

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 028/14

LES HYPOPARATHYROÏDIES CHEZ L'ENFANT (A propos de 9 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/ 04/2014

PAR

Mlle. BOUBKER SAMIRA

Née le 14 Octobre 1987 à IMILCHIL

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hypoparathyroidie –Parathormone– Hypocalcémie– Resistance à la PTH– Pseudohypoparathyroidie–
Osteodystrophie héréditaire d'Albright

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie

Mme. CHAOUKI SANA RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie

M. BOUHARROU ABDELHAK..... } JUGES
Professeur de Pédiatrie

M. ATMANI SAMIR..... }
Professeur de Pédiatrie

M. OULDIM KARIM..... Membre Associe
Professeur de Génétique

PLAN

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 11 |
| ANATOMIE ET EMBRYOLOGIE | 14 |
| PHYSIOLOGIE | 17 |
| A. Biosynthèse de la PTH | 18 |
| B. Formes circulantes et métabolisme périphérique de la PTH | 18 |
| C. Effets biologiques de la PTH | 19 |
| 1. Actions de la PTH sur l'os | 20 |
| 2. Actions de la PTH sur le rein | 21 |
| 3. Actions de la PTH sur l'intestin | 21 |
| D. Régulation de la PTH | 21 |
| 1. Vitamine D | 21 |
| 2. Calcémie | 21 |
| 3. Phosphatémie | 22 |
| 4. Magnésémie | 22 |
| E. Mode d'action de la PTH | 23 |
| 1. Récepteur de la PTH | 23 |
| 2. Protéine G | 23 |
| MATERIEL ET METHODES | 26 |
| A. ETUDE | 27 |
| B. LES OBSERVATIONS | 28 |
| DISCUSSION | 44 |
| PHYSIOPATHOLOGIE | 45 |
| 1. Les anomalies de développement de la glande parathyroïde et les troubles génétiques de la biosynthèse de la PTH | 46 |
| 2. Destruction ou infiltration du tissu parathyroïde avec une insuffisance de la sécrétion de la PTH | 47 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Déplétion réversible de la sécrétion de la PTH ou son activité | 48 |
| 4. Résistance à l'action de la PTH (pseudo hypoparathyroïdie) | 49 |
| DIAGNOSTIC POSITIF | 51 |
| i) LES SIGNES CLINIQUES | 51 |
| A) Manifestations neuropsychiques | 51 |
| 1. Crise de tétanie | 51 |
| 2. Signes physiques d'hyperexcitabilité neuromusculaire | 52 |
| 3. Comitialité..... | 52 |
| 4. La myopathie..... | 53 |
| 5. Signes extrapyramidaux | 53 |
| 6. Manifestations psychiques | 53 |
| 7. Syndrome de FAHR | 53 |
| B) Manifestations cardio-vasculaires | 54 |
| C) Manifestations digestives..... | 55 |
| D) Manifestations ophtalmologiques : cataracte..... | 55 |
| ii) LES SIGNES BIOLOGIQUES..... | 56 |
| A) L'hypocalcémie..... | 56 |
| B) L'hyperphosphatémie..... | 57 |
| C) L'hypocalciurie et hypo phosphaturie | 57 |
| D) Dosage des métabolites hydroxylés de la vitamine..... | 57 |
| E) Dosage de la PTH..... | 57 |
| F) Test de stimulation à la parathormone exogène et mesure de l'AMPC : (le test d'Ellsworth Howard) | 58 |
| DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE | 59 |
| I) LES HYPOPARATHYROIDIES | 59 |
| 1- Les hypoparathyroïdies constitutionnelles | 59 |

| | |
|--|----|
| a- Syndrome de Di George | 59 |
| b- Syndrome de Kenny Caffey..... | 60 |
| c- Syndrome de kearns–sayre | 60 |
| 2- Les hypoparathyroïdies acquises | 61 |
| a- Les causes auto–immunes..... | 61 |
| b- Les causes iatrogènes | 62 |
| II) LES PSEUDOHYPOPARATHYROIDIES..... | 62 |
| 1- Historique..... | 62 |
| 2- Les différents types | 63 |
| A- Les PsHP constitutionnelles..... | 63 |
| A.1- Type Ia..... | 63 |
| i. Les signes cliniques | 64 |
| a–syndrome dysmorphique | 64 |
| b–troubles des phanères..... | 66 |
| c–Retard intellectuel | 68 |
| ii. Les signes radiologiques | 68 |
| A.2- Type Ib | 72 |
| A.3- Type Ic..... | 72 |
| A.4- Type II | 72 |
| A.5- La pseudo–pseudo–hypoparathyroïdie..... | 72 |
| B- Les PsHP associées aux autres résistances | 72 |
| a- Anomalie thyroïdienne..... | 73 |
| b- Anomalie gondatrophe | 73 |
| c- Anomalie somatotrope..... | 74 |
| d- La fonction corticotrope | 74 |
| e- Prolactinémie | 75 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| f- Calcitonémie | 75 |
| g- Autres résistances | 75 |
| h- Résistances neurosensorielles..... | 75 |
| DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL | 77 |
| 1° Rachitisme | 77 |
| 2° Hypomagnésimie | 77 |
| 3° Hypermagnésimie | 78 |
| TRAITEMENT | 79 |
| CONCLUSION | 83 |
| RESUME | 86 |
| ANNEXES | 90 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 94 |

LISTE DES ABREVIATIONS:

| | |
|------|--|
| AC | : Anticorps |
| AMPc | : Adénosine monophosphate cyclique |
| ATP | : Adénosine triphosphate |
| ATI | : Artère thyroïdienne inférieure |
| Ca++ | : Calcémie |
| Càc | : Cuillère à café |
| CaSR | : Calcium-sensing receptor |
| C3G | : Céphalosporine de 3 ^{ème} génération |
| DMO | : Densité minérale osseuse |
| DPM | : Développement psychomoteur |
| DS | : Déviation standard |
| ECBU | : Etude cyto-bactériologique des urines |
| EEG | : Electroencéphalogramme |
| FC | : Fréquence cardiaque |
| FR | : Fréquence respiratoire |
| Gs | : Protéine régulatrice stimulante GPT dépendante |
| Hb | : Hémoglobine |
| HPT | : Hypoparathyroïdie. |
| IR | : Insuffisance rénale |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique |
| Mg | : Magnésium ; |
| NFs | : Numération formulaire sanguine |
| NGC | : Noyaux gris centraux |
| Ph | : Phosphorémie |
| P3 | : Parathyroïde inférieur. |

| | |
|-----------|--|
| P4 | : Parathyroïde supérieur. |
| PHTrP | : Parathyroid hormone related protein |
| PTH | : Parathormone |
| RPM | : Retard psychomoteur |
| PsHP | : Pseudo-hypoparathyroïdie |
| PPsHP | : Pseudo-pseudo- hypoparathyroïdie |
| RSP | : Retard staturo-pondéral |
| RVR | : Rachitisme vitamino-résistant |
| TDM | : Tomodensitométrie |
| FT 3 | : Fraction libre de T3 |
| FT4 | : Fraction libre de T4 |
| TSHUS | : Thyroid stimulating hormone ultra sensible |
| Vit D | : Vitamine D |
| VDR | : Récepteur de la vitamine D |
| 1,25OHD3 | : 1, 25 Dihydroxy Vitamine D |
| 25(OH) D3 | : 25 Hydroxy Vitamine D |

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation schématique des trajets de migration habituels, et ectopiques des glandes parathyroïdes.

Figure2 : Contrôle du métabolisme minéral par la PTH.

Figure 3 : Le cycle d'activation de la protéine G.

Figure 4: Mode d'action de la parathormone.

Figure 5: Radiographie de face de la main gauche montrant selon l'ATLAS de GREULICH et de PYLE un âge osseux estimé à 03ans et 06mois.

Figure 6: Radiologie standards des mains de face montre une brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe.

Figure 7: Syndrome dysmorphique : face ronde, nez bas, et nuque courte.

Figure 8: La brachymétacarpie, brachymétatarsie, alopecie.

Figure 9: Examen clinique intra buccal montre une accumulation de plaque bactérienne, calcaire et saignement spontané des gencives.

Figure 10 : Radiographie panoramique de la cavité buccale montrant altération chronique de la dent, éruption et croisement des dents.

Figure11: Aspect caractéristique d'une brachymétacarpie de PsHP. Brachymétacarpie prédominant sur les 4^e et 5^e rayons et touchant également le 1^{er} rayon ; soudure prématurée des épiphyses de ces mêmes métacarpiens ; déformation de l'épiphyse de la tête des 2^e et 3^e métacarpiens.

Figure 12: Brachymétacarpie du 4^e rayon ; raccourcissement de la 2^ephalange du 5^e doigt droit.

Figure13: Absence d'élargissement physiologique du canal rachidien. Lateral: lack of normal widening of the spinal canal.

Figure14 : Calcifications des noyaux gris centraux et sous corticales

Figure15: Epaissement de la voute du crâne.

Figure 16 : Calcification massive au niveau de l'articulation de la hanche et au niveau de la cuisse.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau résumant les principales données cliniques et paracliniques des patients.

Tableau 2: Causes génétiques de L'HPT.

Tableau 3: Caractéristiques physiopathologiques de L'HPT acquise.

Tableau 4: Caractéristiques physiopathologiques de L'HPT.

Tableau 5: Les différents types de la PsHP.

Tableau 6: Formes de sel de calcium les plus utilisées.

Tableau 7 : Vitamine D et ses analogues.

INTRODUCTION

La fonction principale de la parathormone (PTH) est le maintien des niveaux plasmatiques du calcium, en augmentant indirectement son absorption intestinale par stimulation de la production de la vitamine D, en plus la PTH incite une augmentation de l'excrétion urinaire du phosphore et du bicarbonate. Deux mécanismes peuvent changer sa fonction, en limitant son contrôle en calcium :

L'hypoparathyroïdie est une affection rare due à une diminution du taux de l'hormone PTH par l'atteinte des glandes parathyroïdes. Elle est soit primitive ou secondaire ; la cause la plus fréquente est auto-immune ou d'origine héréditaire.

La pseudo-hypoparathyroïdie : est une affection grave, qui a permis pour la première fois d'identifier l'absence d'un déficit hormonal mais la résistance des organes cibles à la parathormone. Décrite pour la première fois en 1942 par ALBRIGHT; c'est une affection familiale génétiquement déterminée, dont le mode de transmission est mal précisé: autosomique dominant ou lié au sexe.

Dans les deux cas, il existe une diminution du taux plasmatique de calcium associée à une hyperphosphatémie. Les signes cliniques sont caractérisés par hyperexcitabilité nerveuse avec paresthésies, crampes, tétanie, convulsions, et le retard psychomoteur, avec d'autres anomalies telles que la cataracte et la calcification des noyaux gris centraux sont également typiques de ces maladies. Le traitement se compose d'une supplémentation orale du calcium associé à des doses plus élevées de dérivés de vitamine D.

Ces affections sont le plus souvent découvertes lors des bilans réalisés pour une petite taille. Elles peuvent être diagnostiquées aisément grâce à un bilan radiologique complet comprenant en général des radiographies du rachis lombaire, du crâne, des membres, des extrémités et du bassin, associé à un bilan phosphocalcique, à un dosage de la parathormone (PTH) et éventuellement à un dosage de la protéine G.

Afin de mieux comprendre la pathogénie de cette maladie, on procédera dans un premier temps à quelques rappels sur :

- Le métabolisme phosphocalcique et la vitamine D.
- La PTH et la protéine G.

On donnera ensuite une définition aussi précis que possible des syndromes Hypo–pseudo–parathyroïdiens accompagnée d'une description des anomalies génétiques responsable de ces états.

Notre travail se propose de faire le bilan de 09 cas d'hypoparathyroïdie et pseudo–hypoparathyroïdie hospitalisés au service de Pédiatrie au CHU HASSAN II de Fès sur une période de 05 ans allant du Janvier 2009 à Décembre 2013. A la lumière de ces neuf observations et des données de la littérature, seront discutés les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette entité.

ANATOMIE ET EMBRYOLOGIE

Les glandes parathyroïdes sont d'origine endodermique et dérivent des 3ème et 4ème poches branchiales.

La 3ème poche conduit à la formation des parathyroïdes inférieures (P3) et du thymus, tandis que la 4ème poche donne les parathyroïdes supérieures (P4) et les corps ultimo branchiaux (à l'origine des cellules C de la thyroïde). La migration des parathyroïdes se fait lors de la déflexion cervicale.

Les glandes parathyroïdiennes inférieures migrent en même temps que le thymus. Les glandes supérieures surjettent aux variations anatomiques. Siègent habituellement à la partie postéro-latérale du corps thyroïde.

A l'état normal, les parathyroïdes mesurent 4 à 6 mm de long ; 2 à 4 mm de large et 1 à 2 mm d'épaisseur.

Elles sont habituellement au nombre de quatre. Leur forme est également variable. Souvent elles sont ovales ou sphériques aplaties. [1] (fig.1)

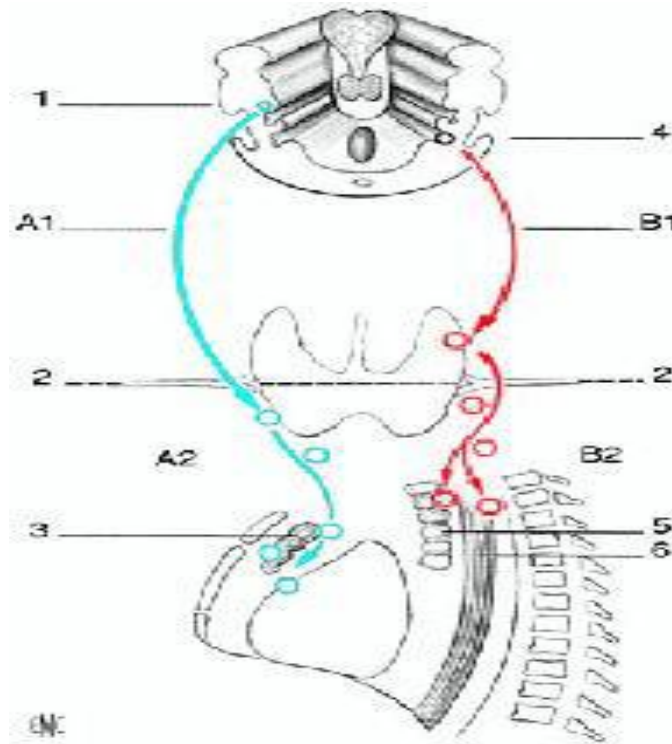


Figure 1 : Représentation schématique des trajets de migration habituels (Flèches A1 et B1) et ectopiques (flèches A2 et B2) des glandes parathyroïdes.

1. Troisième poche endoblastique (P3) [2]
2. Pénétration de l'artère thyroïdienne inférieure (ATI) ;
3. Thymus ;
4. Quatrième poche endoblastique (P4) ;
5. Trachée ;
6. Œsophage.

En bleu : trajet de migration des parathyroïdes inférieures.

En rouge : trajet de migration des parathyroïdes supérieures.

PHYSIOLOGIE

A. Biosynthèse de la PTH:

La PTH est un polypeptide de 84 acides aminés, codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 11, elle est élaborée et sécrétée par les glandes parathyroïdes [3,4] Dérivant du clivage successif de la préproPTHa est la forme de stockage intra glandulaire et de sécrétion. Son catabolisme s'effectue au niveau du rein, du foie et de l'os. La demi-vie de la PTH intacte (48acides aminés) est d environ 20 à30 min. La concentration plasmatique de la PTH chez un homme dont la calcémie est normale, se situe entre 0 ,3 et 1,7 ng /ml. [5]

B. Formes circulantes et métabolisme périphérique de la PTH:

La PTH circule dans le plasma sous forme d'hormone intacte et de fragments provenant de la protéolyse de la molécule entière. Cette protéolyse se produit, à la fois, dans les glandes parathyroïdes (en particulier lors des états d'hypercalcémie) et dans les organes périphériques (catabolisme hépatique avec production de fragments C-terminaux, et catabolisme rénal). Le rein assure par ailleurs l'élimination par filtration glomérulaire de l'hormone intacte et surtout des fragments C-terminaux dont la concentration est élevée lors de l'insuffisance rénale [7, 8].

La molécule de PTH dite «intacte» correspond à la PTH 1-84. On a longtemps considéré que les fragments de PTH n'avaient pas d'activité biologique, ce qui est remis en cause actuellement [9]. Plusieurs fragments ont été décrits dont le plus abondant est le fragment 7-84. La PTH 7-84 antagoniste les effets de la PTH 1-84. L'injection simultanée des deux hormones entraîne une stabilité de la calcémie, par un mécanisme de neutralisation [9]. La PTH 7-84 est également in vitro un inhibiteur de la résorption osseuse et du turnover osseux chez le rat parathyroïdectomisé et néphrectomisé: les fragments C-terminaux de la PTH agissent sur les cellules osseuses, en empêchant partiellement la différenciation de l'ostéoclaste, en

augmentant les phosphatases alcalines [10] et l'ostéocalcine [11] et en agissant sur la synthèse de collagène des chondrocytes [12].

C. Effets biologiques de la PTHi:

La PTH, comme les autres hormones peptidiques, exerce ses différents effets biologiques en se liant à des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G, qui active l'adénylate cyclase (avec production d'acide adénosine monophosphorique cyclique: AMPc), et la phospholipase C. [13, 14]

La PTH agit principalement sur trois organes cibles : sur l'os, sur le rein et, indirectement, sur le tube digestif (fig2).

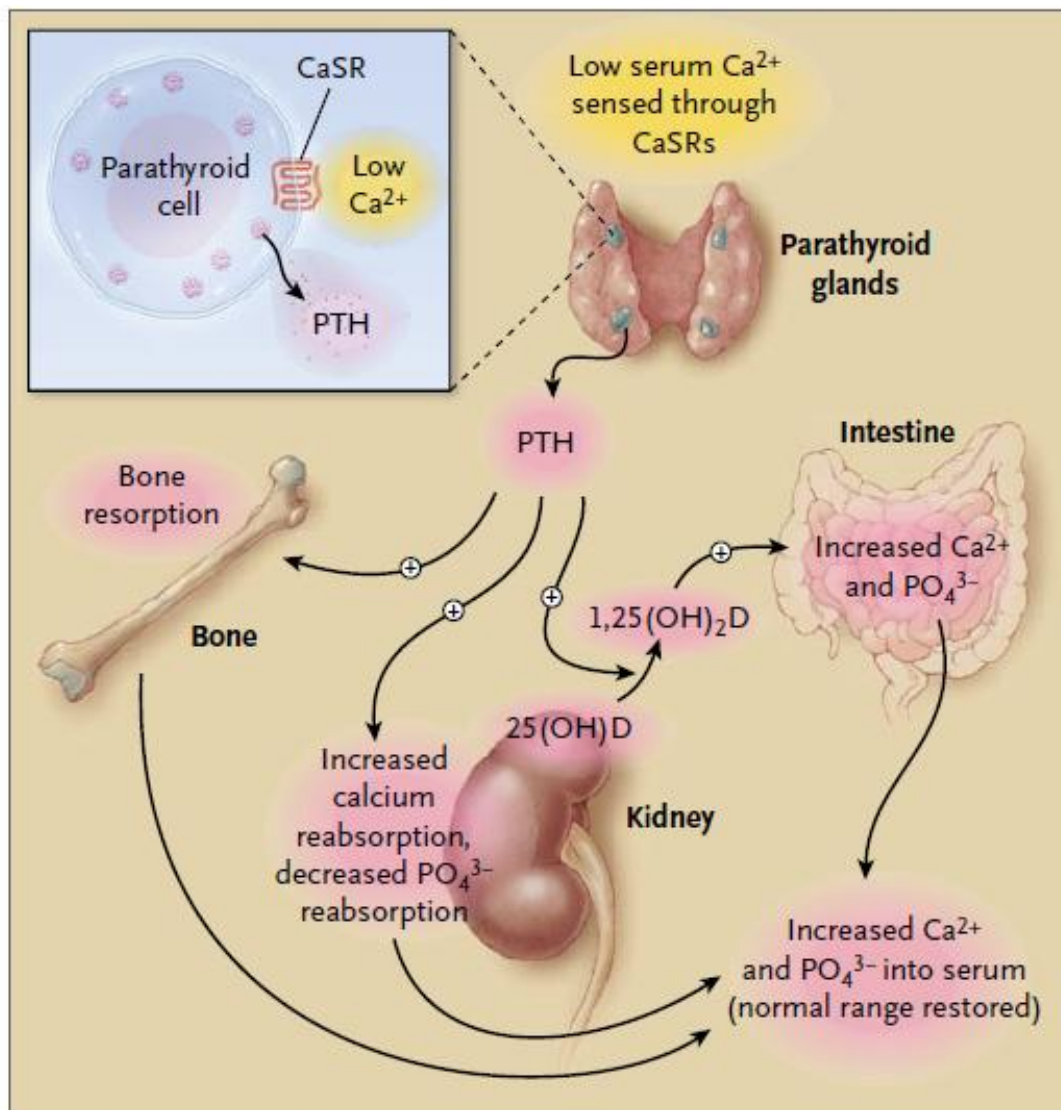


Figure2 : Contrôle du métabolisme minéral par la PTH (référence [15])

1. Actions de la PTH sur l'os:

La PTH provoque au niveau de l'os, une libération rapide de calcium à partir de la phase minérale osseuse récemment formée (ostéolyse ostéocytaire). [9]

La PTH stimule la résorption osseuse ostéoclastique mais, en raison du couplage normal entre l'ostéorésorption et ostéoformation, la résorption osseuse nette est minime et le capital calcique osseux varie peu ou pas.

2. Actions de la PTH sur le rein:

La PTH agit directement sur le tube distal où elle augmente la réabsorption du calcium, et réduit au niveau du tube proximal la réabsorption du phosphore. La PTH active par ailleurs au niveau des cellules tubulaires proximales la 1α hydroxylase mitochondriale. Cette dernière va permettre l'hydroxylation de la 25(OH) vitamine D3 en position 1 et la formation de $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D3 (calcitriol).

3. Actions de la PTH sur l'intestin :

L'absorption du calcium est favorisée par la PTH, soit directement, soit par l'intermédiaire de la vitamine D dont elle favorise l'hydroxylation au niveau du rein.

D. Régulation de la PTH:

La production de la PTH 1-84 est régulée à plusieurs niveaux: (fig 2)

1. Vitamine D :

La régulation transcriptionnelle de la PTH est assurée par la vitamine D. Sa forme active (calcitriol) et son récepteur membranaire VDR se lie à un récepteur nucléaire, le VDRE (vitamin D responsive element) pour diminuer la synthèse de PTH [14].

2. Calcémie :

La calcémie régule la sécrétion de PTH via le récepteur du calcium (CaR) de la cellule parathyroïdienne. Ce CaR régule négativement la PTH 1-84 en fonction de la calcémie [16]. L'augmentation du calcium intracellulaire entraîne l'inhibition de la sécrétion de PTH 1-84 et l'augmentation des fragments N-tronqués de la PTH [17].

En situation d'hypocalcémie, le mécanisme est inversé, avec une augmentation relative de la PTH 1-84 par rapport aux fragments C-terminaux.

La calcémie pourrait agir indépendamment de son récepteur en modulant l'activité cathepsine des granules de type 2, donnant lieu à la production de fragments courts de PTH.

L'hypocalcémie induit également un contrôle transcriptionnel de la PTH en augmentant sa quantité d'ARNm [18]. La calcémie apparaît donc comme un régulateur majeur de la sécrétion de PTH 1-84, mais aussi des fragments dérivés de PTH [5].

3. Phosphatémie :

La phosphatémie est également un régulateur post-transcriptionnel de la sécrétion de PTH: en situation d'hyperphosphatémie, l'ARNm de la PTH est stabilisé [14].

4. Magnésémie :

La magnésémie modifie également la sécrétion de PTH, avec une intensité moindre. Le magnésium extracellulaire est un agoniste faible du CaR.

L'hypermagnésémie réduit la sécrétion de PTH. En cas d'hypomagnésémie modérée, la PTH augmente. En revanche, si l'hypomagnésémie est sévère, la sécrétion de PTH est inhibée. L'association hypomagnésémie et hypocalcémie inhibe paradoxalement la sécrétion de PTH [5], expliquant des situations cliniques d'hypocalcémie réfractaire, malgré de fortes doses de calcium intraveineux.

E. Mode d'action de la PTH :

Après sa libération dans la circulation par les glandes parathyroïdes, la PTH est captée par la membrane cytoplasmique des cellules-cibles. Il se produit transduction transmembranaire (une transmission de ce signal extracellulaire vers le milieu intracellulaire) qui nécessite l'activation de plusieurs protéines dont la première est un récepteur spécifique. [19]

1. Le récepteur de la PTH :

C'est un récepteur à sept domaines transmembranaires appartenant à un large groupe de récepteurs ayant des similitudes structurales comportant les récepteurs de la sécrétine, de la calcitonine, du glucagon, du VIP (vasointestinal peptide), de la GH-RH (growth hormone releasing hormone) et du CRH (corticotropin releasing hormone).

2. Les protéines G:

Comme tous les récepteurs à sept domaines transmembranaires, le récepteur de PTH est couplé aux protéines hétérotrimériques : les protéines G. Ces derniers appartiennent à la famille des protéines liant le GTP et assurant la transmission du signal vers un effecteur intra-cellulaire.

Elles partagent un mécanisme commun de liaison et d'hydrolyse du GTP et sont constituées de trois sous unités : alpha, beta et gamma (α , β , γ) toutes trois codées par des gènes différents. [19,20]

Les protéines G existent sous deux formes principales :

Un état inactif dans le quel les trois sous-unités sont associées.

Un état actif, qui régule l'activité de l'effecteur, dans le quel la sous unité α lie le GTP et se sépare du dimère $\beta \gamma$. [21]

L'hydrolyse du GTP en GDP par l'activité GTPase intrinsèque de la sous unité α , permet le retour à l'état inactif [22,23] (fig 3).

Chacune des trois sous unités des protéines G appartient à une famille protéique spécifique, codée par des gènes différents [24,25] A ce jour, 20 sous-unités α , 6 sous unités β et 12 sous-unités γ sont décrites. Ces différentes sous-unités définissent une multitude de protéines [26] G qui ont des récepteurs et des effecteurs spécifiques.

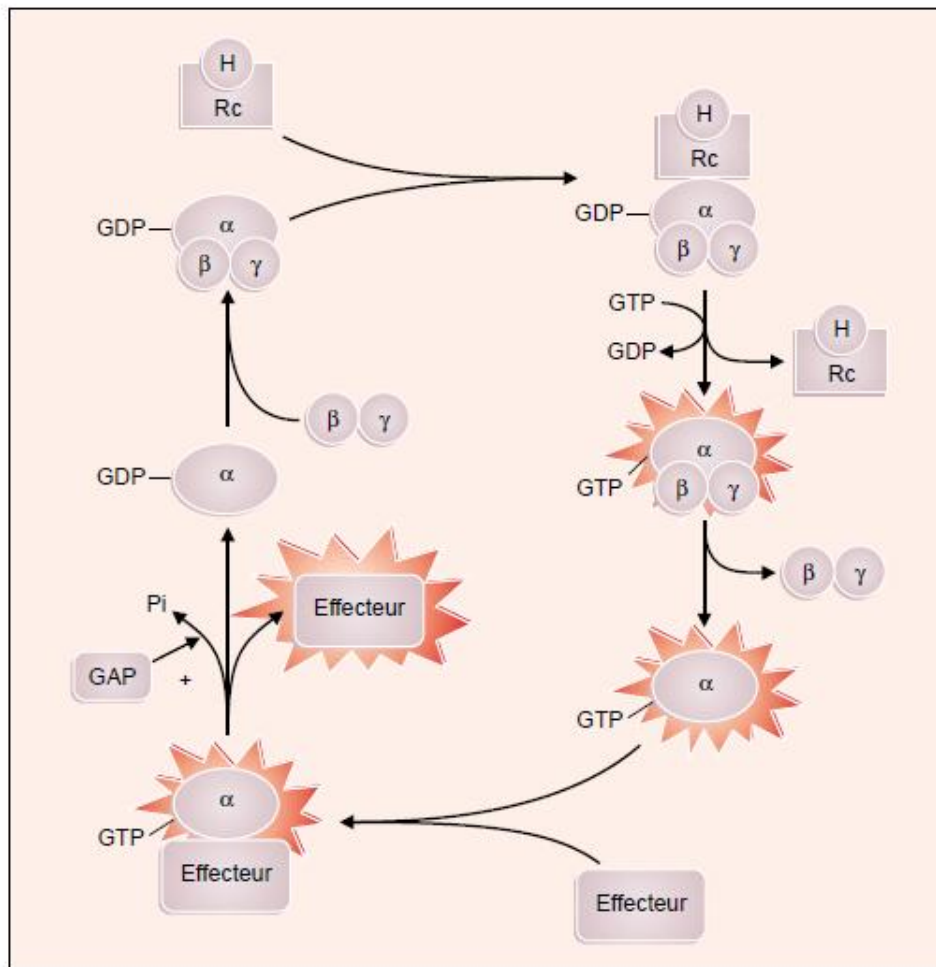


Figure 3 : Le cycle d'activation de la protéine G [27]

Le gène *GNAS1* codant pour la sous unité alfa est situé sur le chromosome 20(20q13.2–Q13.3). Long de 20Kb, il est composé de 13 exons et de 12 introns [28,29].

Activée par la fixation de l'hormone sur le récepteur, la protéine G active à son tour un effecteur intracellulaire, en hydrolysant le GTP en GDP. Des protéines activatrices de l'activité GTPasique (GAP) favorisent cette hydrolyse.

L'action de la PTH est alors relayée par deux effecteurs intracytoplasmiques.

Les effecteurs intracytoplasmiques

Le premier effecteur est l'adénylate cyclase qui forme l'AMP cyclique, lui-même stimulant une cascade d'activation à partir de la protéine kinase A (PKA). Des phosphodiésterases (PDE) dégradent secondairement l'AMPc. L'autre effecteur est la phospholipase C qui libère, à partir du phosphatidyl-inositol-biphosphate (PIP₂), deux seconds messagers, l'inositol-triphosphate (IP₃) à l'origine d'une mobilisation du calcium intracellulaire et le diacylglycérol (DAG) activateur de la protéine kinase C (PKC). (fig4)

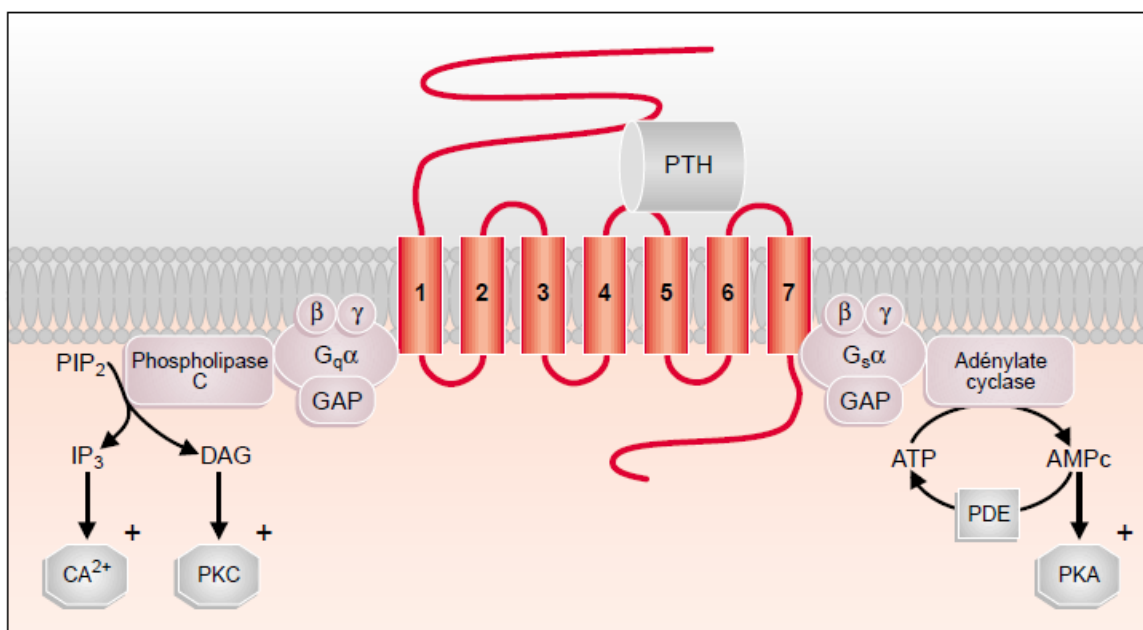


Figure 4: Mode d'action de la parathormone. [27]

MATERIELS ET METHODES

A. ETUDE :

Nous avons analysé les dossiers des patients présentant une hypoparathyroïdie ou pseudohyperparathyroïdie, admis à la consultation de neuropédiatrie et en hospitalisations au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant la période : 01 janvier 2009 – 31 décembre 2013.

Il s'agit de patients admis essentiellement pour des crises épileptiques: 02 nourrissons de sexe féminin, âgés de 02 et 09 mois et : 07 enfants âgés entre 09 et 15 ans.

Sur les observations, on précise les motifs d'admission, les modes de révélation, les principaux antécédents personnels et familiaux, les différentes investigations réalisées, l'approche thérapeutique et l'aspect évolutif.

B. OBERVATIONS :

1. Observation n°1 :

H.I âgée 09 mois, est née d'un mariage consanguin (1ère degré). C'est le 2ème de fratrie de 03. Elle est Admise pour prise en charge d'état mal convulsif. Elle est née à terme et présente un retard psychomoteur, avec absence de tenue de la tête, et notion de crises convulsives évoluant depuis l'âge de 01 mois, mise sous valproate de Sodium.

L'histoire de la maladie a débuté 03 jours avant son admission par l'installation des crises convulsives tonico-cloniques généralisées un contexte d'apyrexie, suite à l'arrêt de l'antiépileptique.

L'examen clinique trouve un nourrisson somnolant, avec hypotrophie à (-2DS). Un état hémodynamique stable et un examen somatique normal.

Le bilan biologique montre :

- Une hypocalcémie à 41 mg/L
- Une hyperphosphorémie : 55mg/L
- Un taux sérique de PTH : nul.
- PAL : 215U/l (normal).
- Une hypo albuminémie à 32g/L
- NFS : une anémie hypochrome microcytaire HB à 10 g/dl et hyperleucocytose : GB à 16000 avec PNN 8990 éléments /ml.

La radiographie thoracique est revenue normale.

L'électroencéphalogramme révèle la présence d'anomalies généralisées sur le tracé de sommeil.

Le diagnostic retenu est celui de l'hypoparathyroïdie

La malade est mise sous valproate de sodium, supplémentation calcique et 1-alpha-hydroxy-vitamine D,

Durant l'hospitalisation le nourrisson a présenté des crises convulsives incessantes, une fixité du regard, avec une détresse respiratoire, et une hypertonie généralisée. La patiente est transférée en USI. La calcémie de contrôle est effondrée à 54 mg/l, elle est mise sous bolus de calcium, oxygénothérapie, aspirations. L'échographie cardiaque a objectivé une cardiomyopathie dilatée avec HTAP.

L'évolution a été fatale et le décès est survenu rapidement après toujours dans un contexte de détresse respiratoire.

2. Observation n°2 :

R.S, est âgée, de 2 mois. C'est la cadette d'une fratrie de 03, née d'un mariage non consanguin, admise pour prise en charge d'un état de mal convulsif. Elle n'a pas d'ATCD particuliers hormis un retard du cri à la naissance.

Le début de la symptomatologie remonte à 12 jours avant son admission par l'apparition des crises convulsives tonico-cloniques généralisées évoluant dans un contexte d'apyrexie.

L'examen clinique à l'admission trouve un nourrisson apyrétique, hypotonique, avec un faciès dysmorphique : un nez bulleux, oreilles bas implantés et flexion du membre supérieur droit en main d'accoucheur. Le poids et la taille sont à (-1DS). Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

Le bilan biologique objective :

- Une hypocalcémie à 56mg/L ;
- Une hyperphosphorémie à 125 puis 89mg/L
- PAL normales à 100 UI/ L ;
- PTH basse à 3 (normale : 12 _65) ; PTH maternel normal à 56,6 pg/l
- TSH us normale à 1µUI/L :
- Magnésium à 20mg/L ;
- Urée à 0,22 g/L; créatinémie à 4mg /L
- NFS : HB à 11g/dl ; VGM à 92 ; CCMH : 35 g/dl.

L'imagerie :

- Radiographie thoracique est normale.
- TDM cervicale est revenue normale ne montrant aucun signe en faveur d'une agénésie de la parathyroïde. La loge thymique est normale.
- IRM cérébrale montre :

- Discret hyper signal Flair de la substance blanche péri ventriculaire et pariétale difficile à interpréter à cet âge.
- Aspect grêle du splénuim des corps calleux
- Descente des amygdales cérébelleuses au dessous de la ligne chamberlin.
- TDM cérébrale : œdème cérébral plus marqué à droite.
- Echographie abdominale est normale.
- Echographie rénale et vésicale est sans anomalies
- Echographie cardiaque revenue normale.

Le diagnostic retenu est celui d'une hypoparathyroïdie.

La patiente a bénéficié d'une correction de la calcémie, par une supplémentation parentérale puis orale, 1-alpha-hydroxy-vitamine D. L'évolution a été marquée par la disparition des crises convulsives et la normalisation des taux de calcémie.

3. Observation n°3 :

Il s'agit de l'enfant T.A âgée de 09ans, est admise pour des crises convulsives. C'est la 2^{ème} d'une fratrie de 02, scolarisée avec un échec suite à une baisse de l'acuité visuelle. Elle est née, à terme, d'un mariage consanguin de 1er degré. Elle a présenté un léger retard psychomoteur, avec la notion de 02 décès dans la fratrie : 02 sœurs, une décédée à l'âge de 02 ans suite aux crises convulsives et l'autre décédée à l'âge de 06 ans suite à une détresse respiratoire, un spasme laryngé probable.

Dès l'âge de 04 ans, la patiente rapporte la notion de fatigabilité musculaire, des myalgies et des arthralgies associées à une baisse de la cuité visuelle.

L'examen clinique trouve une enfant consciente stable; poids 15kg (-3DS); taille : 1,14 m (-3DS) ; PC 52 cm avec à l'examen neurologique, des anomalies de la sensibilité profonde. L'examen ophtalmologique objective une cataracte bilatérale. Le reste de l'examen somatique est sont particularités.

Le bilan biologique objective :

- Une hypocalcémie à 75 mg/L ;
- Une phosphorémie à 54mg/L ;
- PAL : 268 UI/L ;
- Une calciurie 4,4mg/kg/24h ;
- PTH effondrée à 8 pg/L ; PTH de la mère est à 45 pg/L avec calcémie à 86 mg/l. PTH du père à 50 Pg/L avec calcémie à 79 mg/L.
- Urée, créatinine : normales.
- CPK à 670 u/L.
- Bilan thyroïdien et hépatique normaux
- Les anticorps anti DNA, anti nucléaire, et anti endomysium, antitransglutaminases sont négatifs.

L'imagerie :

- TDM cérébrale : une petite calcification du pallidum
- Radiographie du rachis dorsolombaire et du bassin sont normaux
- Radiographie de la main montre l'âge osseux : 03 ans et 06 mois alors que la chronologie est de 06 ans et ½. (fig5)
- Echographie cardiaque : HVG minime
- Echographie rénale normale

L'EEG était sans particularités

L'EMG : est revenu en faveur d'une poly neuropathie démyélinisante.

Le diagnostic retenu est celui d'une hypoparathyroïdie avec neuropathie.

Un traitement substitutif était instauré, associant calcium et un alpha-hydroxy-vitamineD (1 µg/j), avec un traitement antiépileptique par valproate de sodium.



Figure 5: Radiographie de face de la main gauche montrant selon l'ATLAS de GREULICH et de PYLE un âge osseux estimé à 03ans et 06mois.

4. Observation n°4 :

O.M est âgé de 12 ans. C'est l'ainé d'une fratrie de 02, né d'un mariage consanguin de premier degré; ayant comme antécédents familiaux : 2 morts nés à un âge gestationnel (7 et 5 mois), et un frère (14mois) bien portant. Il est né à terme, avec un retard des acquisitions psychomotrices : sourire après 9 mois, hypotonie à la naissance, tient la tête 10 mois, dit quelques mots après 02 ans, marche et fait des phrases après 04 ans.

Le début de l'histoire clinique remonte à la naissance par une hypotonie généralisée, avec des notions des crises convulsives depuis l'âge de 03-04 ans, pour les quelles il a été mis sous traitement à base de valproate de sodium.

L'examen clinique trouve un enfant présentant une dysmorphie avec une petite taille, une obésité facio-tronculaire, un cou court avec un faciès arrondi, et une arrête nasale déprimée. Le reste de l'examen est sans particularités.

Le bilan biologique objective

- Une calcémie basse à 69mg/L ;
- Une phosphorémie élevée à 53mg/L ;
- Une phosphaturie basse à 203mg/24H (VN : 235-900) ;
- Une phosphatase alcaline à 91 u/L;
- PTH normale à 51 pg/ml;
- CPK et LDH normales;
- Transaminases et bilirubines normales;

L'électroencéphalogramme : sans particularités.

L'échographie thyroïdienne et parathyroïdienne est revenue normale.

Une TDM cérébrale montre des calcifications des noyaux gris centraux et au niveau cortical.

Diagnostic retenu est delui d'une hypoparathyroïdie

Le traitement instauré est à base de la vitamine D (1alfa-OHD 3) à la dose 1µg/j e du calcium 1g/j par voie orale.

5. Observation n° 5 :

M.B. est un garçon de 14 ans, parents non consanguins, sa mère était suivie dans son enfance pour maladie cœliaque, mise sous régime sans gluten qu'elle a arrêté par la suite.

Notre patient a été adressé à la consultation pour des crises épileptiques focales à généralisation secondaire remontant à deux ans avec des anomalies bi-frontales à l'EEG. Il a été mis sous valproate de sodium sans véritable amélioration.

A l'anamnèse, l'enfant rapporte également des fourmillements, des paresthésies des doigts, des crampes musculaires avec troubles du comportement à type d'isolement et échec scolaire.

L'examen clinique a trouvé un enfant pubère, avec un poids et une taille normaux, sans signes de dénutrition ni de rachitisme. L'examen neurologique, l'examen ophtalmologique ainsi que le reste de l'examen somatique se sont révélés sans particularités.

Le bilan biologique a objectivé :

- Une hypocalcémie à 69 mg/L,
- Une hyperphosphatémie à 70 mg/L,
- Une hypocalciurie à 0,5 mg/Kg/24H,
- Une PTH intacte non augmentée à 41 pg/mL,
- Une 25 hydroxy-vitamine D basse à 15 microg/L.
- Les phosphatases alcalines (PAL), la magnésémie, la protidémie, l'albuminémie et le taux d'hémoglobine étaient normaux.
- La biopsie jéjunale a objectivé une atrophie villositaire stade 3b de Marsh,
- La TDM cérébrale était normale et le bilan immunologique était négatif.

Le diagnostic d'une hypoparathyroïdie avec maladie cœliaque a été retenu et le patient a été mis sous calcium et 1-alpha-hydroxy-vitamine D, traitement antiépileptique et régime sans gluten avec une amélioration clinique et biologique.

6. Observation n° 6:

F.A. est une adolescente de 14 ans, enfant d'un couple non consanguin. Elle présente depuis l'âge de 9 ans des crampes musculaires, des trémulations puis des crises atoniques avec chute et perte de connaissance. Elle a été mise sous valproate de sodium sans amélioration.

L'examen clinique a objectivé un retard staturo-pondéral (- 2 DS) avec retard pubertaire (stade 1 de Tanner). L'examen ophtalmologique a trouvé une cataracte corticale débutante. L'examen neurologique ainsi que le reste de l'examen somatique étaient sans particularités.

Le bilan a objectivé :

- Une hypocalcémie à 63 mg/L,
- Une hyperphosphatémie à 119 mg/L,
- Une PTH intacte effondrée à 0,2 pg/mL,
- Des PAL normales,
- Une magnésémie basse à 13 mg/L,
- Une calciurie et une phosphaturie basses.
- La TDM cérébrale a montré des calcifications bilatérales des noyaux gris centraux.
- La cortisolémie, l'ACTH, T3, T4, TSH, LH, FSH ont été normales.
- Le bilan d'auto-immunité (antiperoxydase et antithyroglobuline) était négatif,
- La biopsie jéjunale ainsi que les antitransglutaminases ont éliminé une maladie cœliaque.
- L'étude HLA faite dont le résultat est en cours.

Une hypoparathyroïdie a été retenue. La patiente est mise sous magnésium, calcium, 1-alpha-hydroxy-vitamine D avec amélioration clinique et biologique.

7. Observation n° 7 :

M.E est âgé de 10 ans, cadet d'une fratrie de 04, issu d'un mariage non consanguin, admis pour des crises de tétanie. Il est né au terme d'une grossesse déroulée normalement, avec un bon développement psychomoteur. Dans les antécédents familiaux, il a une sœur qui présente la même symptomatologie avec un retard statural, et on rapporte 02 décès : un frère à l'âge de 3 mois et une sœur à l'âge de 07 jours par (hypotonie).

Le début de la symptomatologie remonte à 1 an et demi par l'apparition de crampes musculaires intéressant le membre supérieur et le membre inférieur droits puis une déformation de ces deux membres constatés lors de la marche, puis la symptomatologie s'est aggravée par l'installation de crises de tétanie avec la survenue de crises convulsives, sans autres signes associés.

L'examen neurologique montre une hypertonie axiale et périphérique avec une main d'accoucheur alors que l'examen somatique ne relève pas de particularités. Les mensurations (poids, taille et périmètre crânien) sont normales.

Le bilan biologique a montré :

- Hypocalcémie à 86mg/L
- Hyperphosphorémie à 70mg/L
- Hypocalciurie à 31 mg/24h
- Phosphaturie : 348mg/24h
- PAL normales à 180 u/L
- Magnésémie à 21mg/L
- PTH très élevée à 948pg/ml
- TSH normale
- Albuminémie normale à 41g/L

Le bilan Radiologique :

- Radiologie standards des mains montre une brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe.(fig 6)
- Echographie thyroïdienne et parathyroïdienne normales.
- TDM cérébrale : calcifications intra cérébrales sus et sous tentorielles (Fig.7)

L'ensemble du bilan oriente vers une pseudo-hypoparathyroïdie

L'enfant est mise sous traitement à base de la vitamine D (1alpha -OHD3) à

La dose 1µg/l/j et calcium per os 1g/j.

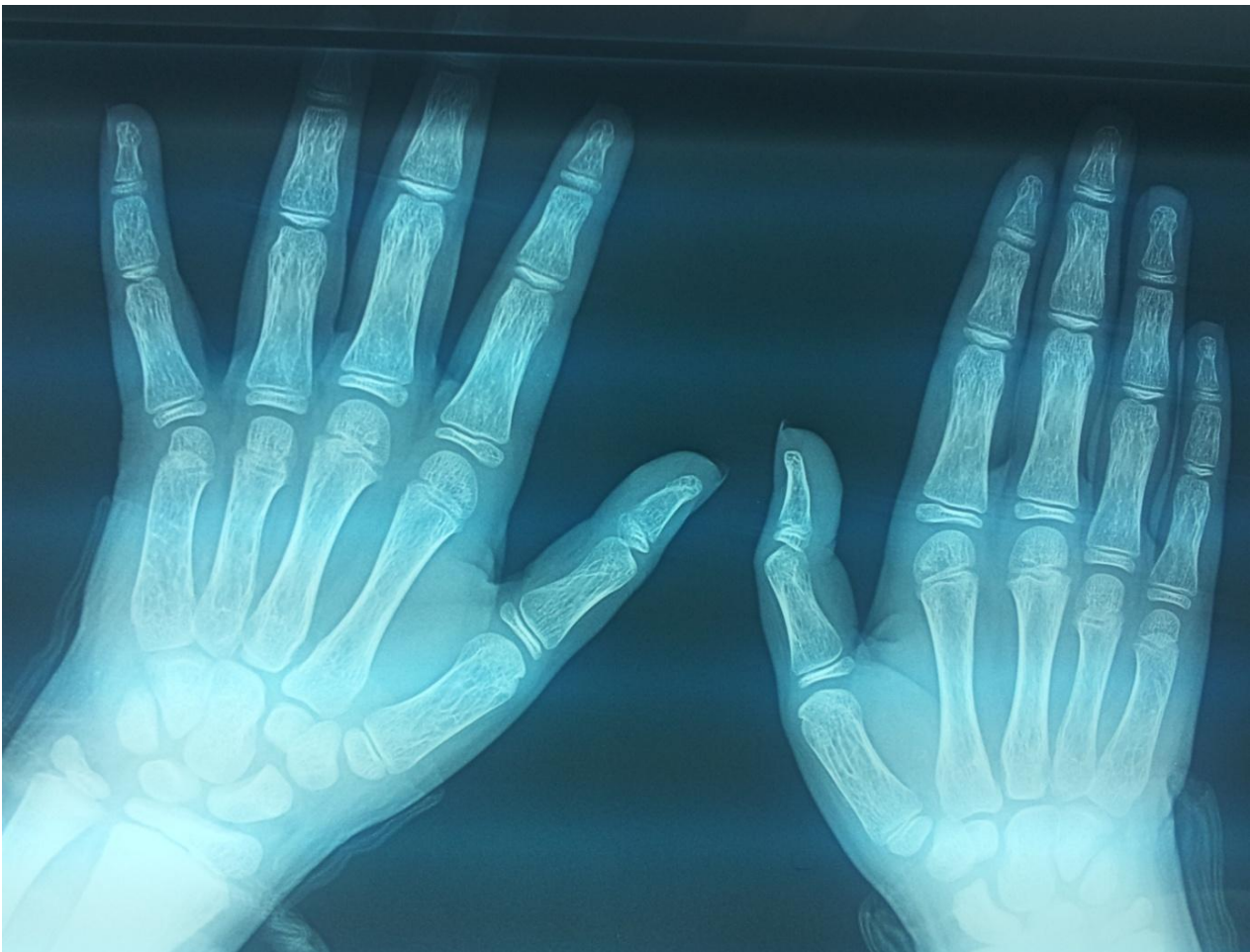


Figure 6: Radiologie standards des mains de face montre une brachymétacarpie du 4^{ème} métacarpe.



Figure 7: TDM cérébrale : Elle montre des calcifications intra cérébrales sus et sous tentorielles dont la topographie évoque en premier pseudo- hyporparathyroïdie.

8. Observation n° 8 :

Y.L. est un garçon de 14 ans et demi, enfant d'un couple non consanguin, ayant une sœur âgée de 20 ans suivie pour épilepsie depuis l'âge de 10 ans. L'enfant présente depuis 8 mois des crises convulsives tonico-cloniques généralisées avec odynophagie.

L'examen clinique a objectivé un enfant bien portant avec à l'examen neurologique, la présence de troubles de la coordination à la manœuvre doigt-nez, sans déficit sensitivomoteur.

L'EEG a montré la présence de bouffées de pointes lentes en bi-frontal.

La TDM cérébrale a objectivé des calcifications des noyaux gris centraux et du cortex.

Le bilan biologique a montré

- Une hypocalcémie à 60 mg/L,
- Une hypocalciurie à 0.2 mg/kg/24H,
- Une hyperphosphorémie à 105 mg/L,
- Une PTH intacte très élevée à 460 pg/mL
- Des PAL normales.

Ce bilan était en faveur d'une pseudohypoparathyroïdie. Le bilan phosphocalcique qui a été réalisé chez la sœur aînée était également en faveur d'une pseudohypoparathyroïdie.

L'examen ophtalmologique a éliminé la présence d'une cataracte chez les deux. Un traitement substitutif a été instauré, associant le carbonate de calcium et le 1-alpha-hydroxy-vitamine D, avec un traitement antiépileptique. L'évolution a été marquée par la disparition des crises convulsives et la normalisation de la calcémie.

9. Observation n° 9 :

M.O. est un garçon de 15 ans, enfant de parents non consanguins, suivi pour des crises épileptiques héli-corporelles droites depuis 2 ans, sous valproate de sodium sans amélioration.

L'examen clinique a révélé une agénésie du pied gauche, une brachydactylie avec brachymétacarpie et syndactylie. L'adolescent était pubère avec un RSP -2,5 DS. L'examen neurologique ainsi que le reste de l'examen somatique ont été sans anomalies.

Le bilan biologique a révélé :

- Une calcémie basse à 58 mg/L,
- Une phosphorémie élevée à 80 mg/L,
- Une calciurie basse à 0,8 mg/Kg/24H,
- Une PTH intacte élevée à 332 pg/mL,
- PAL normales à 232 U/L
- TSH normale.

La TDM cérébrale a montré des calcifications parenchymateuses siégeant en sus et sous tentoriel intéressant les 2 hémisphères cérébelleux, les noyaux gris centraux ainsi que la substance blanche sous corticale de façon bilatérale.

L'examen ophtalmologique et l'échographie rénale n'ont pas montré d'anomalies. Le diagnostic d'une pseudohypoparathyroïdie a été retenu et le patient a été mis sous calcium, dérivé vitaminique D, avec amélioration de la symptomatologie et normalisation de la calcémie.

On résume les résultats de notre série dans un tableau récapitulatif contiennent les données épidémiologiques, les signes cliniques, biologiques et les examens réalisés durant notre étude, ainsi que le traitement reçu. (Tableau1)

Tableau1 : Résumant les principales données cliniques et paracliniques des patients. (Ca : calcémie ; Ph : phosphorémie ; RSP : retard staturo-pondéral ; RPM : retard psychomoteur)

| | Age | sexe | ATCD | Symptomatologie | Ca | Ph | PTH | TDM cérébrale | Autres | Diagnostic |
|---|----------|------|---|---|----|-----|-----|---------------------------|-----------------------|--|
| 1 | 9 mois | F | Consanguinité | Crises épileptiques,RPM, hypotrophie, DR | 41 | 55 | 0 | | | Hypoparathyroidie |
| 2 | 45 jours | F | RAS | Crises convulsives, dysmorphie | 56 | 125 | 3 | | | Hypoparathyroidie |
| 3 | 9 ans | F | Consanguinité Décès fratrie : crises convulsives, dyspnée laryngée | Myalgies, cataracte Crises épileptiques, RSP | 75 | 54 | 8 | Calcifications cérébrales | | Hypoparathyroidie |
| 4 | 12 ans | M | Consanguinité, 2 morts né, 1 frère RPM | Crises convulsives, RSP, dysmorphie | 65 | 53 | 51 | Calcifications cérébrales | | Hypoparathyroidie |
| 5 | 14 ans | M | Mère suivie pour maladie coeliaque | Crises convulsives | 69 | 70 | 41 | | Atrophie villositaire | Hypoparathyroidie et maladie coeliaque |
| 6 | 14 ans | F | RAS | Crampes, crises atoniques | 63 | 119 | 0,2 | Calcifications cérébrales | | Hypoparathyroidie |
| 7 | 10 ans | M | Une sœur avec un tableau similaire avec RSP, 2 décès dans la fratrie | Crampes, crises de tétanie, crises convulsives, RSP ? | 86 | 70 | 948 | Calcifications cérébrales | Brachy-métacarpie | Pseudo-hypoparathyroidie |
| 8 | 14 ans | M | Sœur crises épileptiques | Crises convulsives | 60 | 105 | 460 | Calcifications cérébrales | | Pseudo-hypoparathyroidie |
| 9 | 15 ans | M | RAS | Crises épileptiques, RSP | 58 | 80 | 332 | Calcifications cérébrales | Brachy-métacarpie | Pseudo-hypoparathyroidie |

DISCUSSION

PHYSIOPATHOLOGIE:

L'hypoparathyroïdie est la traduction d'un déficit de sécrétion de la parathormone (PTH), et la pseudo-hypoparathyroïdie correspond à une résistance des organes cibles (rein et os) à l'action de la PTH.

L'hypoparathyroïdie peut être due à des anomalies acquises ou congénitales. Les anomalies congénitales sont souvent en rapport avec des troubles de développement embryonnaires responsables d'agénésie ou de dysgénésie des glandes. Les causes acquises sont représentées essentiellement par l'ablation chirurgicale, la destruction du tissu parathyroïde par des mécanismes auto-immuns. Un déficit transitoire et réversible de l'action de la PTH peut se voir en période néonatale, en rapport avec une hyperparathyroïdie maternelle. [15, 30,31]

1. Les anomalies de développement de la glande parathyroïde et les troubles génétiques de la biosynthèse de la PTH

L'hypoparathyroïdie congénitale peut être due à une agénésie ou plus souvent à une dysgénésie des glandes parathyroïdes causée par des mutations dans les facteurs de transcription GCMB (cellules gliales manquantes B) ou GCM2 (cellules gliales manquant 2) et GATA3, et peut-être la SOX3 (Sry-box3). Cette hypoparathyroïdie congénitale peut être isolée ou souvent associée, dans un cadre syndromique, à d'autres anomalies de développement concernant d'autres organes. [32] (Tableau2)

Tableau 2: Causes génétiques de L'HPT. [15]

| Mécanisme du trouble | Description |
|--|---|
| Mutations de gène de la PTH | Hypoparathyroïdie isolée |
| Mutations ou des délétions dans la transcription des facteurs ou d'autres régulateurs de développement des glandes parathyroïdes | Hypoparathyroïdie isolée (GCMB ou mutations GCM2) Syndromes génétiques complexes (mutations GATA3) |
| Mutations d'ADN mitochondrial | Hypoparathyroïdie associée à d'autres troubles métaboliques et d'anomalies congénitales |

2. Destruction ou infiltration du tissu parathyroïde avec une insuffisance de la sécrétion de la PTH

L'hypoparathyroïdie est due généralement à une destruction (mécanisme auto-immun ou irradiation) ou à une ablation totale ou partielle du tissu parathyroïde lors d'une chirurgie cervicale. [33]

L'hypoparathyroïdie auto-immune est la cause la plus fréquente chez l'enfant. Elle peut être isolée ou associée à d'autres maladies auto-immunes. [34]. Les anticorps contre le calcium capteur - récepteur (RCSA) ont été détectés chez plus de plus de 50% des patients atteints de syndrome polyglandulaire auto-immune de type I.

La fonction de la glande parathyroïde peut être altérée par une infiltration métastatique.

Elle peut également être décrite dans les maladies de surcharge (maladie de Wilson et hémochromatose). (Tableau3)

Tableau 3: Caractéristiques physiopathologiques de L'HPT acquise [15]

| Mécanisme du trouble | Description |
|---|--|
| Hypoparathyroïde post opératoire | la plus commune de l'hypoparathyroïdie |
| Hypoparathyroïdie auto-immune | Peut être soit un déficit isolé ou combiné avec de multiples déficiences endocriniennes |
| Destruction induite par l'irradiation | complication très rare |
| Infiltration métastatique des glandes parathyroïdes | plusieurs cas documentés en raison de tumeurs primaires sous-jacentes. |
| Le dépôt de métaux lourds dans les tissus parathyroïdiens | Se produit suite à l'excès de fer chez les patients atteints de thalassémie. complication moins fréquente dans l'hémochromatose et très rare dans la maladie de Wilson. |

3. Déplétion réversible de la sécrétion de PTH ou de son activité

- L'hypoparathyroïdie peut être transitoire ou réversible dans cadre de l'hypomagnésémie et l'hypermagnésémie par l'inhibition de la sécrétion de PTH [35,36]
- Les mutations activatrices du récepteur sensible au calcium extracellulaire (CaSRs) sont également fréquemment identifiées chez des patients présentant une hypoparathyroïdie héréditaire. (Tableau4)

Tableau 4: Caractéristiques physiopathologiques de L'HPT [15]

| Mécanisme du trouble | Description |
|---------------------------------------|--|
| Déplétion sévère du magnésium | Associée à des maladies chroniques conduisant à une perte de magnésium |
| Hypermagnésimie | Peut survenir chez les patients recevant un traitement tocolytique ou chez qui ont une maladie rénale chronique et traités par des suppléments de magnésium, les antiacides, ou les laxatifs |
| Activation constitutionnelle de CaSRs | Le plus souvent causée par des mutations et rarement par des anticorps acquis qui stimulent la Ca SR. Elle est considérée parmi les causes les plus courantes de l'hypoparathyroïdie |

4. Résistance à l'action de la PTH (pseudo-hypoparathyroïdie)

Le terme de pseudo-hypoparathyroïdie regroupe un ensemble d'entités cliniques hétérogènes, toutes sont caractérisées par une résistance à l'action de la parathormone. La détermination de cette résistance hormonale [37] passe par la compréhension du mécanisme de PTH. Ce sont Chase et Aurbach qui ont montré l'absence d'augmentation de l'excrétion urinaire d'AMPc chez les patients PsHP après l'injection de PTH exogène, suggérant une anomalie au niveau du récepteur adényl-cyclase. [38]

Les hypothèses actuelles des PHP font intervenir, un défaut génétique du complexe membranaire du récepteur à la PTH, protéines G et l'unité catalytique de l'adényl cyclase qui transforme l'ATP en AMP cyclique, qui active une protéine kinase dépendante d'AMP cyclique et aboutit aux effets physiologiques de la PTH.

Actuellement, la classification a évolué en fonction du test à la PTH exogène et de l'activité biologique de la protéine G. Plusieurs types ont été décrits : Le type I qui englobe les types Ia (OHA) et Ib, le type Ic et type II. (Tableau5) (annexe2)

Tableau 5: Les différents types de la PsHP : [15]

| Mécanisme du trouble | | Description |
|----------------------|---------|---|
| Type I | Type Ia | Absence de réponse pour l'AMP cyclique et la phosphaturie non modifiée au test de la PTH. Mutations de la protéine G (gène GNAS1) ; Tableau associé à un syndrome de résistance hormonale multiple, notamment une résistance thyroïdienne. |
| | Type Ib | Activité normale de la protéine G normale, sans OHA et sans atteintes endocriniennes. Anomalie de la régulation du gène codant le récepteur de la PTH |
| | Type Ic | Absence d'anomalie de la protéine G, suggérant l'atteinte d'un autre effecteur de la transduction du signal comme l'adényl- cyclase |
| Type II | | Existence inconstante d'une OHA et surtout d'une réponse dissociée lors du test à la PTH : si la phosphaturie reste non modifiée, témoignant de la résistance hormonale, les taux d'AMPc urinaire augmentent, suggérant une anomalie des voies de transduction du signal en aval de l'adényl cyclase. |

DIAGNOSTIC POSITIF:

i. LES SIGNES CLINIQUES :

Les signes et les symptômes peuvent être liés non seulement à la chronicité et la gravité des paramètres thérapeutiques mais également aux différentes causes de la maladie. [39]

Les signes et les symptômes relevés dans les variantes auto-immunes peuvent être différents de ceux d'origine génétique. L'hypocalcémie aiguë peut entraîner des symptômes graves nécessitant une hospitalisation.

A. Manifestations neuropsychiques

1. Crise de tétanie :

Elle est fréquemment retrouvée jusqu'à 90% des cas, elle constitue souvent le symptôme inaugural. La crise de tétanie débute par des paresthésies de la région péribuccale et des doigts, plus rarement des membres inférieurs.

Ensuite apparaît une contracture musculaire douloureuse au niveau de la main. Cette contracture réalise la classique « main d'accoucheur » de Trousseau avec flexion du poignet et parfois du coude. Aux membres inférieurs, elle réalise une hyper flexion plantaire du pied et des orteils. La contracture péribuccale plus rare produit l'aspect en « museau du carpe ». Exceptionnellement survient un opisthotonos par contracture des muscles axiaux. Tous les muscles peuvent être touchés, ainsi peuvent survenir des spasmes gastriques, intestinaux, ainsi que des bronchospasmes, des spasmes diaphragmatiques.

Chez le nourrisson le laryngospasme peut être responsable de mort subite. La contracture des muscles intercostaux peut être à l'origine de troubles respiratoires graves. [40,41, 42,43, 44].

2. Signes physique d'hyperexcitabilité neuromusculaire :

- Le signe de CHOUSTEK correspond à une contraction réflexe de la commissure labiale induite par la percussion de la joue à mi-distance entre le lobule de l'oreille et cette commissure.
- Sa valeur sémiologique est faible dans la mesure où il est fréquent chez les sujets neurotoniques normocalcémiques.
- Le signe de WESS : contracture du muscle orbiculaire des paupières par la percussion de l'angle externe de l'orbite.
- Le signe de LUST : abduction et flexion dorsale du pied par percussion du nerf sciatique poplité externe au col péroné.
- Le signe de Trousseau : correspond à l'apparition de la main d'accoucheur induite par une ischémie locale sous l'effet d'une compression du bras par un sphygmomanomètre gonflé à 20 mm hg au dessus de la pression artérielle systolique

L'électromyogramme : peut enregistrer des potentiels d'action répétitifs groupée en doublets, triplets ou multiplets. [40, 41,44]

3. Comitialité :

Tous les aspects d'épilepsie peuvent se rencontrer. Les crises sont le plus souvent généralisées, mais peuvent être focales. Elles ont la particularité de résister au traitement antiépileptique mais disparaissent après correction de la calcémie.

Cependant, elles surviennent parfois en normo calcémie et même en hypercalcémie induite par un surdosage vitaminique, la relation entre crise d'épilepsie et hypocalcémie n'est donc pas évidente.

L'électroencéphalogramme montre des aspects typiques, en particulier des pointes ondes, mais il présente volontiers des anomalies dysrythmiques lentes. [29, 33,30,].

4. La myopathie :

La myopathie au cours de l'hypoparathyroïdie est une complication très rare. Dai et al ont analysé rétrospectivement les données cliniques de neuf patients atteints d'hypoparathyroïdie idiopathique et ont relevé l'association de la fatigabilité avec l'inconfort musculaire avec l'élévation des CPK. Par conséquent, il est recommandé de mesurer le calcium sérique chez les patients souffrant de fatigue, de douleurs musculaires et de doser les CPK chez tous les patients avec un diagnostic d'hypoparathyroïdie. Le traitement à base de calcium et de vitamine D peut améliorer les signes neuromusculaires. [43]

Notre série, a montré une seule patiente présentant une HPT associé à la myopathie

5. Signes extra pyramidaux :

Relativement rares, ils consistent en une dystonie, un torticolis, des épisodes dyskinétiques, ou des crises oculogyres, un véritable syndrome parkinsonien est parfois observé, ce dernier est peu sensible à la L-dopa. La chorée et l'athétose sont exceptionnelles.

6. Manifestations psychiques :

Il s'agit volontiers de changement d'humeur, d'agitation, d'insomnie, parfois d'un syndrome dépressif ou d'hallucination, des troubles psychiques et des altérations intellectuelles.

7. Syndrome de FAHR :

Le syndrome de Fahr est une entité anatomo-clinique rare, le plus Souvent associée à des dysparathyroïdies; en particulier l'hyperparathyroïdie plus rarement en association avec une hypoparathyroïdie ou une pseudohypoparathyroïdie.

Les manifestations cliniques de ce syndrome sont très polymorphes : troubles psychiques, crises épileptiques, syndrome extrapyramidal et divers autres syndromes neurologiques en rapport avec des calcifications cérébrales.

Le diagnostic repose sur la tomodensitométrie cérébrale qui montre les calcifications des noyaux gris centraux [45,46].

B. Manifestations cardiovasculaires :

L'hypocalcémie augmente le temps de repolarisation ventriculaire et allonge le segment QT sur l'électrocardiogramme. L'effet inotrope positif du calcium est bien démontré et quelques rares cas d'insuffisance cardiaque liée à une cardiomyopathie ont été rapportés. [47,48, 49,50]

Le traitement digital diurétique contrôle alors imparfaitement la défaillance cardiaque s'il n'est pas associé à la correction de l'hypocalcémie.

Le caractère exceptionnel des altérations hémodynamique fonctionnelles suggère que l'hypocalcémie chronique puisse induire l'insuffisance cardiaque seulement lorsqu'il existe une cardiopathie associée.

Les manifestations neurologiques représentent les motifs de consultation de tous nos patients : ils sont tous admis pour des crises convulsives, avec pour certains des accès de tétanie. Une myopathie a été documentée chez une de nos patients dans le cadre d'une hypoparathyroïdie. Une atteinte myocardique a compliqué le tableau d'une hypoparathyroïdie d'un nourrisson.

C. Manifestations digestives

Une malabsorption est parfois observée, elle relevée d'une maladie cœliaque associée ou d'un défaut sécrétoire fonctionnel en cholécystokinine, la malabsorption de vitamine B12 et des folates peut provoquer une anémie mégaloblastique. Elle régresse avec la correction de l'hypocalcémie. [41, 51]

Dans notre série, une patiente a présenté une hypoparathyroïdie associée à la maladie cœliaque.

D. Manifestations ophtalmologiques : cataracte

Cette complication est souvent hypo parathyroïdienne, survenant habituellement après une longue période d'hypocalcémie. Elle s'observe dans la moitié des hypoparathyroïdies primitives.

Elle débute par des opacités punctiformes ou lamellaire de topographie évocatrice, tandis que le noyau central du cristallin est épargné. Elle résulte probablement d'un trouble d'hydratation des fibres des cristallins ou encore d'un trouble de l'utilisation du glucose lié à la diminution de la concentration intracellulaire en calcium. [51]

Sa recherche doit être systématique et régulier par l'examen du cristallin à la lampe à fente. La normalisation de la calcémie stabilise la cataracte, mais n'en permet pas la régression.

Un traitement chirurgical est donc parfois nécessaire. [43, 53], C'est le cas d'une de nos patientes.

ii. LES SIGNES BIOLOGIQUES :

Le syndrome biologique incluse une hypocalcémie, une hyperphosphorémie, une hypocalciurie, avec des phosphatases alcalines normales ou élevées. Le taux sérique de la parathormone est bas ou normal dans l'hypoparathyroïdie et il est élevé dans la pseudohypoparathyroïdie. [15, 30, 54, 55, 48]

A. L'hypocalcémie :

Elle constitue le signe majeur .habituellement franche, inférieure à 1.70 mmol/l (70mg/l). Elle doit cependant toujours être confrontée au taux de la protidémie. Elle est utile en cas d'hypoprotidémie pour s'assurer de la réalité de l'hypocalcémie et pour éliminer une fausse hypocalcémie ; cela se fait selon la formule suivante : [30]

Calcémie corrigée (mmol/l)

$$= \text{calcémie totale (mmol/l)} + (40 - \text{albuminémie en g/l}) \times 0,025$$

Calcémie corrigée (mmol/l)

$$= \text{calcémie totale (mmol/l)} - (0,0172 \times \text{protidémie en g/l}) + 1,26$$

Le dosage du calcium ionisé, fraction non liée du calcium peut se faire directement sur des appareils du gaz du sang. Cette fraction augmente en cas d'hypoprotidémie.

Les symptômes d'hypocalcémie se produisent lorsque le niveau de calcium ionisé est inférieure à 28 mg /l (0,7 mmol / l) équivalente à 70 à 75 mg /l (1,75 à 1,87 mmol / l) de calcium total. La gravité des symptômes et les signes cliniques de l'hypocalcémie est en corrélation avec l'amplitude et la vitesse à laquelle les baisses de calcium, influencés par l'état acide-base et présence d'hypomagnésémie et / ou hyperactivité sympathique. [56, 57,58]

B. L'hyperphosphorémie :

En règle supérieure à 2,25 mmol/l (70 mg/l) chez le nourrisson et supérieure à 1,2 mmol/l (37 mg/l), elle constitue un signe de grande valeur diagnostique en l'absence d'insuffisance rénale. [58]. Il faut rappeler que le dosage doit se faire sur un prélèvement non hémolysé et que la phosphorémie subit des variations nyctémérales importantes.

C. L'hypocalciurie et l'hypophosphaturie

Ces deux signes sont quasi constants dans le syndrome hypo parathyroïdien. [58]

D. Dosage des métabolites hydroxylés de la vitamine D :

On constate le plus souvent une diminution du taux sérique de 1,25dihydroxy vitamine D3 avec une valeur normale du dérivé mono hydroxylé.

E. Dosage de la PTH :

Le dosage de la PTH se faisait selon des techniques radio immunologiques, remplacées ensuite par des techniques immunoradiométriques et des techniques automatisées qui permettent le dosage de la molécule entière appelée « PTH intacte »

Ces techniques reconnaissent également une forme de PTH 7-84 dépourvue d'activité PTH.

Ce fragment PTH (7-84), a été reconsidéré dernièrement et semble selon Slatopolsky et al [59] avoir des effets antagonistes de la PTH.

Dernièrement des techniques plus sensibles (trousse de Nichols) permettent de ne détecter que la molécule entière la « PTH bio intacte ».

Un taux indétectable ou bas de la parathormone, en présence d'une hypocalcémie et d'une hyperphosphatémie, plaide fortement en faveur d'une

hypoparathyroïdie vraie. Au contraire un taux élevé de la parathormone orienterait vers une pseudo hypoparathyroïdie.

F. Test de stimulation à la parathormone exogène et mesure de l'AMPc : (le test d'Ellsworth Howard) :

Le test d' Ellsworth Howard explore la sensibilité du récepteur rénal à la PTH en étudiant la réponse phosphaturiante à une injection d'extraits parathyroïdiens. Ce test reste insuffisant en raison du faible gradient de phosphaturie qui est en plus influencée par le nyctémère et les apports alimentaires.

Ce test a été modifié en y ajoutant l'évaluation d'AMPc. L'excrétion urinaire d'AMPc atteint environ 10–20x sa valeur de base après injection de PTH chez les sujets normaux mais pas chez les sujets atteints de pseudohypoparathyroïdie.

Ce test comme le précédent, doivent être réalisés hors de période d'hypocalcémie et/ou de carence en vitamine D. un fragment synthétique de PTH humaine (1–34) est injecté par voie intraveineuse lente sur 2 minutes, à la dose de 100 ug/m² de surface corporelle, à jeun, entre 8 et 11 heures du matin. La réponse est maximale dès la 5^{ème}, 10^{ème} minutes. [30]

LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

I. Les hypoparathyroïdies

L'hypoparathyroïdie peut être héréditaire, congénitale ou acquise, permanente ou transitoire.

1. Les hypoparathyroïdies constitutionnelles (génétiques) :

Un certain nombre de causes génétiques de l'hypoparathyroïdie ont été identifiés : (annexe1)

a. Microdélétion22q11 :

La majorité des cas d'hypoparathyroïdies congénitales font partie de ce syndrome appelé syndrome de Di George ou syndrome vélocardiofacial. Il résulte d'un défaut du développement de 3ème et 4ème poches branchiales. Il est dû à une microdélétion de la partie proximale du bras long du chromosome 22 (22q11). Cette délétion est détectée par la méthode de FISH (hybridation in situ fluorescente). Il serait le plus fréquent des syndromes neurogénétiques avec une prévalence avoisinant le 1/4000.

Cette microdélétion est généralement sporadique mais peut être de transmission autosomique dominante. Dans ce syndrome, une mutation autosomique dominante conduisant à des réductions de GATA3, un facteur de transcription essentiel pour la parathyroïde, du rein, et le développement de la vésicule otique, a été identifié. [15, 30, 31,43].

Le syndrome a été décrit en 1965 par Angelo Di George. Il associe une dysmorphie faciale caractéristique, une agénésie thymique, et des malformations cardiaques.

La cardiopathie est la malformation la plus fréquente, elle est de type conotruncale : tétralogie de Fallot, troncus arteriosus, interruption de l'arc aortique.

On peut observer aussi d'autres anomalies : atrésie pulmonaire avec une communication inter ventriculaire, une communication inter auriculaire de type ostium secundum, des anomalies des arcs aortiques. Bonnet et al ont montré que 50% des cardiopathies conotruncales sont liées au syndrome de Di George.

La dysmorphie faciale est quasi constante mais difficile à diagnostiquer car elle est le plus souvent discrète, elle peut même être absente (sujets africains). Le faciès particulier associe un nez caractéristique, tubulaire, saillant à la racine courte avec des arêtes nasales larges et proéminentes, des narines antéversées. Les oreilles sont petites, rondes, asymétriques, décollées, mal ourlées et bas implantées, une retrognathie et des yeux en amande. [15, 30, 31, 43,60].

On peut avoir d'autres malformations surtout les malformations urologiques à savoir hypospadias ou cryptorchidie chez le garçon, et anomalie mullérienne comme l'anomalie de Mayer–Rokitansky–Küster chez la fille. [15, 30, 31, 43,60].

b. Le syndrome de Kenny caffey (KCS) :

Le syndrome Kenny–Caffey associe un retard de croissance et une petite taille, des anomalies osseuses et oculaires, qui sont de révélation essentiellement néonatale, mais une forme fruste à révélation tardive a été décrite. Il est transmis selon le mode autosomique dominant, et des cas sporadiques sont observés. Récemment; le KCS a été lié à une anomalie du chromosome 1 sur la région 1q42–q43. Ce syndrome est désigné généralement comme hypoparathyroïdie–retard–dysmorphie syndrome.[30, 31, 43].

c. LE syndrome de kearns–sayre

L'hypoparathyroïdie congénitale peut aussi faire partie d'un syndrome de Kearns–Sayre. Ce syndrome est lié à une maladie mitochondriale qui se caractérise par son début dans l'enfance et la grande variabilité de son tableau clinique. La triade ophtalmoplégie externe, ptosis avec rétinite pigmentaire, et le trouble de la

conduction intracardiaque étant constante. Des défauts de l'ADN mitochondrial hérités de la mère ont été associés à une hypoparathyroïdie en plus d'autres caractéristiques comme on le voit dans le syndrome MELAS ainsi que d'autres troubles, y compris le syndrome mitochondrial de la carence en protéine trifonctionnelle (MTPDS) [30, 31, 43].

D'autres formes d'hypoparathyroïdies chroniques comportant parfois un caractère familial ont été récemment décrites. Parmi ces syndromes, on peut citer le syndrome de Sanjad Sakati, le syndrome de Barakat. Tous les modes de transmission peuvent se voir, mais la forme autosomique dominante est la forme la plus fréquente. Le mode de transmission autosomique récessif est plus rare, de même que le mode récessif lié au sexe dans lequel une absence de tissu parathyroïdienne a pu être mise en évidence l'hypoparathyroïdie congénitale peut aussi faire partie d'un syndrome de Kearns–Sayre. Ce syndrome est lié à une maladie mitochondriale qui se caractérise par son début dans l'enfance et la grande variabilité de son tableau clinique. La triade ophtalmoplégie externe, ptosis avec rétinite pigmentaire, et le trouble de la conduction intracardiaque étant constante.[30, 31, 43]

2. Les hypoparathyroïdies acquises :

a. Les causes auto-immunes (idiopathiques) :

L'hypoparathyroïdie auto-immune constitue la cause la plus fréquente d'hypoparathyroïdie chez l'enfant. Elle est à l'origine d'environ 40% des d'hypoparathyroïdies acquises, et se manifeste généralement après la 2ème année de vie. Elle se produit dans le cadre d'un syndrome de déficit endocrinien polyglandulaire (APS) Type 1 également connu comme «autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) », caractérisé le plus souvent par une hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale, et la candidose cutané-

muqueuse. Le syndrome se manifeste généralement pendant l'enfance. Les patients ne présentent toujours la triade complète.

L'hypoparathyroïdie peut être isolée ou associée à d'autres maladies auto-immunes, telles que l'alopecie, l'anémie pernicieuse, anomalie thyroïdienne, le diabète sucré, l'hépatite auto-immune, et une insuffisance gonadique. Les patients ont circulé anticorps cytotoxiques contre le tissu parathyroïde qui généralement atrophique. L'hypoparathyroïdie idiopathique se produit également de façon sporadique, et due à des mutations dans le régulateur auto-immune gène (AIRE), Ceci est habituellement héritée de manière autosomique récessive, cependant une transmission autosomique dominante a également été décrite. [34,31, 43, 61].

b. Les causes iatrogènes :

L'hypoparathyroïdie post opératoire est une étiologie rare chez l'enfant du fait de la rareté d'une telle intervention de même que les formes acquises d'hypoparathyroïdie par infiltration de la glande parathyroïde notamment au cours d'une sarcoïdose, amylose, tuberculose, ou infiltration métastatique. [15, 30,31, 43].

II. Les Pseudo-hypoparathyroïdies :

1. Historique :

En 1942 ; Albright et Coll. [62] rapportèrent l'étude de trois patients ayant les signes cliniques et biologiques de l'hypoparathyroïdie (tétanie, convulsions associées à une hyperphosphatémie), chez qui l'administration de parathormone n'entraînait aucune augmentation de la phosphaturie, ni de la calcémie. Albright et ses collaborateurs attribuèrent l'absence de réponse à la PTH à une résistance de ses organes cibles (les reins et l'os) et dénommèrent cette pathologie avec l'hypoparathyroïdie.

Ces trois patients avaient de plus morphotype particulier comprenant un faciès lunaire, un physique trapu et obèse, des calcifications sous cutanées et une

brachydactylie. Cet aspect physique a été nommé par la suite «ostéodystrophie héréditaire d'Albright ».

La résistance rénale a été montrée En 1976, par Moses et Coll. Montra que l'inefficacité de la PTH au niveau rénal ne se limitait pas seulement au défaut d'excrétion urinaire de l'AMPc et du phosphore, mais concernait aussi la plupart des ions excrétés au niveau du tubule proximal à l'excrétion des bicarbonates et du potassium. Cette étude a été confirmée par, en 1988, par Yamamoto et coll [64].

D'autres part la résistance osseuse a été montrée par Drenzer, ce ci confirmé par Duquesnoy et Coll [65] ont montré la présence des signes d'hyperparathyroïdie parfois non visibles radiologiquement mais toujours présents histologiquement.

2. Les différents types de la pseudo-hypoparathyroïdie:

A. Les pseudo-hypoparathyroïdie constitutionnelles :

La pseudo-hypoparathyroïdie (PHP) est une maladie rare dont la fréquence est largement sous-estimée car son diagnostic est difficile du fait de signes cliniques pléiotropes. Depuis 1990, énormes progrès ont été faits pour comprendre le mode de transmission et connaître les mécanismes physiopathologiques. [15, 30,31, 43, 61, 62].

Actuellement la classification a évolué en fonction du test à la PTH exogène et de l'activité biologique de la protéine G. (annexe2)

A.1. Le type Ia :

Il correspondrait à la forme complète d'ALBRIGHT ou (l'ostéodystrophie héréditaire d'ALBRIGHT OHA) avec syndrome dysmorphique, absence de réponse pour l'AMP cyclique et la phosphaturie au test de la PTH, l'activité de la protéine G est largement déficitaire et le tableau est associé à un syndrome de résistance hormonale multiple notamment une résistance thyroïdienne. Ce syndrome

correspondrait à une forme génétique de transmission autosomique, dominante ou récessive.

i. Les signes cliniques:

a. Syndrome dysmorphique :

Les sujets sont de petite taille et obèses. Ils ont un faciès arrondi lunaire avec une nuque courte, un nez aplati et une hypoplasie dentaire. [66,67] (fig7)



Figure 7: Syndrome dysmorphique : face ronde, nez bas, et nuque courte [68]

Ils ont également des anomalies des extrémités : brachymétopie essentiellement et brachymétopie. (fig8)

Le raccourcissement digital concerne de façon plus au moins systématique les mains et les pieds, le pouce est souvent anormal avec hypoplasie de la phalange distale.

Celle-ci se manifeste cliniquement par l'absence de saillie de la tête des 4° et 5° métacarpiens au niveau de l'articulation métacarpo-phalangiennes lors de la fermeture du poignet. (fig8)

D'autres anomalies squelettiques peuvent être observées, incluant un raccourcissement du cubitus, une déformation du radius, du cubitus, un cubitus valgus, un coxa vara ou valga, un genu varum, une hyperostose crânienne frontale interne et un amincissement de la voûte du crâne et parfois une craniosténose.

En fait cet ensemble est exprimé de façon variable selon les familles des sujets atteints et même au sein d'une même famille. [69]

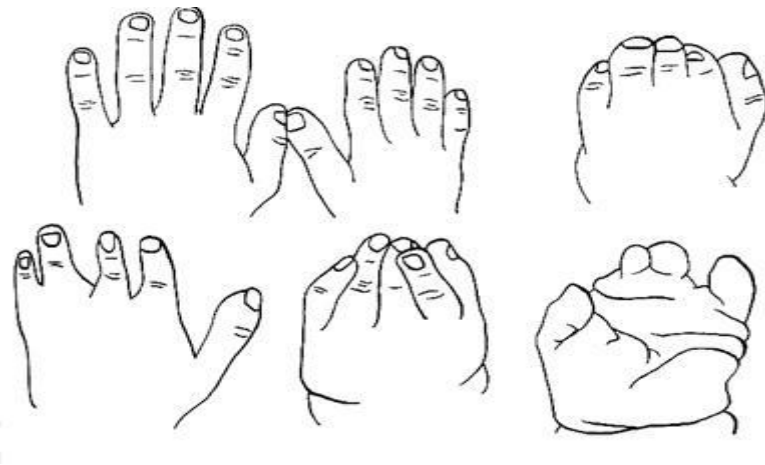


Figure 8 : Syndrome dysmorphique : la brachymétopie, brachymétopie, alopécie [68]

Des calcifications et ossifications sous cutanées dont l'origine est génétique. Les ostéomes ont l'aspect de nodules ou des plaques à la surface irrégulière recouverts par une peau normale ou violacée. Ils apparaissent dès la

naissance et pendant toute la vie. Ils siègent plus volontiers sur les mains, les pieds autour des articulations et sur le cuir chevelu. Ils sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent être douloureuses, et massives entraînant des complications fonctionnelles [71].

Michael Kappy et Coll, [70] Ont décrit un cas d'un patient âgé de 9mois présentant des lésions cutanées type : purpura, nodules de consistances fermes au niveau de l'abdomen et des extrémités, une biopsie faite a montré en microscope des spicules osseux contenant des ostéocytes.

b. Troubles des phanères :

Ils peuvent être observés après une longue évolution de la maladie .La peau est sèche et desquamant, les ongles cassants et striés, les cheveux fins et secs, une alopecie est parfois observée, les dents peuvent être altérées par une hypoplasie de l'émail qui est dépoli et strié, les caries sont nombreuses les dents parfois sont dysplasiques. Ces altérations dentaires sont observées lorsque la pseudo hypoparathyroïdie ou l'hypoparathyroïdies se développe pendant la formation dentaire. [74, 74, 76] fig (9,10).

Un eczéma atopique, une dermatite exfoliante, un impétigo herpétiforme et un psoriasis ont également été rapportés.

Ces altérations phanériennes régressent habituellement après correction de l'hypocalcémie.

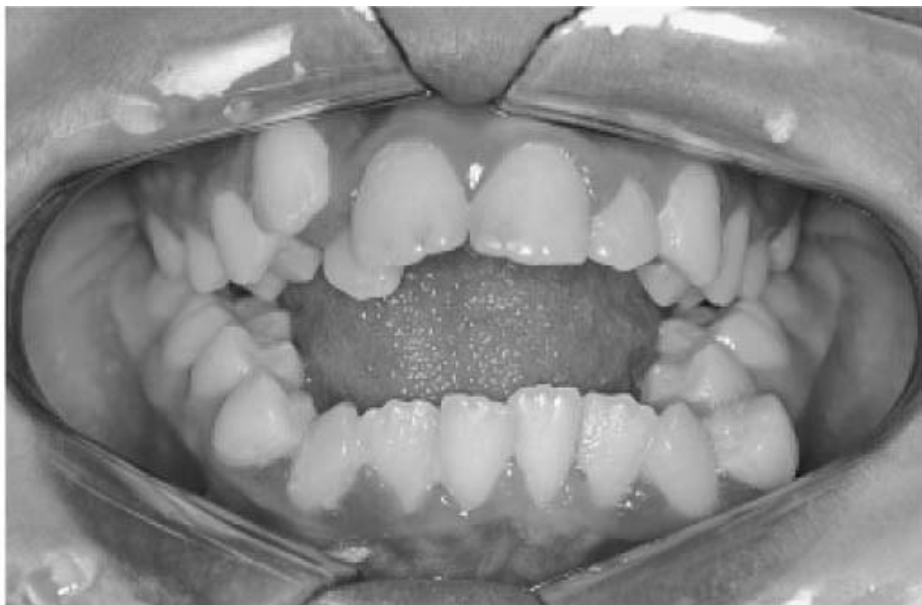


Figure 9: Examen clinique intra buccal montre une accumulation de plaque bactérienne, calcaire et saignement spontané des gencives. (De la référence [74])



Figure 10 : Radiographie panoramique de la cavité buccale montrant altération chronique de la dent, éruption et croisement des dents (dela référence [74])

c. Retard intellectuel :

D'intensité faible à modéré, il peut s'expliquer par la calcipénie (résistance à la parathormone) et/ou l'hypoparathyroïdies (déficit à la PTH), il pourrait être aussi favorisé par la résistance à la calcitonine puisque cette hormone interviendrait comme neuromédiateur dans le système nerveux central.

Quelqu'un soit le mécanisme, le retard mental semble bien spécifique d'une anomalie de la protéine G. puisqu'il est présent seulement chez les sujets dont l'activité enzymatique est diminuée. [77, 78]

d. Les signes radiologiques :

La pseudo-hypoparathyroïdie est une maladie métabolique congénitale souvent découverte à l'occasion de retard de croissance.

Le diagnostic peut être évoqué devant les anomalies radiologiques simples, telles que les signes d'un rachitisme : ostéocondensation locale calcifications des noyaux gris centraux ou bien une brachymétopie prédominant sur le 4^{ème} rayon (fig 11 et 12), des anomalies apophysaires, la présence de calcifications sous cutanées et de calcifications cérébrales.

La plupart de ces calcifications sous cutanées siègent en effet en péri articulaire. Elles ont été notées dans 50% des cas, ce chiffre était supérieur à celui des calcifications sous cutanées cliniquement décelable [79, 80]



Figure 11: Aspect caractéristique d'une brachymétacarpie de PsHP. Brachymétacarpie prédominant sur les 4^e et 5^e rayons et touchant également le 1^{er} rayon ; soudure prématurée des épiphyses de ces mêmes métacarpiens ; déformation de l'épiphyse de la tête des 2^e et 3^e métacarpiens (référence [80])



Figure 12: Brachymétacarpie du 4^e rayon ; raccourcissement de la 2^e phalange du 5^e doigt droit (référence [80])

Les calcifications cérébrales siègent dans les noyaux caudés et lenticulaires, les amygdales, le thalamus et le noyau denté du cervelet [76] (fig 13)

Moins souvent, on peut observer un épaissement de la voûte du crâne (30%). (Fig 14).

On note également une absence d'élargissement physiologique du canal rachidien lombaire. (fig15)

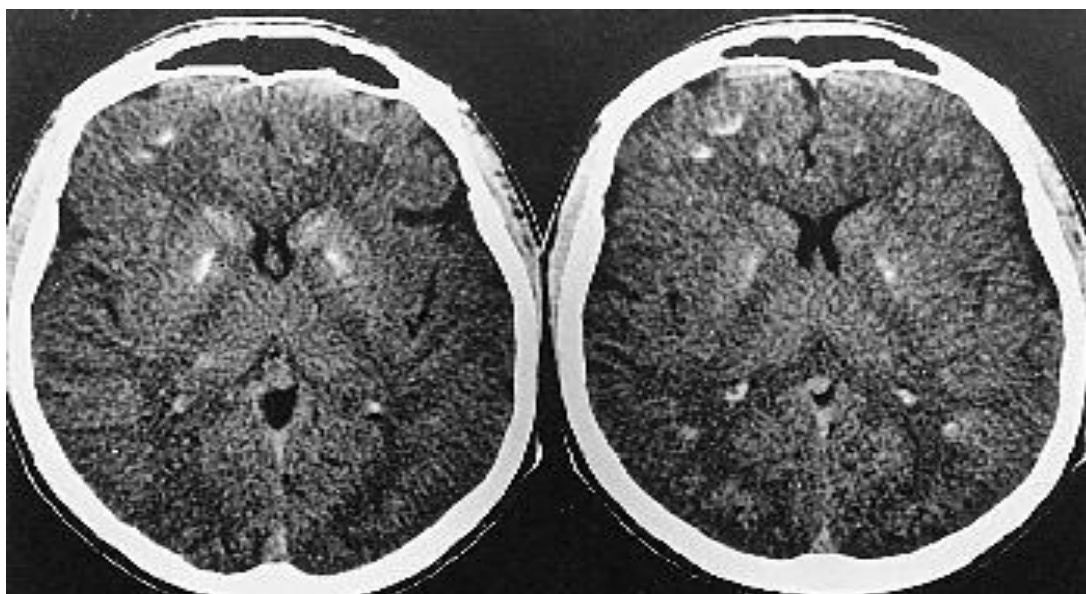


Figure13: Calcifications des noyaux gris centraux et sous corticales (référence [80]).

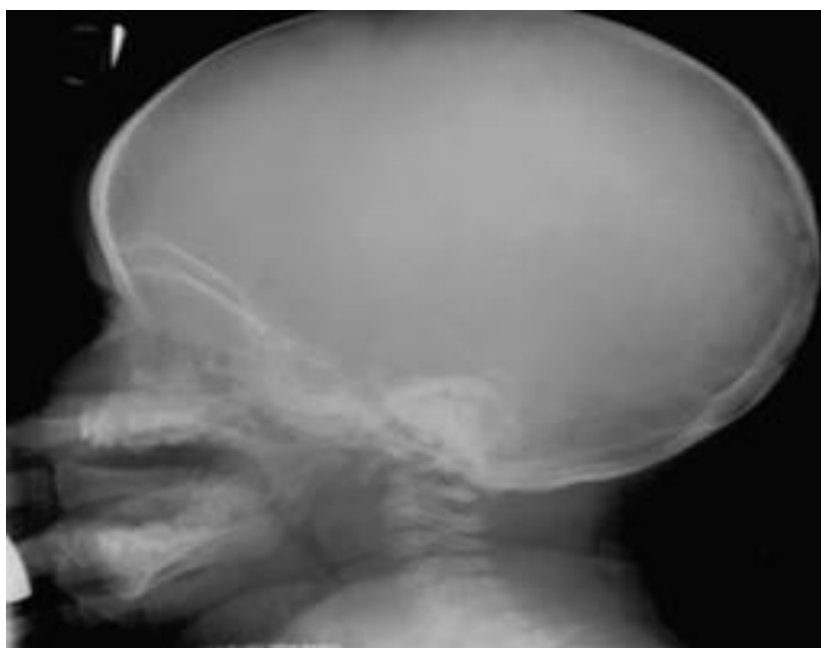


Figure14: Épaississement de la voûte du crâne (référence [80])

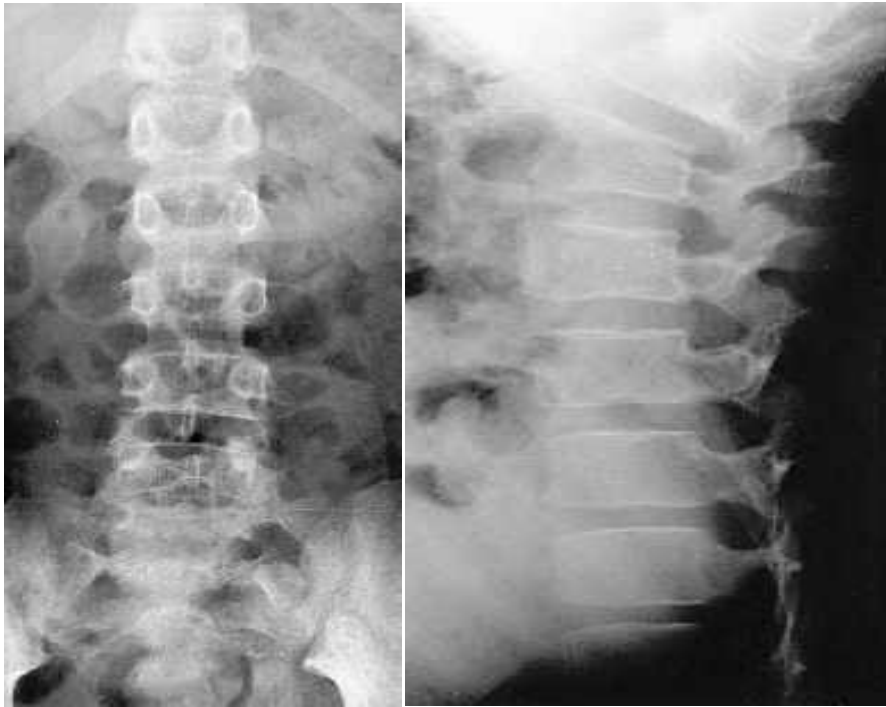


Figure15: Absence d'élargissement physiologique du canal rachidien. Lateral: lack of normal widening of the spinal canal. [80]



Figure 16: Calcification massive au niveau de l'articulation de la hanche et au niveau de la cuisse (de la référence [71]).

A.2. Le type Ib :

Il se différencie du type Ia par une activité de la protéine G normale, sans OHA et sans atteintes endocriniennes. Il serait secondaire à une anomalie de la régulation du gène codant le récepteur de la PTH [27,31]

A.3. Le type Ic :

IL associe tous les critères clinico-biologiques de la PHPIa, mais sans anomalie de la protéine G, suggérant l'atteinte d'un autre effecteur de la transduction du signal comme l'adénylate cyclase. [27,31]

A.4. Le type II :

IL est défini par l'existence inconstante d'une ostéodystrophie d'Albright et surtout d'une réponse dissociée lors du test à la PTH, si la phosphaturie reste non stimulante, témoignant de la résistance hormonale, les taux d'AMPc urinaire augmentent, suggérant une anomalie des voies de transduction du signal en aval de l'adényl cyclase. [27,31]

A.5. La pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie

Les patients ont OHA et une diminution de l'activité de la protéine Gs mais leur bilan phosphocalcique, le taux de PTH et le test à la PTH sont strictement normaux [27]

B. Pseudo-hypoparathyroïdie associée autre résistance hormonale :

Tous les récepteurs à sept domaines trans-membranaires fixant les ligands aussi variés que les hormones, des ions, des molécules odorantes ou photons, utilisent les protéines G pour transmettre le signal vers les effecteurs intracellulaires. Ils sont donc potentiellement tous concernés par l'anomalie de la protéine Gs présente dans la pseudo-hypoparathyroïdie. [81,82]

a. Anomalies thyroïdiennes :

Une hypothyroïdie est retrouvée dans 50% des PsHP Ia et un peu moins fréquent dans PsHP Ib. Parfois elle précède le syndrome de la pseudo-hypoparathyroïdien. Il peut s'agir d'une hypothyroïdie fruste (réponse exagérée de la TSH au test à la TRH) ou d'une réelle hypothyroïdie.

L'augmentation de la TSH, détectée dès la naissance lors du dépistage néonatal systématique est parfois le mode de révélation de la maladie.

Celle-ci serait due à un défaut de couplage du récepteur de la TSH à l'adénylate cyclase.

Gerhardt A, Hechnberg.K, ont rapporté un cas d'une patiente présentant une PsHP type Ib associée à des signes de la thyrotoxicose qui ont disparu après la correction des troubles phosphocalciques [82]. L'association de la PsHP et la thyrotoxicose a été décrite pour la première fois en 1974 par Uchimura, Aryama et Coll. [99] dans ce cas la PsHP de type Ia.

b. Anomalies gonadiques :

Les patients ayant une PsHP Ia ont une variété d'anomalies telles que : aménorrhée, oligoménorrhée, impubérisme ou stérilité. Chez les hommes la rareté de la transmission de la maladie de père à fils fait évoquer une diminution de leur fertilité. On observe parfois une réponse exagérée de LH et FSH au test à la LHRH. Les patients ayant une PsHP Ib ont un développement sexuel normal.

Iri et Coll [83] en 1994 ont rapporté le cas de deux patients ayant une PsHP Ia avec une diminution de 50% de l'activité de leur protéine Gs associée à une testotoxicose : forme de puberté précoce dans laquelle les cellules de Leydig des testicules sécrètent de la testostérone en l'absence d'hormone lutéinisante par activation indépendante de récepteur

La mutation du gène de la protéine Gs responsable de l'anomalie est à l'origine d'une sous unité alpha activant sans fin d'adénylate cyclase à la température des testicules mais se dégradant à la température corporelles, expliquant la PsHP Ia.

c. Anomalie de la fonction somatotrope :

Plus sporadiquement ont été décrits des cas de résistance associée à la GH (Growth hormone).

Shima et Coll [84] ont rapporté un cas d'une patiente associant un déficit en GH, une hypothyroïdie et PsHP Ia, ce déficit ne répond pas au test de stimulation, elle a été traitée par la thyroxine, la vitamine D. Scott and Hung [85] ont trouvé également deux patients associant une PsHP Ia, une hypothyroïdie et un déficit en GH, ils ont été traités par la thyroxine et GH humaine, l'effet du traitement par la GH n'était pas clair. Faull [86] montrait une réponse normale de l'hormone de croissance après stimulation par la GHRH. Masayuki et Coll [87] ont trouvé un patient combinant la PsHP Ia et un déficit en GH, la sécrétion normale de cette hormone est rétablie après normalisation du calcium sérique par la vitaminothérapie (vit D).

Le couplage du GHRH à son récepteur spécifique au niveau de la membrane des cellules somatotropes active l'adénylate cyclase par l'intermédiaire de la protéine G.

Des études récentes ont mis en évidence l'anomalie génétique qui réside habituellement dans une mutation de la Gs α dans les tissus endocriniens : la thyroïde, les gonades et l'hypophyse [86,89]

d. La fonction corticotrope :

La cortisolémie et les tests de stimulation par l'ACTH sont normaux. [90]

e. La prolactine :

L'observation fréquente d'une réponse négative de la prolactine lors du test de stimulation par la TRH fait discuter, chez les patients atteints la, une résistance associée à la TRH, dont le récepteur est couplé aux protéines G [94].

f. La calcitonine :

Des études récentes ont montré que la PsHP est une étiologie de l'hypercalcitoninémie. La réponse excessive de la calcitonine après injection de pentagastrine est un marqueur spécifique du carcinome médullaire thyroïdien (MTC). Pour cela il faut chercher systématiquement les signes cliniques, biologiques et radiologiques de cette pathologie maligne. [92,93]

g. Autres résistances hormonales :

Une résistance au glucagon, manifeste par l'absence d'élévation de l'AMPc plasmatique lors du test de stimulation par injection de glucagon, un diabète insipide par résistance à l'hormone antidiurétique.

h. Résistance aux stimulus neurosensoriels :

La Résistance de la PsHP la ne restreinte pas aux stimulus hormonaux.

La protéine G sont également impliquées dans la transduction des stimulus neurosensoriels. Des anomalies de l'olfaction et de la gustation ont ainsi été démontrées dans la PsHP la. L'atteinte auditive sous forme d'une hypoacousie de perception lors des tests audiométriques et enfin des anomalies visuelles sont possible sous la forme d'une rétinopathie impliquant surtout les bâtonnets ou la discrimination des couleurs.

Sakaguchi H, Snake T et Coll [94] ont rapporté un cas particulier d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright compliqué par des endocrinopathies sévère : diabète insulino-dépendante avec une résistance à l'insuline sévère, diabète insipide central et hyposécrétion de l'hormone de croissance dont l'activité

biologique et la structure génétique sont normales. En plus, l'analyse du chromosome 2q37 est normale sans délétion visible.

Ils suggèrent qu'il y d'autres facteurs impliqués dans cette pathologie

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel de l'hypoparathyroïdie repose sur l'anamnèse à la recherche des antécédents familiaux, les données cliniques et les données biologiques, tout particulièrement calcémie (tableau de l'hypocalcémie), phosphatémie et activité phosphatase alcaline plasmatique, le taux plasmatique de la PTH et la vit D.

1. Rachitisme :

Biologiquement le dosage des métabolites de la Vit D est perturbé avec une activité phosphatase alcaline élevée et un taux de PTH élevé.

Les anomalies radiologiques regroupent essentiellement des signes avancés de déminéralisation osseuse (Chaplet costal, déformation thoracique...).

Les deux principales formes étiologiques du rachitisme commun sont le rachitisme carenciel et les rachitismes vitamino-résistants (idiopathiques ou secondaires). Concernant le rachitisme carenciel, il est du essentiellement à une carence en vitamine D1, en calcium. [95,96]

2. L'hypomagnésimie:

L'hypomagnésémie primitive du nouveau-né reste un syndrome rare, le mécanisme invoqué est un blocage de la sécrétion de PTH créant une hypoparathyroïdie fonctionnelle.

L'hypocalcémie ne se corrige qu'après correction de l'hypomagnésémie après administration du magnésium. Quant à l'hypocalcémie néonatale, elle peut être l'expression d'une hypoparathyroïdie transitoire néonatale, une hyperparathyroïdie maternelle ou même l'expression transitoire d'une hypoparathyroïdie congénitale qui se déclarera à un âge ultérieur ce qui justifie le plan pratique la surveillance à long terme de la calcémie chez ces enfants. [31]

3. l'hypermagnésimie :

L'hypermagnésémie est associée à une baisse de la calcémie, généralement pendant la perfusion de magnésium dans la pratique obstétricale. Des études ont montré une suppression de la sécrétion de PTH et une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium au cours de la perfusion de magnésium. L'hypocalcémie dans ce cadre est rarement symptomatique, peut-être parce que l'excès de magnésium tend à émousser l'irritabilité neuromusculaire. [31]

TRAITEMENT

Le traitement vise à améliorer le tableau clinique et à rétablir un taux sérique normal du calcium, de phosphore, de phosphatase alcaline et de parathormone, et à soigner et prévenir les complications.

Le traitement de l'hypoparathyroïdie et la pseudo- l'hypoparathyroïdie, c'est le traitement de l'hypocalcémie aiguë et chronique.

Les manifestations cliniques aiguës de l'hypocalcémie (notamment les convulsions) justifient un traitement urgent non spécifique, par injection intraveineuse de gluconate de calcium. Les 10 à 30 ml de 10% de gluconate de calcium doivent être effectuées lentement (10 minutes–maximum de 30mg/min) en bolus IV (93 à 279mg de calcium élémentaire), et répétées si nécessaire. Après la disparition des symptômes aigus, un maintien des niveaux de calcium par perfusion intraveineuse doit être continu de 0,5 à 1,5 mg / kg / h (maximum 100mg / H) de calcium élémentaire pour 4 à 6 heures doivent être effectuées en utilisant une solution avec SG5% 900ml de 10% de gluconate (930mg de calcium élémentaire / litre). Le traitement doit être guidé par des mesures de calcium sérique avec surveillance cardiaque. [30,43]

A long terme, le traitement de l'hypocalcémie chronique se fait par l'administration orale du calcium à raison de 1 à 3 g de calcium élémentaire par jour dans les différentes formes de sels disponibles (tableau9). Mais le risque d'intoxication après des années de Traitement est élevé en raison de leur longue demi-vie.

L'indication de traitement par les diurétiques est limitée, ils sont utilisés en cas d'hyper calciurie et un antiacide non résorbable peut être ajouté pour réduire et prévenir l'hyperphosphatémie et calcifications métastatique de calcium.

L'hypoparathyroïdie ou la pseudo-hypoparathyroïdie nécessite une supplémentation en vitamine D, ou bien ses analogues (tableau10), qu'est

indispensable pour majorer l'absorption intestinale du calcium et rétablir l'équilibre phosphocalcique sanguin, elle était habituellement administrée sous forme de 25 hydroxycholécalférole à dose pharmacologique (20 à 30 goutte par jour). On utilise actuellement le dérivé α hydroxylé (1 à 3 μg par jour). [97,98]

Le traitement par PTH 1-34 présente l'avantage de la normalisation de la calcémie sans augmenter la calciurie, la réduction du risque d'insuffisance rénale et la néphrocalcinose, et, théoriquement, les antagonistes du «récepteur sensing de calcium» peuvent être utilisés dans le traitement pour favoriser l'inactivation du récepteur et, par conséquent, augmenter la sécrétion de PTH, mais ils n'ont pas encore été suffisamment d'études. [99]

Tableau 6: Formes de sel de calcium les plus utilisées[30]

| Les sels du calcium | Élément contenu | Milligramme de sel nécessaire obtenir 1g de calcium élémentaire | Préparation parentérale |
|---------------------|-----------------|---|----------------------------|
| Calcium carbonate | 40% | 2500 | |
| Calcium phosphate | 38% | 2631 | |
| Calcium chloride | 27% | 3700 | 10% solution=273mg/10ml |
| Calcium citrate | 21% | 4762 | |
| Calcium lactate | 13% | 7700 | |
| Gluconate | 9% | 11100 | 10% solution= 93mg/10ml |

Tableau7 : Vitamine D et ses analogues [30]

| | Calciférol D3/D2 | Calcidiol 25(OH) D | Calcitriol 1,25(OH) 2D | Alfacalcidol 1 α OHD |
|---|-------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| 25-hydroxylation nécessaire | + | - | - | - |
| 1α-hydroxylation nécessaire | + | + | - | - |
| Dose physiologique/Dosage | 2,5-10µg (1 µg=10UI) | 1-5µg (1 µg=40UI) | 0,25-0,5µg | 1-3 µg |
| Dose pharmacologique/Dosage | 0,625-5 mg | 20-250 µg | 0,5-3 µg | 1-3 µg |
| Le temps nécessaire pour la normalisation de calcium | 4-8 semaines | 2-4 semaines | 3-7 jours | 7-14jours |
| Durée de l'effet | 6-12 semaines | 2-6semaines | 3-7jours | 7-14jours |

CONCLUSION

L'hypoparathyroïdie chez l'enfant reste une pathologie, métabolique congénitale, rare dans la population pédiatrique, son diagnostic positif doit être précoce afin d'instaurer le traitement substitutif dans les plus brefs délais avant l'installation des lésions neurologiques irréversibles, secondaires à l'hypocalcémie, qui peuvent être de pronostic majeur pour l'avenir de l'enfant.

Le tableau clinique est principalement représenté par les manifestations qui sont liées à l'hypocalcémie, et sont donc communs à l'hypoparathyroïdie et à la pseudo-hypoparathyroïdie: crise de tétanie, convulsions, signes neurologiques, spasme, signe de Chvostek, signe de Trousseau et retard de croissance. D'autres signes sont parfois présentés : les anomalies des phanères, oculaires et cardiaques.

L'hypoparathyroïdie est caractérisé par un syndrome biologique qui contient une hypocalcémie, une hyperphosphorémie, une hypocalciurie, avec phosphatases alcalines normales ou élevées. Un taux sérique de la parathormone est normale ou bas, alors qu'il est élevé dans la pseudo -Hypoparathyroïdie. Il faut toujours compléter le bilan phosphocalcique par dosage de l'AMPc urinaire après injection de PTH exogène ; un dosage de l'activité biologique de la protéine Gs.

Le diagnostic peut être évoqué devant des anomalies radiologiques simples, telles qu'une brachymétophyse prédominante sur le IV^e métacarpien, des anomalies épiphysaires, la présence de calcifications cérébrales à la TDM cérébrale.

L'IRM, EEG et EMG s'imposent en cas de signes d'appel neurologiques, à la recherche de lésions neurologiques pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel de l'enfant.

Comprendre la cause moléculaire de l'HPT chez les patients et leurs familles a l'avantage potentiel pour le bon conseil génétique, le dépistage de la famille et services de traitement.

Le traitement repose sur l'administration de supplément du calcium et la vitamine D.

L'évolution est le plus souvent favorable, si le diagnostic et la PEC thérapeutique sont instaurés précocement.

RESUME

RESUME

L'hypoparathyroïdie est une pathologie métabolique rare due à un déficit de PTH, les causes principales sont génétiques ou auto-immune.

La pseudo-hypoparathyroïdie, décrite par ALBRIGHT en 1942, représente un modèle de résistance hormonale. Elle est caractérisée par un syndrome ostéodysmorphique, se transmet de façon autosomique ; des mutations de la protéine G ont été identifiées.

Comprendre la cause moléculaire de la maladie chez les patients et leurs familles a un rôle pour une bonne adaptation des conseils génétiques, le dépistage de la famille et services du traitement.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période s'étalant de Janvier 2009 au Décembre 2013. Parmi nos principaux objectifs, c'est de décrire des aspects cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques de cette entité pathologique.

Nos patients colligés sont (5 garçons et 4 filles). Age moyen de diagnostic : 15 mois. Les circonstances de découverte sont les crises convulsives chez tous les patients parfois associées d'autres signes : crampes, tétanie, dysmorphie et RSP. La calcémie moyenne est de 58mg/l, la phosphoremie moyenne est de 57mg/l. Les diagnostics retenus sont: une hypoparathyroïdie idiopathique chez (05cas) associée à maladie coéliqua chez (01 cas), une pseudo hypoparathyroïdie chez (03cas). Tous nos malades ont bénéficié d'une supplémentation calcique et un alpha ; l'évolution a été marquée par l'amélioration du tableau clinique alors que fatale chez un patient par détresse respiratoire.

En général, le diagnostic positif d'hypoparathyroïdie est facile cependant le bilan étiologique repose sur l'étude génétique. Le traitement de l'hypocalcémie aiguë est facile, par contre hypocalcémie chronique demeure un problème de la prise en charge.

La thérapie avec la PTH pourrait être une option thérapeutique de HPT réfractaire.

SUMMARY

Hypoparathyroidism is a rare metabolic disorder caused by a deficiency of PTH, the main causes are genetic or autoimmune disease.

The pseudo- hypoparathyroidism, described by Albright in 1942, represents a model of hormone resistance. It is characterized by a osteodysmorphic syndrome, is transmitted autosomally, mutations of the G protein have been identified.

Understanding the molecular cause of the disease in patients and their families have a role for a good adaptation genetic counseling, screening for family and treatment services.

This is a retrospective study over a period from January 2009 to December 2013. Our main objective is to describe the clinical, biological, radiological and therapeutic aspects of this disease entity.

Our patients are collected (5 boys and 4 girls). Average age of diagnosis: 15 months. The circumstances of discovery diagnosis are seizures in all patients may be associated with other signs: cramping, tetany, and dysmorphic RSP. Mean serum calcium is 58mg / l, the average phosphorus is 57mg / l. Successful diagnostics are: idiopathic hypoparathyroidism in (05cases) associated with celiac disease (01case), with a pseudo hypoparathyroidism (03cases). All our patients received calcium supplementation and one alpha; evolution was marked by the clinical improvement while fatal in a patient with respiratory distress.

In general, the positive diagnosis of hypoparathyroidism is easy however the etiology based on genetic study. The treatment of acute hypocalcemia is easy, but against chronic hypocalcaemia remains a problem of management.

Replacement therapy with PTH may be a therapeutic option refractory HPT

ملخص

يعتبر قصور الدريقات اضطرابا نادرا ناتج عن نقص في الهرمون جنب درقي (PTH)، وترجع الأسباب الرئيسية لهذا المرض لمرض وراثي أو مناعة ذاتية.

قصور الدقية الكاذب الموصوف من طرف البرايت 1942 يمثل نموذجا للمقاومة الهرمونية ويتميز بمتلازمة تشوه عظمي. هذه المرضية تنتقل بصورة الصبغي الجسدي المهيمنة وقد تم تحديد طفرات من بيروتين .G

فهم السبب الجزيئي لهذا المرض لدى المرضى وأسره يمكن له دور مهم في تحسين الاستشارة الوراثية وخدمات العلاج.

يتعلق الأمر لدراسة استيعادية على مدى فترة تتراوح من يناير 2009 إلى دجنبر 2013، من بين أهدافنا الرئيسية ووصف الجوانب السريرية، والباراسريرية (البيولوجية والإشعاعية) والعلاج لهذا المرض. تضم سلسلتنا 9 مرضى (5 أولاد و 4 بنات) مع متوسط العمر 15 شهر وتم اكتشاف المرض خلال التشنجات عضلية لدى جميع المرضى وقد بلغ متوسط الكالسيوم في الدم 57 مع / لتر، متوسط الفوسفور 58 مع/ لتر، وقم تم تحديد المسببات: قصور الدريقات (5 حالات) وحالة أخرى مرتبطة بمرض الجهاز الهضمي وقصور الدريقات الكاذب (3 حالات). على الرغم العلاج بالكالسيوم وألفا فيتامين D إلى أن تطور المرض أدى إلى فشل كلوي وتشنج الحنجرة لدى اثنين من المرضى. بشكل عام يعد التشخيص الإيجابي لمرض قصر الدريقات سهلا إلى أن تحليل المسببة يتركز على تحليل الدراسة الوراثية.

من السهل علاج نقص الحاد في الكالسيوم في الدم لكن النقص المزمن لا زال مشكلا مطروحا. يعد العلاج بالهرمون جنب درقي علاجا ناجحا.

ANNEXES

Annexe 1 : Les causes génétiques de l'hypoparathyroïdie[29,30]

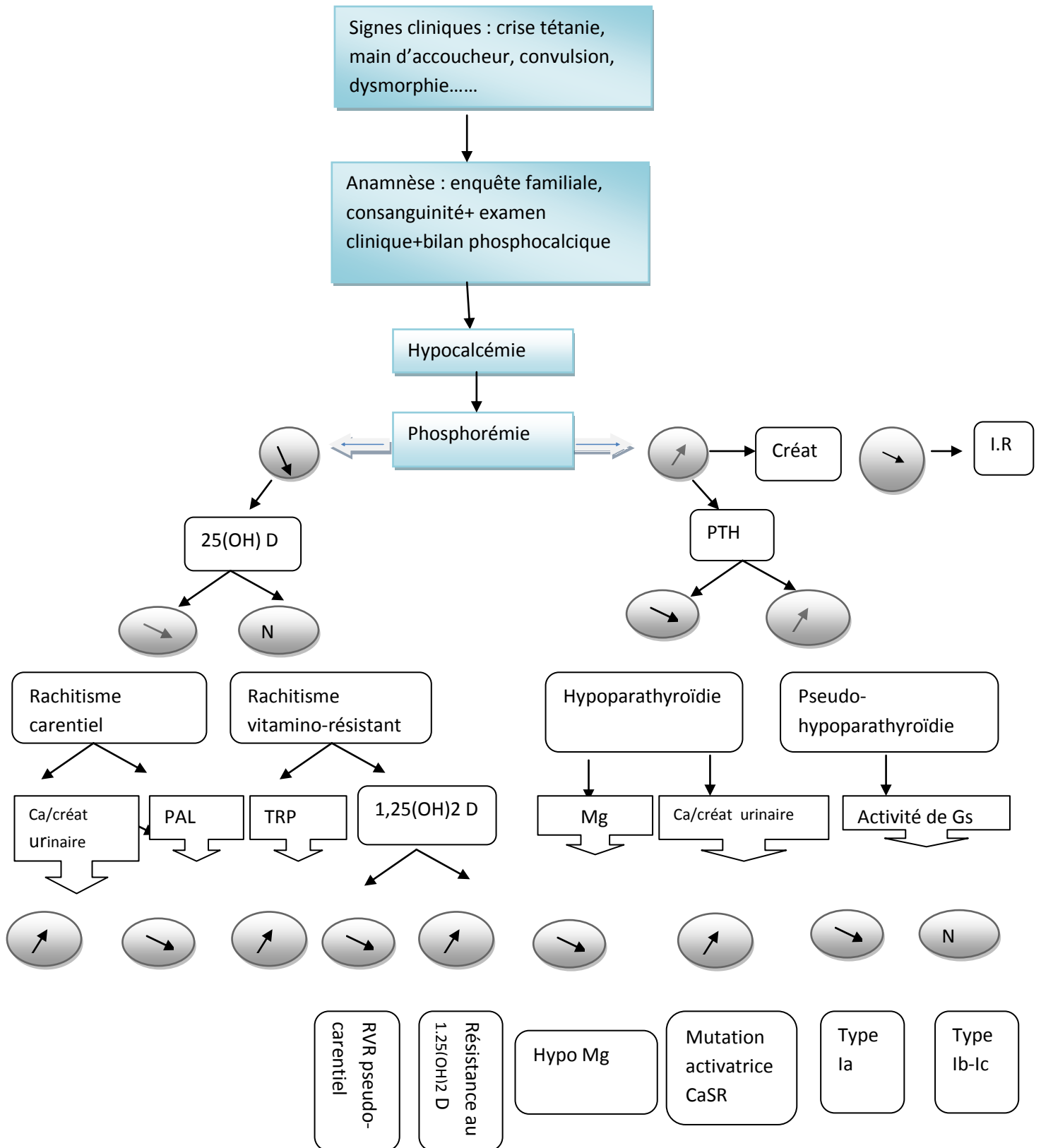
| Troubles | Locus / gène responsable | Mode de transmission |
|---|----------------------------------|---------------------------------|
| Hypocalcémie familiale avec hypercalciurie | 3q13 CaSR | Autosomique dominante |
| Hypoparathyroïdie familiale isolée | 11p15, pre-proPTH | Autosomique récessive |
| | 11p15, pre-proPTH | Autosomique dominante |
| | 6p23-p24 GCMB or GCM2 | Autosomique récessive |
| Hypoparathyroïdie liée à X | Xq26-27 SOX3 | Liée à X récessive |
| Syndrome polyglandulaire auto-immun (APS) | 21q22.3 AIRE | Autosomique récessive |
| Syndrome Di George Ou vélo-cardio-facial | 22q11,2, TBX1 | Délétions hétérozygotes de novo |
| Syndrome hypoapathyroidism-retard-dysmorphie Syndrome de kenny Caffey Syndrome de Sanjad-Sakati | 1q42-q43, TBCE | Autosomique dominante |
| Hypoparathyroïdie-surdité-anomalies rénales | 10p14-10-pter, GATA3 | Autosomique dominante |
| Syndrome de Kearns Sayre, Syndrome de déficit en protéine, trifonctionnelle mitochondriale | Anomalies de l'ADN mitochondrial | Maternelle |
| Pseudo-hypoparathyroïdie type IA | 20q13.3 GNAS | |
| Pseudo-hypoparathyroïdie type IB | 3p22-p21.1 PTHR1 | |

Annexe2: La classification des pseudohypoparathyroïdies (de la référence [27])

| Type de pseudo-hypoparathroïdie | Ostéodystrophie d'ALBRIGHT | Résistance hormonale multiple | Anomalies biologiques | Test à la PTH | | Défaut génétique |
|---------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|---|
| | | | | AMPC urinaire | phosphaturie | |
| Ia | Oui | Oui | Oui | Pas d'augmentation | Pas d'augmentation | Anomalie du gène <i>GNAS1</i> , codant pour la sous-unité α de la p.G |
| Ib | Non | Non | Oui | Pas d'augmentation | Pas d'augmentation | Anomalie d'un promoteur du gène du récepteur de la PTH/PTHrP ? |
| Ic | Oui | Oui | Oui | Pas d'augmentation | Pas d'augmentation | Sous-unité α de la protéine G stimulatrice normale ; anomalie de l'adénylate cyclase ? |
| II | inconstante | Non | Oui | Augmentation | Pas d'augmentation | Anomalie d'un second messenger intracellulaire ? |

Annexe3 : Diagnostic positif, étiologique, et le diagnostic différentiel de

l'hypoparathyroïdie[100]



Ca : calcium ; Créat : Créatinémie ; CaSR : calcium récepteur sensing ; I.R : insuffisance rénale ; N : normal ; Mg : magnésium ; PAL : phosphatase alcaline ; PTH : parathormone ; 1,25(OH)2D : 1,25 hydroxy-vitamine D, RVR : rachitisme vitamino-résistant

BIBLIOGRAPHIE

[1]. Caroline Silve.

Traité d'endocrinologie: développement des glandes parathyroïdiennes.

Philippe Chanson et Jacques Young. Médecine-science. (2007); 67: 495-498.

[2]. N. Guevara, L. Castillo, J. Santini

Chirurgie des glandes parathyroïdes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 46-465, (2006).

[3]. Torres P.U.

The need for reliable serum parathyroid hormone measurements Kidney Int. (2006); 70 (2): 240-243.

[4]. Divieti P., John M.R., Juppner H., Bringhurst F.R.

Human PTH 7-84 inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. Endocrinology. (2002); 143 (1): 171-176.

[5]. Friedman P.A., Goodman W.G.

PTH 1-84/7-84: a balance of power Am.

J. Physiol. Renal Physiol. (2006); 290 (5): F975-F984. 201

[6]. Ikeda K, Weir EC; Mangin M. et al.

Expression of messenger ribonucleic acids encoding a parathyroid hormonelike peptide in normal human and animal tissues with abnormal expression in humans parathyroid adenomas. Endocrinal. (1998); 2: 1230-1236.

[7]. Berson S.A, Yalow R.S.

Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma.

J. Clin. Endocrinol. Metab. (1998); 28:1037-1047.

[8]. Silverman R, Yalow R.S.

Heterogeneity of parathyroid hormone: clinical and physiological implications.

J C. Invest. 1983; 5: 1958-197.

[9]. Nguyen–Yamamoto L., Rous seau L., Brossard J.H., Le page R., D'amour P.

Synthetic carboxyl–terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH–related peptide receptor. *Endocrinology*. (2001); 142 (4): 1386–1392.

[10]. Murray T.M., Rao L.G., Muzaffar S.A., Ly H.

Human parathyroid hormone carboxyterminal peptide (53–84) stimulates alkaline phosphatase activity in dexamethasone–treated rat osteosarcoma cells in vitro. *Endocrinology* (1989); 124 (2): 1097–1099.

[11]. Sutherland M.K., Rao L.G., Wylie J.N., Gupta A., Ly H., Sodek J., et al.

Carboxyl–terminal parathyroid hormone peptide (53–84) elevates alkaline phosphatase and osteocalcin mRNA levels in SaOS–2 cells.

J. Bone Miner. Res. (1994); 9 (4): 453–458.

[12]. Erdmann S., Muller W., Bahrami S., Vornehm S.I., Mayer H., Bruckner P., et al.

Differential effects of parathyroid hormone fragments on collagen gene expression in chondrocytes. *J. Cell Biol.* 1996; 135 (4): 1179–1191 202

[13]. Parfitt A.M.

Equilibrium and disequilibrium hypercalcemia; new light on an old concept.

Metab, bone dis. Rel. 1999; 1: 279–293.

[14]. Parfitt A.M.

The action of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone diseases. II: PTH and bone cells: bone turnover and plasma calcium regulation. *Metabolism*.(1996); 25: 279–239.

[15].Dolores Shoback, M.D.

Hypoparathyroidism , *The new England journal of medicine*, *N Engl J Med* (2008); 359; 395:391–403

[16]. Gennero I., Moulin P., Edouard T., Conte–Auriol F., Tauber M.T., Salles J.P.

Bone mineral metabolism: recent data and perspectives related to osteogenesis. Arch. Pediatr. (2004); 11 (12): 1473–1483.

[17]. D'Amour P., Rakel A., Brossard J.H., Rousseau L., Albert C., Cantor T.

Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH 1–84 ratios derived from three generations of PTH assays. J. Clin. Endocrinol. Metab. (2006); 91 (1): 283–289.

[18]. Homburguer V;

Les protéines G: leur rôle dans la transduction du message hormonal et leur pathologie. Dixième congrès français d'endocrinologie Rouen, 26–28 septembre (1991) Annales d'endocrinologie (Paris) (1991) ;52 :373–380

[19]. Bruce E., et al

The human GNAS1 gene is imprinted and encodes distinct paternally and biallelically expressed G proteins Proc.Natl.Acad.Sci.USA. (1998) august vol ;95,PP,10038–10043

[20]. Bruce.E.; Hayward and David T.Bonthron

An imprinted antisense transcript at the human GNAS1 locus Human Molecular Genetics,(2000),Vol 9,N°5,835–841

[21]. Itoh.H.,et al

molecular cloning and sequence determination of cDNAs for ALFA subunits of the guanine nucleotide binding proteins Gs, Gi and Go from rat brain Proc Natl . Aca.Sci USA . (1986) ;83:3776–80

[22]. Marc Lalande

Imprints of disease at GNAS1,The journal of clinical investigation april (2001), vol 107,N°7,793–794

[23]. Albright F., Brunett C., Smith P.H., Parson W. ,

Pseudohypoparathyroidism: an example of 'Seabright-Bantam syndrome'
Endocrinology. (1942), 30:922-32.

[24]. Bruce E., et al

The human GNAS1 gene is imprinted and encodes distinct paternally and biallelically expressed G proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1998) August vol ; 95, PP, 10038-10043

[25]. Lee S., Weinstein

The role of tissue-specific imprinting as a source of phenotype, heterogeneity in human disease, Biol. Psychiatry (2001), 50; 927-931

[26]. Bruce E.; Hayward and David T. Bonthron

An imprinted antisense transcript at the human GNAS1 locus, Human Molecular Genetics, (2000), Vol 9, N°5, 835-841

[27]. V. Vlaeminck-Guillem et J.L. Wémeau.

Pseudohypoparathyroidie; hétérogénéité clinique et moléculaire. Médecine/Sciences (1999); 15: 1244-51.

[28]. De Sanctis Let al,

Molecular analysis of the Gns1 gene for the correct diagnosis of Albright hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism, Pediatr Res. (2003) May; 53(5); 749-55

[29]. Richard SJ, Wilson LC.

Analysis of GNAS1 and overlapping transcripts: the parental origin of mutations in patients with sporadic Albright hereditary osteodystrophy and reveals a model system in which to observe the effects of splicing mutations on Am J Hum Genet. (2003) APR; 72 (4): 961-74. Epub 2003 Mar 06.

[30]. Sergio S. Maeda,Erika.M.Fortes,Ulisses M. Oliveira.Victoria C.Z Borba,Marisa Lazaretti-Castro.

Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism, Arq Bras Endocrinol Metab (2006);50/4:664-673

[31]. Hafsah Al-Azem,MD,international Medecine,Aliya A, Khan, MD, FRCPC, Professor of clinical Medecine

Hypoparathyroidism, Best practice and search clinical Endocrinology & Metabolism 26(2012)517-522

[32].Thakker RV,

Genetic developments in hypoparathyroidism . Lancet (2001); 357: 974-6

[33]. Bilezikian JP, Khan A Potts J r JT et al[103].

Hypoparathyroidism in the adult; diagnosis epidemiology, patho physiology
Journal of Bone & Mineral Research (2011);26. 2317-2337

[34]. E. Puzenat,, L. Pepin, A.-M. Bertrand, F. Pelletier , D. Monnier, J. Levang, I. Mermet, P. Humbert, F. Aubin

Polyendocrinopathie auto-immune de type 1 ou syndrome APECED
Annales de dermatologie et de vénéréologie (2010) 137, 794-798

[35]. Garfield N. Karaplis AC,

Genetics and animals models of hypoparathyroidism, Trends Endocrinol Metab (2001);12.288-94

[36]. T. Najdi Z. Rochdi, A. Habzi, S. Benomar

hypoparathyroïdie maternelle méconnue Neonatal hyperparathyroidism secondary to unknown maternal hypoparathyroidism

Service de néonatalogie, hôpital d'Enfants, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc
02,(2006)

[37]. Mallet E.,

QU'en est-il actuellement du syndrome pseudohypoparathyroidism

[38]. Virginie, Vlaeminck-Guillem Jean-Louis Wémeau

Pseudohypoparathyroïdies : hétérogénéité clinique et moléculaire
médecine/sciences (1999); 15 : 1244-51

[39]. Brandi ML.

Genetic of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism J Endocrinol Invest
(2011); 34 (Suppl7): 27 -34

[40]. Hzard J., Perlemuter

Hypoparathyroidie , Abrégés Endocrinologie 4 éme edition 247-250

[41]. Valensi P.,

Hypoparathyroidies , Editions Techniques- Encycl. Méd. Chir (Paris France),
Endocrinologie-nutrition 10-012-10, (1993), 7p

[42]. Vlaeminck-Guillem V ., Wemeau J.L.,

Les pseudohypoparathyroidies et le concept de résistance hormonale

(Diagnostic, classification et traitement) La presse médicale 11 sept(1999),28 ;n°26 :
1434-37

[43]. Vincenzo De Sanctis, Ashraf Soliman, and Bernadette Fiscina

Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment, Curr Opin Endocrinol Diabetes
Obes 2012, 19:435-442

[44]. Shoback D, Hypoparathyroidism

N Eng J Med (2008); 359: 391-403

[45]. El Maghraoui, A ., Birouk N., Slassi I., Yahyaoui M .Chkili T.,

Syndrome de Fahr et dysparathyroidie 3 observations, La presse médicale , 30 SEP
1995, 24 ; n°28 : 1301-04

- [46]. **Garcin J.M., Bauduceau B ., Brunetti G. , Bequet D., Gautier D.,**
Pseudohypoparathyroidie avec syndrome de FAHR, ,Sem.Hop. Paris (1989) ;
65,N°5 :230–4
- [47]. **Massing J.L., Weber E., Baille N., dusselier L., Zakaril**
Insuffisance cardiaque sévère et pseudohypoparathyroidisme de type Ib
Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, Juillet (2000), tome 93,N°7, : 869–
- [48]. **Ta cheng Huang, et al**
Corrected QT interval (QTc) prolongation and syncope associated with
pseudohypoparathyroidism and hypocalcemia J Pediatr (2000);136/404–7
- [49]. **Liveskoski e , Sclarovsk S, Nikus K ,**
Severe hypocalcemia,stimulating ST– elevation Myocardial infarction. Am J Emerg Med
(2012); 30: 3–6.
- [50]. **Balance Gt, Sfeir JG, Dakik HA, et al**
Use of recombinant human parathyroid hormone in hypocalcemic cardiomyopathy.
Clin Endocrinol (2012); 166;1113–1112
- [51]. **B Abboud, Daher R, Boujdaoune J,**
Digestive manifestations of parathyroid disorders, WORLD J Gastroentrol (2011); 17:
4063–4066.
- [52]. **Valensi P.,**
Hypoparathyroidies , Editions Techniques– Encucl. Méd. Chir (Paris France),
Endocrinologie–nutrition 10–012–10,(1993), 7p
- [53]. **Syriou V, Kolitsa A, Pantazi L, D,**
Hypoparathyroidism in a patient presenting with severe myopathy and skin rash.
Case report and review of the literature, Hormones (Athens) (2005);4: 161_164
- [54]. **E. Mallet**
Hypocalcémie du nourrisson et de l'enfant. In : Garabédian

[55]. M, David L, Dumas R, Mallet E.

Métabolisme phosphocalcique normal et pathologique chez l'enfant. Médecine Sciences Flammarion

(1993); p. 24–27.

[56]. Sergio S.Maeda, Erika M.Fortes ,Ulisses M.Oliveira,Victoria C.Z Borba, Marise Lazaretti–Castro

Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism, Arq Bras Endocrinol Metab (2006); 50/4 : 664–673

[57]. A. Lienhardt–Roussie

Département de Pédiatrie, CHU Dupuytren, 87042 Limoges. Intérêt de la génétique au décours d'un diagnostic d'hypocalcémie

[58]. Marie Courbebaisse , Jean–Claude Souberbielle

Equilibre phosphocalcique : régulation et explorations, Phosphocalcic metabolism: Regulation and explorations

Néphrologie & Thérapeutique 7 (2011) 118–138

[59]. Slatopolsky F. et al,

A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. Kindney Int 58: 753–761;2000

[60]. F. Minier, D. Carles , F. Pelluard , E.M. Alberti , L. Stern , R. Saura

DiGeorge syndrome, a review of 52 patients

Reçu le 9 mars 2004 ; accepté le 13 octobre 2004 Khau Van Kien 2, J.M. Petit 1, L.

Faivre 2, G. Vaillant 1

[61]. C Silve

Les hypoparathyroidies et les pseudohypoparathyroidies, Immunoanal Biol Spec (1993) 8,374–377, Elsevier, Paris

[62]. Albright F., Forbes AP.,Henneman PH.,

Pseudohypoparathyroidism

- [63]. Chase L.R.,Melson .L.G., Aurbach G.D.,
Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'- AMP in response to parathyroid hormone J.Clin.Invest (1969),48:1832_44
- [64]. Yamamoto M., Takuwa Y., Msuko S et Al,
Effect of endogenous and exogenous parathyroid hormone on tubular reabsorption of calcium in pseudohypoparathyroidism J . Clin Endocrinol, Metab (1988), 66(3): 618-25
- [65]. Dugesnoy B.et Al,
Données histomorphométriques dans cinq cas de pseudohypoparathyroïdie : Discussion de la sensibilité osseuse à l'hormone parathyroïdienne Rev. Rhum. (1986), 53(4) :243_8
- [66]. Habener J.F., Rosenblatt M., Potts J.T
Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism Physiol. Ref.(1984);64(3): 985-1053.
- [67]. Itoh.H.,et al
molecular cloning and sequence determination of cDNAs for ALFA subunits of the guanine nucleotide binding proteins Gs, Gi and Go from rat brain Proc Natl . Aca.Sci . USA. (1986);83:3776-80
- [68]. Louis C. Wilson M.B et al
Albright's hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism
Semin Musculoskelet Radiol (2002), 273-384
- [69]. Vlaeminck-Guillem V ., Wemeau J.L.,
Les pseudohypoparathyroïdies et le concept de résistance hormonale (Diagnostic, classification et traitement) La presse médicale 11 sept (1999),28 ;n°26 : 1434-37

[70]. Sakaguchi H, Sanke T et al

A case of Albright's hereditary osteodystrophy-like syndrome complicated by several endocrinopathies: normal Gs alpha gene and chromosome 2q37, *J Clin Endocrinol Metab* (1998), vol 83;N°5;1565

[71]. Tominaga Shimizu, M.D. Teiji Takeda, M.D.

Massive calcification in pseudohypoparathyroidism, *N Engl J Med* July 31. (2003), 349, 5.

[72]. Stefan Klauber, Steffen Heegaard and Jan Ulrik Prause

Primary palpebral and orbital ossification in pseudohypoparathyroidism *Acta Ophthalmol Scand* (2002); 80 : 543–545

[73]. Wong S, Zakov ZN, Albert DM.

Scleral and choroidal calcification in a patient with, pseudohypoparathyroidism *Br J Ophthalmol* (1979); 63; 177–180

[74]. Gomes MF, Camargo AM, Sampaio TA, Graziosi MA, Armond MC

Oral manifestation of Albright hereditary osteodystrophy : a case report *Rev Hosp Clin Face Sao Paulo*. (2002) Jul-Aug;57(4)/161–6

[75]. Renan MMJ, Francisco JA, Norma TF, Milton CF

Familial association of pseudohypoparathyroidism and psoriasis: case report *Sao Paulo Med J / Rev Paul Med* (2002); 120(1);23–7

[76]. Valensi P.,

Hypoparathyroidies , Editions Techniques– Encycl. Méd. Chir (Paris France), Endocrinologie–nutrition 10–012–10,(1993), 7p

[77]. Harchi.H

A Girl with poor school performance, *Eur J Pediatr* (2000)159; 121–122

[78]. Vlaemink –Guillem V, Wemeau J.L

Les pseudohypoparathyroidies et le concept de résistance hormonale (Type Ia et Ic et pseudohypoparathyroidie)

[79]. John M, Graham M et al

Radiographic findings and Gs- α bioactivity studies and mutation screening in acrodystosis indicate a different etiology from pseudohypoparathyroidism *Pediatr radiol* (2001);31:2–9

[80]. Merzoug V, Hamidou et al

Les anomalies radiologiques de la pseudohypoparathyroidie : importance diagnostique, *J Radio* (1999); 80 : 285–290

[81]. Levine A.M. et Al.

Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism: Association with deficient activity of guanine Nucleotide regulatory protein, *The American Journal of Medicine* (1983): N° 74: 545–56

[82]. Germain–Lee El, Ding CL, Deng Z, Crane JL, Saji M, Ringel MD, Levine MA.

Pseudohypoparathyroidism and graves' disease : a rare combination of two endocrinological disease *Exp: Clin Endocrinol Diabetes* (2002) AUG 9;296'1):67–72

[83]. Iiri T., Herzmark P et al

Rapid GDP release from Gs in patients with gain and loss of endocrine function , *Nature* (1994); 37:164–8

[84]. Shima et al

Multiple associated endocrine abnormalities in a patient with pseudohypoparathyroidism type Ia, *Eur J Pediatr* (1988) 147 : 536–538

[85]. Scott DC, Hung W

Pseudohypoparathyroidism type Ia and Growth hormone deficiency in two siblings *J pediatr Endocrinol Meta* (1995) 8: 205–20

[86]. Bastepe Murat,MD,Juppnes H,M D et al

Pseudohypoparathyroidism :New insights into an old disease

Endocrinology and metabolism clinics of North America Septembre (2000), Vol 29;N°3:569–585.

[87]. Faul CM et al

Pseudohypoparathyroidism:its phenotype variability and associated disorders in a large family, QJM (1991) 78:251–264

[88]. Massing J.L., Weber E., Baille N., dusselier L., Zakaril

Insuffisance cardiaque sévère et pseudohypoparathyroidisme de type Ib

Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, Juillet (2000),tome 93,N°7, : 869–

[89]. Emily L,L,Germain–Lee,et al

Growth hormone defeciciency i pseudohypoparathyroidism type Ia :Another manifestation of multihormone resistance, J Clin Endocrinol Metab,Septembre(2003);88(9):4059é4069

[90]. Mantovan G, Maghnie M et al

Growth hormone–releasing hormone resistance in pseudohyparathyroidism Type Ia : New evidence for imprinting of the Galpha gene, J Clin Endocrinol Metab, September (2003);88(9):4070–4070

[92].Zwermann O, Piepkorn B, Engelbach M, Beyer J, Kann P

Abnormal pentagastrin reponse in a patient with pseudohypoparathyroidism, Exp Clin Endocrinol Diabetes (2002) ; 110 : 86–91

[93]. Vlaemink–Guiliem V ,D’herbomez M et al

Pseudohypoparathyroidism Ia and hypercalcitoninemia ,J Clin Endocrinpl Metab (2001) vol 86;N° 7 : 3091–3096

[94]. Sakaguchi H, Sanke T et al

A case of Albright's hereditary osteodystrophy-like syndrome complicated by several endocrinopathies: normal Gs alpha gene and chromosome 2q37, J Clin Endocrinol Metab (1998), vol 83;N°5;1565

[95]. LES RACHITISMES VITAMINO-RESISTANTS DE L'ENFANT

(A propos de 04 cas) THESE n 145/13 (2013)

[36] Mallory PJ, Feldman D. Vitamin D resistance. Am J Med 1999; 106: 355-70.

[96]. Harvery JA, Zobitz MM, CYC, Dose dependency of calcium absorption : A comparison of calcium carbonate and calcium citrate, J Bone Miner Res (1988);3: 253

[97]. Edwards SL, Maintaining calcium balance Physiologie and applications,

Nures Times (2005);101: 58-61

[98]. Rubin MR, Silney J JR, McMahon Dj, et al

Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormo. Osteoporose int 2010;21: 1927-1934

[99]. Winer KK, KO Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson, D et al , Long -term traitement of hypoparathyroidism, J Clin Endocrinol Metab 2003 ;88:4214-20

[100]. E. Mallet

Hypocalcémie : sémiologie et mécanismes

de survenue Hypocalcemia : clinical signs and mecanisms

Département de Pédiatrie Médicale, CHU Charles Nicolle, 1, rue Germont, 76031

Rouen cedex, France. Hypocalcémie en (2008)