



**HAL**  
open science

# Hyperparathyroïdie primaire normo- ou hypercalcémique dans une population de patients lithiasique hypercalciurique

Clémence Bor

► **To cite this version:**

Clémence Bor. Hyperparathyroïdie primaire normo- ou hypercalcémique dans une population de patients lithiasique hypercalciurique. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297508

**HAL Id: hal-03297508**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297508v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Clémence Bor

Le 07 décembre 2018

**Hyperparathyroïdie Primaire Normo- ou Hypercalcémique  
dans une population de patients lithiasique hypercalciurique.**

Examineurs de la thèse :

Président du Jury : Monsieur Le Professeur Luc Frimat

Assesseurs : Monsieur Le Professeur Laurent Brunaud

Monsieur Le Professeur Marc Klein

Monsieur Le Docteur Nicolas Peters



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne  
Pr Laure JOLY**

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** /

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert  
FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD  
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN  
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET  
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -  
Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND  
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE  
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD  
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>e</sup> sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>e</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>e</sup> sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER  
Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>e</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>e</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>e</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>e</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

**52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>e</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME - Professeur Roland JAUSSAUD - Professeure Laure JOLY

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD - Professeure Adeline GERMAIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>e</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>e</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER

**44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN -

Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

**45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>e</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

**2<sup>e</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Génétiq**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>er</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

**2<sup>e</sup> sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSSE

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)**

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

**52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

**53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>e</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

**5<sup>e</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**69° Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# **REMERCIEMENTS**

**À notre Maître et Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Luc FRIMAT,**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,  
CHU de Nancy.

Vous nous faites le très grand honneur de présider ce jury et de juger ce travail de thèse.

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de ces années, pour votre soutien et votre bienveillance depuis le début de mon parcours jusqu'à mes projets futurs et pour lesquels vous avez toujours été une lumière pour moi.

Pour tout ce que vous m'avez apportée, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

**À notre Maître et Juge,**

**À Monsieur le Professeur Jean-Philippe Haymann,**

Professeur du Service d'Exploration Fonctionnelles,

Hôpital Tenon,

CHU de Paris.

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de diriger et de juger cette thèse.

Votre disponibilité et votre soutien à chaque étape ont permis l'aboutissement de ce travail. Je vous remercie pour votre confiance, votre bienveillance ainsi que pour votre enseignement.

Que cette thèse soit le reflet de mon respect et de ma reconnaissance envers vous.

**À notre Maître et Juge,**

**À Monsieur le Professeur Laurent BRUNAUD,**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de chirurgie générale,  
CHU de Nancy.

Vous me faites le grand honneur de participer à ma thèse.  
Votre expérience sur ce sujet nous apportera un enseignement précieux.

Veillez accepter mes remerciements et soyez assuré de ma profonde  
reconnaissance.

**À notre Maître et Juge,**

**À Monsieur le Professeur Marc Klein,**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier d'endocrinologie,  
CHU de Nancy.

Vous me faites le grand honneur de participer à ma thèse au croisement  
de la Néphrologie et de l'Endocrinologie,

Et pour laquelle je suis heureuse de vous savoir parmi nous afin de nous  
apporter votre expérience dans ce domaine.

Veillez accepter mes remerciements et soyez assuré de ma profonde  
reconnaissance.

**À notre Maître et Juge,**

**Monsieur Le Docteur Nicolas Peters,**

Praticien Hospitalier de Néphrologie,

CHU de Nancy.

Vous me faites le grand honneur de participer à ma thèse.

Je vous remercie d'avoir été présent depuis le début de mon apprentissage. Votre accompagnement m'aura permis d'acquérir de nombreuses compétences essentielles en Néphrologie.

Je suis très heureuse de vous savoir parmi nous et notamment en tant que Docteur spécialisé dans le domaine des lithiases en Néphrologie.

Veillez accepter mes remerciements et soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**A ma Maman**, dont ton amour incommensurable me donne à chaque étape de ma vie la volonté de persévérer et de tenter de me dépasser. Ta rigueur professionnelle, la dextérité de tes gestes de chirurgien et la passion de ton travail sont pour moi un modèle et me guident dans ma pratique de tous les jours.

**A mon Papa**, qui m'a accompagnée à chaque étape de mon parcours en médecine. Je me souviendrais toute ma vie de nos moments de complicité au cours des longues révisions que nous avons passées ensemble. Tu es ma lumière et ton altruisme, ta générosité auprès de tes proches et de tes patients créent toute mon admiration et sont pour moi un modèle qui me guident dans ma pratique de tous les jours.

Mais vous séparez dans ces remerciements n'a pas de sens... Nous étions une équipe et vous m'avez portée jusque là. Je vous dois ma réussite. Je vous remercie de tout mon cœur de m'avoir enseignée l'honnêteté, l'amour du prochain et les valeurs du travail et de la persévérance. Vous êtes ce que j'ai de plus précieux au monde.

Je vous aime si fort, à l'infini.

**A mon Frère**, si discret et pourtant toujours présent quand il le faut. Tu es celui où je sais que quoiqu'il arrive, tu sauras trouver les mots, m'accompagner et porter aussi un regard différent mais tellement enrichissant. Je t'aime de tout mon cœur.

**A ma Grand mère**, dont ton dynamisme me rappelle que l'âge est dans la tête ! Ma petite mamy, c'est bien toi quand j'étais plus jeune qui m'a dit : « Médecine, c'est un beau métier et tu serais heureuse » . J'ai suivi tes conseils et nous voilà enfin réunis pour clôturer ce rêve. Je te remercie aussi d'avoir été toujours présente. Je t'aime de tout mon cœur.

**A mes Grands Parents**, mamy Nina, papy Pierre, qui auraient été fiers de me voir aujourd'hui Docteur en médecine. Vous qui m'avez tellement appris l'amour du

prochain, l'humilité, la discrétion, le travail. Je retrouve en la médecine ces valeurs qui me sont si fortes. Je vous aime et je ne vous oublie pas.

A ma future belle sœur, qui me connaît maintenant depuis plusieurs années et qui a toujours été un soutien indéfectible, un rayon de soleil aussi et de joie. Merci !

**A mes amies,**

A Anne Charlotte et Natasha tout d'abord, mes deux amies d'enfance qui ont suivis toutes les étapes. Je vous aime fort comme des sœurs. Les années qui ont passées ont été riches de rebondissements heureux (et moins heureux...) mais toutes les trois nous avons avancé et je suis fière et mesure le chance de vous avoir à mes côtés.

A mes amies de médecine parisiennes, Laura, Lisa, Juliette, Audrey, Clémence, oh la la que dire ! Tellement de choses ! Dans les rires et les pleurs nous avons vaincu ! Et nous sommes bientôt toutes diplômées ! Je vous aime et vous remercie d'être toujours là pour moi. Nous sommes et resterons une team de la médecine ! Ces moments que nous avons vécus ensemble sont gravés à jamais.

A mes autres amies de longues dates qui ont aussi été impliquées dans le long périple des études de médecine comme si elles les avaient vécues, avec en particulier : Annabel, Juliette, Corinne, Ambre et Marie Laure.

A mes amies de médecine nancéiennes, Claire tout d'abord ma super coloc ! Un grand bonheur de t'avoir rencontrée ! A Maude, quelle équipe dans une réanimation de challenge ! A Anissa et Ayla, que de bons moments de complicité ! A Lucille, que j'ai découvert plus encore sur Paris, un vrai bonheur !

**A tous les médecins, infirmiers et infirmières** qui m'ont accompagnés, soutenus et fait confiance dans mes différents stages,

En particulier en Néphrologie : la team Nancéenne avec Nicolas Peters, Joëlle Cridlig, Sophie Girerd, Marc Ladrière, et aussi Nelly Castin, Jacques Chanliau à l'ALTIR.

En Médecine interne : Professeur Papo, Professeur Karim Sacré, Dr. Marie Paul Chauveheid,

En Réanimation : Toute l'équipe de Thionville, mais aussi en réanimation à Brabois, Antoine Kimmoun et Elsa Tahon.

Et dans mon dernier semestre avant la thèse, à toute l'équipe de l'UNTR de Tenon, un très grand merci à Pr. Rondeau, Pr. Hertig, Pr. François, Pr. Mesnard qui m'ont impressionnés tant par leur savoir que par leur grande humanité. Une éthique médicale, une déontologie qui me marqueront à vie dans ma pratique médicale.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## ABREVIATIONS

ARN m : acide ribonucléique messenger

Calcium ionisé: iCa

BAH : Branche ascendante de Henlé

CaSR: Calcium Sensor Receptor

CO<sub>2</sub> t: bicarbonatémie totale

FE Ca: Fraction d'excrétion de calcium

HPT1: hyperparathyroïdie primaire

HPHC : hyperparathyroïdie primaire hypercalcémique

HPNC : hyperparathyroïdie primaire normocalcémique

IHC : immunohistochimie

1,25 OH vitamine D: Di hydroxylation carbone 1 et carbone 25 de la vitamine D

25 OH vitamine D: Mono hydroxylation carbone 25 de la vitamine D

PALO: Phosphatases alcalines osseuse

PTH: Parathormone

PTx: Glandes parathyroïdes

RT PCR : PCR après transcription inverse

TM: Taux de réabsorption maximum en phosphate

TRP: Taux de réabsorption en phosphate

TRAP: Phosphatase acide tartrate résistante

# TABLE DES MATIERES

## LISTE DES PROFESSEURS

## REMERCIEMENTS

## SERMENT D'HIPPOCRATE

## ABBREVIATIONS

### 1<sup>ère</sup> partie : INTRODUCTION

#### **I. EPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DE L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE**

I.1. Incidence et prévalence dans la population générale

I.2. Critères de chirurgie des glandes parathyroïdes

I.3. Les formes normocalcémiques

I.3.1. Prévalence des formes normocalcémiques

I.3.2. un nouveau phénotype décrit ou un continuum?

#### **II. PHYSIOPATHOLOGIE**

II. 1 Dosage du calcium

II.1.1. Généralités

II.1.2. Calcium total versus ionisé et les limites du dosage

II.2 Homéostasie du calcium et ses déterminants

II.2.1. Calcium, et l'action de la PTH

*La parathormone*

*Rôle de la parathormone sur le rein*

*Rôle de la parathormone sur l'os*

*Interaction complexe calcium, calcitriol et parathormone*

*D'autres déterminants de la parathormone ?*

II.2.2. Calcium, et l'action du CaSR

*Le Calcium Sensor récepteur (CaSR)*

*Rôle du Calcium Sensor récepteur sur les glandes parathyroïdes*

*Rôle du Calcium Sensor récepteur extra-parathyroïdiens rénal et osseux*

*CaSR et génétique ?*

### **III. LITHIASES RENALES HYPERCALCIURIQUES**

#### **2<sup>ème</sup> partie : ARTICLE**

- I. Abstract**
- II. Introduction**
- III. Matériel et Méthode**
- IV. Résultats**
- V. Discussion et conclusion**
- VI. Tableaux et Figures**
- VII. Annexes**

#### **3<sup>ème</sup> partie : BIBLIOGRAPHIE**

#### **PERMIS D'IMPRIMER**

## **1<sup>ère</sup> partie : INTRODUCTION**

# I. EPIDEMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DE L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

I.1. Histoire et présentation de l'hyperparathyroïdie primaire L'hyperparathyroïdie primaire (HPT1) se définit traditionnellement comme une hypercalcémie associée à un taux de parathormone (PTH) élevé. Il s'agit d'un désordre endocrinien parmi les plus fréquents dans le monde et connu depuis un siècle seulement.

En effet, il faut attendre les années 1930 pour que soient publiés les écrits scientifiques du Docteur Fuller Albright, ayant exercé dans le Massachusetts General Hospital. Son ouvrage intitulé *Parathyroid gland and Metabolic Bone Disease* portait sur une centaine de patients dont 57% avaient des calculs rénaux et 23% des complications osseuses.

Ils s'inscrivent dans la continuité des travaux qu'il avait mené avec le Docteur Jacob Erdheim, brillant pathologiste, qui dès 1900 avait déjà établi une relation entre les glandes parathyroïdiennes et le métabolisme calcique.

Cette maladie se révèle, dans sa forme symptomatique, par des atteintes rénales à type de calculs rénaux à l'origine de colique néphrétique et/ou de complications osseuses telles que des fractures. Toutefois, depuis les années 1970, compte tenu de dépistage de routine plus systématique dans les systèmes de santé des pays occidentaux notamment aux USA ou en Europe, sa présentation clinique s'est modifiée. Ainsi, l'apparition de formes asymptomatiques ou peu symptomatiques (frustres/modérées) ont émergé. Dès lors, les patients présentent des critères d'altération du bilan biologique sans symptomatologie évidente ou avec une atteinte infra-clinique telles que la mise en évidence d'une ostéoporose, ou de néphrolithisases. De nos jours, ces formes représentent près de 20% des présentations des HPT1 et constituent un enjeu de prise en charge. (1)

## I.2. Incidence et prévalence dans la population générale

La prévalence rapportée varie d'un pays à l'autre suivant les pratiques médicales. Un dépistage biologique plus systématique a conduit à diagnostiquer les formes asymptomatiques méconnues jusqu'alors et la prévalence s'en est accrue (1, 2, 3). Cette réalité concerne essentiellement les pays développés et moins l'Asie et l'Amérique Latine.

Ainsi on rapportera dans *The Kaiser Permanente Health Care Database* (1) en Californie une augmentation de l'incidence avec des disparités notables suivant le sexe et les différentes ethnies (1, 2) avec une prédominance chez les femmes et les communautés afro-américaines. Dans une autre étude américaine, la prévalence dans la population générale rapportée est de 0,86% (1).

En Europe (4, 5), on retrouve le même phénomène avec une hyperparathyroïdie primaire plus fréquemment diagnostiquée au stade asymptomatique et la persistance d'une tendance plus accrue chez les femmes comme relevée dans une étude suisse (1) qui identifiait une hyperparathyroïdie chez 1,6% des femmes et 0,3% des hommes. La prévalence rapportée en Europe dans la population générale est de 1,07%.

## I.2. Critères de chirurgie des glandes parathyroïdes

Comme précédemment évoqué, de plus en plus l'hyperparathyroïdie primaire n'est plus simplement diagnostiquée devant des manifestations cliniques évidentes, mais peut être révélée suite à des anomalies biologiques de dépistage et/ou dans le cadre d'atteinte d'organes cibles silencieuses de découverte fortuite (fractures vertébrales asymptomatiques, ostéoporose, lithiases rénales). Plus encore, depuis quelques décennies d'autres formes telles que les formes normocalcémiques ont été mises en évidence.

Pour autant, le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïdie primaire reste le traitement chirurgical. Aujourd'hui, les critères d'opérabilité retenus et applicables aux formes symptomatique et asymptomatique sont dorénavant bien définis et portent sur un ou plusieurs des quatre éléments suivants : (Tableau 1, Tableau des Guidelines for Surgery in asymptomatic PHPT as outlined in the 2014 Consensus Conference) :

- La calcémie
- L'atteinte rénale
- L'atteinte osseuse
- L'atteinte rénale
- L'âge

	Consensus de la SFE, 2006	4 <sup>ème</sup> workshop américain, 2014
<b>Âge</b>	< 50 ans	< 50 ans
<b>Calcémie</b>	> 2,75 mmol/l (110 mg/l)	> 1 mg/dl (0,25 mmol/l) au-dessus de la norme
<b>Calciurie</b>	> 10nmol/24h (400mg/24h)	> 400 mg/J - lithiases, néphrolithiases ou calcinoses confirmées en imagerie
<b>Clairance de la créatinine</b>	60 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>	< 60 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup>
<b>DMO</b>	T-score < -2,5 quel que soit le site osseux : rachis et/ou col fémoral	T score < -2,5 au niveau du rachis lombaire, col fémoral, hanche ou 1/3 distal du radius Présence d'une fracture osseuse confirmée en imagerie
DMO: densitométrie minérale osseuse		

Devant l'émergence de nouvelles formes de la maladie, la stratégie thérapeutique au cours du temps s'est donc modifiée et a été réévaluée avec la publication de Guidelines dont les dernières datent de 2013.

Il a été décrit dans cette dernière parution quelle serait la meilleure conduite thérapeutique à tenir devant les formes asymptomatiques. Toutefois, Il n'a pas été défini la stratégie la plus adaptée dans les formes normocalcémiques, faute de données suffisantes dans la littérature concernant leur évolution naturelle et sa physiopathologie.

Pour autant, le *Fourth International Workshop on the management of asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* (2013) retient que, même en l'absence d'un des 4 critères chirurgicaux, tous les patients sont considérés comme éligibles à la chirurgie (1, 6). En effet, un patient normocalcémique peut ne pas présenter les critères chirurgicaux actuellement en vigueur, mais présenter des atteintes d'organes cibles (1, 7).

Concernant l'os, l'étude de Charopoulos avait en effet comparé la sévérité et le type d'atteinte osseuse de 52 patientes ménopausées normo- ou hypercalcémique. Il mettait en évidence l'existence d'une atteinte osseuse catabolique dans les deux groupes avec comme particularité une atteinte trabéculaire moins sévère dans le groupe normocalcémique (8).

Concernant le rein, l'atteinte de type néphrolithiase et/ou néphrocalcinose sont similaires entre les deux formes normocalcémique ou hypercalcémique. Une étude rétrospective montrait une prévalence de 18,2% dans le groupe normocalcémique versus 18,9% dans le groupe hypercalcémique (9, 10). L'équipe de Pascal Houillier (11) avait rapporté une prévalence plus importante de l'ordre de 35% et suivant les études la prévalence variait de 4 à 28,6% (7, 10, 12).

La prévalence de l'atteinte des organes cibles (os, rein) dans la forme normocalcémique peut être plus élevée ou similaire à la forme hypercalcémique et certaines études démontrent aussi un bénéfice de la chirurgie sur l'atteinte des organes cibles (13, 14, 15) dans cette population.

En effet, dans cette population de patients, il est démontré que la parathyroïdectomie permet d'une part d'améliorer significativement la masse osseuse avec un taux moins élevé de fractures vertébrales à 5 ans (13) et d'autre part de diminuer le risque de calculs rénaux et de récurrences bien qu'il reste supérieur à la population générale (14).

En l'absence d'atteintes des organes cibles, aucune attitude consensuelle n'est retenue, et de simples recommandations sont proposées avec un algorithme du monitoring des patients normocalcémiques (6). Il est recommandé une mesure annuelle de la calcémie, du taux de PTH et de la créatinine plasmatique associés à une réévaluation tous les 1 à 2 ans de l'ostéo-densitométrie.

Toute progression de la maladie telle qu'une aggravation de l'ostéoporose, une fracture ou un calcul rénal doit conduire à une réévaluation de l'indication chirurgicale, même si le patient demeure normocalcémique (16).

Concernant le choix de ces critères chirurgicaux, il n'est pas abordé la question de la taille des glandes ni du taux de PTH.

Le niveau de PTH est utilisé comme un monitoring per opératoire confirmant le succès de la technique chirurgicale employée (6). Dans aucune étude, un taux de PTH pré opératoire élevé n'est évalué comme un potentiel critère d'indication chirurgicale.

D'autre part, le critère de la taille de la glande n'est pas non plus étudié. Pourtant les échecs de chirurgie sont plus importants dans les groupes normocalcémiques et l'une des explications souvent rapportée était une taille des adénomes plus faible. La fiabilité de ces données reste toutefois contestable avec un nombre de patients étudiés insuffisant, et des critères d'exclusion mal définis (1, 6).

### I.3. Les formes normocalcémiques

#### I.3.1. Prévalence des formes normocalcémiques

Il est difficile d'apprécier la prévalence de l'hyperparathyroïdie primaire normocalcémique étant donné qu'elle varie suivant les études allant de 0,4 jusqu'à 20% (10). Cette disparité s'explique d'une part par des études réalisées dans des pays différents (Suisse, Espagne, Canada, USA) et dans lesquelles les critères de sélection et d'exclusion des patients ne sont pas les mêmes ; et d'autre part par des taux de PTH différents suivants les études. (17-21). Sur les dernières décennies, la tendance actuelle est malgré tout à l'augmentation notamment en Europe, aux USA, et au Canada.

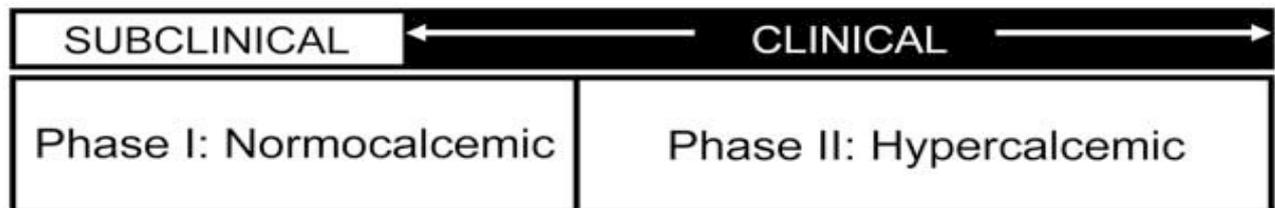
### I.3.2. un nouveau phénotype décrit ou un continuum?

L'hyperparathyroïdie primaire normocalcémique est une forme décrite depuis seulement ces deux dernières décennies (22, 23), révélée chez des patients présentant des lithiases rénales inexplicées ou pour lesquels avaient été constatées une ostéoporose ou une maladie métabolique osseuse inexplicée (18). Très tôt, les premières études ont progressé dans le diagnostic de cette forme grâce notamment à des tests dynamiques sans pour autant comprendre les mécanismes expliquant la normocalcémie de ces patients (24).

Elle se définit donc comme un taux de parathormone élevé avec une calcémie ajustée à l'albumine et un calcium ionisé normal et stable dans le temps, associés à un taux normal de 25 OH vitamine D (supérieur à 20 ng/mL) et une fonction rénale préservée avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (10).

Cette forme normocalcémique n'est finalement reconnue que tardivement en 2008 au « Third International Workshop on the management of asymptomatic hyperparathyroidism » et son histoire naturelle reste encore mal connue et demeure un sujet de controverses.

En effet, d'abord certains auteurs, dont historiquement Rao et Wills (16, 22, 23), évoqueront la théorie d'un continuum d'une forme infra-clinique normocalcémique qui se développerait secondairement vers une forme hypercalcémique symptomatique.



Toutefois, d'autres études ont recherché à comprendre davantage les possibles mécanismes mis en jeu dans la forme normocalcémique. Elle se distingue alors comme une entité singulière qui ne s'inscrirait pas dans une évolution à caractère chronologique.

Ainsi en 1984, l'équipe de Jean Paul Gardin et Michel Paillard (25) soulève déjà l'existence d'un probable trouble de la réabsorption tubulaire de calcium chez les patients normocalcémiques indépendamment de la sécrétion de la PTH. Ils suggèrent par là une résistance aux effets de la PTH au niveau tubulaire sans parvenir pour autant à identifier un ou plusieurs facteurs qui peuvent interférer avec l'action rénale de la PTH.

Bien plus tard, c'est l'équipe de Pascal Houillier (11) en 2003 qui démontre qu'il existe bien une résistance des organes cibles à la parathormone, c'est-à-dire au niveau de l'os et du tubule rénal, différente suivant le phénotype normo ou hypercalcémique. A population comparable en terme d'âge, de sexe, et de taux de parathormone, Il existe une freination de la parathormone, après test de charge en calcium, plus importante dans le groupe normocalcémique avec un flux osseux

sortant plus faible. Il est ainsi évoqué que les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire de type normocalcémique pourrait être secondaire à une freination de la sécrétion de la parathormone anormalement « normale », et à une résistance de organes cibles à l'action de la parathormone.

D'autre part, d'autres études amèneront des réponses quant à l'évolution naturelle des formes normocalcémiques puisque les formes évoluant vers une hypercalcémie sont tout à fait marginales (18, 26, 27). En effet, dans l'étude de Tordjman et coll. (10, 26) sur les 20 patients suivis sur une médiane de 4+- 3 ans, aucun n'avait développé d'hypercalcémie. De la même manière, sur la cohorte de 6 femmes suivies à un an de Garcia-Martin (10, 27) les résultats étaient similaires. Seule une étude de Lowe et coll. montre une progression de la calcémie dans 19% des cas à 3 ans sur 37 patients (28).

Les facteurs de risque identifiés d'évolution vers une forme hypercalcémique sont les suivants (10, 16) :

- Une normocalcémique proche de la limite supérieure
- Une hypercalciurie plus élevée
- Un âge plus élevé

## **II. PHYSIOPATHOLOGIE**

### **II. 1 Dosage du calcium**

#### **II.1.1. Généralités**

Le calcium est un cation vital jouant un rôle dans de nombreux mécanismes physiologiques. En effet, il assure la libération de transmission de neuro-

transmetteurs, la contractilité musculaire, intervient dans les voies de signalisations intra-cellulaires et est aussi un co-facteur des facteurs de coagulation (29).

Il provient de trois sources (29) :

- L'absorption digestive via les apports alimentaires dont seulement 20 % sont réabsorbés.
- Le rein qui filtre en moyenne 10 g de calcium par jour (pour un débit de filtration glomérulaire de 170 L par jour). 98 à 99% est réabsorbé dont 60 - 70 % passivement au niveau du tubule proximal, 20 % en regard de la branche de Henlé par voie paracellulaire et transcellulaire, 10 % au niveau du tubule distal et 5 % au niveau du canal collecteur.
- L'os par un ostéorésorption osseuse.

L'organisme de l'adulte contient au total environ 1kg de calcium dont près de 99% dans l'os et seulement 1% se situe dans le liquide extracellulaire avec une distribution globalement égale entre le sérum et l'interstitium (29, 30).

La calcémie totale est constituée d'un peu plus de 50 % de calcium ionisé, un peu moins de 10 % de calcium est complexé aux des anions tels que le lactate ou le citrate, et le reste est transporté par les protéines (40%), essentiellement l'albumine (et les globulines). Le calcium ultrafiltré exclut le calcium lié aux protéines.

Une diminution d'un gramme d'albumine fait varier de 0,8 mg/dL la calcémie totale et une diminution d'un gramme de globulines engendre une variation de la calcémie totale de 0,12 mg/L (29).

Seule la fraction ionisée est physiologiquement active et fait l'objet d'une étroite régulation. Il est dépendant des variations de pH dont chaque changement de 0,1 entraîne une modification de 0,12 mg/dl (29).

## II.1.2. Calcium total, ajusté à l'albumine ou ionisé ?

De nombreuses méthodes (spectrométrie d'absorption, électrodes) existent pour mesurer le calcium total alors qu'il n'existe qu'une seule technique validée par la Fédération Internationale de Chimie pour la mesure du calcium ionisé (30). Or le calcium ionisé est la fraction libre du calcium plasmatique total reconnue comme étant la forme physiologiquement active (31-34). Il est le gold standard, et le plus souvent il est calculé à partir du calcium total, de l'albumine, ou des protides (30).

Toutefois, sa mesure non automatisée par potentiométrie directe à l'aide d'électrodes spécifiques est une technique onéreuse dont l'accès est par conséquent difficile bien que les améliorations technologiques des électrodes sélectives rendent possible ce dosage en routine. L'autre difficulté de cette méthode est la rigueur qu'elle requiert depuis les conditions de prélèvement, à la conservation, au transport et à l'analyse de l'échantillon pour lequel il est recommandé dans le même temps de mesurer le pH.

Ainsi, de nombreuses études ont comparé la sensibilité du dosage du calcium ionisé, du calcium total et du calcium ajusté à l'albumine en cas de dyscalcémies et dans des populations de patients très différentes (transplantés rénaux, cancer, dialysés, etc). Les résultats sont univoques et montrent que le calcium total et le calcium ajusté à l'albumine sous estiment le statut calcique chez une importante proportion de patients ayant une altération du métabolisme calcique (31, 32, 33, 34, 11). Les formules ne sont donc valides que pour des calcémies et des albuminémies dans les intervalles de référence, soient sur des populations de patients sélectionnés (30).

Pour autant, les dernières Guidelines pour le *Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism : Summary Statement from the Fourth International*

*Workshop* prennent en considération les difficultés techniques et de coût que représente la mesure du calcium ionisé et recommande par conséquent de poursuivre le dosage du calcium total corrigé.

## II.2 Homéostasie du calcium et ses déterminants ?

### II.2.1. Calcium, et l'action de la PTH

#### ***La parathormone***

Le calcium est le principal régulateur de la sécrétion de la PTH selon une relation sigmoïdale inverse, médiée par l'interaction avec le calcium sensor receptor (CaSR) au niveau de la glande parathyroïdienne.

La parathormone est un polypeptide dont le poids moléculaire est de 9500 daltons, sécrété par les parathyroïdes sous une forme précurseur : la pré-pro PTH secondairement clivée en pro-PTH pour constituer la forme active de 84 acides aminés qui passe seule dans la circulation. Son activité biologique est portée par les 7 premiers acides aminés et sa demi-vie est de seulement 2 à 3 minutes. Sa dégradation est essentiellement hépatique et rénale.

Les principaux rôles de la PTH sont la réabsorption rénale de calcium, la synthèse du calcitriol au niveau rénal, l'ostéomodulation, et l'excrétion urinaire de phosphate dont nous ne détaillerons pas les mécanismes.

#### ***Rôle de la parathormone sur le rein***

De nombreuses études ont bien démontré que l'action de la parathormone au niveau du rein stimule tout d'abord la réabsorption du calcium en regard du tubule distal en se liant au récepteur PTHR 1, une protéine G couplée à son récepteur capable d'activer l'AMP cyclique, l'inositol tri-phosphate (IP3), la protéine kinase C (PKC) et les voies de signalisation du calcium intracellulaires.

La PTH régule aussi l'expression et la fonction du canal TRPV5 et de la Calbindine 28K, deux protéines importantes et responsables du transport trans-cellulaire du calcium au niveau du tubule distal. Des études plus récentes semblent aussi suggérer que le couple PTH/PH R1 supprimerait aussi le niveau d'expression claudine 14 en regard de la branche ascendante de Henlé. La PTH aurait donc un impact sur le transport para-cellulaire en regard de ce segment tubulaire (35).

### ***Rôle de la parathormone sur l'os***

La PTH régule l'homéostasie osseuse en assurant une balance entre l'ostéorésorption et l'ostéoformation via son action sur les différentes cellules osseuses (ostéocytes, ostéoblastes d'une part et les ostéoclastes d'autre part) assurant ainsi un mécanisme anabolique ou catabolique suivant les situations, selon la taux de PTH et le nombre de cellules déjà en place. En effet, il a été démontré notamment par Kroll et coll. qu'une sécrétion continue de parathormone stimule une ostéorésorption alors qu'une sécrétion pulsatile intermittente est à l'origine d'une ostéoformation (36).

Dans le cas de l'hyperparathyroïdie primaire il y a donc une perte de ce mécanisme de régulation.

### ***Interaction complexe calcium, calcitriol et parathormone***

La vitamine D, provenant d'un apport alimentaire ou d'une synthèse par la peau secondaire à l'exposition aux ultra-violets, est capable dans sa forme active (1,25 OH vitamine D) de supprimer la transcription de la PTH et la prolifération des cellules parathyroïdiennes (37)

La formation de la 1,25 OH vitamine D requiert une double hydroxylation : la première sur le carbone 25 au niveau du foie et la seconde sur le carbone 1 au

niveau de la mitochondrie du tubule proximal grâce à l'action de l'alpha hydroxylase (29, 37).

La PTH est à l'origine de l'expression rénale de la 1-alpha hydroxylase qui favorise le passage de la 25 à la 1,25 OH vitamine D. Il existe aussi une synthèse locale en regard des cellules parathyroïdiennes grâce à l'action de l'enzyme 1 alpha 25 hydroxy vitamine D hydroxylase (1).

Concernant l'homéostasie du calcium, l'action de la 1, 25 OH vitamine D porte sur l'absorption du calcium au niveau des différents segments digestifs, l'ostéorésorption et la minéralisation osseuse.

Son action rénale réside davantage en une auto-régulation par l'activation simultanée de 24 hydroxylase (enzyme catabolisant la forme active de la vitamine D) et la suppression de l'activité la 1 alpha hydroxylase (29).

La 1, 25 OH vitamine D est aussi responsable d'un rétrocontrôle concernant la PTH. En effet, elle est capable, sous réserve de l'activité de son récepteur VDR (vitamine D récepteur), de supprimer l'expression du gène de la PTH. Dans les modèles animaux il a été montré qu'en l'absence de VDR (VDR-/-), il n'y a aucun effet de la 1,25 OH vitamine D sur l'ARN messager de la PTH. Or, l'expression du récepteur VDR est directement régulée par la calcémie. In vitro, une baisse de la concentration en calcium dans l'environnement des cellules entraîne une baisse de l'expression du VDR (37).

De plus, la 1,25 OH vitamine D a un effet anti-prolifératif sur les cellules des glandes parathyroïdiennes. En culture de cellules bovines et humaines, il y a une diminution de la prolifération des cellules en présence de la 1,25 OH vitamine D. Selon Fukuda (38) en 1993 et confirmé par Wang et coll. (39) en 2001, il existerait donc un lien avec poids de la glande : un patient carencé en vitamine D active aurait un poids de la glande parathyroïdienne plus faible.

L'action anti proliférative de la 1,25 OH vitamine D est aussi médiée par la promotion de l'expression de kinases cycline-dépendantes p21 et p27 qui ont la capacité de bloquer les cellules en phase G1 et par un mécanisme autocrine en inhibant le récepteur de l'EGF (EGFR).

Son action inhibitrice est d'autant plus marquée que l'expression du EGFR est importante. (29)

Enfin, la vitamine D assure l'expression du CaSR. En effet, Brown et coll. (40) en 1996 ont montré que l'expression de l'ARN messager du CaSR est réduit en cas de carence en vitamine D et a contrario est assurée par l'administration de 1,25 OH vitamine D, indépendamment du taux de parathormone et de la calcémie. Comme pour l'expression de la parathormone, il s'agit d'un mécanisme synergique et dépendant aussi du VDR. En effet, Meir (41) a montré en 2009 qu'en inactivant le VDR dans les cellules parathyroïdiennes chez des souris carencées en vitamine D, il y avait une réduction modeste de l'expression du CaSR.

### ***D'autres déterminants de la parathormone ?***

- Le poids de la glande parathyroïdienne

Le poids moyen normal d'une glande parathyroïdienne est de 25 à 40 mg. Un poids supérieur à 60 mg est considéré comme pathologique. Une première étude en 1996 menée par Lundgren et coll. (42) sur 57 femmes montre que le poids moyen des glandes est moins important chez les patients normocalcémiques comparés aux patients hypercalcémiques. Ces résultats se confirment par l'équipe de Pascal Houillier et Gérard Maruani (11) qui présente une cohorte de 174 patients dont 34 normocalcémiques et 144 hypercalcémiques. Le poids médian était respectivement dans chaque groupe de 229 mg et de 500 mg.

- L'absorption digestive

Elle se réalise essentiellement en regard du duodénum, du jéjunum et de l'iléon et est médiée par l'action de la 1, 25 OH vitamine D capable d'agir (29) :

- Sur le transport para-cellulaire en augmentant la perméabilité inter-cellulaire des jonctions serrées par l'activation de la protéine kinase C,
- Sur le transport trans-cellulaire, en favorisant la synthèse de calbindine qui se complexe au calcium l'éloignant ainsi des villosités permettant le maintien d'un gradient électrochimique en faveur d'une réabsorption de calcium.

- Le phosphate

Son augmentation entraîne indirectement une synthèse et une sécrétion accrue de PTH, en se liant au calcium ce qui baisse le niveau de la calcémie. Certaines études ont montré aussi un rôle direct du phosphate sur les cellules parathyroïdiennes en augmentant la stabilité de l'ARN messager de la PTH. Il est aussi impliqué dans la prolifération cellulaire de la glande (1).

- Le FGF 23

Il est relargué par les ostéocytes/ostéoblastes en réponse à une hypophosphatémie et inhibe la synthèse et la sécrétion de la PTH. Dans les modèles animaux, il jouerait aussi un rôle dans la prolifération des cellules parathyroïdiennes en agissant sur le récepteur FGF23 (FGFR 1) et le co-récepteur Klotho des cellules parathyroïdiennes. Toutefois, ceci n'est pas démontré dans le modèle humain (1).

II.2.2. Calcium, et l'action du Calcium Sensor récepteur sur ses trois sites (os, rein, glande parathyroïdienne)

### ***Le Calcium Sensor récepteur (CaSR)***

Le Calcium Sensor récepteur est identifié par l'équipe de Brown et coll. en 1993. Ce récepteur, codé par le chromosome 3, est une protéine de 612 acides aminés. 250 acides aminés forment les 7 domaines transmembranaires et le domaine carboxy-terminal est constitué de près de 200 acides aminés, couplé à une protéine G (43). Il appartient à la famille C des protéines G couplées aux récepteurs. Son domaine extracellulaire est la clé de l'homéostasie du calcium étant capable de détecter toute variation du calcium ionisé d'une minute à l'autre et ayant pour objectif de normaliser la calcémie.

Il est en effet capable de fixer le calcium et de modifier la conformation de ses domaines transmembranaires et intracellulaires à l'origine de l'activation des voies de signalisation intra-cytoplasmique.

L'expression de ce récepteur se situe d'abord en regard des glandes parathyroïdiennes et de la branche de Henlé mais pas seulement. On le retrouve également en regard des différents segments du rein, des cellules C des glandes thyroïdiennes, de l'os, des cartilages, des vaisseaux et de l'intestin (44). On comprend alors que le calcium sensor récepteur assure le maintien de l'homéostasie du calcium dans le corps mais aussi est impliqué des processus locaux à l'origine par exemple de la calcifications des vaisseaux (44, 45).

### ***Rôle du CaSR sur les glandes parathyroïdes***

Le CaSR contrôle trois axes en regard des glandes parathyroïdiennes (43) :

- La sécrétion de la parathormone
- La synthèse de la parathormone
- La prolifération des cellules parathyroïdiennes

Dans les modèles animaux et notamment chez la souris, il a été démontré qu'une inactivation homozygote du gène du CaSR conduisait à une élévation marquée du taux de parathormone et à une hyperplasie cellulaire malgré une hypercalcémie importante (45). L'activation du récepteur conduit donc à une inhibition de la sécrétion de la parathormone et à une inhibition de la prolifération des cellules parathyroïdiennes.

En réalité le mécanisme biochimique d'activation du récepteur conduisant au freinage de la sécrétion de la parathormone est lié à une activation du récepteur associé à la protéine Gs et à l'activation de l'adénylate cyclase (AC) qui va permettre d'une part l'activation de la protéine kinase A (PKA) à l'origine de la sécrétion de la PTH et d'autre part l'activation de l'AMP cyclique à l'origine d'un rétrocontrôle inhibant l'enzyme AC par la protéine Gi phosphorylée. De même, une hypercalcémie active le récepteur, associé aux protéines Gq/G11, et active à son tour la phospholipase C produisant du diacylglycérol et de l'inositol 1,4,5 triphosphate qui inhibe l'AC (43, 44) (deuxième rétrocontrôle de la sécrétion de la parathormone).

De plus, l'expression du gène de la parathormone est aussi sous le contrôle du CaSR qui bloque son expression par un mécanisme post transcriptionnel (43,46).

Ces résultats pourraient ainsi laisser penser qu'une PTH plus basse, pour un même niveau de calcium ionisé, traduirait un récepteur plus actif. En regard des glandes parathyroïdiennes, l'expression du CaSR est la plus importante jouant un rôle majeur dans le contrôle de l'homéostasie du calcium. Toutefois, cette

hypothèse ne prendrait pas en compte l'existence et le rôle des CaSR « extra-parathyroïdiens » (47-50) d'une part et d'autre part l'existence d'autres facteurs pouvant influencer la sécrétion de la parathormone indépendamment de l'activation du récepteur.

Le CaSR joue un rôle direct dans l'homéostasie du calcium et ce indépendamment de la sécrétion de la PTH (51, 52). Il n'existe donc pas de relation directe entre le taux de PTH et l'activation du CaSR en regard de la glande. En effet, Silver et coll. (53) ont montré que le taux de PTH et son expression peuvent être modulés indirectement par l'action de la 1,25 OH vitamine D capable de réduire son expression génétique sans pour autant modifier la calcémie. D'autres études ont même démontré que la 1,25 mais aussi la 1 OH vitamine D et la 25 OH vitamine D étaient capable dans un modèle murin de réduire la sécrétion de PTH (54, 55) par un autre récepteur spécifique de la Vitamine D : le VDR.

### ***Rôle du Calcium Sensor récepteur extra-parathyroïdiens rénal et osseux***

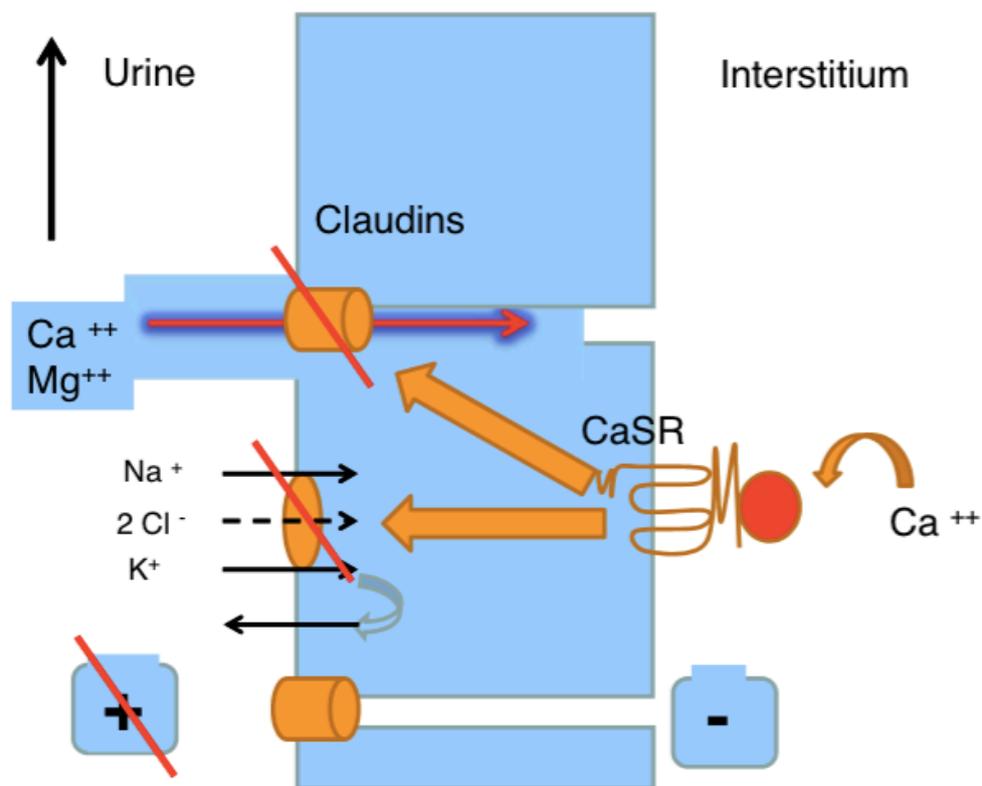
Il est démontré à partir de modèles animaux que le CaSR extra-parathyroïdien joue un rôle déterminant dans la régulation du calcium extracellulaire notamment en regard du rein (43). En effet, chez des rats parathyroïdectomisés et traités par un inhibiteur de la résorption osseuse, un antagoniste du CaSR permet dans les deux cas une augmentation de l'absorption de calcium au niveau tubulaire soit une augmentation du calcium extracellulaire indépendamment de l'action de la PTH et de la résorption osseuse.

- Le CasR et la Branche ascendante de Henlé (BAH)

Dans les modèles animaux et humains, le CaSR a été identifié en regard de la BAH par immuno-marquage. Il a été aussi montré dans le modèle animal, un niveau d'expression de l'ARN messager du CaSR significativement plus élevé au niveau de la médullaire et de la corticale de la BAH. Enfin en immunohistochimie et au microscope électronique, il a été visualisé la présence du CaSR au niveau basolatéral de la BAH (43).

Il a été aussi testé directement la capacité fonctionnelle du récepteur in vitro et son expression restrictive à la BAH en évaluant la réponse du récepteur en présence de deux antagonistes micro-perfusés (NPSR568, cation polyvalent néomycine) au niveau de la BAH et du canal collecteur distal (CCD). Il est alors montré une augmentation de la forme libre de calcium dans le cytoplasme des cellules de la BAH et non dans le canal collecteur.

Deux études dont celle précédemment citée ainsi que celle de Toka et coll. (56) ont permis de comprendre le rôle du CaSR dans la régulation de l'absorption du calcium au niveau de la branche de Henlé par un mécanisme para-cellulaire. L'activation baso-latérale du CaSR inhibe le canal ROMK et le co-transporteur NKCC2, modifiant le gradient électrochimique trans-épithélial, et entraînant au niveau de la jonction serrée claudine 14 un blocage de la réabsorption de calcium tubulaire (43).



Régulation de la calcémie en regard de la branche ascendante de Henlé par le calcium sensor receptor.

On retrouve la présence du CaSR en réalité en regard de tous les segments du tubule mais ses effets biologiques ne sont pas seulement en rapport avec le métabolisme du calcium (43). Toutefois, afin de simplifier, nous retiendrons principalement que le calcium est majoritairement réabsorbé au niveau de la branche de Henlé à hauteur de 25 % grâce au CaSR mais aussi en regard d'autres segments par des mécanismes indirects tels que l'acidification des urines générant des modifications de gradient électrochimique à l'origine de mouvement d'électrolytes dont le calcium. De plus, une réabsorption non négligeable de 15% du calcium a lieu en regard du tubule contourné distal grâce au canal TRPV5 dont son activité est amplifiée par sa co-localisation apicale avec le CaSR. Le reste du

calcium est réabsorbé au niveau proximal par une voie para-cellulaire non régulée, en rapport avec le calcium filtré et représente 65% du calcium réabsorbé.

Le CaSR rénal est un déterminant essentiel de l'homéostasie du calcium indépendamment de l'action de la parathormone car il est capable comme expliqué précédemment de moduler la réabsorption tubulaire de calcium par voie para-cellulaire en regard de la branche de Henlé. En effet, il a été démontré qu'une inhibition chronique du calcium sensor receptor chez des rats thyroparathyroïdectomisés entraînait une augmentation de la réabsorption tubulaire en calcium indépendamment de la sécrétion de la PTH et sans altération de l'absorption digestive (51).

- Le CasR et l'os

Concernant le CaSR sur l'os, son rôle dans le contrôle de l'homéostasie du calcium est de nos jours bien connu mais n'a été élucidé que tardivement. En effet, initialement ce sont des cas d'hyperparathyroïdies primaires néonatales associées à un phénotype osseux anormal (rachitisme sévère, déminéralisation osseuse) qui ont conduit à s'interroger sur l'implication du CaSR.

Des études expérimentales menées sur des modèles animaux invalidés pour le gène CaSR ont montré un retard de croissance avec un rachitisme qui disparaissait chez les souris parathyroïdectomisés suggérant l'idée aussi d'un rôle de la PTH. Afin de mettre en évidence l'implication spécifique du CaSR osseux, de nouveaux modèles murins (49) ont donc été mis au point et ont permis de confirmer son rôle dans la prolifération, dans la survie et dans la différenciation des ostéoblastes. De plus, l'activation du CaSR a une action aussi anabolisante en inhibant la résorption osseuse et en permettant le développement des cartilages par l'activation des chondrocytes.

Enfin, il existe une action synergique de la PTH et de l'activation du CaSR à l'origine d'une part d'une formation osseuse de l'os trabéculaire et d'autre part d'une résorption osseuse de l'os cortical (43).

### ***CaSR et génétique ?***

Des mutations inactivatrices du CaSR ont été identifiées dans l'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne et dans l'hyperparathyroïdie néonatale sévère chez des patients homozygotes (57) ainsi que des mutations activatrices à l'origine d'hypocalcémie (58, 59, 1).

Aucune mutation n'a été mise en évidence dans l'hyperparathyroïdie primaire. En revanche, il existe une diminution de l'expression génétique et protéique du CaSR dans les glandes parathyroïdiennes du patient avec hyperparathyroïdie primaire (59, 60).

D'autre part, certaines études ont mis en évidence une association entre un polymorphisme du CaSR et des niveaux de calcémies dans une population de patients sains, suggérant que des explorations complémentaires chez des patients atteints d'hyperparathyroïdie seraient intéressantes (43, 61, 62, 63).

### **III. LITHIASES RENALES HYPERCALCIURIQUES**

Les lithiases rénales sont fréquentes et concernent plus de 10% de la population générale. Elles sont l'un des modes de révélation les plus fréquentes dans l'hyperparathyroïdie primaire et sont présentes dans les dernières séries rapportées dans 7 à 20% des cas (64).

Le plus souvent les calculs rénaux, dans l'hyperparathyroïdie primaire, sont associés à une hypercalciurie (calciurie supérieure à 200mg/jour). L'hypercalciurie

est présente dans 40% des cas en moyenne chez les patients hypercalcémiques (65). Celle-ci est présente aussi dans les formes normocalcémiques mais à un degré moindre en lien avec une charge filtrée et une réabsorption tubulaire plus faible (11). En revanche, aucune étude ne rapporte la prévalence de l'hypercalciurie dans cette population et sa corrélation avec la formation de calculs rénaux (10). De plus, le degré d'excrétion de calcium n'est pas un facteur prédictif de formation de calculs rénaux. En effet, une hyperparathyroïdie primaire sans hypercalciurie peut présenter des calculs rénaux (66).

Les lithiases rénales exposent le patient à des risques d'insuffisance rénale à terme. En effet, 3,2% des patients ayant une IRC terminale sont d'origine lithiasique (67) et l'association entre la dégradation de la fonction rénale et l'atteinte lithiasique varie de 17 jusqu'à 40% suivant les séries. D'autre part, des facteurs de risque de néphrolithiases identifiés sont l'âge jeune, le sexe masculin, l'hypercalciurie, et des facteurs locaux urinaires (impliquant notamment la plaque de Randall).

De plus, le risque de récurrence de calculs malgré une parathyroïdectomie reste élevé et concerne 20 à 50% des patients atteints d'HPT1 ayant des antécédents de lithiases rénales. Une normalisation de la calcémie n'exclut pas non plus le risque de récurrences post parathyroïdectomie et ce jusqu'à 10 ans après l'intervention (64, 66, 68). On notera par ailleurs, qu'un polymorphisme du gène du CaSR est associé à un risque accru de calculs rénaux avec une excrétion rénale de calcium plus importante pouvant en partie expliquer les possibles récurrences post-parathyroïdectomie (64).

En France, dans la population générale la composition majoritaire des calculs est le plus souvent de type oxalo-calcique dans 72% des cas en lien avec l'alimentation, suivi par des calculs de type phospho-calcique dans près de 25% et par des calculs d'acide urique dans près de 10%. Les autres calculs notamment la

struvite sont plus rares (1,8% des cas). L'aspect morphologique et l'espèce cristalline permettent de classer ces différents calculs (69, 70).

Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire, les calculs sont de nature calcique montrant bien la « calcium-dépendance ». Il est décrit majoritairement des calculs de type phospho-calcique dont 67% de carbapatite et 29% de brushite comparé à des séries témoins sans HPT1. Les calculs de type oxalo-calcique (whewellite ou weddellite) peuvent aussi survenir chez ces patients ainsi que des compositions mixtes phospho-calcique et oxalo-calcique sont fréquentes. En revanche, les cristaux d'acide urique sont davantage marginaux (69).

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la composition des ces calculs en distinguant les deux phénotypes hypercalcémique et normocalcémique dans les hyperparathyroïdies primaires.

L'objet de notre travail consiste donc dans l'hyperparathyroïdie primaire à comparer les phénotypes normocalcémique versus hypercalcémique chez des patients lithiasiques hypercalciuriques et de tenter de répondre à plusieurs questions :

1. Quel est le rôle de l'absorption intestinale, de l'excrétion rénale et du flux osseux sortant de calcium ?
2. Quel est le rôle du calcium sensor, de la parathormone (PTH) et du calcitriol ?
3. Quel est le rôle de la masse parathyroïdienne ?

L'objet de notre étude a aussi pour intérêt de décrire les différentes compositions de calculs rénaux, malgré une charge filtrée différente entre les deux groupes, et dont le substrat initial de leur formation est lié à l'hypercalciurie.

## **2 ème partie : ARTICLE**

## **I. ABSTRACT**

---

### **Introduction**

Primary hyperparathyroidism is commonly diagnosed in the setting of hypercalcemia, whereas normocalcemic primary hyperparathyroidism (NCPH) may be misdiagnosed. The goal of our study was to identify the biological determinants of NPHP and to precise the influence of weight gland.

### **Population and Methods**

Among a cohort of 1500 hypercalciuric renal stone patients who underwent a calcium load test, 91 patients were diagnosed as primary hyperparathyroidism. Diagnosis was assessed upon the presence of hypercalcemia either fasting or following the calcium load associated with a normal or high PTH value ( $>30$  pg/ml). Comparison between hypercalcemic primary hyperparathyroidism (HCPH) and NCPH groups was performed using non parametric test and chi2 test for quantitative and categorical variables respectively.

### **Results**

Hypercalcemic primary hyperparathyroidism (HCPH) was diagnosed in 56 patients (61%) and NCPH in 35 patients (39%) with parathyroid gland weight available in 40 patients and 18 cases respectively (mean weight 870 mg). Calcium dependent stones were encountered in 90% of cases with no difference between the two groups. Fasting serum PTH was similar between HPHP and NPHP groups but was higher after calcium load test in HPHP ( $p=0,02$ ) with no significant difference for glands weight ( $p=0,05$ ). Whereas ionized calcium (iCa) was higher in HPHP group both in the fasting state and after calcium load, no difference was detected for calcium diet, 24 hours urine calcium, calcitriol, serum phosphorus, TmPO<sub>4</sub> or bone remodeling biomarkers. Of notice, Calcium excretion fraction (CaEF) increased after calcium load by 300% in NPHP but only 175% in HPHP group ( $p=0,01$ ).

## **Conclusion and discussion**

Our data showing a higher Post load iCa and PTH in HCPH group suggests a relative inhibition of the calcium sensor receptor (CaSR) in this group conversely to NPHP group as no difference for parathyroid gland mass was detected. Moreover, the lower CaEF increase during calcium load in HCPH also favors the view that kidney CaSR could be less active in this group thus accounting for hypercalcemia instead of normocalcemia as other factors such as serum PTH or calcitriol values cannot explain this finding. Accordingly, we speculate that a CaSR genetic polymorphism with “normal” versus “low” activity may account for NCPH and HCPH phenotype respectively. This hypothesis remains to be tested.

## **Key Words**

Primary hyperparathyroidism, normocalcemia/hypercalcemia, renal stone, hypercalciuria

---

## **Introduction**

L'hyperparathyroïdie primaire est le plus souvent révélée dans le cadre de l'hypercalcémie, tandis que les hyperparathyroïdies primaires normocalcémiques sont souvent sous diagnostiquées. L'objectif de notre étude est d'identifier les déterminants biologiques des hyperparathyroïdies primaires et de préciser l'influence du poids des glandes.

## **Matériel et Méthode**

A partir d'une cohorte de 1500 patients lithiasiques hypercalciuriques ayant eu un test de charge en calcium, 91 patients avaient une hyperparathyroïdie primaire. Le diagnostic était affirmé par la présence d'une hypercalcémie après test de charge en calcium associée à un taux de parathormone inadapté (>30 pg/ml). La comparaison des deux groupes normocalcémique (HPNC) et hypercalcémique

(HPHC) était effectuée selon des tests non paramétriques et du Chi2 pour des données quantitatives et qualitatives respectivement.

## **Résultats**

L'hyperparathyroïdie primaire hypercalcémique (HPHC) était diagnostiquée chez 56 patients (61%) et les formes HPNC chez 35 patients (39%) avec un poids des glandes parathyroïdiennes disponibles chez 40 patients et 18 patients respectivement (poids médian 870 mg). Les calculs rénaux calcium dépendants étaient rencontrés dans 90% des cas sans différence significative entre les 2 groupes. Le taux de PTH à jeûn était comparable entre les groupes mais plus élevé après charge en calcium dans le groupe HPHC avec aucune différence significative sur le poids des glandes ( $p=0,05$ ). Tandis que le calcium ionisé était plus élevé dans le groupe HPHC, il n'y avait pas de différence significative sur les apports journaliers calcique, la calciurie des 24 heures, le calcitriol, la phosphorémie, le TmPO<sub>4</sub> et les marqueurs de remodelage osseux avant et après charge en calcium. En revanche, la fraction d'excrétion en calcium augmentait significativement de plus de 300% versus seulement 175% dans le groupe HPHC après charge ( $p=0,01$ ).

## **Conclusion et discussion**

Nos données montrent un calcium ionisé et un taux de PTH après charge plus élevés dans le groupe HPHC suggérant une relative inhibition du récepteur du calcium (CaSR) comparé au groupe HPNC, et sans différence significative sur le poids des glandes. De plus, la plus faible fraction d'excrétion du calcium après un test de charge en calcium dans le groupe HPHC suggère aussi que le CaSR renal serait moins actif dans le groupe HPHC, à l'origine d'une hypercalcémie et de l'absence de normalisation du calcium, pour un taux de PTH et de calcitriol comparables entre les groupes. A partir de nos résultats, notre hypothèse est qu'un polymorphisme génétique du CaSR dont le profil de l'activité du récepteur serait

différent (normal ou inférieur) pourrait expliquer les phénotypes hypercalcémique ou normocalcémique. Cette hypothèse serait intéressante à tester.

### **Mots clés**

Hyperparathyroïdie primaire, normocalcémie/hypercalcémie, calculs rénaux, hypercalciurie

---

## **II. INTRODUCTION**

Les hyperparathyroïdies primaires sont parmi les désordres endocriniens les plus fréquents avec une prévalence et une incidence croissante ces dernières décennies du fait de dépistage biologique de routine plus systématique (16). Elles se définissent par un taux de parathormone élevé associé à une hypercalcémie. Le seul traitement curatif consiste en la parathyroïdectomie avec des résultats bénéfiques à terme sur les organes cibles os et reins (10, 14). Des nouvelles formes asymptomatiques sont de plus en plus souvent diagnostiquées et posent la question de la stratégie thérapeutique à adopter. Plus encore, depuis 2008 les formes normocalcémiques sont reconnues comme une entité singulière dont l'histoire naturelle et la physiopathologie restent encore mal connues (6). En effet, la régulation étroite du calcium ionisé implique différents déterminants dont la parathormone, le calcitriol, et a pour différentes cibles le rein, l'os, l'intestin et les glandes parathyroïdiennes (29, 31). Le poids des glandes parathyroïdiennes dans quelques études récentes semblerait aussi jouer un rôle sur le phénotype (11). D'autre part, le récepteur du calcium (CaSR), sensible aux variations du calcium ionisé est présent au niveau des glandes parathyroïdiennes, du tubule rénal et de l'os, et pourrait expliquer le phénotype normo ou hypercalcémique selon son activité (43).

Enfin, l'hypercalciurie est le premier facteur de risque de lithiases. Les calculs rénaux dans l'HPT1 n'ont en effet à notre connaissance jamais fait l'objet d'une étude de leur composition suivant le phénotype normo ou hypercalcémique. (68).

L'objectif de notre étude est donc d'identifier les déterminants du phénotype normo versus hypercalcémique dans l'hyperparathyroïdie primaire en étudiant notamment l'influence du poids des glandes parathyroïdiennes, et un potentiel effet du phénotype sur la composition des calculs.

### **III. MATERIEL ET METHODE**

#### ***Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire***

Cette étude rétrospective, monocentrique, inclus au total 91 patients pour lesquels le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est porté.

Ils ont été sélectionnés à partir d'une base de données constituée prospectivement sur 10 ans de 2005 à 2015 dans le département d'Exploration Fonctionnelle Multidisciplinaire de l'Hôpital Tenon.

Parmi 1500 patients lithiasiques hypercalciuriques, explorés par un test de charge en calcium et étudiés rétrospectivement, 91 patients avaient une hypercalcémie après charge avec un calcium ionisé supérieur à 1,31 mmol/L, associée à un taux de parathormone après charge (> à 30 pg/ml).

Au total, 91 patients ayant une hyperparathyroïdie primaire (HPT1) ont été inclus. (Figure 1).

La population de l'étude a été classée en deux groupes: un groupe normocalcémique et un groupe hypercalcémique.

L'hyperparathyroïdie primaire hypercalcémique (HPHC) était définie comme un calcium ionisé pré charge et post charge supérieur à 1,31 mmol/L associé à un taux de parathormone inadapté en post charge (PTH supérieure à 30 pg/ml).

L'hyperparathyroïdie primaire normocalcémique était définie comme un calcium ionisé avant charge inférieur à 1,31 mmol/L avec la présence après charge d'une hypercalcémie avec un calcium ionisé supérieur à 1,31 mmol/L associé à un taux de parathormone inadapté en post charge (PTH supérieure à 30 pg/ml).

48 patients ont été opérés parmi lesquels 18 patients étaient normocalcémiques et 40 hypercalcémiques. Les examens histologiques et morphologiques post parathyroïdectomie ont confirmé la présence d'un adénome ou de plusieurs adénomes parathyroïdiens. Les autres patients n'ont pas été opérés ou ont été perdus de vue avant le geste chirurgical.

### ***Réalisation d'un test de charge en Calcium (Test de Pak)***

Le test de PAK (test de charge en calcium, annexe 1) nécessitait que le patient suive un régime approprié 24 heures avant le test. Les patients pouvaient manger tout type d'aliment à l'exception de fromage ou de produits laitiers et ne devaient pas boire d'eau enrichie en calcium (moins de 10 mg/L de calcium élément). Un questionnaire élaboré par les diététiciennes de notre centre était remis au patient au préalable afin d'évaluer ses apports calciques journaliers (Annexes 2, 3, 4).

Un premier prélèvement sanguin et urinaire était pratiqué 60 minutes avant la charge en calcium. Le patient recevait ensuite une charge en calcium de 1g de calcium élément (gluconate de calcium). Un second prélèvement sanguin et urinaire était alors effectué au cours du recueil des urines à 120 minutes, environ deux heures après la charge en calcium.

Les variables biologiques collectées avant et après charge en calcium sont les suivantes: calcium ionisé et total (mmol/L), la PTH (pg/ml), fraction excrétion calcique (%), rapport calciurie/créatinurie (mmol/mmol).

### ***Estimation de diverses variables biologiques***

Le débit de filtration glomérulaire exprimé en ml/min/1,73m<sup>2</sup> est estimé par la formule CKD EPI (selon HAS juillet 2012, Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique).

Le reflet de l'absorption digestive était mesuré à partir de la différence du rapport calcémie/créatinine urinaire exprimé en mmol/mmol (hyperabsorption si > 0,6 mmol/mmol) avant et après charge.

La fraction d'excrétion urinaire du calcium (FECa) , exprimée en % (norme < 2%) était calculé selon la formule suivante : 
$$\frac{[UCa \text{ (mmol/L)} * (PCreatinine \text{ (mmol/L)})]}{[iCa \text{ (mmol/L)} * UCréatinine \text{ (mmol/L)}]}$$

La variation de FECa (exprimée en %) entre le pré charge et le post charge était effectué par la formule suivante : 
$$\frac{[FE \text{ calcium post charge} - FE \text{ calcium précharge}] * 100}{[FE \text{ calcium post charge}]}$$

La variation de la PTH (exprimée en %) entre le pré charge et le post charge était effectué selon la formule suivante : 
$$\frac{[PTH \text{ post charge} - PTH \text{ précharge}] * 100}{PTH \text{ post charge}}$$

### ***Méthode d'analyse des variables biologiques***

La calcémie totale plasmatique et urinaire et la magnésémie étaient déterminées par spectrométrie d'absorption atomique (PerkinElmer 3300). Le calcium ionisé, le CO<sub>2</sub> total, le sodium et le potassium étaient analysés à partir

d'une électrode spécifique (ABL 815, radiometer), le pH urinaire à partir d'électrode spécifique, le phosphate à partir d'une méthode colorimétrique standard, la créatinine plasmatique et urinaire par la méthode enzymatique à partir de l'analyseur Konelab 20 (Thermo Fisher Scientific), la parathormone, la 25 OH vitamine D, et la 1,25 OH vitamine D étaient mesurées à partir d'un kit de dosage radio-immunologique (système immunodiagnostique et international Cisbio). Les marqueurs plasmatiques du remodelage osseux (la phosphatase acide tartrate résistante (TRAP) et la phosphatase alcaline osseuse (PALO)) étaient évalués à partir d'un dosage immunodiagnostique enzymatique (Système immunodiagnostique et international Cisbio). Le FGF 23 C terminal était mesuré à partir d'un test ELISA immunotopics.

La composition des calculs avait été identifiée par analyse morpho-constitutionnelle.

### ***Collection du poids des glandes parathyroïdiennes***

Les valeurs des poids des glandes ont été récupérées à partir des compte-rendus opératoires des patients ayant été parathyroïdectomisés. Les compte-rendus ont été récupérés à partir des dossiers d'archives des patients du centre d'Explorations Fonctionnelles Néphrologiques de l'hôpital Tenon et des dossiers d'archives du service d'Anatomo-pathologie de l'hôpital Saint Louis où certains patients avaient été opérés.

### ***Analyse morpho constitutionnelle des calculs***

Un total de 60 calculs ont été collectés et analysés à la fois par étude morphologique et infra-rouge permettant d'identifier notamment le composant principal.

### *Analyses statistiques*

Les données quantitatives étaient rapportées en médiane avec inter-quartile. La comparaison des données quantitatives et qualitatives était effectuée selon le test de Mann-Whitney et Chi2 respectivement. Une valeur de p strictement inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

## **IV. RESULTATS**

### *Description de la population ayant une hyperparathyroïdie primaire*

A partir d'une cohorte initiale de 1500 patients adressés au service d'Explorations Fonctionnelles Néphrologiques de l'hôpital Tenon, 91 patients ont été inclus sur le critère : diagnostic de HPT1 affirmé par la présence d'une hypercalcémie après test de charge en calcium associée à un taux de parathormone inadapté, soit supérieur à 30 pg/ml (Figure 1).

Aucun patient avec une hyperparathyroïdie primaire ne présentait les caractéristiques d'exclusion suivantes :

- Insuffisance rénale (définie comme une créatinine plasmatique supérieure à 110 micromol/L ou comme une clairance de la créatinine selon le CKD EPI inférieure à 60 ml/min par 1,73m<sup>2</sup>)
- Traitement par un médicament interagissant avec le métabolisme osseux (biphosphonate, lithium, diurétique de l'anse ou thiazidique, corticostéroïde, dénosumab, anticonvulsivant)

Au sein des 91 patients, nous avons pu identifier deux groupes : un groupe normocalcémique (n=35 patients) et un groupe hypercalcémique (n=56 patients). Par définition, le groupe normocalcémique avait un calcium ionisé avant charge normal ( $iCa < 1,31$  mmol/L) alors que le groupe hypercalcémique avait un calcium

ionisé avant charge élevé. La distribution des valeurs de iCa est représentée figure 2.

Sur l'ensemble des 91 patients, 58 patients ont eu une exérèse parathyroïdienne. 51% des HPT1 normocalcémique (n=18) versus 71% des HPT1 hypercalcémique (n=40) ont été opérés (p=0,16).

### ***Comparaison entre les groupes HPT1 normocalcémique et hypercalcémique.***

Les groupes étaient comparables sur l'âge, le genre et les apports alimentaires calciques journaliers (figure 2 et Table 1).

Le poids moyen des glandes était de 870 mg dans la population globale, et comparable entre les deux groupes avec toutefois une tendance à un poids des glandes plus élevé dans le groupe hypercalcémique (p=0,05, Table 1). L'analyse plus fine d'une relation éventuelle entre le poids des glandes parathyroïdiennes et le calcium ionisé montre que les patients opérés d'une glande parathyroïdienne supérieure à 1045 mg, correspondant au quartile le plus élevé (figure 3) avaient effectivement un calcium ionisé avant charge plus élevé comparé aux groupes ayant une glande de masse inférieure à 200 mg, correspondant au quartile inférieur (p < 0,01), mais cette différence n'a pas été retrouvée pour des glandes de poids intermédiaire.

Avant charge calcique (i.e. à jeun et après 48 heures de diète calcique), les valeurs de PTH étaient en moyenne élevées dans le groupe HPT1 hypercalcémique (N<75pg/ml) et donc inappropriées à l'hypercalcémie (Table 1), mais comparables avec le groupe HPT1 normocalcémique. Après charge, les valeurs de PTH sont plus élevées dans le groupe HPT1 hypercalcémique (p<0.003) avec une inhibition de la sécrétion de PTH lors de la charge en calcium plus faible de l'ordre de 24% (versus 34%, p=0.02). Alors que la concentration en 25 hydroxy-vitamine D était

significativement plus élevée dans le groupe normocalcémique ( $p=0,04$ ), le taux de calcitriol était comparable entre les deux groupes ( $p=0,81$ ). Les deux groupes étaient comparable en ce qui concerne les phosphates avec des valeurs basses ( $<0.85$  mmol/L) chez 70% des patients du groupe hypercalcémique versus 67% des patients du groupe normocalcémique mais également pour le  $T_m$  des phosphates, le TRP et les valeurs de FGF23 (table 1).

Alors que l'absorption digestive, jugée sur le delta calcium/créatinine urinaire avant et après charge, et la résorption osseuse évaluée par les marqueurs de remodelage osseux étaient comparable entre les groupes (Tableaux 1 et 2), le flux osseux sortant de calcium évalué par le rapport calciurie/créatinine à jeun était plus élevé dans le groupe HPT1 hypercalcémique ( $p= 0,007$ ).

La calciurie de 24 heures en régime libre était élevée ( $>7$  mmol/24 heures) et comparable entre les deux groupes HPT1 normo et hypercalcémique. A jeûn, l'excrétion urinaire du calcium était significativement plus élevée dans le groupe HPT1 hypercalcémique, jugée par le rapport calcium/créatinine et par la fraction d'excrétion du calcium ( $p=0.007$  et  $p=0,003$  respectivement), alors que les fonctions rénales estimées selon le CKD EPI étaient comparable entre les deux groupes ( $p=0,32$ ). Pourtant, après charge calcique, la fraction d'excrétion urinaire en calcium augmentait notablement moins dans le groupe HPT1 hypercalcémique que dans le groupe HPT1 normocalcémique (175% versus 300%,  $p=0,01$ ) (figure 4) alors que dans le même temps le calcium ionisé était plus élevé (figure 5 c et 5d et table 1 et 2) et les valeurs de PTH moins inhibées.

De plus comme le montre la figure 5C, la relation  $iCa -PTH$  est effectivement différente entre les deux groupes : les valeurs de PTH étaient plus élevées dans le groupe hypercalcémique comparé au groupe normocalcémique pour des valeurs de calcium ionisé comparables (comparaison HPT1 hypercalcémique avant charge

versus HPT1 normocalcémique après charge : PTH= 65 ng/ml versus 40 ng/ml,  $p=0.001$  pour des iCa de 1.35 mmol/L versus 1.36 mmol/l respectivement,  $p=NS$ ).

### ***Composition des lithiases rénales hypercalciuriques chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire***

La composition majoritaire des calculs rénaux dans la population des 91 patients montre une prédominance de lithiases de type oxalo-calcique (69%) comprenant une composition majoritaire de weddellite dans 32,5% des cas, des calculs mixtes de weddellite et whewhellite dans 26,9% des cas et des calculs de whewhellite majoritaire dans 9,6% des cas. Les lithiases de nature phosphocalcique représentaient 31% de la population générale avec 25% de carbapatite, et 6% de brushite. Au total, 90,4% des calculs étaient en rapport avec une hypercalciurie. Aucune différence statistiquement significativement n'est mise en évidence entre les deux groupes HPT1 hyper- et normocalcémique concernant la nature des calculs ( $p= 0,87$ ).

## **V. DISCUSSION-CONCLUSION**

### ***I. Phénotype des HPT1 normocalcémiques***

Nos résultats montrent que les HPT1 normocalcémiques représentent près de 40 % des HPT1 diagnostiquées dans une population lithiasique hypercalciurique. Le diagnostic est porté après réalisation d'un test de charge en calcium qui démasque une hypercalcémie après charge, associée à une valeur de PTH inadaptée, c'est-à-dire élevée ou normale mais non effondrée comme attendue.

Plusieurs études ont déjà identifié ce phénotype d'hyperparathyroïdie primaire normocalcémique dont la prévalence rapportée varie suivant les études

jusqu' à 20% notamment dans la série de Maruani et coll. (10, 11, 16). Notre étude souligne particulièrement que la prise en charge de cette forme d'HPT1, récemment reconnue lors du *Third International Workshop* en 2008 (6), ne doit pas être négligée et nécessite une compréhension des mécanismes sous-jacents mis en jeu afin de développer une conduite diagnostique et thérapeutique adaptée.

Toutefois, initialement ce phénotype était considéré comme un simple continuum de la maladie d'une forme « normocalcémique » asymptomatique ou peu symptomatique vers une forme « hypercalcémique » symptomatique (16). Cette hypothèse d'un continuum d'une forme normocalcémique vers une forme hypercalcémique ne peut être exclue d'après notre étude : si l'âge est comparable entre les deux groupes au moment du diagnostic, nous n'avons pas de suivi pour les patients non opérés. Toutefois, certaines études ont déjà répondu à cette question et montrent au contraire un maintien de la calcémie dans des valeurs normales sans évolution vers une forme hypercalcémique à 76 mois de suivi (11).

De plus, d'autres études rejetaient le diagnostic de HPT1 normocalcémique, expliquant que le calcium total était un mauvais reflet de la calcémie ionisée (30, 71, 72). En effet, lorsque l'on compare le calcium total et le calcium ionisé chez des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire, les valeurs du calcium ionisé sont toujours élevées ce qui n'est pas le cas du calcium total. Ainsi, dans notre étude on retrouve après le test de charge en calcium un calcium ionisé supérieur à 1,31 mmol/L chez tous les patients mais un calcium total normal ( $N \leq 2,60$  mmol/L) dans une proportion non négligeable (12% groupe hypercalcémique avec calcium total inférieur ou égal à 2,60 mmol/L), résultats en accord avec de précédents travaux rapportant 4 à 10% d'HPT1 avec une calcémie totale normale et calcémie ionisée élevée (72). Ces cas cependant ne doivent pas être considérés à tort comme des formes d'HPT1 normocalcémiques.

En effet, c'est le calcium ionisé, valeur régulée, qui doit être considéré comme le paramètre biologique définissant une hypercalcémie, tel qu'il est recommandé au Fourth International Workshop on the diagnosis of asymptomatic HPT1 (6, 26, 73).

## ***II. Quels déterminants peuvent expliquer des HPT1 normocalcémiques versus hypercalcémiques : la parathormone ? la vitamine D ? L'apport alimentaire ?***

La régulation de la calcémie d'après notre étude est différente suivant les patients dans l'hyperparathyroïdie primaire lithiasique hypercalciurique.

Les patients avec une hyperparathyroïdie primaire normocalcémique pourraient avoir une capacité de résistance accrue aux effets de la parathormone en regard de ses cibles rénale et osseuse. L'obtention d'une calcémie normale serait d'une part expliquée par une hypersécrétion de PTH plus modérée avec une capacité de freinage de sa sécrétion conservée ; et d'autre part par une possible résistance au niveau osseux et au niveau rénal aux effets de la parathormone permettant une capacité d'excrétion urinaire du calcium suffisante (moins de réabsorption tubulaire en calcium). De fait, l'équipe de Pascal Houillier (11) a en effet bien démontré l'existence d'une résistance des organes cibles de la parathormone au cours de l'HPT1. Nos résultats ne permettent cependant pas d'établir un rôle évident central de la PTH pour expliquer le phénotype normocalcémique versus hypercalcémique, et ne montrent pas de différence significative des marqueurs biochimiques du remodelage osseux. Le rapport calcium/créatinine urinaire à jeûn, après diète calcique généralement témoin d'un flux osseux sortant de calcium, est certes plus élevé dans le groupe normocalcémique mais il est le reflet d'un calcium ionisé plus élevé et ne peut donc permettre de conclure sur un comportement osseux différent. La comparaison de la densité minérale osseuse dans les deux

groupes serait une donnée intéressante mais nous ne disposons pas de ces informations.

L'autre cible de la parathormone est l'alpha-hydroxylase qui permet une augmentation de la synthèse du calcitriol au niveau des cellules du tube contourné proximal. Notre étude ne montre pas de différence de calcitriol entre les deux groupes mais d'autres équipes sont parvenues à démontrer une synthèse accrue dans le groupe hypercalcémique comparé au groupe normocalcémique à 25 OH vitamine D comparable (7).

Dans notre étude, la concentration en 25 OH vitamine D est discrètement augmentée dans le groupe normocalcémique suggérant un possible effet d'une optimisation des stocks sur l'homéostasie du calcium (73, 74). Or ici, à calcitriol comparable et à 25 OH vitamine D plus élevé dans le groupe normocalcémique, on retrouve une calcémie plus basse et une concentration de PTH comparable voire plus basse (après charge). Le lien direct ou indirect entre 25 OH vitamine D et le phénotype normocalcémique ne paraît donc pas ici évident.

Une différence d'apports alimentaires entre les deux groupes a également pu être éliminée ainsi qu'une éventuelle différence d'absorption intestinale du calcium : l'absorption jugée sur  $\Delta$  Ca/créatinine urinaire mais aussi dans une certaine mesure sur la calciurie des 24 heures n'est pas plus faible dans le groupe normocalcémique.

### ***III. Calcium ionisé et glande parathyroïdienne***

Le poids des parathyroïdes comparable entre les deux groupes suggère que la taille des glandes parathyroïdiennes ne jouerait pas de rôle dans la valeur du calcium ionisé. Cependant le calcium ionisé est plus élevé chez les patients ayant de grosses parathyroïdes (dernier quartile) comparé à celui des patients ayant les

plus petites glandes (premier quartile), les valeurs de calcium ionisé étant similaire dans les autres sous-groupes. Ces résultats suggèrent que la valeur du calcium ionisé n'est pas dépendante du poids de la glande en dehors des très gros adénomes qui ont une PTH plus élevée.

En effet, la question du poids de la glande sur l'impact de la sécrétion de la parathormone et sur la calcémie se pose intuitivement. Une glande de taille importante pourrait-elle être à l'origine d'une calcémie plus élevée ? La littérature sur cette question est pauvre ; toutefois, le peu d'études qui répondent à cette interrogation semble aller dans ce sens (11). En effet, la principale étude de Pascal Houillier montre sur une cohorte de 178 patients avec histologie dans 94 cas que le poids moyen des glandes est moins important chez les patients normocalcémiques comparés aux patients hypercalcémiques. L'autre question que l'on serait amené à se poser est celle de l'expression du CaSR dans les cellules de la glande parathyroïdienne. Dans la littérature (1, 44, 45, 59, 60, 75), une réduction d'expression du CaSR chez les patients avec une hyperparathyroïdie primaire comparé à une population contrôle ayant un glande parathyroïdienne normale a été décrite à la fois en terme de niveau d'expression des ARNm et protéique (IHC, hybridation in situ, RT PCR). Cependant, une étude sur une petite série de cas ne rapporte pas de différence d'expression du CaSR dans les adénomes parathyroïdiens en fonction du poids des glandes, du niveau de PTH ou de la calcémie préopératoire (75). La comparaison entre le type de tissu (hyperplasie ou adénome) montre une diminution de l'expression génétique et protéique dans les deux cas comparable (45, 59). En théorie, la sécrétion augmentée de PTH du fait d'une masse parathyroïdienne fonctionnelle plus importante (au cours de l'HPT1) pourrait être encore davantage stimulée en cas de diminution de la densité membranaire des CaSR entraînant une perte de régulation de la calcémie. Ce phénomène ne semble cependant pas être observé en cas d'adénome, où il persiste une relation entre la calcémie et la PTH (45). Nos résultats vont également dans ce

sens (Figure 5) et semblent suggérer un défaut de sensibilité du CaSR dans le groupe hypercalcémique indépendamment de la masse parathyroïdienne.

#### ***IV. Calcium ionisé et CaSR***

En effet, l'hypothèse d'un défaut de sensibilité du CaSR dans le groupe hypercalcémique semble être confirmé par les données du test de charge en calcium : la diminution des valeurs de PTH après charge calcique, exprimés en pourcentage, est de fait significativement plus faible dans le groupe hypercalcémique (figure 5). Cette perte d'activité ne se limiterait pas aux glandes parathyroïdiennes mais toucherait également le CaSR rénal (exprimé au niveau des cellules de la branche ascendante de Henlé). L'augmentation de 300% de la calciurie dans le groupe normocalcémique versus 175 % dans le groupe hypercalcémique suggère un CaSR tubulaire moins actif dans le groupe hypercalcémique. Le CaSR serait ainsi un bon candidat pour expliquer un calcium ionisé normal notamment par son effet tubulaire (43). Les données sur l'os ne permettent pas d'infirmer ou confirmer cette hypothèse, le remodelage osseux étant soumis probablement davantage à la PTH et aux taux sériques de calcitriol qu'à l'activité du CaSR sur les ostéoblastes (62, 60). La réponse n'est pas élucidée. En effet, aucune étude n'a étudié le niveau d'expression du CaSR dans le HPT1 hypercalcémiques et normocalcémiques. En revanche, certains auteurs montrent que, pour un même niveau d'expression du CaSR, la sécrétion de la PTH peut être différente dans le cas des hyperparathyroïdies primaires avec adénomes, suggérant une sensibilité différente du récepteur indépendamment de son expression (36, 62).

#### ***V. Composition des calculs rénaux dans notre population***

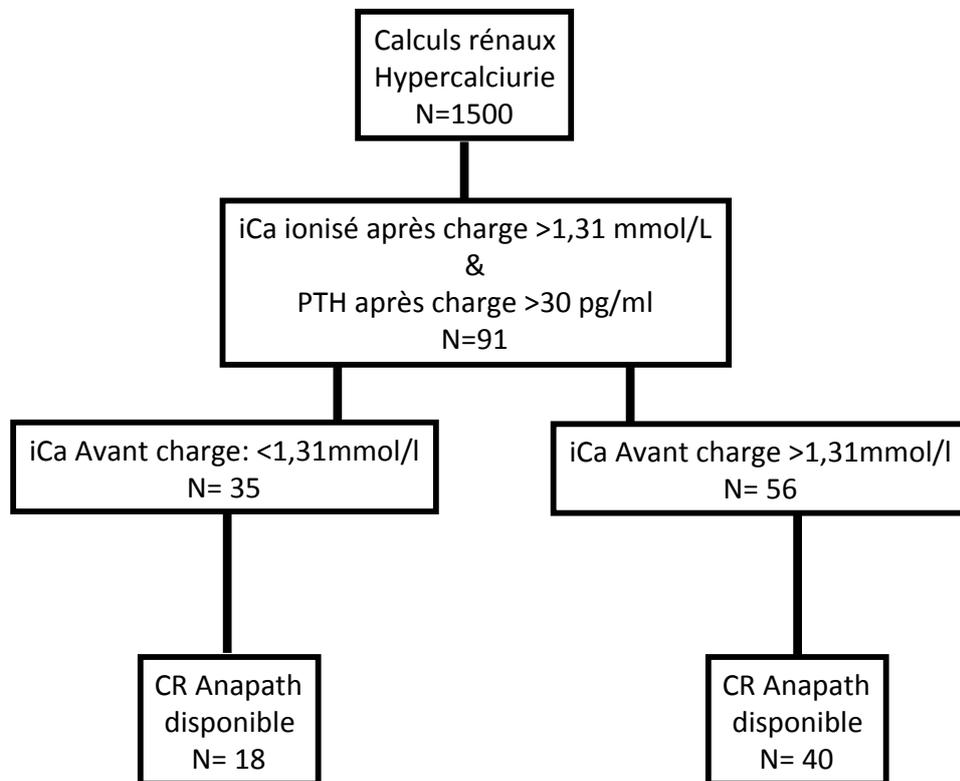
Nos résultats ne montrent aucune différence dans la composition des calculs entre les deux groupes hypercalcémiques et normocalcémiques. Peut être serait-il intéressant de conforter ces résultats par des études de cohorte de plus grand importance. En revanche, sans surprise, les calculs sont de nature calcique en rapport avec l'hypercalciurie dans 90% des cas. Le type oxalo-calcique se rencontre très fréquemment avec une nette prédominance de weddellite majoritaire pure ou mélangée avec de la whewellite et des calculs phospho-calciques (brushite, carbapatite) dans 30% des cas.

## ***VI. Conclusion et perspectives***

En conclusion, cette étude démontre au sein d'une population lithiasique ayant une HPT1 une prévalence importante de 40% de patients normocalcémiques. Ces patients ayant une hyperparathyroïdie primaire normocalcémique ont pour un niveau de calcium ionisé donné, une réabsorption tubulaire en calcium moindre suggérant un effet de résistance à la parathormone et/ou un CaSR plus actif. Ces deux hypothèses ne s'excluent pas mutuellement. Le poids de la glande parathyroïdienne ne semble pas jouer un rôle majeur dans la régulation de la calcémie, hormis le sous-groupe de patients pour lesquels la masse de la glande est supérieure à 1000mg.

Notre étude nécessiterait d'être confirmée sur une cohorte plus importante. La présence d'un polymorphisme du gène du CaSR entre ces deux groupes de patients serait une hypothèse intéressante à tester.

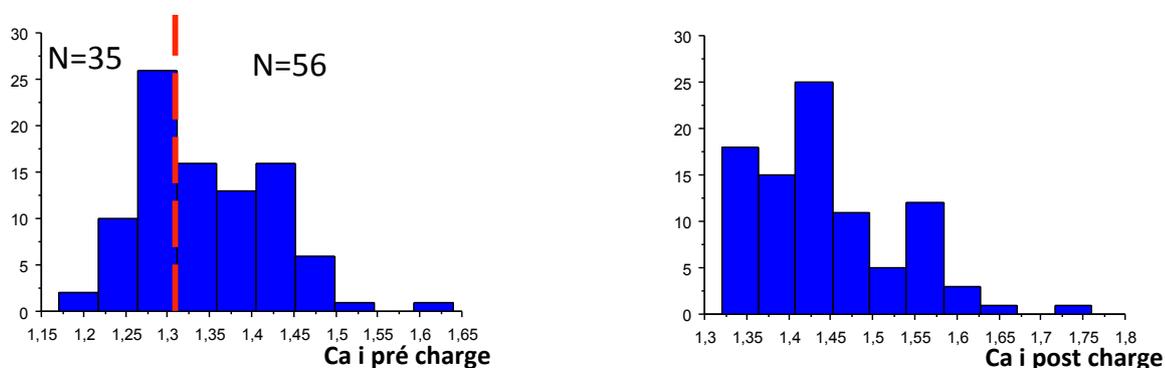
## VI. TABLEAUX ET FIGURES



**Figure 1. Flow shart**

Population initiale de 1500 patients dans le service d'exploration fonctionnelle néphrologique de l'hôpital Tenon sur une période de 10 ans ayant des calculs rénaux et une hypercalciurie. Un test de charge en calcium oral a permis de diagnostiquer 91 HPT1 parmi lesquels 35 patients étaient normocalcémiques et 56 patients étaient hypercalcémiques avant charge. Dans le groupe normocalcémique, 18 ont été opérés versus 40 dans le groupe hypercalcémique.

	Groupe Hypercalcémique	Groupe Normocalcémique	p
Age (médian, années)	56 [63-44]	54 [63-42]	0,53
Genre (%) (H/F)	21%-79%	52%-48%	0,37

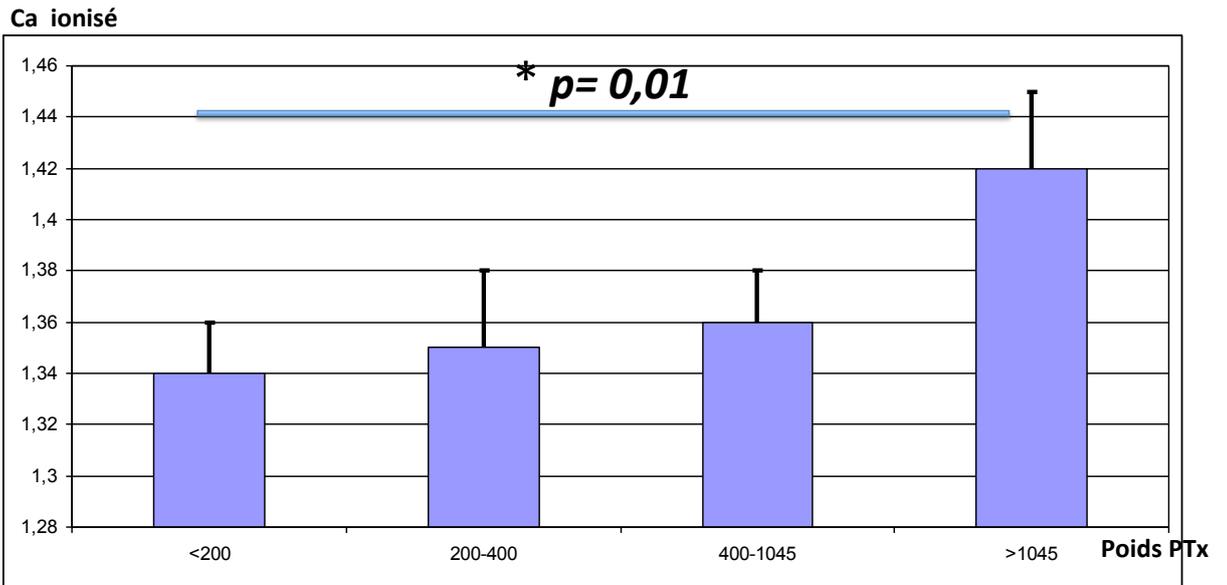


**Figure 2. Caractéristiques démographiques de la populations normo et hypercalcémique et distribution des valeurs de calcium ionisé avant et après charge**

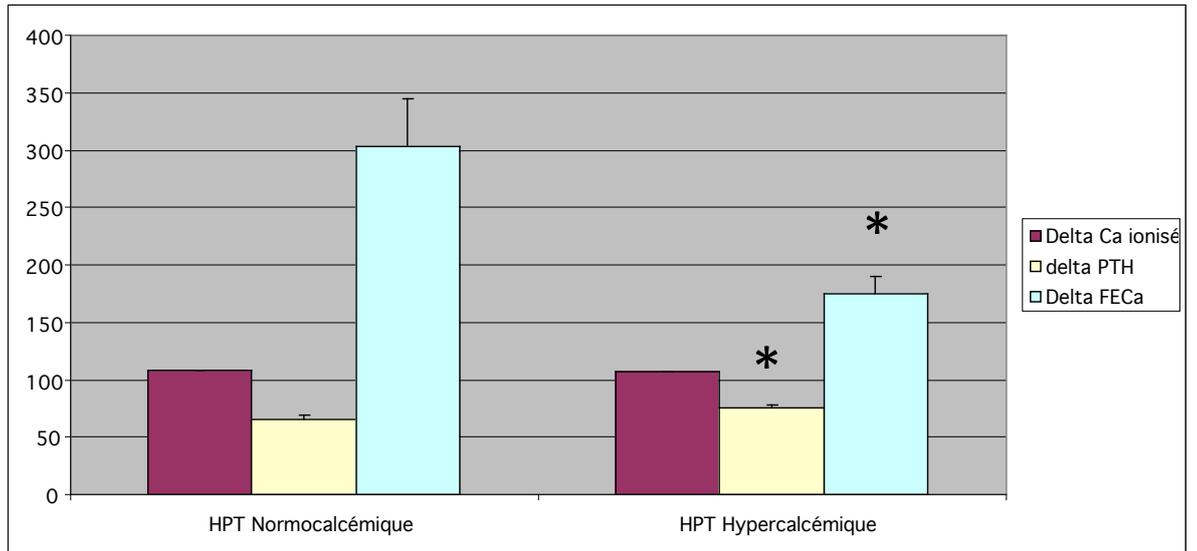
Les deux populations étaient comparable sur l'âge et le sexe (H : Homme, F : Femme).

La population totale de l'étude est de 91 patients dont 35 patients sont normocalcémiques (groupe normocalcémique : calcémie ionisée inférieure ou égale à 1,31 mmol/L avant charge) et 56 patients sont hypercalcémique (groupe hypercalcémique : calcémie ionisée supérieure à 1,31 mmol/L avant charge).

Après le test de charge en calcium, l'ensemble de la population a un calcium ionisé strictement supérieur à 1,31mmol/L.

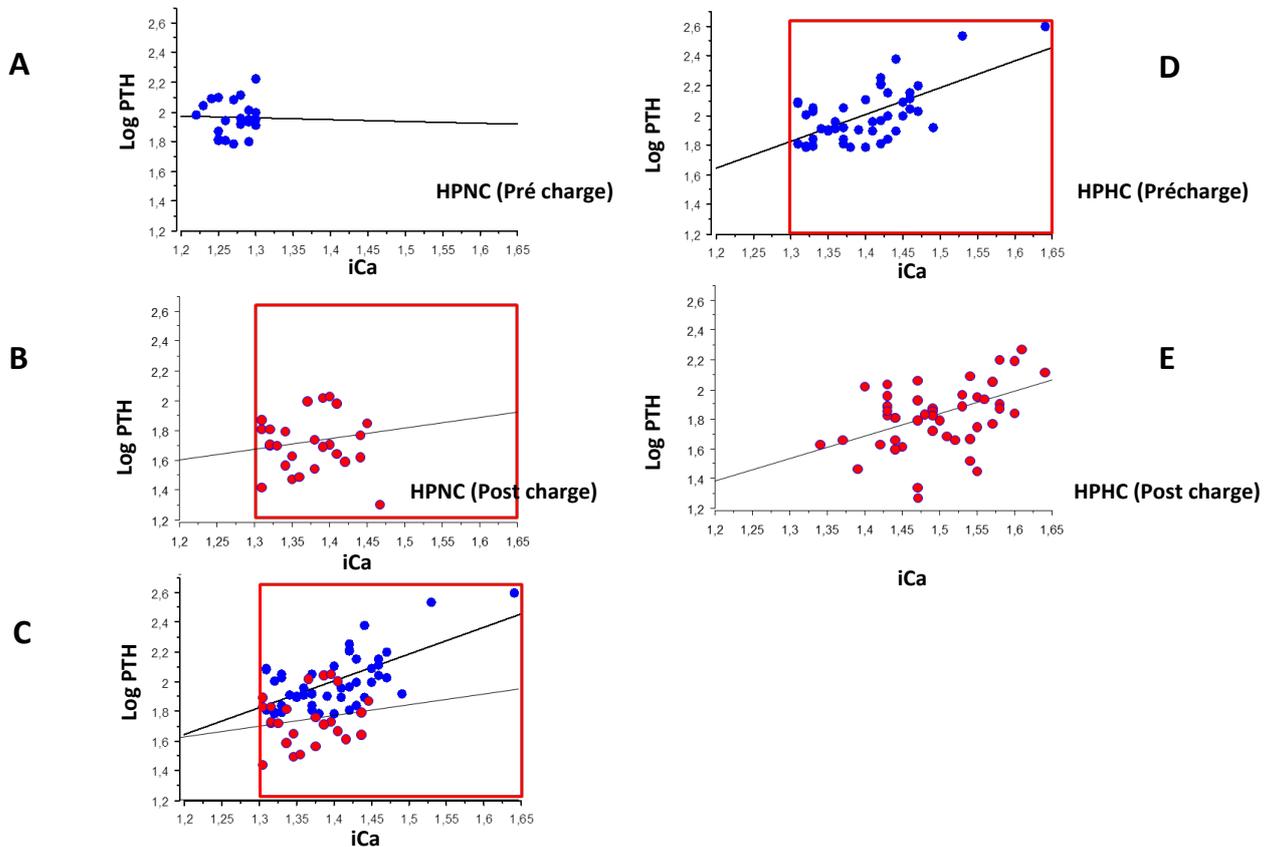


**Figure 3. Comparaison des valeurs de calcium ionisé à jeun en fonction du poids des parathyroïdes.** Le calcium ionisé est significativement plus élevé entre le premier et dernier quartile (poids des glandes > 1045 mg).



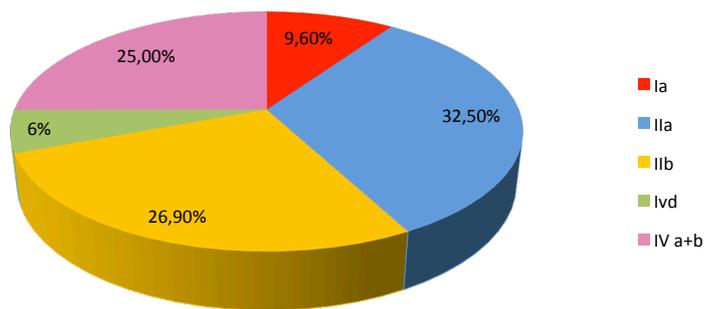
**Figure 4. Comparaison des variations de Ca ionisé, PTH et FECa après charge entre les groupes HPT normo et hypercalcémique. Les valeurs sont exprimées en % par rapport à la valeur avant charge (valeurs basales =100%). \*  $p < 0,05$  entre les deux groupes.**

Pour une augmentation du calcium ionisé comparable après charge entre les groupes, on observe une inhibition moins importante de la PTH et une moindre excrétion du calcium dans le groupe hypercalcémique. (\*  $p < 0,05$ )



**Figure 5 : Association entre le calcium ionisé et la PTH avant et après charge calcique en fonction des groupes HPT normo et hypercalcémique.**

Expression des calcémies ionisées en fonction des valeurs de PTH (exprimées en valeur logarithmique) dans les groupes normocalcémiques (A et B) et hypercalcémiques (D et E), avant charge calcique (A et D) et après charge (B et E) ; (C) : comparaison de la relation PTH et calcium ionisé entre les groupes hypercalcémique pré charge et normocalcémique post charge ayant des valeurs de calcium ionisé comparables.



**Figure 6. Calculs rénaux chez 52 patients ayant une hyperparathyroïdie primaire. Seul le composé majoritaire est représenté.** Calculs de nature oxalo-calcique: (Ia) Whewhellite , (IIa) Weddellite, (IIb) Weddellite + whewhellite. Calculs de nature phospho-calcique : (IVd) Brushite, (Iva +b) Carbapatite

	n=	Calcium ionisé pré charge ≤ 1,31 mmol/L	Calcium ionisé pré charge > 1,31 mmol/L	P
Poids parathyroïdes (mg)	45	273 [127-700]	500 [260-1250]	0,05
Apport calcique (mg/j)	91	527 [284-696]	466 [305-689]	0,10
Créatinémie (μmol/l)	91	60 [51-80]	67 [58-77]	0,42
eDFG selon CKDEPI (ml/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	91	95,5 [83-105]	95,4 [87-107]	0,32
iCa pré charge (mmol/l)	91	1,28 [1,25-1,29]	1,38 [1,35-1,43]	<0,0001
iCa post charge (mmol/l)	91	1,37 [1,34-1,40]	1,48 [1,43-1,54]	<0,0001
Ca total pré charge (mmol/l)	91	2,46 [2,37-2,51]	2,63 [2,57-2,70]	<0,0001
Ca total post charge (mmol/l)	91	2,61 [2,48-2,73]	2,80 [2,72-2,92]	<0,0001
P04 pré charge (mmol/l)	91	0,80 [0,69-0,85]	0,77 [0,65-0,85]	0,53
CO2t (mmol/l)	91	26,8 [24,9-28,6]	27,4 [25,2-28,8]	0,45
PTH pré charge (ng/ml)	91	66 [55-94]	82 [61-113]	0,13
PTH post charge (ng/ml)	91	43 [36-55]	64 [43-85]	0,003
Delta PTH (%)	91	-34+/-2	-24 +/-2	0,02
Magnésium (mmol/l)	91	0,85 [0,8-0,89]	0,84 [0,79-0,89]	0,9
25 OHvitamine D (ng/ml)	91	26 [23-37]	21 [12-25]	0,04
1,25 (OH) <sub>2</sub> vitamine D (pg/ml)	91	77 [60-96]	80 [62-101,5]	0,81
FGF23 (RU/ml)	91	77 [61-94]	69 [52-105]	0,76
TRAP (ng/ml)	91	2,2 [1,8-3,2]	2,9 [2,5-3,5]	0,05
PALO (ng/ml)	91	15 [11-23]	17 [12-24]	0,29
TRP pré charge (%)	91	86 [81-90]	85 [80-88]	0,26
TM pré charge (/ml/min)	91	0,66 [0,59-0,76]	0,69 [0,57-0,79]	0,36

**Table 1. Comparaison des données biologiques des HPT normo versus hypercalcémique**

DFG : débit de filtration glomérulaire, iCa : calcium ionisé (1.14<N<1.31) ; P04 : phosphatémie (0.85<N<1.31), CO2t : bicarbonatémie (24<N<27), PTH : parathormone (12<N<75), TRAP : phosphatase résistante à l'acide tartrique, PALO : phosphatase alcaline osseuse (N<9ng/ml), TRP : taux de réabsorption en phosphate (N>84%), TM : taux de réabsorption maximum de phosphate (N>77%)

	n=	Avant charge, iCa <1,31 mmol/l	Avant charge, iCa >1,31 mmol/l	P
Calciurie (mmol/ 24h)	91	7,0 [4,9-11,2]	7,8 [4,7-12,7]	0,75
Pré UCa/Ucréat (mmol/mmol)	91	0,28 [0,21-0,60]	0,54 [0,32-0,68]	0,007
Post UCa/ Ucréat(mmol/ mmol)	91	1,2 [0,8-1,7]	1,3 [0,9-2,0]	0,35
Delta UCa/ Ucréat(mmol/ mmol)	91	0,8 [0,5-1,2]	0,8 [0,5-1,2]	0,92
pH urinaire à jeun	91	6,3 [5,9-6,7]	6,3 [5,7-6,6]	0,44
U FeCa (%) à jeun	91	1,7 [1,1-2,6]	2,5 [1,6-3,5]	0,003
U FeCa Post charge (%)	91	5,3[3,7-8,0]	6,0 [4,2-8,1]	0,74
U FeCa Post/U FeCa Pré (%)	91	300	175	0,01

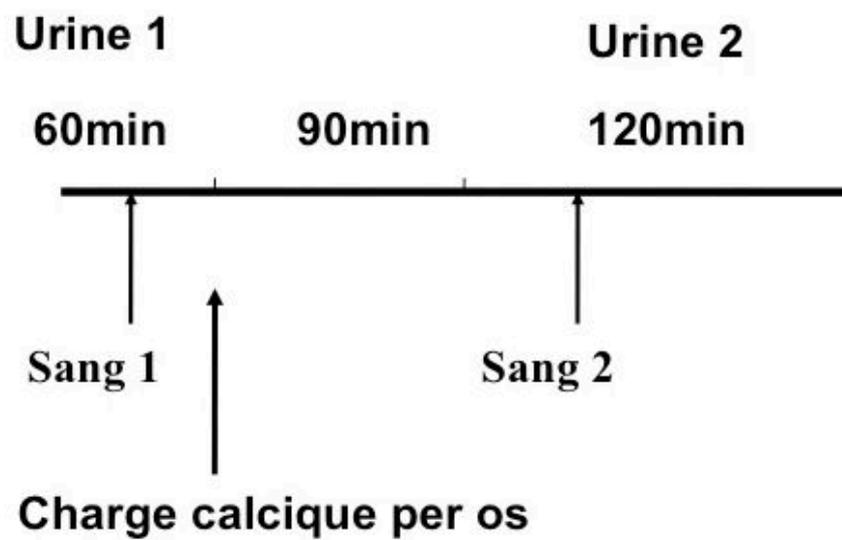
**Table 2. Comparaison de la biologie urinaire des patients HPT normo et hypercalcémique.**

iCa: calcium ionisé (mmol/L), Pré U Ca/Créat: calciurie/créatinurie avant charge (mmol/mmol), Post Uca/créat: calciurie/créatinurie après charge (mmol/mmol), U Fe Ca: fraction d'excrétion urinaire du calcium (%), UFe Ca Post/Fe Ca Pré: Calcul de la différence d'excrétion urinaire en calcium avant et après charge (%).

## VII. ANNEXES

### Annexe 1. Test de charge en calcium (test de Pak)

#### TEST DE PAK SCHEMA DU PROTOCOLE



## **Annexe 2. Teneur des aliments et boissons en calcium (mg/100g)**

<b>ALIMENTS</b>	<b>Calcium (mg/100g)</b>
Viande	12
Poisson	29
Oeuf	76
Pommes de terre	7
Frites	24
Pates	20
Semoule	17
Légumes secs cuits	52
Légumes verts cuits	32
Pain	20
Biscotte	23
Chocolat au lait	227
Chocolat noir	61
Vin	7
Bière	5
Jus de fruit	5
Cidre	9

### Annexe 3. Teneur en calcium (mg/L) des eaux plates et gazeuses

EAUX	Calcium (mg/L)
<b>Eaux plates</b>	
Hépar	549
Contrex	468
Vittel	240
Thonon	92
Evian	80
Wattwiller	35
Volvic	12
<b>Eaux gazeuses</b>	
Saint Yorre	90
Vichy Célestins	103
Rozana	301
Quezac	170
Badoit	153
San Pellegrino	174
Perrier	160
La Salvetat	210

## ANNEXE 4

### AUTOQUESTIONNAIRE

Ce questionnaire a pour but d'estimer la quantité de calcium qu'apporte votre alimentation.  
Veuillez inscrire vos réponses ou entourer les cadres réservés à l'effet. Merci.

1/ Buvez-vous du lait tous les jours ?

oui  non

Si OUI, combien en buvez-vous par jour ?

Nombre de verres :

Nombre de tasses :

Nombre de bols :

Si NON, combien en buvez-vous par semaine ?

Nombre de verres :

Nombre de tasses :

Nombre de bols :

2/ Mangez-vous des yaourts ou des crèmes dessert ?

oui  non

3/ Mangez-vous du fromage blanc ?

oui  non

Si OUI, combien en mangez-vous par semaine ?

Pots de 100g par semaine :

Pots de 500g par semaine :

Pot de 1 kg par semaine :

4/ Mangez-vous des petites suisses ?

oui  non

Si OUI, combien en mangez-vous par semaine ?

Petits modèles par semaine :

Grands modèles par semaine :

5/ Mangez-vous du gruyère, édam, gouda, ... ou autre fromage à pâte cuite ?

oui  non

Si OUI, combien en mangez-vous par semaine ?

Vos portions sont-elles ?

petite  moyenne\*  grosse

\*une part moyenne correspond à 1/8 de camembert

6/ Mangez-vous du camembert, brie, chèvre.. ou autre fromage à pâte molle ?

oui  non

Si OUI, combien en mangez-vous par semaine ?

Vos portions sont-elles ?

petite  moyenne\*  grosse

\*une part moyenne correspond à 1/8 de camembert

7/ Mangez-vous de la viande ou du poisson (jambon, charcuterie compris) tous les jours ?

oui  non

Si OUI, combien en mangez-vous par jour ?

Vos portions sont-elles ?

petite  moyenne\*  grosse

\*une part moyenne correspond à 100 gr de viande

Si OUI, combien en mangez-vous par semaine ?

Vos portions sont-elles ?

petite  moyenne\*  grosse

\*une part moyenne correspond à 100 gr de viande

8/ Combien d'œufs mangez-vous en moyenne par semaine ?

9/ Combien de fois mangez-vous de pommes de terre par semaine ?

Vos portions sont-elles ?

petite  moyenne\*  grosse

\*une part moyenne correspond à trois pommes de terre de taille moyenne

10/ Combien de fois mangez-vous de frites par semaine ?

Vos portions sont-elles ?

petite moyenne\* grosse

\*une part moyenne correspond à trois pommes de terre de taille

11/ Combien de fois mangez-vous des pâtes ou de la semoule par semaine ?

Vos portions sont-elles ?

petite moyenne\* grosse

\*une part moyenne correspond à 30 gr de pâtes

12/ Combien de fois mangez-vous des légumes secs (lentilles, haricots, pois chiches..) ?

Vos portions sont-elles ?

petite moyenne\* grosse

\*une part moyenne correspond à 3 cuillères à soupe

13/ Combien de fois mangez-vous des légumes verts par semaine (potage compris) ?

Vos portions sont-elles ?

petite moyenne\* grosse

\*une part moyenne correspond à 3 cuillères à soupe

14/ Combien mangez-vous de pain en moyenne par semaine ?

Ficelle par jour:

Baguette par jour:

Biscotte par jour:

15/ Combien mangez-vous de fruits par semaine ?

16/ Mangez-vous du chocolat au lait dans la semaine ?

oui  non

Si OUI, combien en mangez-vous par semaine ?

Nombre de barres par semaine :

Nombre de tablettes par semaine :

17/ Mangez-vous du chocolat au noir dans la semaine ?

oui  non

Si OUI, combien en mangez-vous par semaine ?

Nombre de barres par semaine :

Nombre de tablettes par semaine :

18/ Combien buvez-vous d'eau du robinet par jour ?

Nombre de verres par jour :

Nombre de litres par jour :

19/ Buvez-vous de l'eau minérale ?

oui  non

Si OUI, combien en buvez-vous par jour ?

Nombre de verres par jour :

Nombre de litres par jour :

Laquelle buvez-vous le plus souvent ?

Badoit

Contrex

Evian

Perrier

Vichy célestins

Vittel

Hépar

Autres

20/ Buvez-vous chaque jour : vin, bière, cidre, ou jus de fruits ?

oui  non

Si OUI, combien en buvez-vous par jour ?

Nombre de verres par jour :

## ANNEXE 5. CALCULS RENAUX

Calculs calcium-dépendants pouvant être observés dans des hypercalciuries éventuellement associées à une hyperparathyroïdie primaire

Surface



Section



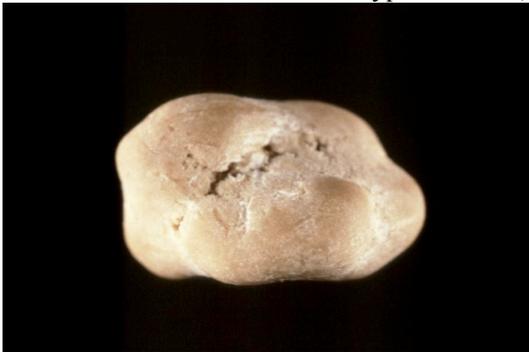
Type IIa : weddellite



Type IVa+IIa : carbapatite+ weddellite



Type IVb+IIb ; carbapatite +weddellite



Type IVd : Brushite

## **3 ème partie : BIBLIOGRAPHIE**

1. Bilezikian JP, Cusano Nathalie, Khan A. Primary hyperparathyroidism. 2017, Nat Rev Dis Primers ; 2 : 16033.
2. Yeh MW, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinology and Metabolism. 2013 ; 98 :1122-1129. This is a recent survey of prevalence of PHPT.
3. Press DM, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism : a population-based analysis from the electronic medical record. Surgery. 2013 ; 154 : 1232-1237.
4. Palmer M, Jakobsson S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey : a 14-year follow-up study of serum calcium values. Eur J Clin Invest. 1988 ; 18 : 39-46.
5. Langdahl BL, Ralston SH. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe. QJM 2012 ; 105 :519-25.
6. Bilezikian JP, Brand ML, Eastell T, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism : Summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinology Metab, 2014 ; 99 (10) :3561-3569
7. Lowe H, Mc Mahon DJ, Rubin MR. Normocalcemic primary hyperparathyroidism :further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 3001-5
8. Charopoulos I, Tournis S, Trovas G. Effect of primary hyperparathyroidism on volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91 : 1748-53
9. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF et al. Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism : More stna than bone ? J Osteoporos 2012 ; 2012 :1-4
10. Feaz Babwah, Harit N Buch. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism : a pragmatic approach, Journal of Clinical Pathology 2018 ; 71 : 291-297.
11. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism : evidence for generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. 2003, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88 (10) :4641-4648.
12. Spriova H, Frysak Z. Primary Hyperparathyroidism with a focus on management of the normocalcemic form : to treat or not to treat ? Endocr Prat 2016 ; 22 : 294-301
13. Lundstam K, Heck A et al. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild hyperparathyroidism. J Clin Endocrinology Metab 2015 ; 100 :1359-67.

14. E. Traini, R. Bellantone. Is parathyroidectomy safe and effective in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism ? *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2018 ; 403 : 317-323.
15. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 ; 98 (8) : 3213-3220.
16. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013 ; 16 (1) :33-9.
17. John P Bilezikian, Leonardo N-Bandeira. Hyperparathyroidism, *The Lancet* 2018 ; 391 : 168-178.
18. Georgios Kontogeorgos, Penelope Trimpou. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism-high prevalence and low morbidity in the general population : A long-term follow up, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. *Clinical Endocrinology* 2015 ; 83 : 277-284.
19. A. Michael Parfitt, D. Sudhaker Rao, Micheal Kleerekoper. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism Discovered by Multichannel Biochemical Screening : Clinical Course and considerations Bearing on the Need for Surgical Intervention. *Journal of Bone and Mineral research* 6 (suppl2) 1991, pp. S97-S124.
20. Berger C, Langsetmo L, Hanley D. Relative prevalence of normocalcemic and hypercalcemic hyperparathyroidism in a community-dwelling cohort. 2011, Paper presented at the 33rd Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral research, San Diego, California.
21. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. 2013, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 (7) : 2734-2741.
22. Wills, M.R : Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Lancet* 849-852 1971
23. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic hyperparathyroidism : evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 ; 67 : 1294-8
24. Broadus, A.E ; Horst, R/L ; Littledike , E.T ; Mahaffey J.E : Primary hyperparathyroidism with intermittent hypercalcaemia : serial observations and simple diagnosis by means of an oral calcium tolerance test. *Clin. Endocrinol*, 12 : 225-236 (1980)
25. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism : Resistance to PTH Effect on Tubular Reabsorption of Calcium Gardin JP, Paillard M *Mineral Electrolyte Metabolism* 10 : 301-308 1984

26. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, et al. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2004 ; 117 :861-3.
27. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism : one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine* 2012 ; 42, 764-6.
28. Lowe H, Mc Mahon DJ, Rubin MR. Normocalcemic primary hyperparathyroidism : further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3001-5
29. Blaine J, Conchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015 ; 10 (7), 1257-1272.
30. Geoffray S. Baird. Ionized calcium. 2011, *Clinica Chimica Acta*, 412, pp. 696-701.
31. X. parent, M. javier. Pièges et contraintes des dosages du calcium, des phosphates et du magnésium. *Revue du rhumatisme monographies* 79 (2012) 215–220.
32. Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br J Med* 1973; 4:643–6.
33. Landenson JH, Lewis JW, Boyd JC. Failure of total calcium corrected for protein, albumin, and pH to correctly assess free calcium status. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46:986–93.
34. Parent X, Spielmann C, Hanser AM. Calcémie « corrigée » : sous-estimation du statut calcique des patients sans hypoalbuminémie et des patients hypercalcémiques. *Ann Biol Clin* 2009; 67:411–8.
35. Sato T, Courbebaisse M, Ide N, Fan Y. Parathyroid hormone controls paracellular Ca<sup>2+</sup> transport in the thick ascending limb by regulating the tight junction protein claudin 14. *Proc Natl Acad Sci*. 2017 ; 114 (16) : E3344-E3353.
36. Kroll MH. Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption. 2000, *Bulletin of mathematical Biology* ; 62 : 163-187.
37. Bienaimé F, Pré D., Friedlander G., Souberbielle JC. Vitamine D metabolism and activity in the parathyroid gland. 2011, *Molecular and Cellular Endocrinology* ; 347 : 30-41.
38. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y. 1993, Decrease 1,25 di hydroxyvitamine D<sub>3</sub> receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J. Clin Invest*. 92 : 1436-1443.
39. Wang X, Sun B, Zhou F. 2001, Vitamine D receptor and PCNA expression in severe parathyroid hyperplasia of uremic patients. *Chin. Med J Engl* 114, 410-414.
40. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C. 1996, Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamine D but not by calcium. *Am J Physiol*. 270, F454-F460.

41. Meir T, Levi R. 2009, Deletion of vitamin D receptor specifically in the parathyroid demonstrates a limited role for the receptor in parathyroid physiology. *Am J Physiol. Renal Physiol.* 297, F1192-F1198.
42. Lundgren Ewa, MD Peter Ridentfelt, Goran Akerstrom. Parathyroid Tissue in Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Recruited by Health Screening. *World J Surg.* 20, 727-735, 1996.
43. Riccardi D, Brown ME. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. 2009, *Am J Physiol Renal Physiol* ; 298 : F485-F499.
44. Conigrave Arthur D. the calcium-sensing receptor and the parathyroid : past, present, future. *Frontiers in physiology.* 2016, 7 :563.
45. Corbetta S, Mantovani G, Lania A. Calcium-sensing receptor expression and signaling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. 2000, *Clinical Endocrinology*, 52 : 339-348.
46. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff. Increased parathyroid hormone gene expression in hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics : correlation with posttranslational modification of the transcription factor AUF1. 2006, *J Am Soc Nephrol* ; 17 : 107-112.
47. Wagner C. The calcium-sensing receptor directly regulates proximal tubular functions. 2013, *Kidney International* ; 84, 228-230.
48. Topala CN, Schoeber JP, Searchfield LE. Activation of the Ca<sup>2+</sup> sensing receptor stimulates the activity of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel TRPV5. 2009, *Cell Calcium* ; 45 : 331-339.
49. Chang W, Tu C, Chen T. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci signal*, 2013 ; 1 (35).
50. Goltzman D, Hendy G. The calcium-sensing receptor in bone-mechanistic and therapeutic insights. *Nature Review Endocrinology*, 2015 ; 11 (5) 298-307.
51. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium sensing receptor. 2012, *The Journal of Clinical Investigation* ; 122 (9) :3355-3367.
52. Kantham L, Quinn SJ, Egbuna OI. The calcium-sensing receptor defends against hypercalcemia independently of its regulation of parathyroid hormone secretion. 2009, *The American Physiological Society* ; 297 : E915-E923.
53. Silver J, Naveh-Many T. 1986. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest.* 78, 1296-1301.
54. Ritter, Brown. Suppression of PTH by the vitamin D analog eldecalcitol is modulated by its high affinity for the serum vitamin D-binding protein and resistance to metabolism. *J Cell Biochem.* 2011 ;112 (5) : 1348-5.

55. Ritter, Brown. Direct suppression of PTH gene expression by the vitamin D prohormones doxercalciferol and calcidiol requires the vitamin D receptor. *J Mol Endocrinol.* 2011 ; 46 (2) : 63-6.
56. Toka, Pascal Houillier. Calcium Sensing in the renal tubule. *Physiology* 2015. 30 (4) ; 317-26.
57. Pollak M, Brown E. 1993 Mutations in the human Calcium Sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Nature Genetics.* 11 : 389-394
58. Pearce S, Williamson C, Kifor O. 1996 A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 335 : 1115-1112.
59. Farnebo F, Enberg U, Grimalius L. Tumor-specific decreased expression of calcium sensing receptor messenger ribonucleic acid in sporadic primary hyperparathyroidism. 1997, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82 : 3281-3486.
60. Gogusev J, Duchambon P. 1997 Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51 : 328-336.
61. Cole, D. E et al. A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. 1999, *Lancet*, 353 : 112-115
62. Goltzman D, Hendy G. The calcium-sensing receptor in bone-mechanistic and therapeutic insights. 2015, *Nature Review Endocrinology*
63. Scillitani A, Guarnieri V, Cole DE. Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 5634-5638, 2004
64. Rejnmark Lars, Vestergaard P. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. 2011, *J Clin Endocrinol Metab.* 96 : 2377-2385
65. Brardi S, Cevenini G. Use of cinalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism : results of a prospective randomized pilot study. *Arch Ital Urol Androl* 2015 ; 87 : 66-71.
66. Mollerup CL, Lindewald H. the natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy. 1999, *World J Surgery* ; 23 : 173-6.
67. Jungers P, Joly D, Barbey F. ESRD caused by nephrolithiasis : prevalence, mechanisms, and prevention. 2004, *Am J Kidney* ; 44 (5) : 799-805.
68. Mollerup CL, Vestergaard P, Frokjaer. Risk of renal stones events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery : controlled retrospective follow up study. 2002, *BMJ*, 325. : 807.
69. Clouiter J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis : « Give me your stone, I will tell you who you are ! ». 2015, *World J urol* ; 33 : 157-169.

70. Parks JH, Coe FL, Evan AP. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU Int* 2009, 103 : 670-678
71. Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem*. 2011;44:849–852.
72. Ong GS, Walsh JP, Stuckey BG, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3138–3145.
73. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism : Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 3570–3579.
74. Silver J, Naveh-Many T. Effects of calcitriol, 22-oxacalcitriol, and calcipotriol on serum calcium and parathyroid hormone gene expression. 1993, *Endocrinology*, 133 (6) : 2724–2728.
75. Sanford CG, Todd KH, Kenneth S. Quantitative analysis of the calcium sensing receptor messenger RNA in parathyroid adenomas. 1997 *Surgery* ; 122 :1166-75.

# **PERMIS D'IMPRIMER**

# RESUME

---

## **Introduction**

L'hyperparathyroïdie primaire est le plus souvent révélée dans le cadre de l'hypercalcémie, tandis que les hyperparathyroïdies primaires normocalcémiques sont souvent sous diagnostiquées. L'objectif de notre étude est d'identifier les déterminants biologiques des hyperparathyroïdies primaires et de préciser l'influence du poids des glandes.

## **Matériel et Méthode**

A partir d'une cohorte de 1500 patients lithiasiques hypercalciuriques ayant eu un test de charge en calcium, 91 patients avaient une hyperparathyroïdie primaire. Le diagnostic était affirmé par la présence d'une hypercalcémie après test de charge en calcium associée à un taux de parathormone inadapté ( $>30$  pg/ml). La comparaison des deux groupes normocalcémique (HPNC) et hypercalcémique (HPHC) était effectuée selon des tests non paramétriques et du Chi2 pour des données quantitatives et qualitatives respectivement.

## **Résultats**

L'hyperparathyroïdie primaire hypercalcémique (HPHC) était diagnostiquée chez 56 patients (61%) et les formes HPNC chez 35 patients (39%) avec un poids des glandes parathyroïdiennes disponibles chez 40 patients et 18 patients respectivement (poids médian 870 mg). Les calculs rénaux calcium dépendants étaient rencontrés dans 90% des cas sans différence significative entre les 2 groupes. Le taux de PTH à jeûn était comparable entre les groupes mais plus élevé après charge en calcium dans le groupe HPHC avec aucune différence significative sur le poids des glandes ( $p=0,05$ ). Tandis que le calcium ionisé était plus élevé dans le groupe HPHC, il n'y avait pas de différence significative sur les apports journaliers calciques, la calciurie des 24 heures, le calcitriol, la

phosphorémie, le TmPO<sub>4</sub> et les marqueurs de remodelage osseux avant et après charge en calcium. En revanche, la fraction d'excrétion en calcium augmentait significativement de plus de 300% versus seulement 175% dans le groupe HPHC après charge (p=0,01).

### **Conclusion et discussion**

Nos données montrent un calcium ionisé et un taux de PTH après charge plus élevés dans le groupe HPHC suggérant une relative inhibition du récepteur du calcium (CaSR) comparé au groupe HPNC, et sans différence significative sur le poids des glandes. De plus, la plus faible fraction d'excrétion du calcium après un test de charge en calcium dans le groupe HPHC suggère aussi que le CaSR renal serait moins actif dans le groupe HCHP, à l'origine d'une hypercalcémie et de l'absence de normalisation du calcium, pour un taux de PTH et de calcitriol comparables entre les groupes. A partir de nos résultats, notre hypothèse est qu'un polymorphisme génétique du CaSR dont le profil de l'activité du récepteur serait différent (normal ou inférieur) pourrait expliquer les phénotypes hypercalcémique ou normocalcémique. Cette hypothèse serait intéressante à tester.

**MOTS CLÉS:** Hyperparathyroïdie primaire, normocalcémie/hypercalcémie, calculs rénaux, hypercalciurie

---

**TITLE:** Normo or hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism in patients with hypercalciuric and renal stones

---

**DISCIPLINE :** Médecine Spécialisée Néphrologie – Année 2018

---

#### **ADRESSE DE L'UFR :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye , 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

