

Hyperparathyroïdie primitive

A. Hertig, G. Maruani, M. Paillard et P. Houillier

Service de physiologie, Hôpital Broussais, Paris

Résumé • Summary

L'hyperparathyroïdie primitive (HPP) est la troisième endocrinopathie en fréquence. Elle est définie par une sécrétion excessive de parathormone (PTH) toujours inappropriée à la valeur de la calcémie. Le plus souvent, elle est secondaire à un adénome parathyroïdien (tumeur monoclonale bénigne), parfois à une hyperplasie parathyroïdienne. Les principaux mécanismes de tumorigenèse actuellement proposés sont un réarrangement de l'ADN au locus de la PTH (transposition du promoteur du gène de la PTH en amont du gène cyclin D1/PRAD 1), ou encore une mutation du gène des néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM 1). La présentation clinique a évolué vers une forme de la maladie aujourd'hui très discrète, souvent diagnostiquée à l'occasion d'exams systématiques. Si le mécanisme de l'hypercalcémie est mieux compris, la régulation de la sécrétion tumorale de PTH fait encore l'objet de beaucoup d'études : influence de la densité d'expression du récepteur sensible au calcium (CaR) à la surface des cellules parathyroïdiennes, du polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D, du gène du récepteur aux œstrogènes, etc. Les indications opératoires sont toujours posées pour les formes avec retentissement osseux ou rénal, mais les drogues calcimimétiques agonistes du récepteur sensible au calcium (CaR) modifieront peut-être bientôt la prise en charge de la maladie.

Mots clés : Hyperparathyroïdie primitive – Hypercalcémie – Récepteur sensible au calcium.

Primary hyperparathyroidism is the third most frequent endocrine disorder. The condition required for diagnosis is inappropriately elevated secretion of parathyroid hormone (PTH) with respect to calcemia. Most often, the disease is due to a parathyroid adenoma, i.e. a monoclonal benign parathyroid tumor, less often to a parathyroid hyperplasia. The main tumorigenic mechanisms currently proposed are a DNA rearrangement in the PTH locus (transposition of the PTH promoter upstream to Cyclin D1/PRAD 1 gene) and a mutation of the gene responsible for multiple endocrine neoplasia type I. The clinical presentation has strikingly evolved towards a milder, asymptomatic form, frequently diagnosed on systematic screenings. Though the mechanism of hypercalcemia is better understood, several hypothesis are still being considered about the regulation of tumoral PTH secretion : the role of the expression of calcium-receptor in parathyroid gland cells, vitamin D receptor and estrogen receptor polymorphisms, etc. Surgery is still advised for symptomatic forms of the disease, either because of a bone involvement, or because of an evolutive nephrolithiasis. In the near future, the new calcium-receptor agonists could be a relevant therapeutic approach.

Key words : Primary hyperparathyroidism – Hypercalcemia – Calcium sensor.

● Abréviations :

HPP : hyperparathyroïdie primitive
PTH : hormone parathyroïdienne

NEM : néoplasie endocrinienne multiple
VDR : récepteur de la vitamine D
CaR : récepteur sensible au calcium

■ Physiologie^{1,2}

Dans le sérum, 50% du calcium est présent sous une forme ionisée, 40% sous une forme liée aux protéines, et 10% sous une forme complexée aux petits anions (citrate, phosphate, bicarbonate, etc.). C'est le calcium ionisé ou libre qui est physiologiquement actif et soumis à une régulation hormonale, essentiellement celle de la PTH et du calcitriol. La PTH est une hormone de 84 acides aminés, produite par les quatre glandes parathyroïdes où elle est stockée à l'intérieur de vésicules avant d'être sécrétée. Elle agit de façon directe et rapide (en quelques minutes) sur l'os en libérant le calcium de la phase minérale osseuse qui rejoint le liquide extra-cellulaire, et sur le rein en augmentant la réabsorption tubulaire distale de calcium, et en inhi-

bant la réabsorption tubulaire proximale de phosphate. Elle exerce également un effet indirect, et plus retardé celui-là (un à deux jours) sur l'intestin, en augmentant la production de calcitriol par le rein (par stimulation de la 1-alpha hydroxylase). La sécrétion de la PTH est dépendante de la concentration de calcium ionisé selon une relation sigmoïde inverse. L'élévation de la calcémie aboutit à la stimulation d'un récepteur sensible au calcium (CaR) présent sur la membrane des cellules parathyroïdiennes, récemment cloné par Brown.³ En réponse à cette stimulation, la sécrétion de PTH est freinée, ce qui diminue rapidement la résorption osseuse nette et la réabsorption tubulaire de calcium, et donc tend à ramener la calcémie vers sa valeur initiale. A l'inverse, si la concentration de calcium ionisé diminue, la sécrétion de la PTH est stimulée.

Le mécanisme d'action de la PTH sur ses différents organes cibles est aujourd'hui mieux cerné. La fixation de l'hormone sur un récepteur qui appartient à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à la protéine G déclenche une double signalisation intra-cellulaire: la voie de l'adénylate cyclase aboutit à la formation d'AMP cyclique qui stimule la protéine kinase A, et la voie de la phospholipase C aboutit à la formation d'inositol triphosphate et de diacyl glycérol, qui stimule la protéine kinase C⁴. Ces kinases régulent à leur tour l'activité d'autres protéines qui donneront l'effet biologique final de la PTH.

■ Définition - Epidémiologie

L'HPP est un désordre caractérisé par une sécrétion excessive de PTH, inappropriée à la valeur de la calcémie. Décrite par Albright en 1934,^{5,6} ce qui n'était autrefois qu'une « curiosité » est en fait, en prévalence, la troisième endocrinopathie. L'augmentation de son incidence est liée à l'apparition, dans les années 1970, de mesures automatisées de la calcémie, qui ont permis de porter un diagnostic d'HPP à un stade encore asymptomatique, devant l'élévation isolée de la calcémie. Actuellement, aux Etats-Unis, l'incidence de la maladie s'élève à 25 cas pour 100 000 habitants et par an, et sa prévalence instantanée à 100 cas pour 100 000 habitants.⁷ Il semble actuellement se profiler une diminution de l'incidence de la maladie.⁸ Plusieurs hypothèses à cela: l'oestrogénothérapie, aujourd'hui très répandue, pourrait, par ses effets sur le métabolisme calcique (elle diminue notamment la calcémie des femmes ménopausées), masquer un certain nombre d'hypercalcémies; les apports alimentaires en calcium, également plus importants dans cette population, pourraient limiter l'émergence de proliférations parathyroïdiennes monoclonales; enfin, l'irradiation cervicale a aujourd'hui des indications plus étroites que par le passé, en raison de l'augmentation du risque de cancer thyroïdien, en plus de celui d'HPP, qu'elle induisait.⁹

L'HPP est plus souvent en rapport avec un adénome parathyroïdien (85% des cas) qu'avec une hyperplasie diffuse des quatre glandes (15% des cas). Un carcinome parathyroïdien est très rarement en cause.

Le principal diagnostic différentiel, devant une hypercalcémie associée à une valeur inappropriée de PTH, est l'hypercalcémie familiale bénigne (HFB), pathologie plus rare qui se distingue de l'HPP par plusieurs aspects: les antécédents familiaux, la notion d'une hypercalcémie dès le plus jeune âge, une magnésémie dans les valeurs hautes de la normale, et, surtout, une excrétion urinaire de calcium remarquablement basse¹⁰ en comparaison de la valeur de calcémie. Finalement, l'HFB est le plus souvent secondaire à une mutation inactivatrice du gène du CaR. Ce type de mutation n'étant pas trouvé dans l'HPP, sa mise en évidence est actuellement le moyen le plus définitif d'établir le diagnostic d'HFB.

■ Bases moléculaires de l'HPP

Le gène de la PTH est situé en 11p15¹¹ et comporte trois exons et deux introns. Son promoteur situé dans la région 5', est sous l'influence du calcitriol¹² qui, en se fixant à son récepteur

spécifique, le VDR, exerce un effet de répression sur la transcription du gène en interagissant avec un « VDR-responsive element ».¹³

Les adénomes parathyroïdiens sont des tumeurs monoclonales bénignes,¹⁴ c'est-à-dire dérivées d'une même cellule-mère, mais plusieurs lésions oncogènes sont nécessaires à leur apparition. Deux gènes ont été formellement identifiés comme jouant un rôle dans le développement tumoral des adénomes parathyroïdiens: l'oncogène Cyclin D1/PRAD 1 (surexprimé) et le gène responsable des néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM 1).

● Cyclin D1/PRAD 1

Chez 5% des patients ayant un adénome parathyroïdien, est constaté un réarrangement de l'ADN à l'endroit du locus codant pour la PTH.^{14,15} Il s'agit de la transposition, en 11q13, de la région 5' (région régulatrice) et du premier exon non codant du gène de la PTH, normalement situés en 11p15, en amont d'un gène appelé PRAD 1 pour parathyroid adenoma 1 (fig. 1). PRAD 1 code pour une cycline (Cyclin D1) dont le substrat n'est pas identifié, mais dont on sait qu'il joue un rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire à la phase G1-S. De plus, cette cycline pourrait, en liant le produit du gène codant pour le rétinoblastome (pRB), empêcher son action d'inhibition de la croissance

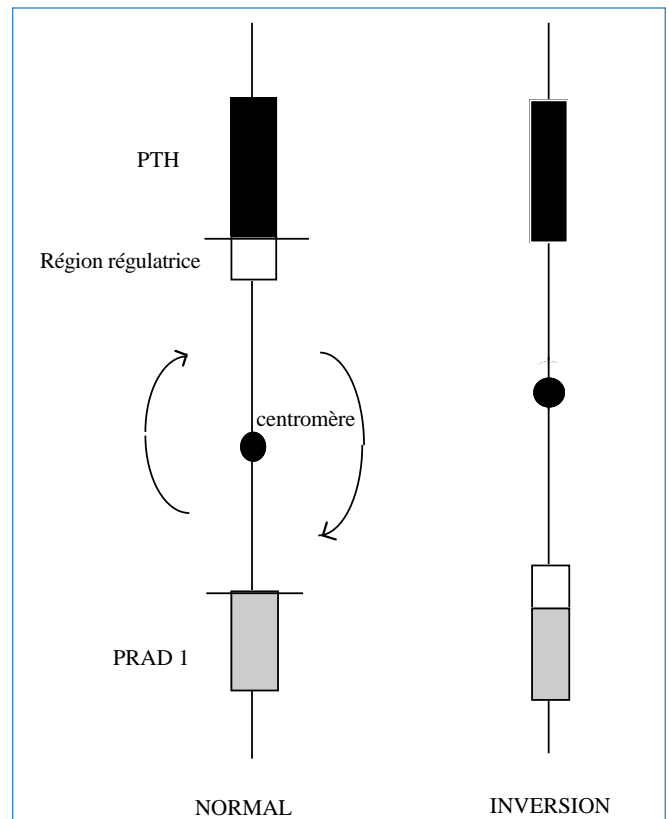


Fig. 1 : Réarrangement du gène de l'ADN à l'endroit du locus codant pour la PTH : une inversion péricentromérique aboutit à la transposition de la région régulatrice et du premier exon non codant du gène de la PTH en amont du gène PRAD 1. Ce gène est ainsi placé sous l'influence du régulateur de la transcription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

cellulaire. Dans sa nouvelle situation, PRAD 1 se trouve surexprimé, provoque une activation importante du cycle cellulaire, et donc la prolifération cellulaire. Ces patients ont souvent une forme symptomatique d'HPP.

Ce réarrangement ne concerne qu'un des deux allèles ; sur l'autre allèle, le promoteur du gène de la PTH reste en position normale, permettant ainsi d'assurer la sécrétion tumorale de PTH. Par ailleurs, et bien que ce réarrangement n'ait été décrit que chez 5% des patients atteints d'HPP, une augmentation de l'expression de la protéine PRAD 1 a été rapportée dans le noyau de 18% des adénomes parathyroïdiens,¹⁶ suggérant que cette surexpression joue un rôle pathogène dans une grande proportion d'HPP.

● Néoplasies endocriniennes multiples

Le second gène en cause est le gène responsable des NEM 1, situé lui aussi en 11q13,¹⁷ mais très à distance du gène PRAD 1. Le produit de ce gène, appelé MENIN, est très vraisemblablement un suppresseur de tumeur, mais sa fonction précise reste inconnue. A l'âge de 50 ans, la pénétrance de la maladie est de 94%.¹⁸ Les NEM 1 associent variablement une HPP (présente dans 90% à 100% des cas) à une tumeur endocrine du pancréas, un adénome hypophysaire, et parfois une tumeur carcinoïde (thymus, bronche, intestin). Au plan moléculaire, les deux allèles du gène responsable des NEM 1 sont atteints : une première mutation est transmise par un parent atteint, mutation qui prédispose la cellule à la croissance tumorale. Mais celle-ci ne survient que dans un deuxième temps, lorsqu'un second événement génétique survient, qui inactive l'allèle sain. Ainsi, et comme l'avait suggéré Knudson en 1971,¹⁹ le mode de transmission des NEM de type 1 est dominant, mais le mécanisme de la tumorigenèse est récessif. L'HPP sporadique est liée, dans 20% des cas, à une perte allélique du gène des NEM 1.^{14,20} Son identification en 1997²¹ permettra peut-être d'éclairer une voie physiopathologique menant à l'HPP, et, déjà, un facteur circulant plasmatique mitogène pour les cellules parathyroïdiennes a été détecté chez les patients atteints de NEM 1.²² L'HPP est plus rarement présente (10-20% des cas) dans les NEM de type 2a, où elle s'associe à un cancer médullaire de la thyroïde et à un phéochromocytome. Les NEM 2a sont liées à une mutation activatrice du proto-oncogène RET situé sur le chromosome 10, et codant pour une tyrosine kinase membranaire. Si l'on n'a jamais mis en évidence de mutation de RET dans l'HPP sporadique, l'expression de la protéine RET est diminuée dans 85% des cas,²³ et c'est donc une piste intéressante dans la compréhension de la progression tumorale.

● Récepteur de la vitamine D (VDR)

Nous avons écrit plus haut que le calcitriol fixé à son récepteur, le VDR, avait un effet de répression de synthèse sur la transcription du gène de la PTH. L'existence d'un polymorphisme du gène codant pour VDR²⁴ a permis de mettre en évidence une relation entre l'expression de ce récepteur et l'haplotype de ce gène. Il a ainsi été démontré que certains haplotypes, notamment l'haplotype b, étaient à l'origine d'une diminution de l'expression du récepteur de la vitamine D, via une diminution de la transcription

ou de la stabilité de l'ARN messager. Cette stabilité est déterminée par une région non traduite du gène située en 3'. Or, les patients ayant une HPP non familiale ont une plus grande prévalence du génotype bb. Ainsi, la diminution de l'expression de VDR pourrait atténuer l'effet antiprolifératif du calcitriol sur les cellules parathyroïdiennes, et rendre compte d'une plus grande susceptibilité de certains patients à des variations même modestes du taux de calcitriol, variations par ailleurs fréquentes chez le sujet âgé.²⁴

● Autres gènes

Le clonage du CaR en 1993 a encouragé beaucoup d'études cherchant à mettre en évidence sa mutation dans l'HPP. Elle n'a été retrouvée que dans le cas exceptionnel de l'HPP néonatale sévère,²⁵ qui est la forme homozygote de l'HFB. Signalons de façon très anecdotique la responsabilité du gène du rétinoblastome dans le carcinome parathyroïdien,²⁶ et celle du gène suppresseur p53 dans de rares cas d'adénomes et d'hyperplasie diffuse parathyroïdienne.²⁷ Enfin, une forme rare d'HPP, associée à une tumeur fibreuse maxillaire, l'HPT-Jaw tumor, résulte d'une mutation d'un gène situé sur le bras long du chromosome 1 (HRPT 2, gène dominant), en 1 q25-q31.²⁸

■ Présentation clinique

Aujourd'hui, la découverte d'une HPP est principalement fortuite, chez un(e) patient(e) asymptomatique.²⁹

Trois patients sur quatre sont des femmes, le plus souvent ménopausées. L'âge moyen de découverte de l'HPP est situé entre 40 et 65 ans. Il faut s'attacher à rechercher à l'interrogatoire un antécédent personnel d'irradiation cervicale,³⁰ et l'existence d'une endocrinopathie familiale.

L'examen clinique est le plus souvent normal. Certains signes non spécifiques ont été associés à l'HPP, mais la pertinence de cette association reste débattue. C'est le cas de l'hypertension artérielle, du syndrome dyspeptique (les ulcères peptiques se voient essentiellement dans le cas d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1), et de l'asthénie. Une grande variété de symptômes psychologiques a été décrite, allant des troubles modérés de l'humeur à des désordres plus graves de la personnalité. La régression de ces signes après la cure chirurgicale de l'hyperparathyroïdie³¹ plaide en faveur de leur origine organique, mais cela reste un point controversé.

Enfin, un surpoids est souvent noté. Plusieurs explications ont été avancées : une insulino-résistance,³² ou encore un effet de la PTH sur la différenciation des adipocytes.³³ Cette différence de poids pourrait jouer un rôle dans la surmortalité cardiovasculaire des patients atteints d'HPP.³⁴⁻³⁷

Les deux principales manifestations actuellement observées sont la lithiase rénale et l'ostéoporose touchant l'os cortical. Le syndrome neuro-musculaire, quant à lui, a virtuellement disparu, de même que l'ostéite fibro-kystique.

● HPP et lithiase rénale

La lithiase rénale reste la complication la plus fréquente, touchant actuellement 20% des patients^{29,31} mais son incidence

apparente a diminué (elle était de 57% dans les séries anciennes).³⁸ Dans un petit nombre de cas, on observe des dépôts parenchymateux de cristaux de phosphate de calcium (néphrocalcinose). Plus souvent, il s'agit d'une lithiase oxalo-calcique dont la formation est favorisée par l'hypercalciurie fréquemment retrouvée au cours de l'HPP (50% des patients). Cette hypercalciurie reflète, à l'état d'équilibre, une augmentation des entrées de calcium dans le secteur extracellulaire : augmentation de la résorption osseuse (la densité osseuse est négativement corrélée à l'excrétion urinaire quotidienne de calcium dans l'HPP),³⁹ et de l'absorption intestinale de calcium (en raison d'une production excessive de calcitriol toujours sous l'effet de la PTH),⁴⁰ L'amélioration nette et durable des symptômes lithiasiques et la diminution de la fréquence de formation de nouveaux calculs après la cure chirurgicale de l'HPP⁴¹⁻⁴⁴ expliquent que la présence d'un calcul ou d'une hypercalciurie soient, même isolément, des indications opératoires à part entière. Une seule étude a fourni des résultats plus pessimistes, avec un taux de récurrence lithiasique d'environ 30% dans les cinq ans qui suivaient la chirurgie.⁴⁵ Il faut donc s'attacher à rechercher d'autres facteurs de risque lithogène chez ces patients.

● HPP et os

Le squelette est une cible privilégiée de la PTH, qui augmente le remodelage osseux de façon importante, comme en témoigne l'élévation des marqueurs de résorption (déoxypyridinoline et N-télopeptides urinaires) et de formation osseuse (phosphatases alcalines osseuses, ostéocalcine). Le mécanisme par lequel la PTH active la résorption osseuse est indirect, et implique une activation des ostéoblastes qui expriment le récepteur de la PTH. S'ensuit une libération de facteurs capables de recruter les ostéoclastes (TRANCE, RANKL, et le ligand de l'ostéoprotégérine).⁴⁶ De surcroît, l'interleukine 6⁴⁷ et son récepteur soluble semblent des médiateurs importants de la stimulation de ces ostéoclastes recrutés, ainsi que le TNF-alpha.^{48,49}

L'ostéite fibro-kystique désignait classiquement l'atteinte osseuse de la maladie. Les patients se plaignent de douleurs osseuses, des fractures pathologiques peuvent survenir. Parmi les signes radiologiques classiques, le plus sensible est la résorption sous-périostée des phalanges distales, particulièrement des deuxièmes phalanges ; la déminéralisation de la voûte crânienne lui confère un aspect « poivre et sel », le tiers distal des clavicules apparaît effilé ; les classiques tumeurs brunes siègent sur les os longs et le pelvis. L'ensemble de ce tableau est désormais très rare, puisqu'il concerne aujourd'hui moins de 5% des patients.⁵⁰

L'appréciation du retentissement osseux de la maladie a été révolutionné par les techniques modernes de mesure de la densité osseuse (absorptiométrie biphotonique à rayons X). Sur le terrain privilégié de l'HPP, c'est-à-dire la femme ménopausée, l'os trabéculaire apparaît relativement préservé.⁵¹ L'os cortical, en revanche, qui est au mieux évalué par la mesure de la densité osseuse à la partie diaphysaire de l'extrémité distale du radius, est fragilisé. Soixante et un pourcent des patients ont une densité minérale osseuse inférieure à 80% de la normale pour l'âge et le sexe à ce niveau.³⁹ C'est donc le profil inverse de l'ostéopore secondaire à une carence œstrogénique. Il faut toutefois signaler le risque de surestimer la perte osseuse par les techniques de mesure habituelles si on ne la rapporte pas au poids des patients,⁵² car dans l'HPP, la masse grasse est augmentée par rapport à une population témoin.⁵³ Enfin, malgré l'augmenta-

tion du remodelage osseux et de la résorption en particulier, il n'a jamais été démontré prospectivement d'augmentation du nombre de fractures dans l'HPP. Quant aux études rétrospectives,⁵⁴⁻⁵⁸ leurs résultats sont divergents, mais celle de Khosla et coll.⁵⁸ tend à montrer, dans une population nombreuse et suivie pendant vingt-huit ans, une augmentation du risque de fractures vertébrales, pelviennes, costales, et de l'extrémité inférieure du radius. L'âge et le sexe féminin apparaissent, dans cette étude, comme des facteurs de risque indépendants.

Quoi qu'il en soit, après la cure chirurgicale de l'HPP,^{44, 59, 60} la densité minérale osseuse augmente significativement dans la plupart des sites.

■ Biologie de l'HPP

La pierre d'angle du diagnostic est l'hypercalcémie associée à une concentration élevée (dans 90% des cas) de PTH sérique. Si la valeur de PTH est normale, elle reste inappropriée à l'hypercalcémie, et le seul diagnostic différentiel est l'hypercalcémie familiale bénigne.

Dans près de 15% des cas d'HPP, l'hypercalcémie manque.⁶¹⁻⁶⁶ Ces patients sont pourtant explorés pour des motifs semblables : hypercalcémie constatée sur un dosage antérieur, déminéralisation osseuse ou encore maladie lithiasique. Le diagnostic est alors porté devant une calcémie normale, une PTH haute, et une freination insuffisante de la sécrétion de PTH lorsque, au moyen d'une charge en calcium, le patient est rendu hypercalcémique.⁶⁵ Certains auteurs remettent en question l'existence de ces formes normocalcémiques d'HPP, et préfèrent parler d'hypercalcémie intermittente (cependant que la sécrétion tumorale de PTH n'est pas intermittente mais bien continue), ou de forme débutante de la maladie – il est vrai que ces patients ont souvent un petit adénome, et une concentration de PTH sérique comparativement plus basse. Pour autant, certains d'entre eux demeurent normocalcémiques sur une longue période.

Plusieurs explications ont été envisagées pour rendre compte de la persistance d'une calcémie normale malgré l'hypersécrétion de PTH. Il a été proposé que la concentration de calcium total ne reflète pas toujours l'augmentation de la concentration de calcium ionisé sérique^{61,66} ce qui renforce l'intérêt de la mesure directe du calcium ionisé. D'autre part, l'association d'un déficit sévère en vitamine D^{64,67} ou en magnésium⁶⁸ peut masquer l'effet hypercalcémiant de la PTH. Enfin, on ne peut exclure une résistance des organes cibles vis-à-vis de la PTH. Ainsi, nous avons pu démontrer que ces patients avaient une moindre augmentation de réabsorption tubulaire de calcium que les patients ayant une HPP hypercalcémique, malgré des valeurs identiques de PTH. La correction de cette hypercalciurie « relative » après la cure chirurgicale de l'adénome parathyroïdien permet d'exclure le caractère secondaire de l'hypersécrétion de PTH.⁶⁹

La phosphatémie est inférieure à la normale dans 25% des cas, le calcitriol supérieur à la normale dans 30% des cas. L'excrétion urinaire quotidienne de calcium est supérieure à la normale (c'est-à-dire supérieure à 0,1 mmol/kg/jour) dans 40% des cas.

● Dynamique de la sécrétion de PTH

Aujourd'hui, la question reste posée du mécanisme de l'excès de sécrétion de PTH : est-il uniquement lié à l'augmentation

de la masse parathyroïdienne, ou existe-t-il une augmentation de la sécrétion de PTH par cellule? Gittes et coll., dès 1966,⁷⁰ ont noté l'importance de la masse tumorale pour provoquer une hypercalcémie. Cependant, il n'existe pas de corrélation forte entre la masse tumorale d'une part, et la valeur de la calcémie ou de la sécrétion de PTH d'autre part.⁷¹ Cela donne donc du crédit à la seconde hypothèse, qui implique un trouble de la régulation de la sécrétion de PTH à l'échelle cellulaire. Cette sécrétion est normalement déterminée par la valeur de la calcémie. On peut approcher et représenter la cinétique de la sécrétion de PTH en faisant varier la calcémie de sujets normaux. Le «set-point», défini par Brown en 1979,⁷² correspond à la valeur de la calcémie pour laquelle la freination de la sécrétion de PTH est la moitié de la freination maximale. L'erreur de set-point dans l'HPP a été d'abord envisagée par Parfitt en 1969,⁷³ puis démontrée in vitro par Brown^{72,74} sur des cellules d'adénome parathyroïdien (set-point des cellules normales 1,1 mmol/l; set-point des cellules tumorales entre 1,1 et 1,5 mmol/l). Ainsi la sécrétion de PTH par ces cellules était-elle freinée pour des valeurs de calcium extracellulaire supérieures à celles qui freinaient les cellules normales. Le trouble de la régulation était ainsi démontré. En étudiant in vivo cette fois des sujets atteints d'HPP, Paillard et coll.⁷⁵ ont montré l'existence d'une double population: une chez laquelle la sécrétion de PTH était autonome (peu ou pas suppressible: dans ce groupe il existe une corrélation fortement positive entre la calcémie et la valeur de PTH, donc le niveau de la calcémie est déterminé par l'amplitude de l'hypersécrétion de PTH), et une seconde population, chez laquelle la sécrétion de PTH était suppressible. Le set-point de ces derniers sujets, comparé à celui de sujets normaux, était significativement plus élevé (1,25 mmol/l) et il existait une corrélation entre la calcémie et la valeur de set-point: le niveau de l'hypercalcémie est ici déterminé par l'amplitude de l'erreur de set-point. L'hypothèse de Brown est donc, dans certains cas, confirmée in vivo.

Il est tentant de postuler que le caractère suppressible ou non de la sécrétion tumorale de PTH a un lien avec le mécanisme de la tumorigenèse. Ainsi, on peut émettre l'hypothèse qu'un adénome secondaire à un réarrangement de l'ADN à l'endroit du promoteur de la PTH donne une prolifération cellulaire autonome, avec finalement une masse tumorale élevée et une production de PTH indépendante de toute régulation. Les adénomes, dont la masse tumorale est plus faible, pourraient à l'inverse conserver une certaine suppressibilité lorsque la calcémie s'élève pour des raisons qui interfèrent plus subtilement avec le set-point de leurs cellules. Ces hypothèses demandent bien sûr à être confirmées par des études ultérieures.

Reste à déterminer ce qui engendre ce trouble de la régulation, cette «erreur» de set-point. Le set-point représente la sensibilité au calcium des cellules parathyroïdiennes, sensibilité médiée par le CaR. Comme nous l'avons dit plus haut, il n'a jamais été mis en évidence de mutation du CaR dans l'HPP,^{76,77} le cas très particulier de l'hyperparathyroïdie néonatale sévère mis à part. En revanche, certains auteurs ont montré une diminution de l'expression du CaR dans les cellules parathyroïdiennes tumorales,⁷⁸ qui pourrait rendre compte de leur moins grande sensibilité à une variation de la calcémie.

Le rôle de la concentration en calcitriol dans l'environnement de ces cellules est également très vraisemblable,^{75,79,80} et avec lui, par conséquent, l'influence d'un déficit profond en vitamine D.⁸¹ Par un mécanisme indépendant de l'expression du récepteur

sensible au calcium, il semble que le polymorphisme du gène codant pour le récepteur de la vitamine D puisse aussi contribuer à l'erreur de set-point.⁸² Enfin, par un mécanisme vraisemblablement périphérique en raison de l'absence d'identification du récepteur aux œstrogènes dans les cellules parathyroïdiennes adénomateuses humaines, le niveau de l'hypercalcémie semble en partie corrélé au polymorphisme du gène codant pour ce dernier récepteur.⁸³

Le déterminisme de l'hypercalcémie au cours de l'HPP est complexe, puisqu'il fait intervenir des anomalies primitivement parathyroïdiennes, mais aussi, vraisemblablement, des sensibilités périphériques variables à l'excès d'hormone.

■ Prise en charge

L'augmentation importante du nombre de cas asymptomatiques d'HPP a conduit à établir des recommandations thérapeutiques plus précises, afin de restreindre les indications chirurgicales aux seuls patients chez qui l'HPP est compliquée ou à risque de complications. La conférence de consensus de 1991⁸⁴ a ainsi proposé une liste d'indications opératoires (tableau I). L'âge inférieur à 50 ans y est justifié par l'ignorance où nous sommes du retentissement d'une hyperparathyroïdie qui serait très prolongée. En tenant compte de ces propositions, seulement 50% des patients sont opérés. Silverberg propose que l'ostéopénie vertébrale vienne rejoindre la liste des indications opératoires établie par la conférence de consensus.⁸⁵

Tableau I : Critères d'indication opératoire d'un traitement chirurgical chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primitive asymptomatique.

Calcémie > 0,25 mmol/l au-dessus de la norme du laboratoire
Existence d'un épisode d'hypercalcémie menaçante
Diminution inexpliquée de la clairance de la créatinine de plus de 30%
Présence de calculs rénaux ou de néphrocalcinose
Calciurie > 10 mmol / 24 h
Diminution de la densité osseuse corticale et/ou trabéculaire de plus de 2 DS par rapport à la normale pour l'âge et le sexe
Age < 50 ans

La meilleure technique pour localiser l'adénome en pré-opératoire est la scintigraphie au ⁹⁹Technetium sestamibi.⁸⁶ Elle est particulièrement indiquée dans le cas rare de chirurgie cervicale antérieure infructueuse. Par ailleurs, si sa sensibilité est inférieure à celle de l'acte chirurgical, elle peut permettre de raccourcir le temps opératoire et de dépister les adénomes ectopiques.

En l'absence de décision opératoire, il convient de surveiller la calcémie et la créatininémie tous les six mois, la radiographie d'abdomen sans préparation et la densité minérale osseuse tous les ans pendant quatre ans, puis d'espacer cette surveillance si la maladie se révèle stable. Dans tous les cas, il faut maintenir normaux les apports en calcium et en sodium, proscrire l'emploi de diurétiques quelle que soit leur classe, et éviter une carence en vitamine D et l'immobilisation. Dans une étude prospective récente,⁴⁴ il a été estimé qu'au sein de cette population «asymptomatique», la proportion de patients ayant une évolution défavorable (aggravation de l'hypercalcémie, de l'hypercalciurie, ou de

la déminéralisation osseuse) est d'environ 25%. La survenue de la ménopause est clairement un facteur de risque d'aggravation.

A l'heure actuelle, le seul traitement curatif de l'HPP est chirurgical.

Parmi les traitements associés, l'œstrogénothérapie doit être proposée chez les femmes ménopausées non substituées et n'ayant pas de contre-indication.⁸⁷⁻⁸⁹ Ce traitement permet de diminuer la calcémie d'environ 0,125 mmol/l, et de limiter la diminution de la densité minérale osseuse secondaire à l'HPP.^{90,57} Aucune étude n'est encore disponible sur l'éventuelle efficacité des agonistes du récepteur des œstrogènes comme le raloxifène. Les biphosphonates n'ont pas d'effet bénéfique durable,⁹¹ mais il n'existe pas de données sur l'efficacité de la nouvelle génération de biphosphonates.

● Perspectives de traitement

Les drogues calci-mimétiques agonistes du récepteur sensible au calcium, capables de freiner la sécrétion de PTH, sont aujourd'hui à l'essai. C'est une des perspectives thérapeutiques les plus prometteuses dans l'HPP, car ces drogues s'attaquent à l'anomalie primitive de la maladie, qui est la production excessive de PTH. Les premières études in vitro puis chez l'animal étant encourageantes,^{92,93} Silverberg et coll. ont montré l'efficacité à court terme du R-568, une drogue calci-mimétique, chez des femmes ménopausées ayant une HPP sans critère opératoire.⁹⁴ La sécrétion de PTH était freinée de moitié à la deuxième heure, et la calcémie baissait de 4%, retrouvant une valeur normale à la quatrième heure. C'est donc une piste très encourageante pour l'avenir.

Adresse de correspondance :

Dr P. Houillier
Service de physiologie
Hôpital Broussais
96, rue Didot
F-75674 Paris Cedex 14
E-mail : pascal.houillier@brs.ap-hop-paris.fr



Références

1. Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 1991; 71: 371-411.
2. Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. *Kidney Int* 1987; 32: 760-71.
3. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi D, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extra-cellular Ca²⁺ -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-80.
4. Dunlay R, Hruska K. PTH receptor coupling to phospholipase C is an alternate pathway of signal transduction in bone and kidney. *Am J Physiol* 1990; 258: F223-F31.
5. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *JAMA* 1934; 102: 1276-87.
6. Albright F. A page out history of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1948; 8: 637-57.
7. Al Zahrani A, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1997; 349: 1233-8.
8. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton III LJ. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997; 126: 433-40.
9. Modan B, Ron E, Werner A. Thyroid cancer following scalp irradiation. *Radiology* 1977; 123: 741-4.
10. Marx SJ, Spiegel AM, Brown EM, Koehler JO, Gardner DG, Brennan MF, Aurbach GD. Divalent cation metabolism. Familial hypocalcemic hypercalcemia versus typical primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1978; 65: 235-42.
11. Zabel BU, Kronenberg HM, Bell GI, Shows TB. Chromosome mapping of genes on the short arm of chromosome 11: Parathyroid hormone gene is at 11p15 together with the genes for insulin, c-Harvey-ras I, and β -hemoglobin. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 39: 200-5.
12. Okasaki T, Igarashi T, Kronenberg HM. 5' flanking region of the parathyroid hormone gene mediates negative regulation by 1,25-(OH)₂ vitamin D₃. *J Biol Chem* 1988; 263: 2203-8.
13. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8097-101.
14. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. *N Engl J Med* 1988 318: 658-62.
15. riedman E, Sakaguchi K, et al. Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type I. *N Engl J Med* 1989; 321: 213-8.
16. Hsi ED, Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenoma – an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1739.
17. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Norden-Skjold M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332: 85-7.
18. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker. RVClinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1. *QJM* 1996; 89: 653-69.
19. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-23.
20. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, et al. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type I with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med* 1989; 321: 218-24.
21. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276: 404-7.
22. Brandi ML, Aurbach GD, Fitzpatrick LA, et al. Parathyroid mitogenic activity in plasma from patients with familial multiple endocrine neoplasia type I. *N Engl J Med* 1986; 314: 1287-93.
23. Kimura T, Yoshimoto K, Tanaka C, Ohkura T, Iwahana H, Miyauchi A. Obvious mRNA and protein expression but absence of mutations of the RET proto-oncogene in parathyroid tumors. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 314-9.

24. Carling T, Kindmark A, Hellman P, Lundgren E, Ljunghall S, Rastad J, Akerstrom G, Melhus H. Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nat Med* 1995; 1: 1309-11.
25. Pollak MR, Brown EM, Chou Y-HW, Herbert SC, Marx SJ, Steinman B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG. Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 75: 1297-303.
26. Cryns VL, Thor A, Xu HJ, Hu SX, Wierman ME, Vickery AL, Benedict WF, Arnold A. Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 757-61.
27. Cryns VL, Rubio MP, Thor AD, Louis DN, Arnold A. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1320-4.
28. Szabo J, Heath B, Hill VM, Jackson CE, Zarbo RJ, Mallette LE, et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: The endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-31. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 944-50.
29. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism: Still Evolving? *J Bone Miner Res* 1997; 12: 856-62.
30. Schneider AB, Gierlowski T, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 254-7.
31. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med* 1994; 96: 101-6.
32. Kim H, Kalkhoff RK, Costrini NV, Cerletty JM, Jacobson M. Plasma insulin disturbances in primary hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1971; 50: 2596-605.
33. Dorheim MA, Sullivan M, Dandapani V, Wu X, Hudson J, Segarini PR, et al. Osteoblastic gene expression during adipogenesis in hematopoietic supporting murine bone marrow stroma cells. *J Cell Physiol* 1993; 154: 317-28.
34. Hedbäck G, Odén A. The increased risk of death of primary hyperparathyroidism – an update. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 271-6.
35. Hedbäck G, Tisell L-E, Bengtsson B-Å, Hedman I, Odén A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990; 14: 829-36.
36. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Jakobsson S, Akerstrom G, Ljunghall S. Survival and renal function in untreated hypercalcemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1987; 1: 59-62.
37. Stefenelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 106-12.
38. Norris EH. The parathyroid adenomas; a study of 322 cases. *Int Abstr Surg* 1947; 84: 1-41.
39. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, Clemens TL. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1990; 89: 327-34.
40. Parfitt AM, Willgoss D, Jacob J, Lloyd HM. Cell kinetics in parathyroid adenomas: Evidence for decline in rates of cell birth and tumor growth, assuming clonal origin. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 151-7.
41. Lafferty FW, Hubay CA. Primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1989; 149: 789-96.
42. Deaconson TF, Wilson SD, Lemann J Jr. The effect of parathyroidectomy on the recurrence of nephrolithiasis. *Surgery* 1987; 102: 910-3.
43. Niederle B, Roka R, Woloszczuk W, Klaushofer K, Kovarik J, Scherthaner G. Successful parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A clinical follow-up study of 212 consecutive patients. *Surgery* 1987; 102: 903-9.
44. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10 year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249-55.
45. Mollerup CL, Lindewald H. Renal stones and primary hyperparathyroidism: Natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy. *World J Surg* 1999; 23: 173-6.
46. Mannstadt M, Jüppner H, Gardella TJ. Receptors for PTH and PTH-rP: Their biological importance and functional properties. *Am J Physiol* 1999; 277: F665-F75.
47. Grey A, Mitnick M, Shaps S, Gundberg K, Insogna K. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption. *J Clin Endocr Metab* 1996; 81: 3450-4.
48. Passeri G, Girasole G, Manolagas SC, Jilka RL. Endogenous production of tumor necrosis factor by primary cultures of murine calvarial cells: Influence on IL-6 production and osteoclast development. *J Bone Miner Res* 1994; 24: 109-26.
49. Rifas L, Kenney JS, Pacifici R, et al. Production of interleukin 6 in human osteoblasts and human bone marrow stromal cells: Evidence that induction by interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha is not regulated by ovarian steroids. *Endocrinology* 1995; 136: 4056-67.
50. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2275-85.
51. Parisien M, Cosman F, Mellish RWE, Schnitzer M, Nieves J, Silverberg SJ, Shane E, Kimmel K, Recker R, Bilezikian JP, Lindsay R, Dempster DW. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic and normal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1393-9.
52. Hassager C, Borg J, Christiansen C. Measurement of the subcutaneous fat in the distal forearm by single photon absorptiometry. *Metabolism* 1989; 38: 159-65.
53. Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, Reid IR. Body weight and bone mineral density in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 745-9.
54. Kenny AM, MacGillivray DC, Pilbeam CC, et al. Fracture incidence in post-menopausal women with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 118: 109-14.
55. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Heath H III. Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Int Med* 1992; 152: 2269-73.
56. Parfitt A, Rao D, Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: Clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Mineral Res* 1991; 6: S97-S101.
57. Wilson R, Rao D, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt A. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. *Ann Int Med* 1988; 109: 959-62.
58. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary Hyperparathyroidism and the risk of fracture: A population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1700-7.
59. Guo CY, Thomas W, Al-Dehaimi A, Assiri A, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3487-91.
60. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, McMahon DJ, Bilezikian JP. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 729-34.
61. Yendt ER, Gagne RJA. Detection of primary hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in hypercalciuric females with « normal » or borderline serum calcium. *Can Med Assoc J* 1968; 98: 331-6.
62. Wills MR, Pak CYC, Hammond WG, Bartter FC. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969; 47: 384-91.
63. Wills MR. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1971; 1: 849-52.
64. Dent CE, Jones PE, Mullan DP. Masked primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1975; 1: 1161-4.

65. Broadus AE, Horst RL, Littledike ET, Mahaffey JE, Rasmussen H. Primary hyperparathyroidism with intermittent hypercalcaemia: Serial observations and simple diagnosis by means of an oral calcium tolerance test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 225-35.
66. Forster J, Monchik JM, Martin HF. A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium. *Surgery* 1988; 104:1137-42.
67. Woodhouse NJY, Doyle FH, Joplin GF. Vitamin-D deficiency and primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1971; 2: 283-7.
68. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S, Slatopolsky E. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. Studies in isolated perfused bone. *J Clin Invest* 1979; 6:1238-44.
69. Gardin JP, Paillard M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: Resistance to PTH effect on tubular reabsorption of calcium. *Mineral Electrolyte Metab* 1984; 10: 301-8.
70. Gittes RF, Radde IC. Experimental hyperparathyroidism from multiple isologous parathyroid transplants: Homeostatic effect of simultaneous thyroid transplants. *Endocrinology* 1966; 78: 1015-22.
71. Rutledge R, Stiegel M, Thomas CG, Wil EE. The relation of serum calcium and immunoparathormone levels to parathyroid size and weight in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1985; 98: 1107-11.
72. Brown EM, Broadus AE, Brennan MF, et al. Direct comparison in vivo and in vitro of suppressibility of parathyroid function by calcium in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 604-10.
73. Parfitt AM. Relation between parathyroid cell mass and plasma calcium concentration in normal and uremic subjects. *Arch Int Med* 1969; 124: 269-73.
74. Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallota J, Marynick SP. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 172-9.
75. Paillard M, Gardin JP, Borensztein P, Prigent A. Determinants of parathormone secretion in primary hyperparathyroidism. *Horm Res* 1989; 32: 89-92.
76. Hosokawa Y, Pollak M, Brown E, Arnold A. Mutational analysis of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor gene in human parathyroid tumors. *J Clin Endocr Metab* 1995; 80: 3107-10.
77. El-Deiry S, Levine MA. Molecular overtones in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3105-6.
78. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drüeke TB. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-36.
79. Kleeman CR, Norris K, Coburn JW. Is the clinical expression of primary hyperparathyroidism a function of the long-term vitamin D status of the patient? *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13: 305-10.
80. Delmez J, Tindira CA, Grooms P, Windus D, Slatopolsky E. Suppression of parathyroid hormone by intravenous 1,25(OH)₂D₃: A role for a lowered set-point. *Kidney Int* 1986; 31: 382A.
81. Patron P, Gardin JP, Paillard M. Renal mass and reserve of vitamin D: Determinants in primary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1987; 31: 1174-80.
82. Carling T, Rideflit P, Hellman P, Rastad J, Akerström G. Vitamin D receptor polymorphisms correlate to parathyroid cell function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 1772-5.
83. Carling T, Rastad J, Kindmark A, Lundgren E, Ljunghall S, Akertstrom G. Estrogen receptor gene polymorphism in postmenopausal primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997; 122: 1101-6.
84. Consensus development conference panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-7.
85. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: A new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocr Metab* 1996; 81: 4007-12.
86. Hindie E, Melliere D, Simon D, Perlemuter L, Galle P. Primary hyperparathyroidism: Is technetium^{99m}-sestamibi/iodine¹²³ the best procedure to locate enlarged glands before surgery? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 302-7.
87. Gallagher JC, Nordin BEC. Treatment with oestrogens of primary hyperparathyroidism in post-menopausal woman. *Lancet* 1972; 1: 503-7.
88. Selby PL, Peacock M. Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1986; 314: 1481-5.
89. Horowitz M, Wishart J, Need AG, Morris H, Philcox J, Nordin BEC. Treatment of postmenopausal hyperparathyroidism with norethindrone. Effects on biochemistry and forearm mineral density. *Arch Intern Med* 1987; 147: 681-5.
90. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. Effects of mild asymptomatic primary hyperparathyroidism on bone mass on women with and without estrogen replacement therapy. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 509-14.
91. Stock JL, Marcus R. Medical management of primary hyperparathyroidism. In: Bilezikian, JP (ed.). *The Parathyroids: Basic and clinical concepts* New York, NY, USA: Raven Press, 1994; 519-30.
92. Fox J, Hadfield S, Petty BA, Nemeth EF. A first generation calcimimetic compound (NPS R-568) that acts on the parathyroid cell calcium receptor: A novel therapeutic approach for hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1993; 8: S181.
93. Silverberg SJ, Thys-Jacobs S, Locker FG, Sanguinetti EL, Marriot TB, Bilezikian JP. The effect of the calcimimetic drug NPS R-568 on parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (Suppl.1): 87A.
94. Silverberg SJ, Bone HG, Marriot TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, Kaatz S, Sanguinetti EL, Bilezikian JP. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997; 337: 1506-10.