire de corriger le déficit en vitamine D active en donnant des dérivés de la vitamine D : Dédroyl® (vitamine D3), Rocaltrol® ou du Un Alfa® (dérivé actif hydroxylé). Ces médicaments augmenteront l'absorption intestinale de calcium et bloqueront la production d'hormone parathyroïdienne.

Si l'hyperparathyroïdie devient importante (PTH > 500 pg/ml), il est parfois nécessaire d'essayer de freiner la fonction sécrétoire des glandes parathyroïdes. Pour cela le Rocaltrol® ou le Un Alfa® peuvent être administrés par la bouche ou par des injections intraveineuses. Il a été montré scientifiquement que ces produits freinent la production de PTH en agissant directement sur le gène dans le noyau des cellules.

Lorsqu'ils sont injectés directement dans les veines il vont agir immédiatement sur les cellules parathyroïdes, seront plus efficaces que lorsqu'ils sont pris par la bouche, et auront moins d'effets sur l'absorption intestinale et rénale de calcium et phosphore.

#### • Quelles sont les indications au traitement par voie intraveineuse ?

1) lorsque les signes cliniques et biologiques de l'hyperparathyroïdie ou

de la maladie osseuse s'aggravent

2) lorsque le traitement par voie orale est inefficace sur la concentration de PTH

3) lorsque le traitement oral provoque des augmentations incontrôlées du calcium et du phosphore dans le sang

4) lorsque le malade ne prend pas régulièrement le traitement oral.

#### • Quand le commencer ?

La décision est prise aujourd'hui sur les symptômes osseux et articulaires, les signes radiologiques et le taux sanguin de PTH. Habituellement, un taux sanguin de PTH supérieur à 500 pg/ml justifie le traitement par voie intraveineuse. Il ne faut jamais laisser la PTH atteindre des valeurs supérieures à 800-900 pour commencer à traiter ces malades.

#### • Quel produit, à quelle dose et pendant combien de temps ?

Le produit le plus utilisé en France est le Un Alfa®, un dérivé actif hydroxylé du calcitriol. Ce produit, une fois injecté dans la circulation veineuse, a besoin de passer par le foie pour devenir actif. La dose habituelle chez l'adulte est entre 0,5 et 2 microgrammes injectés lentement à la fin de chaque dialyse (3 fois par semaine) dans la ligne veineuse. Il est possible que la dose puisse être diminuée à deux voire une seule fois par semaine en fonction de l'efficacité du traitement. La durée de ce traitement est indéterminée. Il faut en moyenne entre 12 à 24 mois pour que le taux de PTH revienne proche de la normale. Dans les cas sévères il est conseillé de garder le traitement par voie intraveineuse le plus longtemps possible.

#### • La surveillance :

Ce traitement impose une surveillance étroite de la calcémie et de la phosphorémie. En début du traitement il est nécessaire de doser la calcémie et la phosphorémie au moins une fois par semaine. La PTH et les phosphatases alcalines doivent être dosées au moins une fois tous les trois mois. L'efficacité du traitement

se mesure sur la réduction du taux sanguin de PTH et sur la diminution des marqueurs biologiques du fonctionnement osseux comme les phosphatases alcalines.

- **Effets indésirables** : Chez l'insuffisant rénal chronique, le risque majeur est celui d'une augmentation importante de la concentration sanguine de calcium et de phosphore. Ce qui peut entraîner des précipitations des cristaux calciques dans les tissus mous (cornée, conjonctive, peau, vaisseaux, rein, etc.). Les calcifications des vaisseaux et de certains organes vitaux peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital du patient.

- **Mesures particulières à prendre pendant le traitement** : Le traitement impose un régime rigoureux. **S'il existe une tendance à l'hyperphosphorémie**, il faut diminuer les apports en phosphore du patient, prescrire de façon transitoire des chélateurs du phosphore comme les sels de calcium ou les gels d'aluminium, ou même prescrire un temps de dialyse plus long. **S'il existe une tendance à l'hypercalcémie**, on arrêtera les sels de calcium et on essaiera de diminuer la concentration de calcium dans le bain de dialyse. La dose de Un Alfa pourrait être également ajustée.

Dans l'avenir, des nouveaux dérivés vitaminiques, moins hypercalcémiant, seront disponibles, notamment, le 1,25OH<sub>2</sub>D<sub>2</sub> et le 19-NOR-1,25OHD<sub>2</sub> (Zemplar®).

### Contrôle de l'acidose

L'acidose résultante de l'accumulation d'hydrogène et des déchets métaboliques acides a un effet dissolvant sur le squelette. L'os réagit en libérant du carbonate et du phosphate de calcium pour essayer de maintenir le pH sanguin proche de la normale (pH = 7,4). Lorsque le bicarbonate sanguin diminue en dessous de 22-21 mmol/litre il devient donc nécessaire de proposer aux patients une supplémentation en bicarbonate,

souvent de l'ordre de 2-3 g par jour. D'habitude il s'agit de bicarbonate de sodium dans lequel il ne faut pas oublier qu'il y a du sel. Un gramme de bicarbonate de sodium apporte environ 3/4 de g de sodium.

## LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Les indications à la parathyroïdectomie sont :

- 1) Lorsque les signes cliniques, notamment les douleurs osseuses et articulaires, et les signes biologiques de l'hyperparathyroïdie, s'aggravent malgré le traitement médical.
- 2) Lorsque le traitement par voie orale ou intraveineuse s'avère inefficace.
- 3) Lorsque le traitement oral ou intraveineux provoque des augmentations incontrôlées du calcium et du phosphore dans le sang.

### • Quel type d'opération ?

A l'heure actuelle, on pratique en France trois types d'interventions :

- 1) Les 4 glandes parathyroïdiennes sont retrouvées et enlevées totalement. L'opération s'appelle une parathyroïdectomie totale (PTX totale).
- 2) Toutes les glandes (les 4) sont retrouvées, mais on n'enlève que 3 entièrement, la quatrième est coupée pour en laisser environ 1/5 ou 1/6 de sa masse. Cette petite fraction laissée en place permettra par la suite de ne pas tomber dans un état de déficience en PTH. Ce type d'opération s'appelle une parathyroïdectomie subtotale (PTX subtotale).
- 3) Toutes les glandes parathyroïdiennes sont retrouvées et enlevées totalement, 1/5 ou 1/6 d'une glande est implanté sous la peau au niveau de l'avant-bras. Ce type d'opération s'appelle une parathyroïdectomie totale avec ré-implantation (PTX totale+ré-implantation). La PTX subtotale est l'opération la plus pratiquée en France.

### • Comment évalue-t-on l'efficacité à court et à long terme de la PTX ?

Une PTX efficace est suivie, dans la majorité des cas, d'une diminution des douleurs osseuses et articulaires, d'une normalisation de la concentration plasmatique de PTH, de la calcémie et de la phosphorémie. Les phosphatases alcalines vont normalement augmenter au cours des 2-3 premières semaines après la PTX, mais elles doivent se normaliser vers la fin du troisième mois. Les signes radiologiques doivent s'améliorer vers le sixième mois post-PTX.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Heureusement, la prévalence et l'incidence de l'hyperparathyroïdie ne cessent pas de diminuer. Ceci est le résultat des progrès réalisés dans la compréhension de la physiologie des parathyroïdes et des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'hyperparathyroïdie et également par l'utilisation en routine des dérivés vitaminiques D très tôt, souvent dès les débuts de l'insuffisance rénale chronique.

De plus, bientôt nous allons avoir deux nouvelles armes thérapeutiques pour lutter contre l'hyperparathyroïdie : les calcimimétiques et l'ostéoprotégérine. Les calcimimétiques agissent spécifiquement sur le récepteur du calcium des glandes parathyroïdes et freinent la production de PTH. L'ostéoprotégérine inhibe un facteur de différenciation des ostéoclastes (ODF), bloque la formation des ostéoclastes et par conséquent la résorption osseuse. Les effets délétères de la PTH sur l'os pourront ainsi être évités.