

# L'hyperparathyroïdie primitive: une maladie qui évolue

Christian Marcelli

Service de rhumatologie

CHUCaen

# Conflits d'intérêts

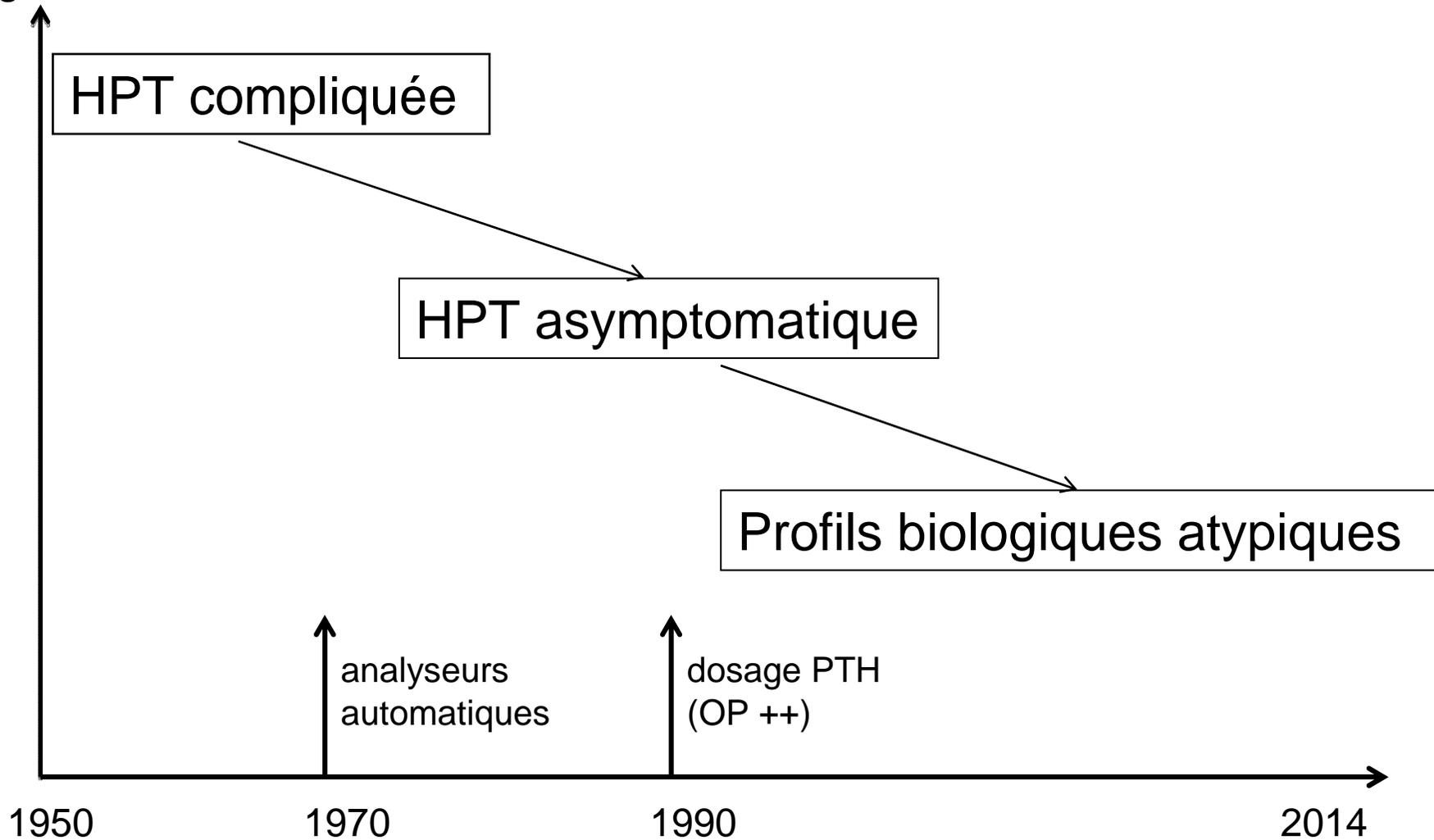
---

- Membre du groupe d'experts sur l'ostéoporose (Laboratoire MSD) ;
- Animation d'EPU pour les laboratoires Abbott, Amgen, BMS, MSD, Novartis, Roche/Chugai, Wyeth;
- Président d'une association ayant reçu des subventions des laboratoires Amgen, BMS, Novartis

# Evolution de l'HPT I

---

« gravité » de l'HPT I



# HPT I « atypiques »

---

- Profils biologiques atypiques:
  - HPT normocalcémique (HPT NCa) = Ca N + ↑ PTH  
(Wills MR. Am J Med 1967)
  - HPT à PTH normale (HPT NPTH) = ↑ Ca + PTH N
  - HPT possible (HPT ?) = Ca N + PTH N
- Dans tous les cas, le taux de PTH est inapproprié (1/2 ou 1/3 supérieur de la norme) en regard de la valeur de la calcémie corrigée (>2,50 mmol/l)

# Diagnostic de l'HPT I

---

- Calcémie totale normale en cas d'HPT I:
  - Hypoalbuminémie ( $\text{Ca cor.} = \text{Ca mes.} + [(40 - \text{albuminémie g/l}) \times 0,025]$ )
  - Acidose (contexte de l'urgence++)
  - Hypovitaminose D profonde
  - Hypothyroïdie

# Diagnostic de l'HPT I

---

- Précautions pour le diagnostic ++
- Variations biologiques + incertitudes de mesure  $\Rightarrow$  3 mesures de calcémie corrigée + PTH (sur le même prélèvement sanguin ++)
- Calcium ionisé (Ca<sup>+</sup>):
  - Normal dans l'HPT Nca
  - Précautions techniques ++
- Eliminer les HPT secondaires ++ (intérêt du test de charge calcique)

# HPT secondaires

---



# HPT secondaires

---

## 1. Hypovitaminose D

- 25OHD<sub>2</sub>+D<sub>3</sub> < 30 ng/ml
- La correction peut révéler l'hypercalcémie

## 2. Insuffisance rénale

- GFR < 60 ml/mn (MDRD)

## 3. Médicaments: bisphosphonates, diurétiques, lithium

## 4. Hypercalciurie d'origine rénale

- Test aux diurétiques thiazidiques: hydrochlorothiazide 50 mg/j – 15j; normalisation de la calciurie et de la PTH

## 5. Malabsorptions digestives

- Calcémie « basse », ↓ 25OHD, calciurie basse

# HPT normocalcémique (HPT NCa)

---

- Epidémiologie
- Symptomatologie
- Evolution
- Physiopathologie
- Traitement

# HPT NCa - Epidémiologie

---

- 2 problèmes dans la littérature:
  - Les HPT II ne sont pas toujours correctement éliminées
  - Séries de cas symptomatiques (fractures, lithiase rénale...)
  
- ⇒ Quelle est la prévalence dans la population générale?

# HPT NCa - Epidémiologie

**Table 1**  
Summary of Cohorts With Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Described in the Literature

Study	Cohort size	Age (yr)	Female (%)	Osteoporosis (%)	Nephrolithiasis (%)	Comments
Symptomatic cohorts						
Lowe et al (25)	37	58 ± 12	95	57 <sup>a</sup>	14	Ionized calcium not available for all Six with hypercalciuria not responding to hydrochlorothiazide, 3 with vitamin D deficiency although hyperparathyroidism persisted despite vitamin D repletion
Tordjman et al (26)	32	61 ± 11	84	36	9	
Amaral et al (27)	33	64 ± 14	79	15 <sup>b</sup>	18	Ionized calcium not measured
Cakir et al (28)	18	50 ± 10	47	47	11	Ionized calcium not measured Aim of investigating glucose and lipid metabolism; no differences between patients and age-, sex-, and BMI-matched controls with respect to indicators of insulin resistance
Wade et al (29)	8	60	63	25 <sup>c</sup>	25	Surgical cohort: Five subjects had single gland disease and 3 multiple glands
Asymptomatic cohort						
Garcia-Martin et al (31)	6	56 ± 3	100 <sup>d</sup>	0	0	Ionized calcium not measured Population-based cohort

(Cusano NE. J Clin Densitom 2013)

# HPT NCa - Epidémiologie

**Table 2**  
Prevalence of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism in Various Populations

Study	Population	Prevalence (%)	Comments
Lundgren et al (32)	Postmenopausal women aged 55–75 yr, Sweden	0.5	Secondary etiologies of hyperparathyroidism not excluded
Misra et al (33)	Men and women older than 45 yr, United States (NHANES)	1	Excluding renal failure (GFR lower than 60 mL/min) and vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D level lower than 30 ng/dL)
Berger et al (34)	Men and women aged 19–97 yr, Canada (CaMos)	16.7	Excluding vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D level lower than 20 ng/dL)
Garcia-Martin et al (31)	Postmenopausal women, Spain	6	Excluding renal disease, vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D level lower than 30 ng/dL), and malnutrition

(Cusano NE. J Clin Densitom 2013)

# HPT NCa - Epidémiologie

---

- Étude à partir de 2 cohortes nord-américaines
- MrOS:
  - 2364 hommes  $\geq$  65 ans
  - HPT NCa = 0,4% (n = 9) avec 25OHD > 20 ng/ml
- DHS:
  - 3450 hommes et femmes de 18 à 65 ans
  - HPT NCa = 3,1% (n = 108) avec 25OHD > 20 ng/ml

(Cusano NE. JCEM 2013)

# HPT normocalcémique (HPT NCa)

---

- Epidémiologie
- **Symptomatologie**
- Evolution
- Physiopathologie
- Traitement

# HPT NCa - Symptomatologie

---

- 37 cas d'HPT NCa (dont 29 F ménopausées)
- Circonstances de découverte:
  - Baisse de la DMO = 73%
  - Fracture = 11%
- Biologie normale sauf  $1,25(\text{OH})_2\text{D} > \text{N} = 24\%$
- DXA: ostéoporose = 57%
  - Lomb. = 34%, fémur = 38%, radius = 28%
  - (HPT HCa: lomb. = 25%, fémur = 29%, radius = 42%)

(Lowe H. JCEM 2007)

# HPT NCa - Symptomatologie

---

- 52 HPT (dont 24 HPT Nca) vs. 56 contrôles
- DXA
- pQCT au tibia proximal (os trabéculaire++) et moyen (os cortical++)

(Charopoulos I. JCEM 2006)

# HPT NCa - Symptomatology

Parameter	PH group (n = 52)	Controls (n = 56)	Normocalcemic PH (n = 24)	Hypercalcemic PH (n = 28)	<i>P</i> <sub>ANOVA</sub>
Age (yr)	59.26 ± 8.5	57.19 ± 8.7	59.75 ± 8.59	58.85 ± 8.71	0.43
Weight (kg)	69.82 ± 12.2	67.0 ± 10.9	69.26 ± 13.31	70.28 ± 11.43	0.43
Height (cm)	157.53 ± 6.3	158.8 ± 5.9	156.87 ± 5.5	158.10 ± 6.99	0.43
Time from menopause (yr)	11.89 ± 7.8	11.7 ± 13.2	13.72 ± 8.76	10.4 ± 6.87	0.57
Total calcium (mmol/liter)	2.66 ± 0.15 <sup>a</sup>	2.39 ± 0.13	2.52 ± 0.08 <sup>a</sup>	2.76 ± 0.12 <sup>a,d</sup>	<0.001
Phosphate (mg/dl)	2.96 ± 0.51 <sup>a</sup>	3.85 ± 0.6	3.02 ± 0.53 <sup>a</sup>	2.92 ± 0.50 <sup>a</sup>	<0.001
iPTH (pg/ml)	107.54 ± 41.9 <sup>a</sup>	37.93 ± 14.1	97.09 ± 32.3 <sup>a</sup>	116.05 ± 47.33 <sup>a,e</sup>	<0.001
25OHD <sub>3</sub> (nmol/liter)	73.21 ± 29.65	83.78 ± 39.95	81.61 ± 21.22	66.01 ± 34.07 <sup>c</sup>	<0.05
24-h urinary calcium (mg/24 h)	331.1 ± 140.6 <sup>a</sup>	149.11 ± 61.2	297.42 ± 132.43 <sup>a</sup>	356.64 ± 143.98 <sup>a</sup>	<0.001
Lumbar BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.935 ± 0.16 <sup>a</sup>	1.08 ± 0.18	0.92 ± 0.20 <sup>b</sup>	0.94 ± 0.14 <sup>b</sup>	0.001
Lumbar BMD (T-score)	-2.18 ± 1.3 <sup>a</sup>	-1.09 ± 1.56	-2.08 ± 1.50 <sup>c</sup>	-2.25 ± 1.16 <sup>b</sup>	<0.01
Lumbar BMD (Z-score)	-1.01 ± 1.33 <sup>a</sup>	0.039 ± 1.22	-1.28 ± 1.48 <sup>b</sup>	-0.82 ± 1.23 <sup>b</sup>	<0.01
Osteoporosis [n (%)]	23 (44.2%) <sup>c</sup>	12 (21.4%)	12 (50%) <sup>c</sup>	11 (39.3%)	<0.05

<sup>a</sup> *P* < 0.001; <sup>b</sup> *P* < 0.01; <sup>c</sup> *P* < 0.05, for the comparison between PH group(s) and controls.

<sup>d</sup> *P* < 0.001; <sup>e</sup> *P* < 0.05 for the comparison between normocalcemic and hypercalcemic patients with PH.

(Charopoulos I. JCEM 2006)

# HPT NCa - Symptomatology

Parameter	PH group (n = 52)	Controls (n = 56)	Normocalcemic PH (n = 24)	Hypercalcemic PH (n = 28)	<i>P</i> <sub>ANOVA</sub>
Age (yr)	59.26 ± 8.5	57.19 ± 8.7	59.75 ± 8.59	58.85 ± 8.71	0.43
Weight (kg)	69.82 ± 12.2	67.0 ± 10.9	69.26 ± 13.31	70.28 ± 11.43	0.43
Height (cm)	157.53 ± 6.3	158.8 ± 5.9	156.87 ± 5.5	158.10 ± 6.99	0.43
Time from menopause (yr)	11.89 ± 7.8	11.7 ± 13.2	13.72 ± 8.76	10.4 ± 6.87	0.57
Total calcium (mmol/liter)	2.66 ± 0.15 <sup>a</sup>	2.39 ± 0.13	2.52 ± 0.08 <sup>a</sup>	2.76 ± 0.12 <sup>a,d</sup>	<0.001
Phosphate (mg/dl)	2.96 ± 0.51 <sup>a</sup>	3.85 ± 0.6	3.02 ± 0.53 <sup>a</sup>	2.92 ± 0.50 <sup>a</sup>	<0.001
iPTH (pg/ml)	107.54 ± 41.9 <sup>a</sup>	37.93 ± 14.1	97.09 ± 32.3 <sup>a</sup>	116.05 ± 47.33 <sup>a,e</sup>	<0.001
25OHD <sub>3</sub> (nmol/liter)	73.21 ± 29.65	83.78 ± 39.95	81.61 ± 21.22	66.01 ± 34.07 <sup>c</sup>	<0.05
24-h urinary calcium (mg/24 h)	331.1 ± 140.6 <sup>a</sup>	149.11 ± 61.2	297.42 ± 132.43 <sup>a</sup>	356.64 ± 143.98 <sup>a</sup>	<0.001
Lumbar BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.935 ± 0.16 <sup>a</sup>	1.08 ± 0.18	0.92 ± 0.20 <sup>b</sup>	0.94 ± 0.14 <sup>b</sup>	0.001
Lumbar BMD (T-score)	-2.18 ± 1.3 <sup>a</sup>	-1.09 ± 1.56	-2.08 ± 1.50 <sup>c</sup>	-2.25 ± 1.16 <sup>b</sup>	<0.01
Lumbar BMD (Z-score)	-1.01 ± 1.33 <sup>a</sup>	0.039 ± 1.22	-1.28 ± 1.48 <sup>b</sup>	-0.82 ± 1.23 <sup>b</sup>	<0.01
Osteoporosis [n (%)]	23 (44.2%) <sup>c</sup>	12 (21.4%)	12 (50%) <sup>c</sup>	11 (39.3%)	<0.05

<sup>a</sup> *P* < 0.001; <sup>b</sup> *P* < 0.01; <sup>c</sup> *P* < 0.05, for the comparison between PH group(s) and controls.

<sup>d</sup> *P* < 0.001; <sup>e</sup> *P* < 0.05 for the comparison between normocalcemic and hypercalcemic patients with PH.

(Charopoulos I. JCEM 2006)

# HPT NCa - Symptomatologie

---

- pQCT:
  - ↓ DMO trabéculaire et corticale
  - Préservation de la microarchitecture trabéculaire
  - Résorption endocorticale avec diminution de l'épaisseur corticale
  - Les anomalies sont plus importantes dans l'HPT HCa que dans l'HPT NCa

(Charopoulos I. JCEM 2006)

# HPT NCa - Symptomatologie

---

- 30 HPT NCa vs. 30 contrôles
- HPT NCa:
  - ↑ IMC, glycémie, uricémie, VLDL, LDL/HDL, triglyc.
  - ↓ HDL
  - Correlation Ca<sup>+</sup> - IMC:  $r = -0,5$ ;  $p = 0,025$

(Hagström E. Eur J Endocrinol 2006)

# HPT NCa - Symptomatologie

---

- 32 HPT NCa vs. 81 HPT HCa (25OHD  $\approx$  21 ng/ml)
- Cardiop. isch. et/ou AVC = 3,1% HPT NCa vs. 24,7% HPT HCa
- La prévalence de l'HTA ( $\approx$  62%), des dyslipidémies ( $\approx$  30%) et du diabète (20 à 30%) est identique dans les 2 groupes
- Les paramètres de rigidité artérielle sont identiques dans les 2 groupes et sans lien avec la calcémie ou le taux de PTH

(Tordjam KM. Eur J Endocrinol 2010)

# HPT NCa - Symptomatologie

---

- MrOS:
  - 2364 hommes  $\geq$  65 ans
  - HPT NCa = 0,4% (n = 9) avec 25OHD > 20 ng/ml
  - HPT NCa vs sujets avec PTH NI: pas de différence pour âge, taille, IMC, phosphates, marqueurs RO, hormones sexuelles, DMO

(Cusano NE. JCEM 2013)

# HPT normocalcémique (HPT NCa)

---

- Epidémiologie
- Symptomatologie
- **Evolution**
- Physiopathologie
- Traitement

# HPT NCa - Evolution

---

- 9 cas d'HPT NCa suivis 5 ans:
  - Pas d'↑ significative de la calcémie et de la PTH
  - Autres paramètres stables

(Hagström E. Eur J Endocrinol 2006)

# HPT NCa - Evolution

---

- 37 cas d'HPT NCa (dont 29 F ménopausées)
- Circonstances de découverte:
  - Baisse de la DMO = 73%
  - Fracture = 11%
- Suivi pendant 3 ans en moyenne (max. = 8 ans)
  - 19%  $\Rightarrow$  HPT HCa dans les 3 premières années
    - $\Rightarrow$  sont plus âgés et ont une calcémie de base  $>$  aux sujets restant normocalcémiques

(Lowe H. JCEM 2007)

# HPT NCa - Evolution

---

- DHS:
  - 3450 hommes et femmes de 18 à 65 ans
  - HPT NCa = 3,1% (n = 108) avec 25OHD > 20 ng/ml
  - 2122 sujets revus après 8 ans
  - 64 HPT NCa revues après 8 ans:
    - 13 (0,6% des 2122) = HPT NCa
    - 1 = HPT HCa
    - 29 = PTH normale (dont 8 avec ↑ 25OHD)
    - 21 = HPT II (IRC, ↓ 25OHD...)

(Cusano NE. JCEM 2013)

# HPT normocalcémique (HPT NCa)

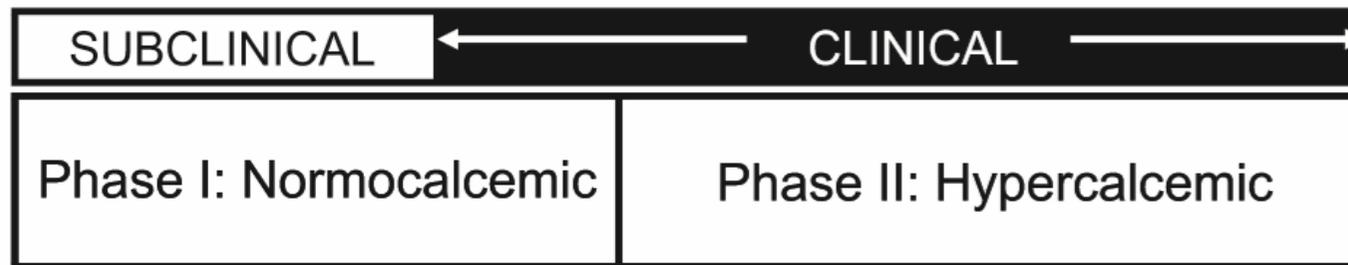
---

- Epidémiologie
- Symptomatologie
- Evolution
- **Physiopathologie**
- Traitement

# HPT NCa - Physiopathologie

---

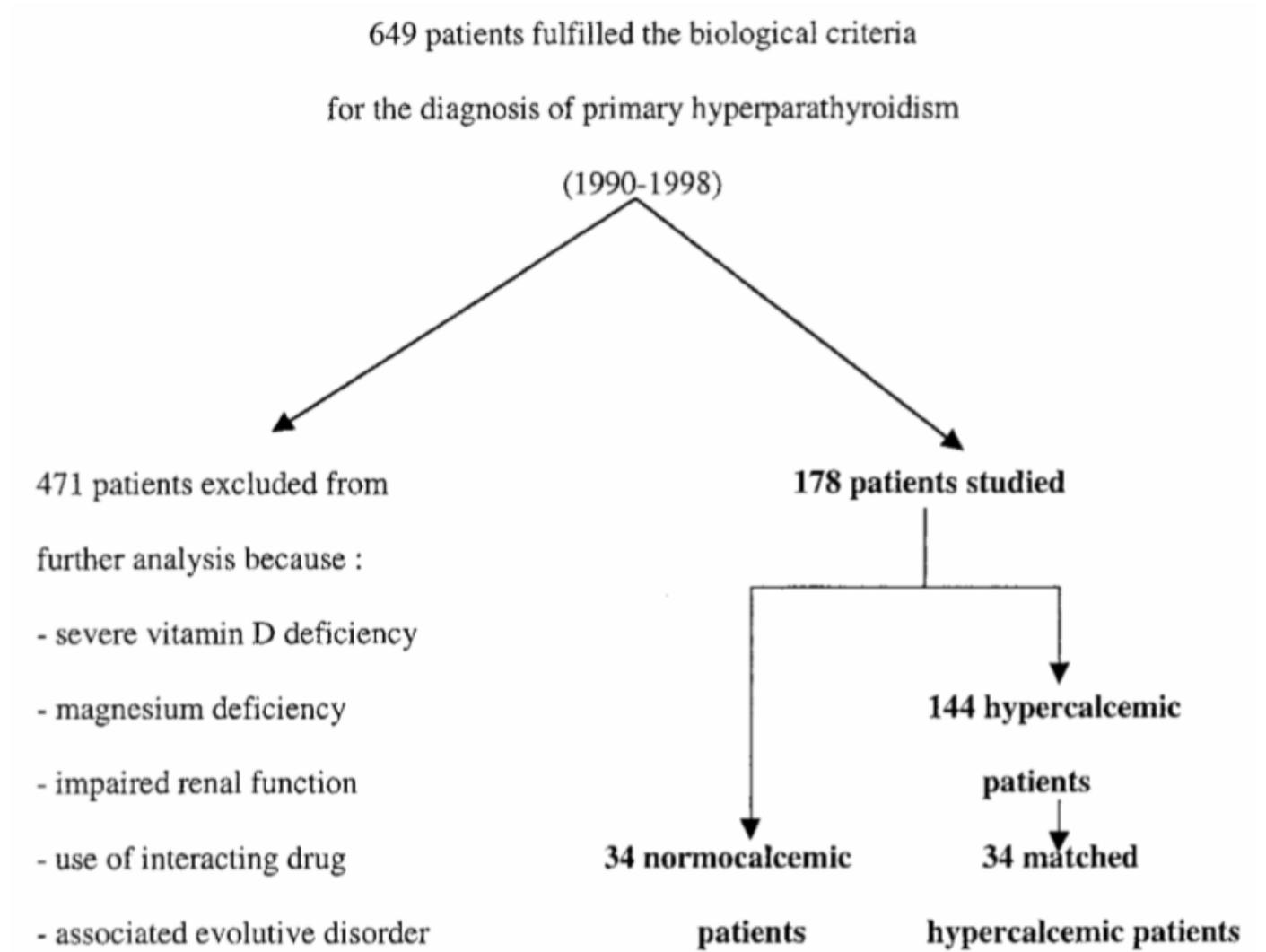
- 2 hypothèses dans la littérature:
  - HPT NCa et HPT HCa sont des stades évolutifs successifs de la même pathologie



- HPT NCa et HPT HCa sont 2 entités distincts:
  - Le taux de calcémie est différent pour des taux comparables de PTH
  - Chacune des pathologies est stable dans le temps

# HPT NCa - Physiopathologie

---



(Maruani G. JCEM 2003)

# HPT NCa - Physiopathologie

TABLE 3. Characteristics of the two subgroups obtained after matching each normocalcemic patient with one hypercalcemic patient

	Hypercalcemic subgroup (n = 34)	Normocalcemic subgroup (n = 34)
Age (yr)	55 ± 10	55 ± 11
Sex ratio (female/male)	26/8	26/8
Serum PTH (pg/ml)	75 ± 18	75 ± 19
Nephrogenous cAMP (nmol/dl GF)	2.49 ± 0.99	2.35 ± 0.84
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.5	27.0 ± 8.3 <sup>b</sup>
Serum ionized calcium (mmol/liter)	1.45 ± 0.06	1.32 ± 0.03 <sup>c</sup>
Plasma 25 hydroxyvitamin D (nmol/liter)	31 (15–121)	33 (17–86)
Plasma 1,25 hydroxyvitamin D (pmol/liter)	122 ± 39	103 ± 30 <sup>a</sup>
Renal phosphate threshold (mmol/liter GF)	0.71 ± 0.13	0.79 ± 0.17 <sup>a</sup>
Serum osteocalcin concentration (ng/ml)	20.2 ± 8.4	15.3 ± 7.1 <sup>b</sup>
Serum magnesium concentration (mmol/liter)	0.90 ± 0.08	0.90 ± 0.08
Plasma pH	7.38 ± 0.02	7.38 ± 0.03
Plasma HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> concentration (mmol/liter)	26 ± 2	27 ± 2
Fasting deoxypyridinoline excretion (nmol/mmol creatinine)	8.4 ± 4.1	6.4 ± 2.1 <sup>a</sup>
TRCa/GFR (mmol/liter GF)	2.55 ± 0.10	2.37 ± 0.07 <sup>c</sup>
Fasting urine calcium excretion (mmol/mmol creatinine)	0.62 ± 0.39	0.39 ± 0.25 <sup>b</sup>
Urine sodium excretion (mmol/24 h)	138 ± 53	130 ± 56

<sup>a</sup> *P* < 0.05; <sup>b</sup> *P* < 0.01; <sup>c</sup> *P* < 0.001.

# HPT NCa - Physiopathologie

TABLE 3. Characteristics of the two subgroups obtained after matching each normocalcemic patient with one hypercalcemic patient

	Hypercalcemic subgroup (n = 34)	Normocalcemic subgroup (n = 34)
Age (yr)	55 ± 10	55 ± 11
Sex ratio (female/male)	26/8	26/8
Serum PTH (pg/ml)	75 ± 18	75 ± 19
Nephrogenous cAMP (nmol/dl GF)	2.49 ± 0.99	2.35 ± 0.84
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.5	27.0 ± 8.3 <sup>b</sup>
Serum ionized calcium (mmol/liter)	1.45 ± 0.06	1.32 ± 0.03 <sup>c</sup>
Plasma 25 hydroxyvitamin D (nmol/liter)	31 (15–121)	33 (17–86)
Plasma 1,25 hydroxyvitamin D (pmol/liter)	122 ± 39	103 ± 30 <sup>a</sup>
Renal phosphate threshold (mmol/liter GF)	0.71 ± 0.13	0.79 ± 0.17 <sup>a</sup>
Serum osteocalcin concentration (ng/ml)	20.2 ± 8.4	15.3 ± 7.1 <sup>b</sup>
Serum magnesium concentration (mmol/liter)	0.90 ± 0.08	0.90 ± 0.08
Plasma pH	7.38 ± 0.02	7.38 ± 0.03
Plasma HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> concentration (mmol/liter)	26 ± 2	27 ± 2
Fasting deoxypyridinoline excretion (nmol/mmol creatinine)	8.4 ± 4.1	6.4 ± 2.1 <sup>a</sup>
TRCa/GFR (mmol/liter GF)	2.55 ± 0.10	2.37 ± 0.07 <sup>c</sup>
Fasting urine calcium excretion (mmol/mmol creatinine)	0.62 ± 0.39	0.39 ± 0.25 <sup>b</sup>
Urine sodium excretion (mmol/24 h)	138 ± 53	130 ± 56

<sup>a</sup> *P* < 0.05; <sup>b</sup> *P* < 0.01; <sup>c</sup> *P* < 0.001.

# HPT NCa - Physiopathologie

TABLE 3. Characteristics of the two subgroups obtained after matching each normocalcemic patient with one hypercalcemic patient

	Hypercalcemic subgroup (n = 34)	Normocalcemic subgroup (n = 34)
Age (yr)	55 ± 10	55 ± 11
Sex ratio (female/male)	26/8	26/8
Serum PTH (pg/ml)	75 ± 18	75 ± 19
Nephrogenous cAMP (nmol/dl GF)	2.49 ± 0.99	2.35 ± 0.84
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.5	27.0 ± 8.3 <sup>b</sup>
Serum ionized calcium (mmol/liter)	1.45 ± 0.06	1.32 ± 0.03 <sup>c</sup>
Plasma 25 hydroxyvitamin D (nmol/liter)	31 (15–121)	33 (17–86)
Plasma 1,25 hydroxyvitamin D (pmol/liter)	122 ± 39	103 ± 30 <sup>a</sup>
Renal phosphate threshold (mmol/liter GF)	0.71 ± 0.13	0.79 ± 0.17 <sup>a</sup>
Serum osteocalcin concentration (ng/ml)	20.2 ± 8.4	15.3 ± 7.1 <sup>b</sup>
Serum magnesium concentration (mmol/liter)	0.90 ± 0.08	0.90 ± 0.08
Plasma pH	7.38 ± 0.02	7.38 ± 0.03
Plasma HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> concentration (mmol/liter)	26 ± 2	27 ± 2
Fasting deoxypyridinoline excretion (nmol/mmol creatinine)	8.4 ± 4.1	6.4 ± 2.1 <sup>a</sup>
TRCa/GFR (mmol/liter GF)	2.55 ± 0.10	2.37 ± 0.07 <sup>c</sup>
Fasting urine calcium excretion (mmol/mmol creatinine)	0.62 ± 0.39	0.39 ± 0.25 <sup>b</sup>
Urine sodium excretion (mmol/24 h)	138 ± 53	130 ± 56

<sup>a</sup> *P* < 0.05; <sup>b</sup> *P* < 0.01; <sup>c</sup> *P* < 0.001.

# HPT NCa - Physiopathologie

TABLE 3. Characteristics of the two subgroups obtained after matching each normocalcemic patient with one hypercalcemic patient

	Hypercalcemic subgroup (n = 34)	Normocalcemic subgroup (n = 34)
Age (yr)	55 ± 10	55 ± 11
Sex ratio (female/male)	26/8	26/8
Serum PTH (pg/ml)	75 ± 18	75 ± 19
Nephrogenous cAMP (nmol/dl GF)	2.49 ± 0.99	2.35 ± 0.84
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.5	27.0 ± 8.3 <sup>b</sup>
Serum ionized calcium (mmol/liter)	1.45 ± 0.06	1.32 ± 0.03 <sup>c</sup>
Plasma 25 hydroxyvitamin D (nmol/liter)	31 (15–121)	33 (17–86)
Plasma 1,25 hydroxyvitamin D (pmol/liter)	122 ± 39	103 ± 30 <sup>a</sup>
Renal phosphate threshold (mmol/liter GF)	0.71 ± 0.13	0.79 ± 0.17 <sup>a</sup>
Serum osteocalcin concentration (ng/ml)	20.2 ± 8.4	15.3 ± 7.1 <sup>b</sup>
Serum magnesium concentration (mmol/liter)	0.90 ± 0.08	0.90 ± 0.08
Plasma pH	7.38 ± 0.02	7.38 ± 0.03
Plasma HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> concentration (mmol/liter)	26 ± 2	27 ± 2
Fasting deoxypyridinoline excretion (nmol/mmol creatinine)	8.4 ± 4.1	6.4 ± 2.1 <sup>a</sup>
TRCa/GFR (mmol/liter GF)	2.55 ± 0.10	2.37 ± 0.07 <sup>c</sup>
Fasting urine calcium excretion (mmol/mmol creatinine)	0.62 ± 0.39	0.39 ± 0.25 <sup>b</sup>
Urine sodium excretion (mmol/24 h)	138 ± 53	130 ± 56

<sup>a</sup> *P* < 0.05; <sup>b</sup> *P* < 0.01; <sup>c</sup> *P* < 0.001.

# HPT NCa - Physiopathologie

TABLE 3. Characteristics of the two subgroups obtained after matching each normocalcemic patient with one hypercalcemic patient

	Hypercalcemic subgroup (n = 34)	Normocalcemic subgroup (n = 34)
Age (yr)	55 ± 10	55 ± 11
Sex ratio (female/male)	26/8	26/8
Serum PTH (pg/ml)	75 ± 18	75 ± 19
Nephrogenous cAMP (nmol/dl GF)	2.49 ± 0.99	2.35 ± 0.84
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.5	27.0 ± 8.3 <sup>b</sup>
Serum ionized calcium (mmol/liter)	1.45 ± 0.06	1.32 ± 0.03 <sup>c</sup>
Plasma 25 hydroxyvitamin D (nmol/liter)	31 (15–121)	33 (17–86)
Plasma 1,25 hydroxyvitamin D (pmol/liter)	122 ± 39	103 ± 30 <sup>a</sup>
Renal phosphate threshold (mmol/liter GF)	0.71 ± 0.13	0.79 ± 0.17 <sup>a</sup>
Serum osteocalcin concentration (ng/ml)	20.2 ± 8.4	15.3 ± 7.1 <sup>b</sup>
Serum magnesium concentration (mmol/liter)	0.90 ± 0.08	0.90 ± 0.08
Plasma pH	7.38 ± 0.02	7.38 ± 0.03
Plasma HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> concentration (mmol/liter)	26 ± 2	27 ± 2
Fasting deoxypyridinoline excretion (nmol/mmol creatinine)	8.4 ± 4.1	6.4 ± 2.1 <sup>a</sup>
TRCa/GFR (mmol/liter GF)	2.55 ± 0.10	2.37 ± 0.07 <sup>c</sup>
Fasting urine calcium excretion (mmol/mmol creatinine)	0.62 ± 0.39	0.39 ± 0.25 <sup>b</sup>
Urine sodium excretion (mmol/24 h)	138 ± 53	130 ± 56

<sup>a</sup> *P* < 0.05; <sup>b</sup> *P* < 0.01; <sup>c</sup> *P* < 0.001.

# HPT NCa - Physiopathologie

TABLE 3. Characteristics of the two subgroups obtained after matching each normocalcemic patient with one hypercalcemic patient

	Hypercalcemic subgroup (n = 34)	Normocalcemic subgroup (n = 34)
Age (yr)	55 ± 10	55 ± 11
Sex ratio (female/male)	26/8	26/8
Serum PTH (pg/ml)	75 ± 18	75 ± 19
Nephrogenous cAMP (nmol/dl GF)	2.49 ± 0.99	2.35 ± 0.84
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.5	27.0 ± 8.3 <sup>b</sup>
Serum ionized calcium (mmol/liter)	1.45 ± 0.06	1.32 ± 0.03 <sup>c</sup>
Plasma 25 hydroxyvitamin D (nmol/liter)	31 (15–121)	33 (17–86)
Plasma 1,25 hydroxyvitamin D (pmol/liter)	122 ± 39	103 ± 30 <sup>a</sup>
Renal phosphate threshold (mmol/liter GF)	0.71 ± 0.13	0.79 ± 0.17 <sup>a</sup>
Serum osteocalcin concentration (ng/ml)	20.2 ± 8.4	15.3 ± 7.1 <sup>b</sup>
Serum magnesium concentration (mmol/liter)	0.90 ± 0.08	0.90 ± 0.08
Plasma pH	7.38 ± 0.02	7.38 ± 0.03
Plasma HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> concentration (mmol/liter)	26 ± 2	27 ± 2
Fasting deoxypyridinoline excretion (nmol/mmol creatinine)	8.4 ± 4.1	6.4 ± 2.1 <sup>a</sup>
TRCa/GFR (mmol/liter GF)	2.55 ± 0.10	2.37 ± 0.07 <sup>c</sup>
Fasting urine calcium excretion (mmol/mmol creatinine)	0.62 ± 0.39	0.39 ± 0.25 <sup>b</sup>
Urine sodium excretion (mmol/24 h)	138 ± 53	130 ± 56

<sup>a</sup> *P* < 0.05; <sup>b</sup> *P* < 0.01; <sup>c</sup> *P* < 0.001.

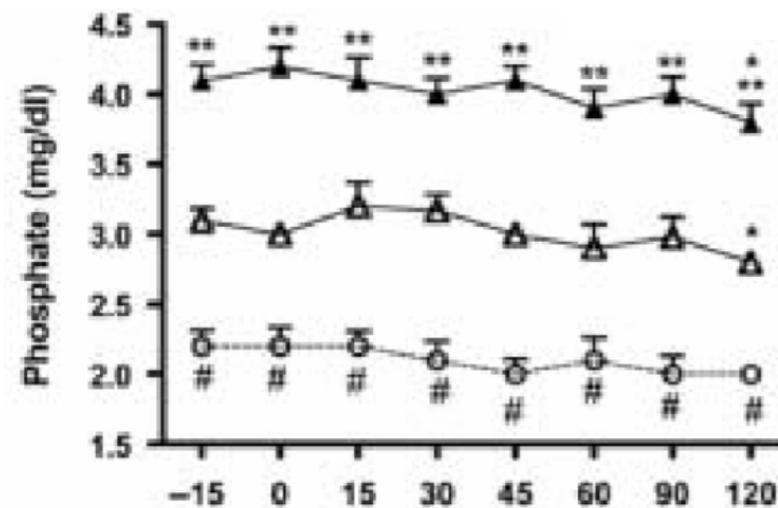
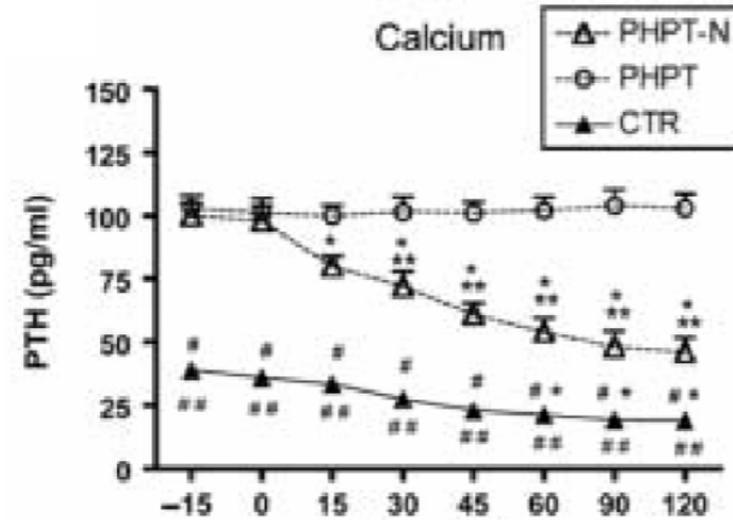
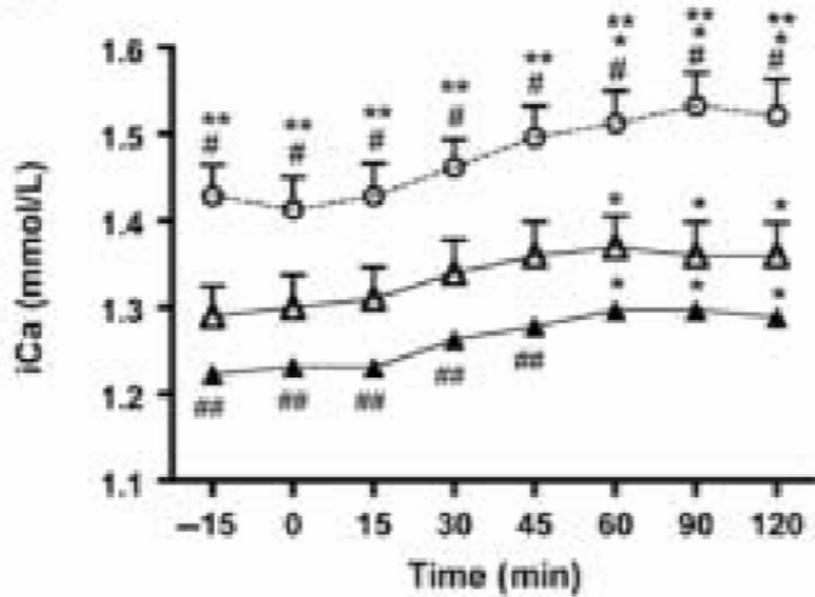
# HPT NCa - Physiopathologie

**Table 1** Demographic characteristics of PHPT patients, PHPT-N patients, and healthy controls. Data are presented as mean  $\pm$  s.d.

	<b>PHPT</b>	<b>PHPT-N</b>	<b>Controls</b>
Mean age (years)	58.3 $\pm$ 5.1	55.3 $\pm$ 6.2	62.6 $\pm$ 4.7
Gender (M/F)	12/10	7/13	12/18
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4 $\pm$ 2.4	24.6 $\pm$ 1.8	25.5 $\pm$ 1.3
25(OH)D serum levels (ng/ml)	38.4 $\pm$ 5.87	36.7 $\pm$ 6.78	43.2 $\pm$ 7.14
25(OH)D serum levels (min–max)	30–43	31–48	35–57
Fractures (any site)	6	0	0
History of kidney stones	9	0	1
eGFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	76 $\pm$ 5.3	81 $\pm$ 7.1	84 $\pm$ 9.3
No. of patients	22	20	30

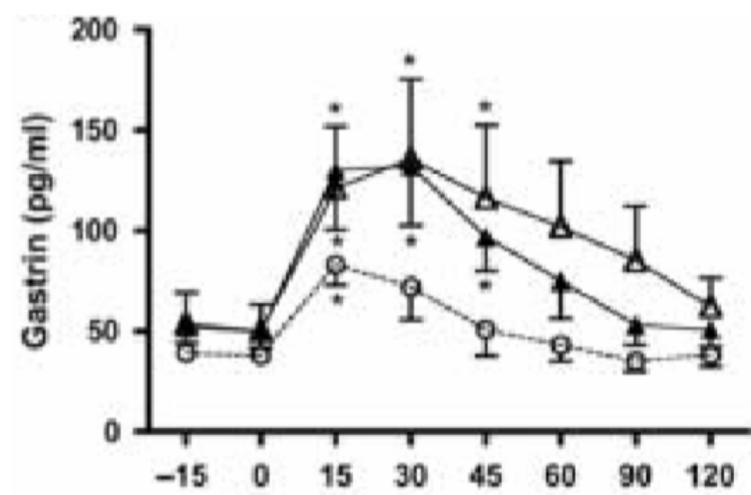
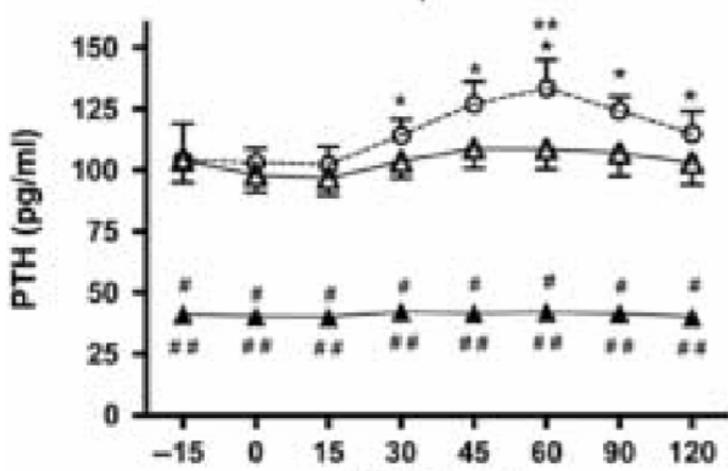
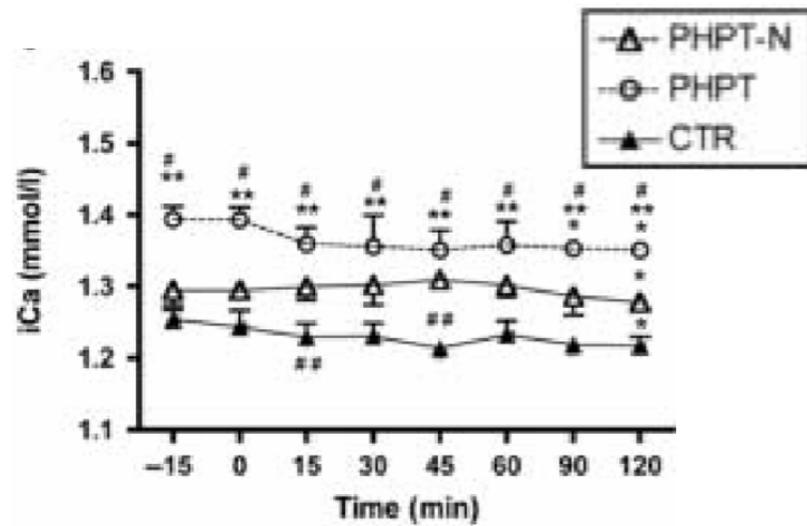
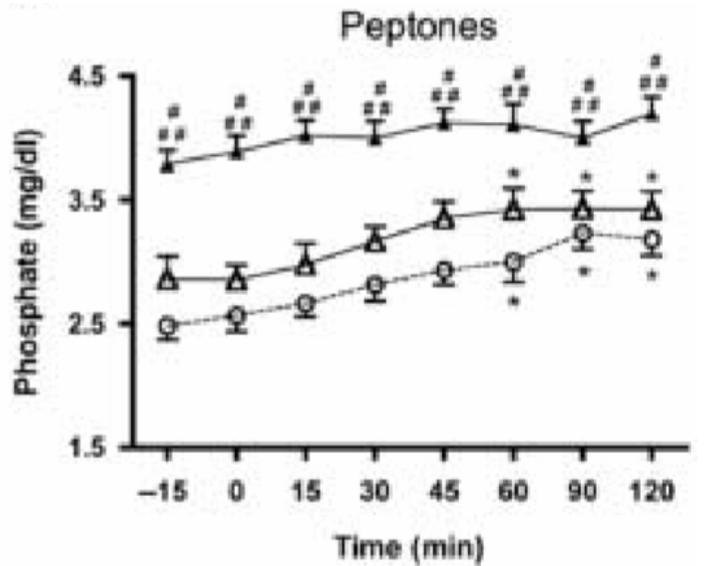
eGFR, estimated glomerular filtration rate with MDRD formula.

# HPT NCa - Physiopathologie



(Invernizzi M. Eur J Endocrinol 2012)

# HPT NCa - Physiopathologie



(Invernizzi M. Eur J Endocrinol 2012)

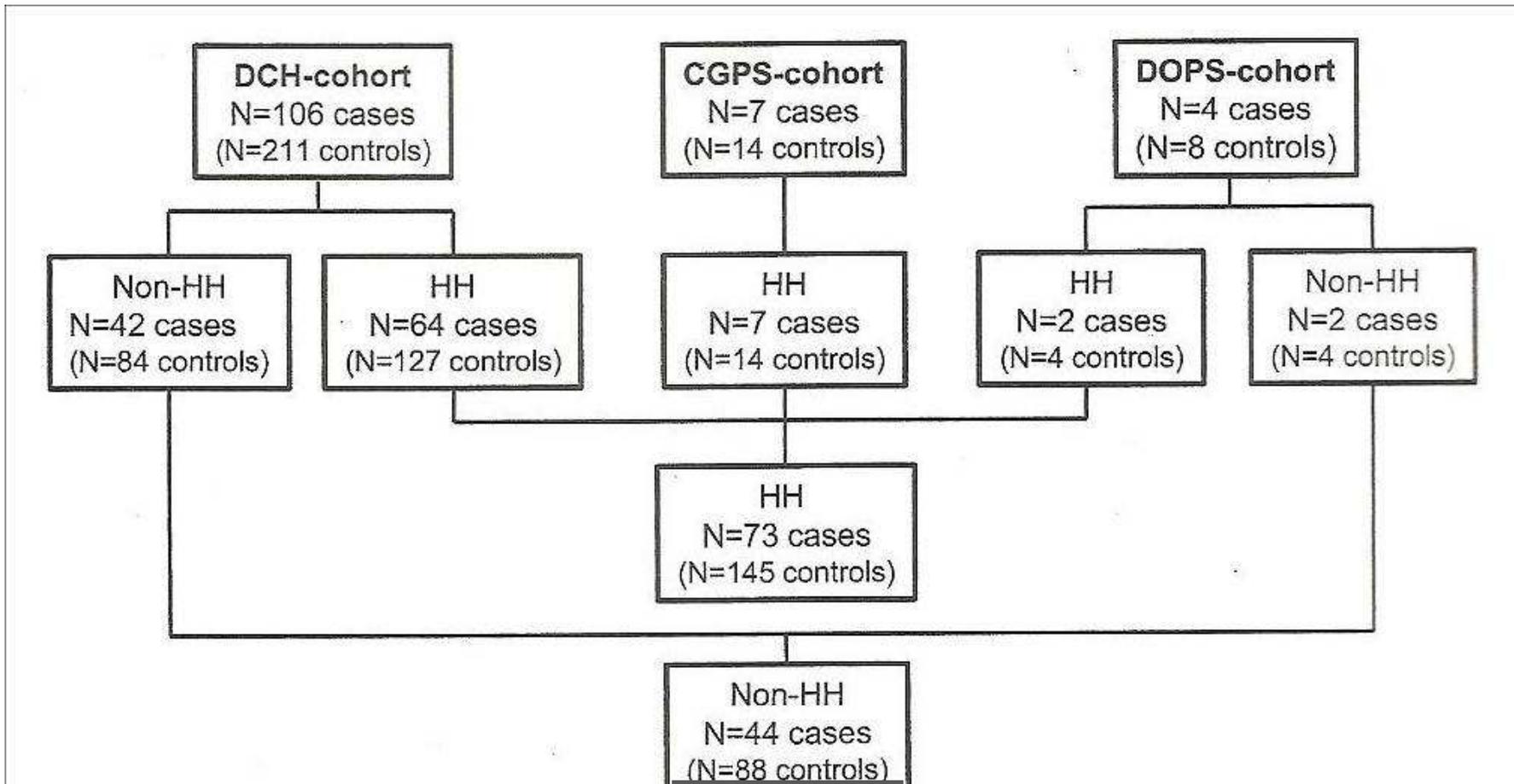
# HPT NCa - Physiopathologie

---

- 3 cohortes recrutées entre 1990 et 2005
- Identification des sujets ayant développé une HPT après l'inclusion (n = 117; PTX = 114 soit 97%)
- Groupe contrôle = 2 sujets de la même cohorte appariés à chaque cas (âge, sexe, mois)
- Analyses sur les sérums congelés à l'inclusion: Ca<sup>+</sup> ou calcémie corrigée, PTH, 25OHD, créat.

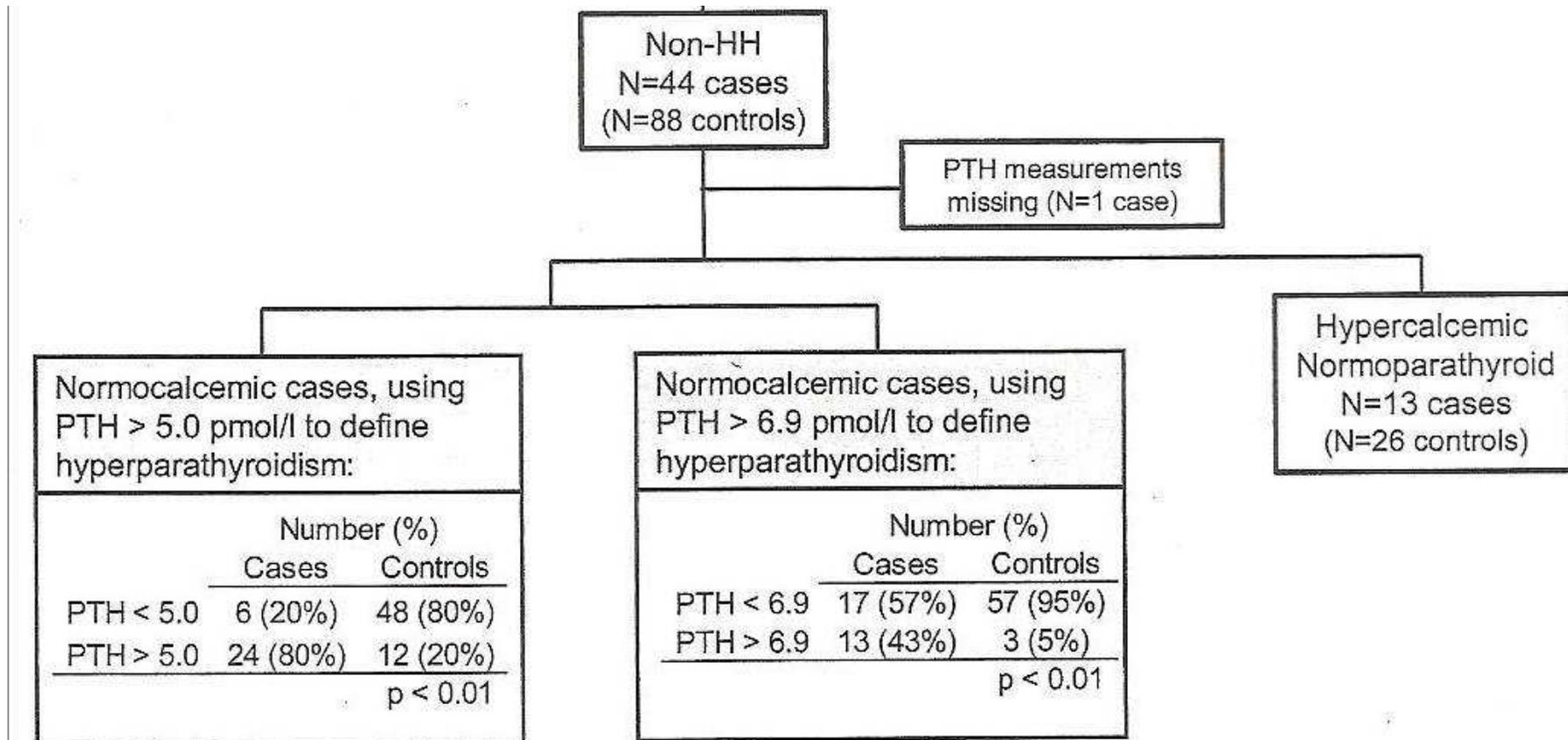
# HPT NCa - Physiopathologie

---



(Rejnmark L. JCEM 2013)

# HPT NCa - Physiopathologie



(Rejnmark L. JCEM 2013)

# HPT NCa - Physiopathologie

---

- Diagnostic histologique:

	<b>adénome</b>	<b>hyperplasie</b>	<b>incertain</b>
HPT NCa	18 (75%)	2 (8%)	4 (16%)
HPT NPTH	5 (38%)	6 (46%)	2 (16%)

# HPT NCa - Physiopathologie

**TABLE 2.** Baseline plasma 25OHD levels in cases and matched controls at time of inclusion

	Cases/controls, n	25OHD levels (nmol/liter)		P value
		Cases	Controls	
All	117/233	49 (31–71)	61 (42–81)	<0.01
Plasma calcium and PTH status at inclusion				
Hyperparathyroid hypercalcemia (HH)	73/145	52 (35–71)	61 (43–83)	0.01
Non-HH	44/88	48 (32–69)	60 (41–79)	0.14
Hypercalcemic normoparathyroidism	13/26	57 (38–98)	59 (44–79)	0.80
PTH cutoff limit >5.0 pmol/liter				
Normocalcaemic hyperparathyroidism	24/48	46 (20–69)	64 (42–79)	<0.05
Normocalcemic normoparathyroidism	6/12	50 (35–58)	50 (24–77)	0.75
PTH cutoff limit >6.9 pmol/liter				
Normocalcemic hyperparathyroidism	13/26	46 (17–50)	61 (41–76)	<0.01
Normocalcemic normoparathyroidism	17/34	57 (41–78)	67 (30–80)	0.86

Median with IQR.

(Rejnmark L. JCEM 2013)

# HPT NCa - Physiopathologie

---

- 2 mécanismes physiopathologiques:
  - HPT NCa:
    - altération du métabolisme de la vitamine D
    - adénome
  - HPT NPTH:
    - vitamine D normale
    - hyperplasie des parathyroïdes

(Rejnmark L. JCEM 2013)

# HPT normocalcémique (HPT NCa)

---

- Epidémiologie
- Symptomatologie
- Evolution
- Physiopathologie
- **Traitement**

# HPT NCa - Traitement

---

- Les données de la littérature concernant l'HPT normocalcémique sont insuffisantes pour en préciser l'histoire naturelle *[et donc pour définir les modalités thérapeutiques spécifiques]*.

(Silverberg SJ. Third International Workshop. JCEM 2009)

# HPT NCa - Traitement

---

- « Nous traitons les patients avec HPT NCa de la même façon que les patients avec HPT HCa ».
- Surveillance annuelle: calcémie, PTH, DMO
- La chirurgie est envisagée si:
  - L'HPT NCa → HPT HCa
  - Une complication survient: ↓ DMO, fracture, lithiase rénale...

(Cusano NE. J Clin Densitom 2013)

# HPT NCa - Traitement

---

- 39 HPT NCa et 21 HPT HCa; 64 ans
- Suivi des DMO (DXA) 1 an après PTX
- DMO lombaire:
  - HPT NCa:  $+2,3 \pm 5,0$  ( $p = 0,016$ )
  - HPT HCa:  $+4,0 \pm 3,8$  ( $p = 0,0003$ )
- DMO col fémoral:
  - HPT NCa:  $+1,9 \pm 5,7$  ( $p = 0,048$ )
  - HPT HCa:  $+3,2 \pm 4,2$  ( $p = 0,003$ )

NS

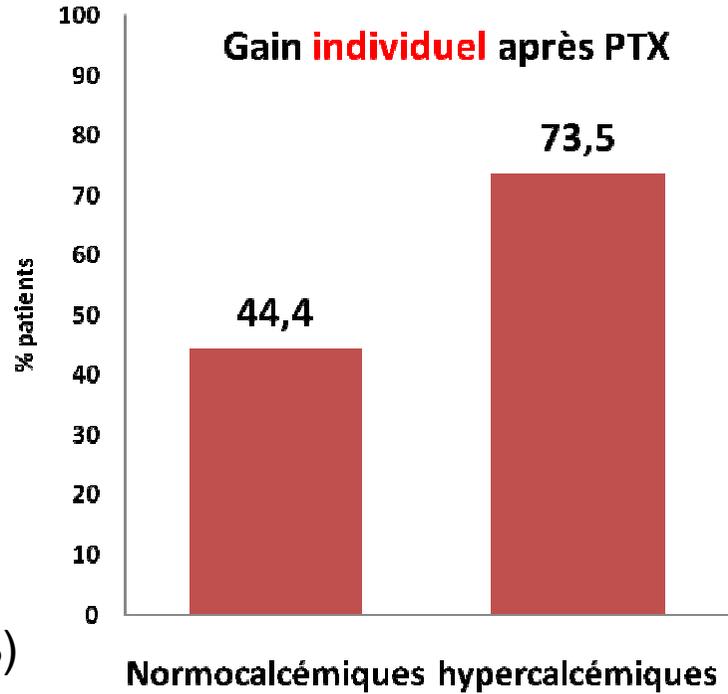
NS

# HPT NCa - Traitement

55 patients  
Classés en 2 groupes selon la calcémie totale corrigée pré-PTX

Hyperparathyroïdie primitive normocalcémique  
36 patients

Hyperparathyroïdie primitive « hypercalcémique »  
19 patients



(koumakis E. CFR 2013)

# HPT NCa - Traitement

---

➤ Gain densitométrique significatif à l'échelle individuelle dans près de **1 patient normocalcémique sur 2**,

➤ **Phosphatases alcalines totales pré-opératoires au-dessus de la moyenne du laboratoire**



Aide à l'identification des patients dont l'évolution est favorable après PTX

(koumakis E. CFR 2013)

# Conclusion

---

- L'hyperparathyroïdie évolue car sa définition évolue du fait des progrès de la biologie
- Il existe plusieurs profils biologiques d'HPT
- L'HPT NCa n'est pas exceptionnelle mais sa fréquence reste à préciser en prenant soin d'écarter les HPT secondaires et avec un suivi suffisant
- La physiopathologie de l'HPT NCa est incertaine
- Le retentissement osseux de l'HPT NCa est proche de celui de l'HPT HCa
- La prise en charge de l'HPT NCa doit être la même que celle de l'HPT HCa