

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

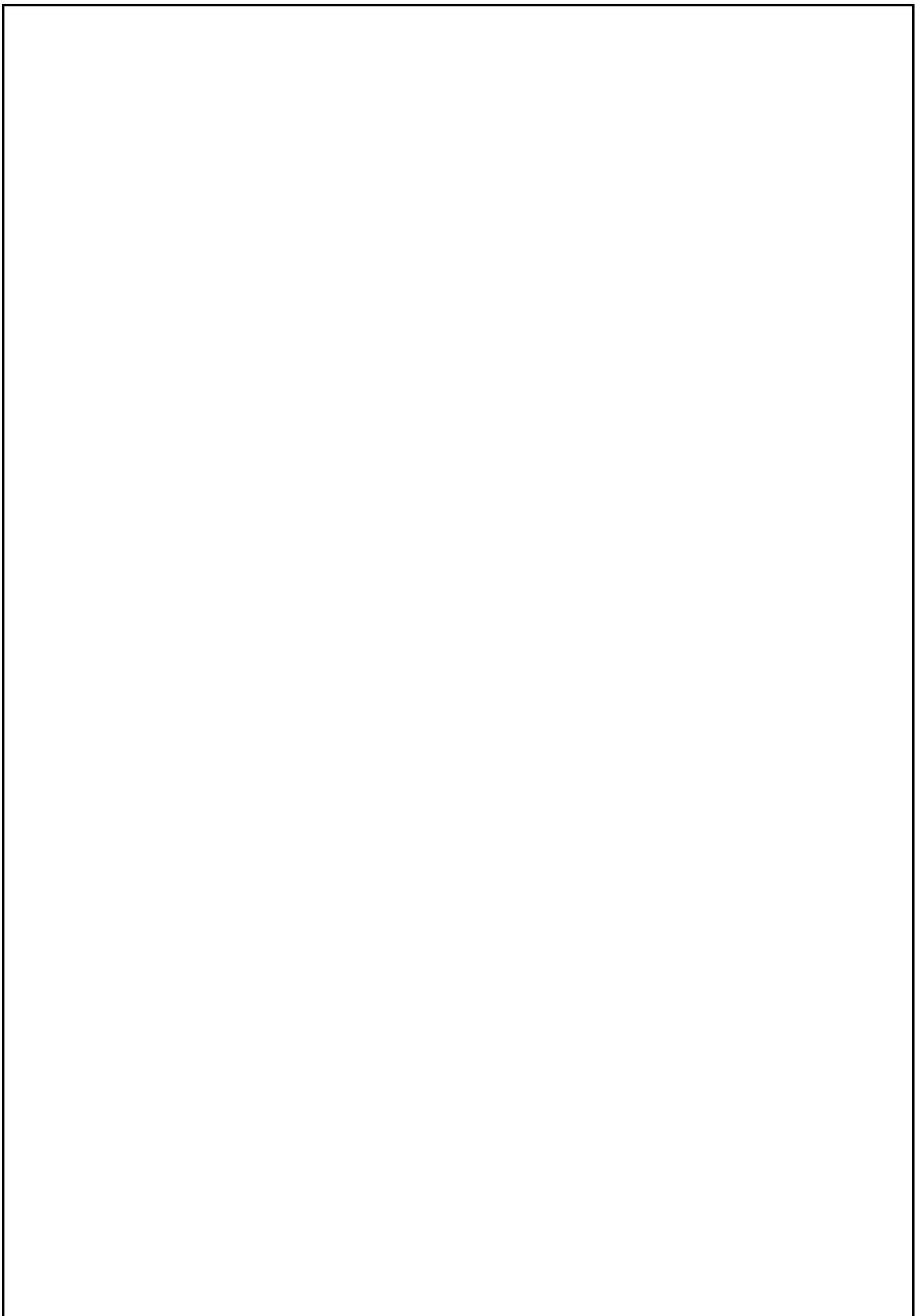
MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :

Hypercalcémie

Préparé par :
Melle.BENBOUZIANE IMENE

Année universitaire :2013/2014



REMERCIEMENTS :

Je commence tout d'abord par rendre grâce 'الله', merci de nous avoir donné la chance de vivre, et de pouvoir étudier, soutenons la force de nos cœurs pour qu'ils soient toujours prêts à servir le pauvre et le riche, l'ami(e) et l'ennemi, le bon et le mauvais, Amen

Mon vif et sincère remerciement :

- A **Pr Kendouci** le chef de service de médecine interne –CHU Tlemcen-
- A **Pr Berouigete et Pr Hebri.**
- A **Tous les assistants, et les résidents** de service médecine interne.
- A **tout les enseignants** durant mon cursus et tout qui m'aider de loin ou de près.
- **Tout les étudiants(es)** et particulièrement notre promotion 7^{ème} année médecine, en souvenir des durées années de labeur passées ensemble.
- **Tout le personnel** de CHU TLEMEN.

Sommaire:

➤ *Etude théorique :*

1. Objectifs.
2. Introduction.
3. Rappelles physiologiques sur métabolisme phospho calcique.
4. Mécanismes physiopathologiques d'hypercalcémie.
5. Diagnostic positif :
 - A. Circonstances de découvertes.
 - B. Affirmer le diagnostic.
 - C. Apprécier la gravité d'hypercalcémie.
6. Diagnostic étiologique :
 - A. Démarche diagnostic.
 - B. Les étiologies.
 - 1) Hyperparathyroïdie primaire.
 - 2) Les hypercalcémies des cancers et des hémopathies.
 - 3) Les autres étiologies.
 1. Les causes iatrogènes.
 2. Granulomatoses.
 3. Endocrinopathie.
 4. Immobilisation prolongée.
7. Traitement des hypercalcémies :
 - A. BUT.
 - B. Les moyens thérapeutiques.
 - C. Les indications thérapeutiques.
 - D. La surveillance.
8. Conclusion.

➤ *Etude pratique*

1. Introduction.

2. Histoire de la maladie.

3. Examen clinique

a) Examen générale

b) Examen physique

4. Examen para -clinique :

c) Radiologiques

d) Biologiques

5. Conduit à tenir :

a) Traitement medicale

b) Traitement chirurgicale

Etude theorique

Objectifs :

- Savoir définir l'hypercalcémie et reconnaître les principales complications de l'hypercalcémie.
- Connaître les principales causes d'hypercalcémie et leurs caractéristiques diagnostiques et justifier les examens complémentaires.
- Connaître le traitement d'urgence de l'hypercalcémie menaçante.
- Connaître les indications de traitement des hypercalcémies selon leurs étiologies.

INTRODUCTION

- L'hypercalcémie est définie biologiquement par une calcémie supérieure à 2,63 mmol/l (105 mg/l) ou un taux de calcium ionisé sanguin supérieur à 1,40 mmol/l.
- L'incidence actuelle des hypercalcémies est de 500 nouveaux cas par an et par million d'habitants.
 - La tolérance clinique de l'hypercalcémie est très variable selon le degré de l'hypercalcémie, allant de formes peu sévères asymptomatiques à la crise aiguë hypercalcémique mettant en jeu le pronostic vital ; constitue une urgence thérapeutique.
- L'expression clinique des hypercalcémies dépend du niveau de l'hypercalcémie et de sa vitesse d'installation. 10 % sont asymptomatiques. L'hypercalcémie sévère ou d'installation rapide s'accompagne de signes généraux, de troubles digestifs et de manifestations neuropsychiques souvent déroutante
- L'hypercalcémie est un problème clinique fréquent.
- Il faut distinguer l'hypercalcémie vraie, avec élévation du calcium ionisé des fausses hypercalcémies par augmentation de la fraction liée aux protéines.
- En effet, 40 à 45 % du calcium sérique est lié aux protéines, principalement à l'albumine. Une hyper albuminémie, par déshydratation sévère par exemple, conduit à une augmentation du calcium total, mais sans élévation du calcium ionisé.
- Donc, le bilan d'une hypercalcémie doit donc comporter un dosage du calcium ionisé et une électrophorèse des protéines sériques.

Rappels physiologique sur métabolisme phosphocalcique :

- Calcium et phosphore sont apportés par l'alimentation.
- Ils sont régulés par 2 hormones : la parathormone et vitamine D.

1. LE PHOSPHORE :

Les principales sources alimentaires de phosphore sont les céréales, les viandes, les poissons et les œufs. L'apport alimentaire quotidien suffit normalement à couvrir les besoins de l'organisme.

La phosphorémie (taux de phosphore dans le sang) est régulée par différentes hormones.

Le phosphore (P) est apporté par l'alimentation, puis absorbé par l'intestin. On le retrouve essentiellement dans les os, sous forme minérale, et dans le sang, associé à des substances organiques. Il est aussi présent dans toutes les cellules et participe à leurs activités.

2. LE CALCIUM

- Le calcium est un élément chimique présent dans la nature et dans le corps humain, où il est indispensable à la solidité osseuse par sa fonction en tant que cofacteur enzymatique, sur la contractilité des cellules musculaires et nerveuses, en tant que second messenger cellulaire.

- Sources du calcium :

Alimentaire, essentiellement contenu dans les produits laitiers. Ils apportent de 60 à 80 % du calcium total consommé. Le lait en fournit 120 milligrammes pour 100 grammes, le fromage frais de 70 à 170, le fromage de 150 à 900. Les apports quotidiens recommandés sont de 600 à 1 200 milligrammes jusqu'à l'adolescence, puis de 900 milligrammes chez l'adulte (au moins 1 200 chez la femme ménopausée, au moins 1 000 pendant la grossesse et pendant l'allaitement). On recommande de consommer au moins un produit laitier par repas.

- Cette molécule a une masse atomique de 40.

- La calcémie peut être exprimée en mg/l (ancienne norme pouvant être encore utilisée) ou, de préférence, en mmol/l.

- Les facteurs de conversion sont :

- Calcémie en mg/l = calcémie en mmol/l x 40.

- Calcémie en mmol/l = calcémie en mg/l x 0,025.

A/Le calcium sanguin

- La calcémie totale mesurée représente la somme :
 - Du calcium lié (53 %), qui regroupe le calcium lié aux protéines (40 %), tout particulièrement à l'albumine, et le calcium complexé à des anions (13 %) sous forme de bicarbonates, de phosphates, de sulfates et de citrates.
 - Et du calcium libre ou ionisé (47 %).
- Seuls le calcium ionisé et le calcium complexé aux anions, soit 60 % du calcium sanguin, sont diffusibles et ultra filtrables.
- La seule forme biologiquement active est le calcium ionisé.
- Les limites des valeurs normales de la calcémie peuvent légèrement varier selon les techniques de dosage et les normales du laboratoire.
 - Le plus souvent, les normales sont :
2,25 à 2,63 mmol/l (90 — 105 mg/l).
 - Dans certains cas, on est amené à faire le dosage du calcium ionisé : les valeurs normales sont de 1,15 à 1,35 mmol/l.
- Seules les variations du calcium ionisé sont pathologiques.
- En cas d'anomalie, la calcémie doit être interprétée en fonction de l'albuminémie. Une hypo albuminémie entraîne une baisse de la calcémie mesurée mais ne modifie pas le calcium ionisé.

Il faut calculer la calcémie corrigée :

$\text{Calcémie corrigée (mmol/l)} = \text{calcémie mesurée (mmol/l)} + [(40 - \text{albuminémie en g/l}) \times 0,025].$

- Deux autres facteurs modifient la proportion habituelle (environ 50 %) du calcium ionisé par rapport au calcium total :
 - L'équilibre acido-basique. L'acidose augmente la proportion du calcium ionisé, alors que l'alcalose la diminue.
 - L'hyperphosphorémie qui diminue la proportion du calcium ionisé.

B/Le calcium osseux

- 99% du calcium total de l'organisme (1 kg) est contenu dans l'os sous la forme de cristal d'hydroxyapatite (calcium, phosphore, H₂O).
- L'os est un tissu en perpétuel renouvellement avec un équilibre entre ostéoformation et résorption osseuse. Chaque jour, 500 mg de calcium sont échangés entre l'os et le milieu extracellulaire.
- L'ostéoformation est due aux ostéoblastes qui synthétisent la trame protéique de l'os (tissu ostéoïde), matrice qui est ensuite minéralisée. Cette minéralisation dépend du produit phosphocalcique sérique.
- La résorption osseuse est due à l'action des ostéoclastes.

C/Absorption intestinale du calcium

- Le taux d'absorption intestinale du calcium varie de 30 à 50 %. L'absorption intestinale se fait sous forme de calcium ionisé, dans le duodénum et le jéjunum.

- Cette absorption a lieu à la fois de manière active et passive.

- Pour les apports variant de 700 à 1 200 mg/jour, il y a 300 à 400 mg/jour de calcium absorbé.

Il existe une excrétion digestive d'environ 150-200 mg/jour.

D/Excrétion rénale du calcium

- Le calcium ionisé est ultrafiltré par le glomérule rénal (11 à 15 g/j).

- 99 % du calcium filtré sont réabsorbés par les différents segments du tubule rénal.

- La réabsorption tubulaire proximale (2/3 du calcium réabsorbé) est iso-osmotique et suit celle du sodium.

- La réabsorption distale, indépendante de celle du sodium, s'effectue par un processus actif.

- La calciurie moyenne est d'environ 150-200 mg/jour (3,75 — 5 mmol/jour). En fait, les mécanismes homéostatiques adaptent la calciurie à la quantité de calcium absorbé qui est très variable.

- La calciurie physiologique est très variable : 2,5 à 7 mmol/24 heures.

E/Homéostasie calcique et hormones régulatrices

La calcémie est une des constantes biologiques les plus stables. Cette régulation dépend principalement de trois hormones.

1. La parathormone (PTH)

- Elle est sécrétée par les 4 glandes parathyroïdes.

- La sécrétion de PTH est étroitement corrélée de manière négative avec la concentration plasmatique du calcium ionisé, par le biais de récepteurs membranaires sensibles au calcium (famille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G).

- Ainsi toute hypercalcémie entraîne, si les parathyroïdes sont normales, une réduction très importante, quasi complète, de la sécrétion de PTH.

- La PTH joue un rôle majeur dans l'homéostasie calcique par ses actions hypercalcémiantes :

- Sur l'os : stimulation de la résorption osseuse par stimulation des ostéoclastes.

- Sur le rein :

- * Augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, au niveau du tubule distal.

- * Activation de la 1 a-hydroxylase transformant la 25 OH vitamine D en 1,25 dihydroxyvitamine D (calcitriol).

– Sur le tube digestif : indirectement la PTH augmente l'absorption intestinale du calcium, par le biais du calcitriol.

2. Le calcitriol ou 1,25 (OH)₂ vitamine D

- C'est le métabolite actif de la vitamine D formé après :
 - Transformation hépatique (25 hydroxylase) de la vitamine D en 25 OH vitamine D.
 - Transformation rénale (1 α -hydroxylase) du 25 OH vitamine D en calcitriol. La 1 α -hydroxylase est stimulée par la PTH et par l'hypocalcémie.
 - Le calcitriol a des effets principalement hypercalcémiques par ses actions
 - Sur le tube digestif : stimulation de l'absorption intestinale active du calcium.
 - Sur l'os (à un moindre degré) : stimulation de la résorption osseuse ostéoclastique.
- Ainsi, le calcitriol joue un rôle favorisant dans la minéralisation osseuse.

3. La calcitonine.

- Sécrétée par les cellules C de la thyroïde, c'est la seule hormone hypocalcémisante. Sa sécrétion est augmentée par l'hypercalcémie et diminuée par l'hypocalcémie.
- Son action principale est l'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique (récepteurs spécifiques).

4. La PTHrp

- La PTHrp (« *parathormone related peptide* ») est un analogue structural de la PTH : il existe une homologie biochimique de la partie amino-terminale (porteur du site actif) des deux molécules, expliquant que la PTHrp a des actions similaires à la PTH sur la résorption osseuse et sur la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Si la PTH et la PTHrp semblent agir sur le même récepteur membranaire, le gène de la PTHrp est bien distinct de celui de la PTH.
- La PTHrp est une hormone onco-foetale qui intervient dans deux types de circonstances :
 - Physiologiques : au cours de la grossesse et de la lactation. La PTHrp, sécrétée par le placenta et les parathyroïdes du fœtus, joue un rôle important notamment dans le développement osseux. De plus, la PTHrp sécrétée par le tissu mammaire intervient dans la lactation.
 - Pathologiques : au cours de nombreux cancers. La PTHrp sécrétée par les cellules tumorales de la tumeur primitive et éventuellement de ses métastases, intervient dans la pathogénie des métastases osseuses et dans celle des hyper-calcémies malignes.

Mécanismes physiopathologiques des hypercalcémies :

Une cause d'hypercalcémie peut intervenir par un ou plusieurs mécanismes associés.

1. Augmentation de la résorption osseuse

- Une hyperrésorption osseuse entraîne d'abord une hypercalciurie, puis si les capacités d'excrétion rénale du calcium sont insuffisantes, une hypercalcémie.

- C'est le mécanisme le plus souvent en cause.

- L'hyperrésorption osseuse peut être due à :

- Une sécrétion inappropriée de la PTH : hyperparathyroïdie.

- Une sécrétion inappropriée de PTHrp : peut être sécrétée en excès par une tumeur maligne primitive (notamment ORL, bronches, sein, vessie, leucémie à lymphocytes T de l'adulte) et ses métastases.

La PTHrp est sécrétée dans le sang, et éventuellement localement dans l'os, et est responsable de l'hypercalcémie humorale maligne (action osseuse et rénale).

- Une ostéolyse métastatique : métastases ostéolytiques.

Les cellules cancéreuses entraînent une ostéolyse en sécrétant soit de la prostaglandine E2, soit surtout des cytokines activant localement les ostéoclastes : IL-1, IL-6, TGF alpha et bêta, TNF alpha et bêta, PTHrp. Ces cytokines semblent agir sur les ostéoclastes de manière indirecte, par l'intermédiaire des ostéoblastes.

- L'hyper remodelage osseux dû à une hyperthyroïdie (ostéose thyroïdienne).

- L'immobilisation chez un sujet ayant un turn over osseux élevé : adolescent, maladie de Paget.

-Il est important de noter que certains cancers peuvent agir par un double mécanisme local (métastases ostéolytiques) et humoral (sécrétion systémique de PTHrp).

2. Diminution de l'excrétion rénale du calcium

- Elle joue un rôle important dans :
 - Toute hypercalcémie sévère, quelle que soit son étiologie. Il existe en effet une hypo volémie (vomissements, polyurie) qui entraîne une augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium et du calcium. Ainsi se crée un véritable cercle vicieux.
 - L'hyperparathyroïdie primaire. La PTH entraîne une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.
 - L'hypercalcémie humorale maligne. La PTHrp, comme la PTH, augmente la réabsorption tubulaire du calcium ce qui majore le degré d'hypercalcémie.
 - Certaines HCAM où peut exister une altération de la fonction rénale entraînant une diminution des capacités d'excrétion rénale du calcium : MM.
 - La prise de diurétiques thiazidiques : diminution de l'excrétion rénale du calcium et hémococoncentration.

3. Augmentation de l'absorption intestinale du calcium

- Elle est due habituellement à une augmentation du calcitriol :
 - Intoxication à la vitamine D.
 - Sarcoïdose et autres granulomatoses. Ces granulomatoses possèdent une activité 1 α hydroxylase au siège du granulome (macrophages).
 - Certains lymphomes malins hodgkiniens ou non hodgkiniens.
- Il peut s'agir d'un excès d'apports calciques.

4. Autres mécanismes

- **L'hypercalcémie hypocalciurie familiale (syndrome de Marx)**, il existe une insensibilité partielle des cellules parathyroïdiennes au calcium ionisé par mutation sur le gène codant pour le récepteur au calcium.
- Pour maintenir un taux normal de PTH sérique, la calcémie doit donc être augmentée par rapport au sujet normal.

DIAGNOSTIC POSITIF

A/Circonstances de découverte

1. Hypercalcémie asymptomatique

- Quand l'hypercalcémie est modérée, elle est asymptomatique dans la majorité des cas ; peut être :
 - Découverte fortuitement lors d'un dosage de la calcémie.
 - Recherchée dans certaines affections (cancers) ou lors du suivi de certains traitements (traitement vitamino calcique).

2. Signes cliniques

- Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie sont nombreuses, non spécifiques et diversement associées.
- C'est surtout leur association qui est évocatrice du diagnostic.
Mais il faut savoir l'évoquer devant un seul de ces signes, inexplicé par ailleurs, et alors demander le dosage de la calcémie.

a) Signes généraux

- Asthénie, anorexie.
- Céphalées.
- Déshydratation secondaire aux vomissements, à la polyurie, et parfois aux troubles de conscience.

b) Signes digestifs

- Nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, syndrome pseudo-occlusif sont fréquents lorsque la calcémie est > 3 mmol/L.
- Ulcères gastroduodénaux, pancréatite aiguë (plus rarement).

c) Signes rénaux

- Polyuro-polydipsie. La polyurie est hypotonique, secondaire à une résistance du tube collecteur à l'ADH.
- Alcalose hypochlorémique (augmentation de l'élimination rénale des ions H⁺) sauf en cas d'hyperparathyroïdie primaire (acidose hyperchlorémique par augmentation de l'élimination rénale des bicarbonates).
- Lithiase urinaire (bilatérale, récidivante) dans les formes chroniques avec hypercalciurie (hyperparathyroïdie primaire).
- Néphrocalcinose par dépôts calciques dans le parenchyme rénal.
- Insuffisance rénale oligo-anurique, secondaire à la déshydratation. Non traitée, elle peut devenir organique.

d) Signes neuropsychiques

- Fatigabilité musculaire avec hypotonie, déficit pseudomyopathique, aréflexie, myoclonies.
- Apathie, somnolence ou insomnie, syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, convulsions, coma.
- Manifestations psychiatriques : troubles du caractère ou du comportement, syndrome dépressif, agitation psychomotrice, accès maniaque, délire.

e) Signes cardio-vasculaires

- Hypertension artérielle.
 - Signes ECG : raccourcissement du segment ST et de l'intervalle QT.
- Troubles du rythme (tachycardie, extrasystole ventriculaire, fibrillation ventriculaire) ou de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire). Le risque d'hyperexcitabilité ventriculaire est majoré par l'hyperkaliémie.

3. La crise aiguë hypercalcémique

- Elle met en jeu le pronostic vital à court terme et survient le plus souvent quand la calcémie dépasse 3,75 mmol/l (150 mg/l).
- Elle conduit le malade en milieu de soins intensifs dans un tableau sévère associant de manière variable : signes digestifs majeurs, déshydratation avec hypernatrémie, fièvre, hypotension/collapsus, insuffisance rénale oligo-anurique, troubles de vigilance ou coma, troubles cardiaques.

B/Affirmer le diagnostic

- Le diagnostic d'hypercalcémie est biologique, affirmé par le dosage de la calcémie supérieure à 2,63 mmol/l (105 mg/l).
- Quand l'hypercalcémie est modérée et asymptomatique, elle doit être vérifiée à trois dosages successifs. Quand l'hypercalcémie est sévère et symptomatique, le premier dosage suffit.
- En cas d'insuffisance rénale chronique, qui s'accompagne normalement d'une hypocalcémie, la constatation d'une calcémie normale peut traduire une tendance à l'hypercalcémie.

C/Apprécier la gravité de l'hyper-calcémie

- La tolérance d'une hypercalcémie est variable et dépend :
 - Du degré de l'hypercalcémie : La tolérance devient mauvaise à partir de 3,25 mmol/l (130 mg/l), l'hypercalcémie est grave à partir de 3,5 mmol/l (140 mg/l) et sévère à partir de 3,75 mmol/l (150 mg/l).
 - De la rapidité d'installation et d'aggravation de l'hypercalcémie.

Les hypercalcémies malignes qui apparaissent et s'aggravent rapidement sont souvent mal tolérées. Les hypercalcémies chroniques sont mieux tolérées, pour une même valeur de la calcémie, que les formes aiguës.

Elles peuvent être asymptomatiques.

- La gravité de l'hypercalcémie dépend :
 - Du degré d'hypercalcémie (bonne tolérance si < 3 mmol/l).
 - Des signes cliniques.
- Les signes de gravité sont : syndrome pseudo-occlusif, déshydratation, troubles de vigilance, insuffisance rénale.
- Des troubles du rythme cardiaque : ECG systématique devant toute hypercalcémie.
- D'un éventuel contexte néoplasique du fait des désordres associés et du fait que les hypercalcémies malignes évoluent spontanément rapidement vers l'aggravation.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

A/La démarche diagnostique

1. Hypercalcémie sévère et symptomatique

- La démarche diagnostique dépend de deux considérations :
 - Il s'agit le plus souvent d'une HCAM[1]
 - Urgence diagnostique et thérapeutique chez un patient hospitalisé en milieu spécialisé.
- Quand il existe un cancer évolutif connu, le diagnostic d'HCAM est habituellement évident.
- Dans tous les autres cas, les éléments d'orientation sont :
 - Les éléments cliniques : présence d'antécédents cancéreux, terrain favorisant certains cancers (alcoololo-tabagisme), présence de signes évocateurs d'une pathologie cancéreuse (altération de l'état général, douleurs osseuses intenses, adénopathie superficielle, hépatomégalie de type tumorale, tumeur palpable d'un sein, anomalie du toucher vaginal ou rectal).
 - Des éléments biologiques : NFS-plaquettes, phosphorémie, bicarbonates, électrophorèse des protides sériques, protéinurie, PTH 1-84 (PTH intacte), 25-OH vitamine D.
 - Radiographies du thorax, radiographies osseuses.

2. Hypercalcémie de sévérité moyenne ou asymptomatique

- Les étiologies sont variables, mais dominées en fréquence par l'hyperparathyroïdie primaire.
- Si le patient est symptomatique, la démarche diagnostique se déroule habituellement en hospitalisation.
- S'il est asymptomatique, il n'existe pas d'urgence et les examens sont pratiqués en ambulatoire.

a) Interrogatoire

- Antécédent de cancer ou terrain favorisant.
- Prise de calcium et de vitamine D, de diurétiques thiazidiques, de lithium, de vitamine A.
- Antécédent de lithiase urinaire.
- Antécédents familiaux d'hypercalcémie.

b) Examen physique

- Altération de l'état général.
- Douleurs osseuses.
- Tuméfaction cervicale.
- Anomalie de type tumorale, sans oublier la palpation des seins et les touchers pelviens.

c) Examens complémentaires de première intention :

– Biologie :

- * NFS-plaquettes, VS,
- * électrophorèse des protéines sériques,
- * Ionogramme sanguin,
- * phosphorémie,
- * phosphatases alcalines,
- * protéinurie des 24 heures,
- * calciurie des 24 heures,
- * **PTH 1-84 sérique,**
- * 1,25 OH₂ vitamine D.

– Radiographies standards :

- * thorax,
- * ASP, (+/- bassin, crâne, mains + poignets, genoux).

d) Synthèse

– Dans la majorité des cas, la PTH 1-84 est augmentée : ***hyperparathyroïdie primaire.***

– Dans les autres cas :

* La PTH est diminuée : le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire est exclu. Si les examens de première intention n'ont pas permis de porter un diagnostic, on demandera : PTHrp sérique (laboratoire spécialisé), 1,25 (OH)₂ vitamine D, scintigraphie osseuse, mammographie, échographie rénale, etc.

* La PTH est dans les limites de la normale, mais anormalement élevé par rapport au degré d'hypercalcémie : le diagnostic d'hyperparathyroïdie reste probable.

● Il est difficile de schématiser la démarche diagnostique, même si le principal élément d'orientation diagnostique est, là encore, *le dosage de la PTH 1-84 sérique.*

B/ Les étiologies

II. Hyperparathyroïdie primaire

a) Introduction:

L'hyperparathyroïdie **primaire** (HPTP) est une hypersécrétion de parathormone (PTH) non freinable par l'hypercalcémie, à différencier de l'hyperparathyroïdie (HPT) **secondaire** (réactionnelle, suite à une hypocalcémie, le cas de l'insuffisance rénale et le déficit en vit D) et **tertiaire** (c'est une HPT secondaire qui s'autonomise malgré la correction de l'hypocalcémie).

L'HPT primaire a été longtemps considérée comme une pathologie rare, elle est désormais de plus en plus fréquente, représentant le 2ème motif de consultation en endocrinologie après les thyroidopathies. Elle est surtout asymptomatique, découverte à l'occasion d'un bilan phosphocalcique systématique.

Les contraintes de prise en charge de ces HPTP dans notre pays sont principalement en rapport avec les difficultés rencontrées dans la mise en évidence par imagerie (échographie, TDM, scintigraphie) de l'adénome parathyroïdien responsable dans 80% des cas d'HPTP.

La prise en charge thérapeutique est principalement chirurgicale dans les formes symptomatiques et chez les sujets jeunes.

b) Epidémiologie :

*L'HPTP s'observe à tout âge de la petite enfance jusqu'aux âges les plus avancés. *Cependant l'incidence s'accroît avec l'âge.

*L'âge moyen au moment du diagnostic est de 58 ans.

*La prévalence est de 1 /1000 (1/500 pour les femmes de plus de 45 ans).

*La prédominance féminine est nette : de 2 à 3/1.

c) Etiopathogénie: L'HPTP est due:

*A un adénome parathyroïdien unique : dans 80 à 85 % des cas, et dans 10% des cas, les adénomes sont situés dans des parathyroïdes ectopiques : intra thyroïdien, l'espace retrooesophagien, médiastin.

*A des adénomes multiples : dans moins de 5% des cas.

*Hyperplasie des 04 glandes parathyroïdes : 15-20%, développées à partir des cellules principales.

*Cancer des parathyroïdes : 1% des cas.

- **L'HPTP est sporadique** dans 90 à 95% des cas. Les facteurs incriminés dans la prolifération monoclonale des cellules principales à l'origine du développement d'adénome sont mal connus. Sont évoqués : mutations ponctuelles responsables de la surexpression d'un proto-oncogène, inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, anomalies de la méthylation de l'ADN, facteurs hormonaux, facteurs environnementaux...
- **L'HPTP est familiale** dans 5 à 10% des cas, en rapport avec des mutations génétiques bien identifiées : gène de la Menine (pour les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 1), gène RET (NEM de type 2), gènes HRPT 1 et 2 (HPTP familiale isolée) et le gène codant pour le récepteur sensible au calcium (syndrome de Marx).

d) Hyperparathyroïdie primaire et les néoplasies endocriniennes multiples :

Les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) représentent 2% des hyperparathyroïdies primaires.

Les arguments de suspicion sont :

- * L'âge jeune au diagnostic
- * Le caractère multi glandulaire: Adénomes multiples, Hyperplasie .
- * Association d'autres pathologies.

a) Définition des NEM :

Association de pathologie tumorale endocrine reconnaissant un facteur favorisant commun : une anomalie génétique. Cette anomalie concerne toutes les cellules de l'organisme, la maladie est donc transmissible. La transmission se fait selon un mode autosomal dominant. La gestion de ces pathologies impliquant plusieurs organes impose une prise en charge multidisciplinaire.

b) Les types des NEM :

(1) NEM de type 1 ou syndrome de Wermer.

Association de l'hyperparathyroïdie primaire par hyperplasie (95 % des cas) et,

- des tumeurs endocrines pancréatiques dans 25-50 % des cas, surtout gastrinomes à l'origine d'ulcères duodénaux multiples et récidivants,
- parfois insulinome à l'origine d'hypoglycémies organiques
- un adénome hypophysaire dans 20 à 30 % des cas, surtout des prolactinomes souvent volumineux
- une tumeur surrénalienne le plus souvent non fonctionnelle
- une tumeur neuroendocrine, essentiellement bronchique et thymique

- Les tumeurs pancréatiques et neuroendocrines en font toute la gravité avec possibilité d'évolution rapide et de dissémination métastatique.
- Le gène responsable, la ménine, vient d'être cloné mais sa fonction reste inconnue, un dépistage familial par biologie moléculaire se développe.

(2) La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est une affection multi glandulaire héréditaire de transmission autosomique dominante à pénétrance complète liée à des mutations germinales du gène RET. Dont la prévalence est estimée à 1/5000.

Il existe trois variantes phénotypiques de la NEM2 qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) se développant depuis l'enfance sur une hyperplasie des cellules C (100 %) :
-La NEM2A (syndrome de Sipple) associe au CMT un phéochromocytome dans 20–50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5–20 % des cas.

-La NEM2B associe au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse .

-Le CMT isolé familial (FMTC) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

- Les différentes atteintes ont en commun l'histoire naturelle de la tumorigenèse du fait de leur origine embryologique commune (crête neurale), le stade d'hyperplasie précédant l'apparition de l'adénome et/ou du cancer. Le diagnostic de NEM2 est posé cliniquement le plus souvent devant un CMT, plus rarement devant un phéochromocytome ou une hyperparathyroïdie. L'analyse moléculaire du gène RET permettra alors de confirmer le diagnostic en identifiant la mutation germinale du gène. Le traitement est chirurgical.
- Le pronostic étant essentiellement lié à celui du CMT, et en particulier à son stade anatomoclinique au moment du diagnostic, il justifie une chirurgie complète chez le cas index et une intervention à un âge précoce chez les sujets à risque afin de réaliser une thyroïdectomie prophylactique

e) Diagnostic positif :

✚ Manifestations cliniques : les signes d'hypercalcémie

1 - Atteinte rénale : Parmi les formes symptomatiques, la forme rénale est la plus fréquente, retrouvée dans 60 à 70% des cas. Les signes rencontrés sont : un syndrome polyuro-polydipsique, des lithiases rénales souvent révélatrices, récidivantes, bilatérales, spontanément radio opaques à l'ASP, responsables de crises de coliques néphrétiques, Néphrocalcinose et insuffisance rénale représentant le risque évolutif majeur de l'hyperparathyroïdie.

2 - Atteinte osseuse : Les signes osseux d'HPT sont très inconstants à l'heure actuelle, car le diagnostic est souvent précoce. Douleurs osseuses prédominant au rachis et au bassin d'origine mécanique, fractures vertébrales ou extra-vertébrales, tuméfaction osseuse déformations osseuses, fractures spontanées,

3 - Manifestations digestives : anorexie, nausées, vomissements, constipation. Plus évocatrice, la survenue d'une pancréatite aiguë ou chronique calcifiante ou d'ulcères récidivants de l'estomac.

4 - Manifestations neuropsychiques et musculaires : asthénie, céphalées, irritabilité, dépression, mélancolie ...

5 - Manifestations cardio-vasculaires : Hypertension artérielle, troubles du rythme, diminution de l'espace QT à l'ECG.

- Dépôts calciques cutanés (prurit), cornéens, parois vasculaires.

✚ Manifestations biologiques :

- *La PTH 1-84* est le plus souvent augmentée ce qui permet d'affirmer le diagnostic. Dans certains cas, la PTH 1-84 est dans les valeurs hautes de la normale, ce qui, en soit, est anormal car traduisant l'absence de freinage de la sécrétion de PTH par l'hypercalcémie.
- *Hypercalcémie, hypophosphorémie, hyper calciurie, hyper phosphaturie.*
- *Acidose hyperchlorémique :* elle est évocatrice car les hypercalcémies s'accompagnent habituellement d'une alcalose hypochlorémique.
- *PTH élevée* (parfois normale mais inappropriée à une hypercalcémie).
- Augmentation des phosphatases alcalines : traduisent l'hyper résorption osseuse.
- *Augmentation du 1,25 OH₂ vit D ;* surtout le caractère non freinable de la sécrétion de PTH après un test de charge calcique per os.
- *Augmentation de l'AMP cyclique néphrogénique* (l'AMPc est le 2^e message intracellulaire de la PTH, rarement utilisé actuellement).

- A noter qu'à côté de ce tableau biologique typique, existe plusieurs formes sources de pièges diagnostiques de l'HPTP :
- **Formes sans hypercalcémie** : sont rencontrées en cas de pancréatite aiguë (fixation du calcium sur la cytotesteatonecrose), l'insuffisance rénale, carence sévère en vitamine D, prise de diurétiques de l'anse (furosémide), HPTP normocalcémique par résistance tissulaire à l'action de la PTH.
- **Formes sans hypercalciurie** : rencontrées en cas de déficit en vitamine D associée, insuffisance rénale, diurétiques thiazidiques, hypercalcémie hypocalciurique familiale (syndrome de Marx et Aurbach avec le rapport clairance du calcium / clairance de la créatinine < 0,01)
- **Formes sans élévation de la PTH** : en rapport peut être avec la présence d'AC anti PTH ou d'anticorps hétérophiles interférant lors des dosages.
- ✚ **Les manifestations radiographiques** : sont plus fréquentes
- Ostéogénie avec hypertransparence osseuse diffuse avec parfois tassements vertébraux.
- Aspect micro géodique, granuleux du crâne.
- Aspect grillagé des phalanges et des métacarpiens avec amincissement des corticales.
- Images de résorption sous-périoste avec encoches sur la face externe des corticales des phalanges des mains prédominant au bord radial.
- Résorption des houppes phalangiennes.
- Érosions sous-chondrales : sacro-iliaques, acromio-claviculaires, symphyse pubienne.
- Ostéite fibrokystique de Von Recklinghausen (très rare actuellement) se traduisant par des géodes des os longs et des tumeurs brunes (os longs, phalanges, crâne) réalisant une ostéolyse avec cloisons de refend soufflant la corticale sans la rompre.
- Disparition de la lamina dura péri dentaire.

f. Diagnostic étiologique de l'HPT primaire

– Il existe une corrélation entre la taille de l'adénome et l'importance de l'hypercalcémie : l'adénome est donc d'autant plus difficile qu'il s'agit de formes peu sévères et asymptomatiques.

-Les explorations morphologiques ne sont justifiées que chez les patients de moins de 50 ans ou dans les formes symptomatiques relevant de l'intervention chirurgicale. Elles sont assez fréquemment négatives dans les NEM de type 1 ou existe une hyperplasie multi glandulaire.

1 - L'échographie cervicale: Elle fournit une image anatomique précise mais ne peut visualiser les adénomes ectopiques.

2 - La scintigraphie au Sestamibi marqué au technétium Tc 99 m (MIBI): reste l'examen le plus performant, mieux encore la technique de **SPECT – CT** (tomoscintigraphie couplée au scanner X) permet de localiser avec précision les foyers en particuliers les parathyroïdes ectopiques.

3 - Le scanner cervico - médiastinal triphasique : Il permet une localisation précise des adénomes parathyroïdiennes. La mesure de densité permet de distinguer ces adénomes (densité spontanée < 80UH) des ganglions lymphatiques et de la glande thyroïde normale (densité spontanée > 80UH).

Il est indiqué en 2ème intention quand les examens de 1ère intention (échographie et scintigraphie) ne sont pas contributifs.

Le scanner multi-détecteur est plus performant que l'IRM dans la visualisation des adénomes parathyroïdiens à condition de suivre un protocole strict.

4 - Artériographies sélective des artères parathyroïdiennes, le cathétérisme des veines parathyroïdiennes avec prélèvements étages et dosage de la PTH : sont des méthodes abandonnées vu leur caractère invasif.

5 - Intervention chirurgicale: à la fois exploratrice et curatrice.

III. Hypercalcémies des cancers et hémopathies

✚ Typiquement, il existe deux tableaux bien distincts :

1) L'hypercalcémie humorale maligne (HHM) sans métastase osseuse.

* Biologiquement : hypercalcémie, hypophosphorémie, alcalose hypochlorémique, PTH1-84 effondrée, PTHrp très augmentée, baisse du 1,25 (OH)₂ vitamine D.

* Radiographies et scintigraphie osseuse normales.

2) L'HCAM avec métastases ostéolytiques.

* Biologiquement : hypercalcémie, phosphorémie normale, alcalose hypochlorémique, PTH 1-84 effondré, PTHrp normale, baisse du 1,25 (OH)₂ vitamine D.

* Radiographies montrant des lésions ostéolytiques et scintigraphie osseuse montrant des métastases hyperfixantes, inconstamment dans le myélome multiple (MM).

3) HCAM ne pouvant être classées dans ces deux formes :

* HCAM ayant à la fois une augmentation du taux sérique de PTHrp et des métastases ostéolytiques.

* HCAM liées à une élévation importante du 1,25 (OH)₂ vitamine D : certains lymphomes malins.

✚ Le diagnostic du type de cancer

– En majorité des cas, (plus de 60 %), sont dues aux 04 types de cancers sont les suivants : **sein, broncho-pulmonaire, ORL** (larynx, pharynx, cavité buccale, etc.), **myélome multiple**.

– Les autres cancers sont :

* *Cancers solides avec métastases ostéolytiques* : thyroïde, rein, de prostate, tube digestif...

* *HMM sans métastases ostéolytiques* : voies urinaires (vessie), génital (ovaire, utérus).

* *Hémopathies malignes* : LNH, maladie de Hodgkin, leucémies aiguës, leucémie à lymphocytes de l'adulte.

IV. Les autres causes :

a. Causes iatrogènes :

➤ Hypervitaminose D

* Elle est liée à la prise de vitamine D à titre thérapeutique (parfois automédication), parfois en excès, mais parfois à posologie normale (susceptibilité individuelle).

Il y a souvent une prise concomitante de calcium.

* Le diagnostic repose sur :

– La notion de prise de vitamine D (Stérogyl, Dedrogyl, Un-Alpha, Rocaltrol, nombreuses spécialités pharmaceutiques).

– Clinique : Absence de signes osseux.

– Biologie :

Hypercalcémie, hyperphosphorémie, hyper calciurie, PTH 1-84 diminuée.

-Le diagnostic est affirmé par le dosage du 25 OH vitamine D sérique qui est augmenté.

-Le traitement repose sur l'arrêt de supplémentation par vit D.

Diurétiques thiazidiques :

-Biologie : hypercalcémie, hypocalciurie ;PTH 1-84 basse ;

Les signes d'hémoconcentration : élévation de l'urée parfois de créatinine, élévation de la protidémie, élévation d'hématocrite.

-Le traitement consiste à remplacer le diurétique thiazidique par un autre traitement anti hypertenseur.

➤ **Lithium :**

Le lithium est responsable d'une hypercalcémie qui régresse à l'arrêt de traitement avec PTH1-84 normale ou modérément augmentée .

Le diagnostic différentiel se fait à l'interrogatoire ou avec la normalisation de la calcémie après l'arrêt de traitement.

➤ **Intoxication à la vitamine A :**

L'intoxication à la vitamine A est une cause exceptionnelle d'hypercalcémie.

Terrain : traitement à forte dose ou prolongé d'iso-rétinoïde pour un psoriasis ou de l'acné.

Clinique : asthénie ; douleurs musculaires et osseuses ; chéilite fissuraire.

Biologie : hypercalcémie ; PTH1-84 basse.

b. Endocrinopathie (hors HPT)

➤ **Ostéose thyroïdienne**

* Elle est caractérisée par une ostéopénie par hyper-résorption ostéoclastique (haut niveau de remodelage osseux) et survient le plus souvent chez des sujets âgés.

* Les signes habituels d'hyperthyroïdie sont souvent frustes.

* L'hypercalcémie y est rare mais possible : tableau « d'ostéoporose » avec hypercalcémie, phosphorémie normale, hypercalciurie, augmentation des phosphatases alcalines, PTH 1-28 est abaissée.

* Le diagnostic est affirmé par les dosages hormonaux : effondrement de la TSH, augmentation de la T3L et de la T4L.

➤ **L'insuffisance surrénale aiguë** : peut s'accompagner d'une hypercalcémie modérée liée à la déshydratation et l'insuffisance rénale fonctionnelle.

c. Granulomatoses :

➤ **Sarcoïdose :**

* Il faut savoir y penser et en rechercher les signes sur la radiographie thoracique, une TDM thoracique au besoin.

* La phosphorémie est normale et la calciurie est très augmentée.

* Le taux sérique de la 1,25 (OH)₂ vit D est augmenté.

L'hypercalcémie peut être déclenchée par la prise de vitamine D.

➤ **Autres** : tuberculose, berylliose, histoplasmosse

d. Hypercalcémie familiale bénigne hypercalciurique (syndrome de Marx)

- * Affection héréditaire à transmission autosomique dominante. C'est la forme hétérozygote de la très rare hyperparathyroïdie sévère néonatale.
- * Le tableau biologique est celui d'une HPT avec hypercalcémie bien tolérée, hypophosphorémie, PTH 1-84 normale ou légèrement augmentée.
- * Sa caractéristique est l'existence d'une calciurie basse en l'absence d'insuffisance rénale.

f) Immobilisation prolongée :

Terrain :-pathologie neurologique,orthopedique.

g) Hyperparathyroïdie tertiaire : hypersécrétion autonomisée de PTH liée à une hyperplasie ou plus rarement à un adénome parathyroïdien.

Au total,

Diagnostic étiologique des hypercalcémies

- Hyperparathyroïdies primaires (> 55%)
- Affections malignes (30%)
- Autres causes (15 %)
 - Iatrogènes
 - Granulomatoses
 - Immobilisation
 - Hypercalcémie-hypocalciurie familiale
 - Endocrinopathie autre qu'hyperparathyroïdie
- Hyperthyroïdie, I surrénale, acromégalie,, phéochromocytome
 - divers

TRAITEMENT DES HYPERCALCÉMIES

A/BUT :

- *Corrections des désordres hydro électrolytiques (réhydratation)*
- *Abaisser le taux de la calcémie :*
 - Diminution de l'absorption intestinale du calcium
 - Augmentation de l'élimination urinaire du calcium
 - Inhibition de la résorption osseuse
- *Début du traitement étiologique si possible (para thyroïdectomie, chimiothérapie, corticothérapie...).*
- *Arrêt de tout les traitements inducteurs ou à risque: Calcium et vitamine D, diurétiques (thiazidiques ++), lithium, digitaliques.*

B/Moyens thérapeutiques

1. Corrections des désordres hydro électrolytiques

- La correction ou la prévention d'une hypo volémie constitue un premier temps essentiel et obligatoire du traitement des hypercalcémies.
- La prévention (hypercalcémies modérées) passe par l'administration de boissons abondantes.

- Dans les hypercalcémies symptomatiques avec déshydratation, la réhydratation hydro sodée par voie intraveineuse (IV) est indispensable et urgente.

Elle permet de corriger l'hypo volémie et de rompre le cercle vicieux généré par celle-ci (lié à l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium et du calcium) : en conséquence, la calcémie diminue de 10 à 20 mg/l.

- Cette réhydratation permet de faire régresser l'insuffisance rénale fonctionnelle.

- **Modalités pratiques:**

- Mise en place d'une bonne voie d'abord intraveineuse (périphérique ou centrale selon les cas),

- Perfusion intraveineuse de 3 litres de sérum physiologique (Na Cl 9 g/l) jusqu'à normalisation de la calcémie.

- Les apports de potassium, sous forme de KCl, sont à adapter à la kaliémie de départ (2 g/l si kaliémie normale) et surtout lors de l'évolution.

- Un apport de magnésium peut être nécessaire.

- Cette réhydratation IV expose à la surcharge volémique (œdème pulmonaire d'autant plus que le sujet est âgé et qu'il existe une cardiopathie) et à l'hyper natrémie (pouvant entraîner une confusion, des troubles de vigilance). D'où l'importance de la surveillance.

2. Traitements hypocalcémiants symptomatiques

a) Le régime pauvre en calcium n'a d'intérêt que dans les hypercalcémies modérées, et au long cours

b) Les bisphosphonates

– Ces analogues du pyrophosphate inhibent, par un mécanisme d'action cellulaire, les hyper-résorptions osseuses, quel que soit leur mécanisme.

– Leur absorption digestive est faible et leur utilisation comme traitement curatif des hypercalcémies fait appel aux formes IV.

– Ils s'incorporent rapidement à l'os. L'inhibition de la résorption osseuse dépendante des ostéoclastes semble impliquer l'ostéoblaste qui, au contact du bisphosphonate, sécrète un facteur inhibiteur de l'ostéoclaste.

– Les bisphosphonates n'ont pas d'action sur la réabsorption tubulaire du calcium et ne peuvent pas corriger totalement certaines HHM où le facteur rénal est important.

– Dans le traitement curatif de l'hypercalcémie on dispose de :

* Du clodronate (Clastoban) IV : 300 mg/jour x 5 jours de suite. Perfusion IV lente sur 4 heures dans 500 ml de sérum physiologique. Néanmoins, l'utilisation du clodronate nécessite d'avoir auparavant normalisé la fonction rénale.

* Plus volontiers du pamidronate (Aredia) IV : 30 à 90 mg (en fonction de la sévérité de l'hypercalcémie) en une seule perfusion IV lente sur 4 heures dans 500 ml sérum physiologique ; quelle que soit la situation.

– Après perfusion IV du bisphosphonate, il y a normalisation de la calcémie dans près de 90 % des HCAM. Mais il existe un délai d'action de 1 à 3 jours et la calcémie se normalise dans un délai de 4 à 7 jours.

– L'effet hypocalcémiant persiste au moins 3 à 5 semaines.

– Un relais per os préventif de la récurrence des HCAM peut être pris par Clastoban 400 mg : 4 à 8 gélules par jour (1 600 à 3 200 mg/j).

c) La calcitonine

- Elle inhibe la résorption osseuse, par action directe sur l'ostéoclaste, mais agit aussi sur l'axe hypothalamo-hypophysaire par un effet natriurétique et calciurétique.
- Elle a l'avantage d'une action hypocalcémisante très rapide apparaissant dès les premières heures du traitement.
- Mais, dans les HCAM, il existe fréquemment un phénomène d'échappement au bout de 3 à 5 jours de traitement.
- Dans le traitement curatif de l'hypercalcémie sévère, on peut débiter la calcitonine quelle que soit la fonction rénale. Il faut utiliser de fortes doses, réparties sur le nycthémère, et par voie IV : Calsyn 400 unités/24 heures, en IV continu dans les perfusions.
- Dans des hypercalcémies plus modérées, on peut utiliser une voie SC : Cibacalcine 0,5 mg x 2 ou 3/jour.

d) Les corticoïdes

Ils inhibent l'absorption intestinale du calcium : efficacité importante dans l'hypervitaminose D et la sarcoïdose.

e) Les autres traitements

- **L'épuration extra-rénale** permet, grâce à l'utilisation de bains sans calcium, une normalisation rapide de la calcémie. On l'utilise de manière exceptionnelle en cas d'hypercalcémie maligne majeure avec insuffisance rénale organique.
- **La diurèse forcée au furosémide** (fortes doses) est une technique de maniement délicate (compensations heure par heure, surveillance de la PVC) qui ne se conçoit qu'en service de réanimation. Elle est de moins en moins effectuée, uniquement dans des hypercalcémies très sévères.

3. Traitements étiologiques

- Seul un traitement étiologique efficace permet la régression définitive de l'hypercalcémie. Il est d'autant plus urgent que l'hypercalcémie est sévère.

a). Dans les HCAM, la possibilité d'effectuer un traitement anticancéreux efficace est très variable. Elle dépend : du stade évolutif du cancer, du stade d'extension du cancer (intérêt des HHM sans métastases) et du type histologique du cancer.

- Les différents traitements anti tumoraux peuvent parfois être associés : chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie, chirurgie d'exérèse carcinologique. Mais il n'est pas rare que l'hypercalcémie apparaisse à la phase terminale d'un cancer au-dessus de toute ressource thérapeutique.

b). Dans l'hyperparathyroïdie primaire, le traitement est chirurgical et radical. Il existe deux possibilités :

1. Cervicotomie exploratrice sous anesthésie générale :

- *Cervicotomie transverse ;
- *Exploration macroscopique des quatre glandes ;
- *Biopsie et examen extemporané d'une ou plusieurs glandes ;
- *Dosage per opératoire de la PTH 1-84 ;
- *Exérèse des glandes d'une ou deux glandes augmentée de volume : la réalisation d'une para-thyroïdectomie subtotale (exérèse des 03 glandes et réduction de volume de 4^{ème}) surtout en cas d'hyperplasie.

2. La chirurgie mini invasive sous anesthésie locale :

- *Cervicotomie limitée unilatérales
- *Repérage et exérèse de la glande pathologique.
- *En cas de l'adénome l'exérèse chirurgicale de l'adénome, cette chirurgie, confiée à un opérateur expérimenté, débute par une cervicotomie exploratrice qui précise la cause et vérifie toutes les parathyroïdes.

Dans tous les cas, il faut réaliser un examen anatomopathologique de la ou des glandes reséquées.

3. Les complications de la chirurgie :

- **L'hypocalcémie post opératoire transitoire** : par freinage des parathyroïdes restantes, résolutive en moins d'une semaine sous traitement par gluconate de calcium IV.
- **L'hypocalcémie définitive**, si toutes les parathyroïdes sont enlevées :
 - **Le «hungry bone syndrome»**
 - *Hypocalcémie post opératoire sévère et prolongée ; survenant chez les patients ayant une atteinte osseuse sévère en préopératoire ; lie a un captage intense de calcium par l'os.
 - *L'atteinte d'un nerf récurrent, responsable d'une dysphonie,
 - *L'échec (persistance ou rechute d'hyperparathyroïdie primaire) évocateur d'adénome multiples ou d'hyperplasie diffuse.
 - **L'hématome de la loge opératoire** (exceptionnel)

4. Les indications chirurgicales ; sont :

- Toute hyperparathyroïdie primaire avant 50 ans.
- Une hypercalcémie $\geq 2,75$ mmol/l avec protides normaux ou notion d'antécédents d'hypercalcémie sévère ;
- Une hypercalciurie (>400 mg/24heures ou 10 mmol /24 heures) ;
- Un retentissement rénal
 - *Lithiase rénale
 - *Diminution de débit de filtration glomérulaire par MDRD <60 ml/min/1,73m² (maladie rénale chronique)
- Un retentissement osseux :
 - *T-score $\leq -2,5$ a n'importe quel site sur le densitomètre osseux.
 - *Chondrocalcinose.

5. Dans les autres étiologies :

- Hypercalcémies iatrogènes : arrêt de la thérapeutique responsable jusqu'au la normalisation de la calcémie.
- Immobilisation prolongée : essentiellement préventif.
- Sarcoïdose : corticothérapie.
- Traitement d'endocrinopathie responsable .

C/Indications thérapeutiques

Elles dépendent de la gravité de l'hypercalcémie, de son étiologie et du pronostic vital prévisible.

1. Hypercalcémie sévère

- Il s'agit en règle générale d'une HCAM, parfois d'une hyperparathyroïdie primaire ou d'une autre cause.
- On distingue deux grandes situations :
 - * L'hypercalcémie survient lors de l'évolution terminale d'un cancer dont le pronostic est fatal à court terme.
L'attitude thérapeutique ne peut être systématisée.
 - * L'hypercalcémie survient chez un patient ayant une espérance de vie suffisante. Il s'agit alors d'une grande urgence thérapeutique.
- Le traitement associe en urgence :
 - * L'hospitalisation en milieu spécialisé, souvent de soins intensifs. Mise en place des diverses mesures : voie d'abord veineuse périphérique ou centrale, si besoin sonde gastrique, sonde vésicale, surveillance scopique si nécessaire, etc.
 - * Réhydratation hydro sodée, apports potassiques, traitement de l'insuffisance rénale.
 - * Traitement hypocalcémiant. Dans la quasi-totalité des cas, l'hypercalcémie est principalement due à l'hyper résorption osseuse : association d'un traitement par calcitonine (qui sera poursuivi 3 à 4 jours) et d'un bisphosphonate par le pamidronate 90 mg IV (une seule perfusion).
 - * Surveillance : clinique (QS), biologique toutes les 12 heures (parfois moins au début) : calcémie, phosphorémie, natrémie, kaliémie, bicarbonates, urée, créatininémie.
 - * Le traitement étiologique doit être effectué dès que possible.

2. Hypercalcémies symptomatiques d'intensité moyenne.

- L'hospitalisation et la réhydratation hydro sodée sont toujours nécessaire.
- Selon l'étiologie :
 - * Hypercalcémies malignes : bisphosphonates IV (pamidronate 30 à 60 mg).
 - * Hyperparathyroïdie : calcitonine SC.
 - * Hypervitaminose D et sarcoïdose : corticoïdes.
- Le traitement étiologique s'impose toujours : arrêt d'un médicament responsable, chimiothérapie anticancéreuse, chirurgie parathyroïdienne après normalisation de la calcémie.

3. Hypercalcémies bien tolérées avec calcémie inférieure 0 à 3 mmol/l.

- Devant une hypercalcémie modérée et bien tolérée, nous sortons du cadre de l'urgence.
- Les principales mesures symptomatiques sont : hydratation per os, régime pauvre en calcium.
- S'il existe des symptômes liés à une hyper résorption osseuse : traité par calcitonine ou bisphosphonate IV (à dose modérée) ou per os.
- **Traitement étiologique** : La chirurgie nécessaire dans les indications si non l'abstention chirurgicale est possible chez un sujet âgé de plus de 50 ans, ayant une hypercalcémie modérée, stable et asymptomatique la surveillance est possible.

D. La surveillance :

a. Clinique :

- état d'hydratation, conscience,
- PA, FC, état cardio-pulmonaire,
- pression veineuse centrale dans les cas les plus graves,
- diurèse,
- Ionogramme sanguin, urée et créatininémie.

b. Para clinique :

- La calcémie et l'albumine : tous les 06 mois, puis adaptée
- Densitomètre osseuse pour l'état osseux tous les 2 a 3ans puis adaptée a la pente évolutive.
- Fonction rénale annuelle .

Etude

pratique

Pendant mon stage de diplôme docteur en médecine générale, j'ai passé 03 mois au niveau du service de médecine interne CHU TLEMCEN. Durant cette période, j'ai acquis des notions importantes sur la prise en charge des malades et les étapes diagnostics et thérapeutiques et leurs suivies en milieu hospitaliers et a domiciles. Parmi ces malades passant au service j'ai prenait un seul cas pour la présenter dans le dossier suivant :

Madame Charef Zouawiya âgée de 45ans originaire demeurenta sidi belabess mariée, mère de 02 enfants, administrative de profession qui consulte pour une asthénie, des nausées, vomissements et des douleurs abdominales.

Patiente **hypertendue** depuis 07 ans sous Zanidip 10 mg/j et Tenormine 1/2cp /j,

- ✚ **Aux antécédents** de poly myélite à l'âge de 01ans avec séquelle : atrophie de la jambe gauche.
- ✚ **Aux antécédents chirurgicaux** : Opéré 02 fois pour une hernie ombilicale en 2012 puis 2013.
- ✚ **Gynécologique** : césarienne.

- ✚ **Les antécédents familiaux** :
 - **Mère** : diabétique et hypertendue.
 - **Frère** : hypertendue.

Histoire de la maladie :

Le début des troubles remonte au mois de mai 2013 marqué par une asthénie, des nausées avec des vomissements associée à des douleurs abdominales ; consulte à maintes reprises à titre externe ou un traitement symptomatique a été instauré ; mais vu la persistance de la symptomatologie elle revois un néphrologue qui demande une échographie abdomino-pelvien objectivant une nephrocalcinose bilatérale complété par un bilan phosphocalcique qui revient en faveur d'une hypercalcémie majeure avec hyperparathormonémie orientée à notre niveau pour une prise en charge spécialisée.

A l'examen clinique:

1/Examen générale a son admission :

- Patiente consciente coopérative.
- Etat générale conservé avec la notion d'amaigrissement de 14kg (poids antérieur=68kg et actuelle=54kg.).
- Tégument et conjonctive légèrement décoloré.
- TA=150/90mmHg.
- Poids=54kg. } \Rightarrow BMI=20,32.
- Taille=1m63.
- FC=80 battements/min.
- FR=18 cycles/min.

2/Examen physique :

1. Examen cardio-vasculaire :

- La patiente ne décrit aucuns signes fonctionnels (Pas de dyspnée, pas de douleur thoracique).
- B1, B2 bien perçues.
- Rythme régulier.
- Pas de souffle ni de bruit surajouté avec une FC=80 batt/min.

2. Examen abdomino -pelvien :

2.1. Signes fonctionnels :

- Nausées, vomissements.
- Épi gastralgies.
- Constipation.

2.2. Inspection :

- Présence de cicatrice séquellaire au niveau de la ligne blanche.

2.3. Palpation :

- Douleur au niveau du flanc droit en rapport avec une lithiase vésiculaire.
- Signe de contact lombaire –
- Absence de masse palpable, absence d'hépatomégalie.

2.4. Percussion : RAS.

3. **Examen osteo-articulaire et neuromusculaire :**

- Douleurs osseuses intermittentes.
- Arthralgies des grosses articulations sans arthrite.
- Faiblesse musculaire des 02 membres inférieures.
- Examen de la sensibilité, des paires crâniennes :RAS.

4. **Examen pleuro-pulmonaire** revenant sans particularités.

5. **Absence des adénopathies périphériques palpables.**

6. **Le reste de l'examen clinique est sans particularité.**

V. **Conclusion clinique :**

C'est une patiente d'âge moyen hospitalisée pour la PEC d'une hypercalcémie majeure dont l'examen clinique retrouve un ensemble de symptômes en rapport a cette pathologie (asthénie, douleur abdominal, amaigrissement) avec comme complication une nephrocalcinose et une HTA, concluant a une hyperparathyroïdie primitive dont le reste d'examen sera demande dans le but étiologique et la recherche des complications.

Les examens para cliniques :

VI. Les examens radiologiques :

- L'échographie abdomino-pelvien ; l'ASP ainsi que l'échographie cervicale faits avant son admission objectivent :

+ Echographie abdomino-pelvien :

Faite le 17/09/2013 montre :

- Foie homogène de taille normale, et contour régulier.
- Voie biliaire principale et voie biliaire intra hépatique non dilatée.
- Vésiculebiliaire a paroi fine de contenant des micros lithiases.
- Rate et pancréashomogène de taille normale, contoursrégulier.
- Rein droite et gauche de taille et de situation normale, présence des micros calcifications regroupent au niveau calicielles selon une ligne harmonieuse parallèle au bord de rein droite et gauche correspondant a une nephrocalcinose avec conservation de différenciation cortico-médullaire.
- Vessie a paroi non épaissis, de contenue anechogene.
- Utérus de taille normale.
- Absence des formationsannexielles.
- Absence des adénopathies abdominales profondes.
- Absence d'épanchement liquidien intra ou retroperitoniale.

Au total :

***Micro lithiasesvésiculaire.**

***Nephrocalcinose droite et gauche.**

✚ **ASP** :le 18/09/2013

- Bon répartition du gaz digestif dans la cavité abdominale.
- Pas de formation spontanément visibles se projet dans la cavité abdominale.
- Pas des lésions sténo-articulaires.

Au total :ASP sans anomalies décelables.

✚ **Echo thyroïdien** : en mode B et Doppler objectivant les deux lobes, dont les mesures de chacune comme suite :

1/Lobe droite : 11.2/9.8/34.6mm. D } echostructure homogène.

2/Lobe gauche : 10/11.3/28.9mm. }

Absence d'adénopathies cervicales décelables.

➤ **A notre niveau un ensemble d'examen a été réalisé dans le but :**

- Diagnostic topographique et étiologique (scintigraphie au MIBI)
- Recherche des complications :
 - *ECG, échocoeur (retentissement de son HTA)
 - *DMO
 - *Urée, créatinine (fonction rénale).

✚ **Scintigraphie des glandes parathyroïdes :**

Faite le 12/11/2013 objectivant :

- Un aspect scintigraphique d'une glande parathyroïde anormale sus sternale légèrement latéralisé à droite (P4 droite) sans autres localisations sur le reste de volume exploré (cou et thorax).
- **Dans ce contexte clinique, cet est en faveur d'un volumineux adénome parathyroïdien.**

✚ **ECG :**

- Rythme sinusale régulier
- FC=80 battements /min.
- Pas des ondes aplatis.
- Un léger sous décalage de segment ST en V4, V5, V6.

✚ **Echographie cardiaque** :objectivant

*OG=33cm

*VG: →DTD=49cm → DTS=31cm

*FR=35% * FE=65%

*Les parois : →SIV=10mm

→PPVG=69mm

*Artère pulmonaire : PAPul=25mmHg.

Conclusion :

- **VG non dilatée, non hypertrophie, FE=65%.**
- **Pas de vice valvulaire significatif.**
- **PRVG normale, pas des signes d'HTAP.**
- **Péricarde sec.**

✚ **DMO** :Fait le 29/10/2013.

- **Hanche droite** :T Score au niveau du col=-1,7 ; et au total=-0,2.

Selon classification d'OMS est une osteopenie.

- **Hanche gauche** : Tscore au niveau du col=-3,5 ; et au total=-2,6.

Selon la classification d'OMS est une ostéoporose.

- **Rachis lombaire** :Tscore=-1,6.

Selon l'Oms est une osteopenie.

- *Risque fracturaire est augmentée.*

VII. Les bilans biologiques :

➤ Un bilan phosphocalcique sanguin et urinaire, PTHrp, ionogramme sanguin et un bilanrénalréaliséà son admission revenant comme suit :

-PTH_{rp}=1252pg/ml ↑↑(18 à 19*normale)

-Calcémie=168meq/l↑-Calciurie=409mg/24h.

-Natrémie=138meq/l↑-Natruirie=122mg/24h.

-Kaliémie=3.87meq/l ↑-Kaluirie=52mg/24h.

-Phosphorémie=24meq/l ↓

-Urée=0.31g/l.

-Créatinine=13.7mg/l } Clearance de la creatinine=44↓

-Glycémie=0.94g/l.
 -LDH=293.
 -Acide urique=77
 FNS :-Hb=10.7↓ Anémie normo chrome normocytaire.

-GB=8900.

-PLQ=256000.

- En plus d'un bilan initial, d'autres examens a réalisescertains sont demandé pour but diagnostic, thérapeutique et étiologique, d'autres pour le suivie.

	27	28	30	03	07	10	13	17	21	26	08
	Octobre 2013			Novembre 2013							Decembre 2013
Calcémie	144.6	147	134	153	113	112			111	127	116
Protidémie	78.87	68	68	69	66	69			75	69	69
Phosphatase Alcaline	138.65	150.76	137	160	117						
Uréé		0.41	0.33		0.27	0.22			0.15	0.21	0.22
Créatinine		17	12		13	9.7			10	12	08
Clearance		35	52		47	66			63	52	
Natrémie	135.9		143				121.7	142.8	137	137	138
Kaliémie	2.60		3.3				5.07	3.12	2.77	3.4	2.71
Chlorémie			100				97.7			105	
Acide urique		128							44		
Glycémie		1.24									
Albumine	47										
TSH	5.04										
Triglycérides		2.63									
Cholestérol total		2.04									

VIII. FNS du 26/11/2013 :-Hb=16.5 -GB=116000 -PLQ=283000

Conclusion biologique :

- patiente présente à l'admission:
- Une hypercalcémie + Hypercalcurie
 - Hyperparathormonemie (18*normale)
 - Hypophosphoremie.
 - Déshydratation et une insuffisancerénale.

- Anémie normo chrome normocytaire.
- L'évolution au milieu hospitalier au cours de traitement médicale et la recherche étiologique se résumé au tableau précédent.

Conduite à tenir :

IX. TRAITEMENT MEDICAL :

X. Dans l'immédiat :

- ✚ Hospitalisation le 27/10/2013.
- ✚ Mise en condition + voie d'abord.
- ✚ Réhydratation (500 cc de SSI tout les 06 heures).
- ✚ ECG.
- ✚ Surveillance de TA.
- ✚ Médicaments :
 - Lovenox 0.4ml 01 injection /j
 - Azantac 02 fois /j
- ✚ Investigation étiologiques au cours d'hospitalisation (DMO ; scintigraphie des parathyroïdes et échographie et echocoeur...).

XI. En milieu hospitalier :

En 28/10/2013 :

- Ajout de KCL 01g tout les 06 heures dans 500 cc de SSI en raison d'une hypokaliémie à l'ionogramme.
- 30 mg de solumedrole 01 fois /j en IVD.
- Tenormine^{1/2} CP (1j/2).

En 29/10/2013 :

-500 cc de SSI tout les 04 heures +01 g KCL tout les 04 heures.

-Ajout de colchicine 01mg /j.

-lasilix 40 mg tout les 12 heures.

-30 mg de solumedrol 01 fois/j en IVD.

En 03/11/2013 : passage au lasilix 40mg /j par voie orale.

Vu la persistance de l'hypercalcémiemalgré la réhydratation, corticoïdes, diurétique, un traitement a base de biphosphanate a été donne, Zometa 4mg a faire passer en >15 min donc la calcémie de 160 revient a 115.

En 04/11/2013 : -zometa 04mg /j pendant 15 min

En 13/11/2013 : -04L SSI faire passé en 24heures avec arrêt de KCL

En 17/11/2013 : -Réhydratation 6L/24 heures +04 g de KCL

En 19/11/2013 :

-Continuer le schéma de réhydratation et programmé pour l'acte opératoire.

En 24/11/2013 :

Metanephrine urinaire :<0.1Mmol (les valeurs normaux : 0.2-1).

Nermetanephrine :0.26Mmol/l(les valeurs normaux compris entre 0.4 et 2.1).

0.05 mg/l (les valeurs normales compris entre 0.07 et 0.38).

a) Traitement chirurgical

➤ Au cours de sa prise en charge médicale, en a présenté et discuté son dossier avec l'équipe de chirurgie dont l'acte opératoire était programmé le 16/12/2013 pour adenomectomie +cholécystectomie.

Le 16/12/2013 : patiente admise au bloc pour acte chirurgical dont elle a bénéficié d'une adenomectomie avec cholécystectomie.

Mise sortante sous traitement

-Ca²⁺ accompagné par vit D3

- Arrêt de lasilix
- Micardis 40 mg /j (Telmistran)
- Arrêt des corticoïdes avec substituions en Hydrocortisone 20 mg /j
- colchicine 01mg /j.

Rendez vous le 23/12/2013 avec les résultats d'étude de pièce opératoire:

- **Etude Anatomopathologique :**

Le prélèvement : parathyroïdien +lithiase vésiculaire avec le liquide.

Macroscopiquement : nodule de 35/25mm avec aspect rosé chair de poisson,paroi vésiculaire de 06 cm de long ; de 02 mm d'épaisseur.

- **Histopathologie :**

Tissu parathyroïdien siège d'un adénome avec des nids de cellules de petites calibres, réguliers a cytoplasme abondant et a noyau ronde et petite, absence d'emboles ou d'effraction capsulaire.

-Vaisseaux est de type endocrine.

-Paroi vésiculaire siège d'une discrète infiltration inflammatoire dans le chorion avec des éléments mononuclées ; des glandes réguliers et des vaisseaux congestifs.

-Liquide est hématique avec quelques polynucléaires neutrophiles.

- **Conclusions :**

Aspect histopathologique montre un adénome de la parathyroïde sans signe de malignité.La paroi vésiculaire est inflammatoire, le liquide hématique et inflammatoire.

Absence de processus néoplasique sur les lames examinées.

- La malade sera suivi cliniquement (Etat générale, TA, Température, poids, taille et les signes digestifs et rénales) et biologiquement (PTH, calcémie, phosphorémie, calciurie, phosphaturie, kaliémie, natrémie, bilan rénale).

- **Au cours du suivis** : on note une augmentation de TSH_{us} donc on a demande le dosage des anticorps anti peroxydase et des anti TG qui revient positive en faveur d'une thyroïdite Hashimoto. Patiente mise sous traitement substitué par Levothyrox.

Bibliographie

- I. **Annales d'endocrinologie** [orphane.net](#)
- II. **La Collection Hippocrate- ENDOCRINOLOGIE
MÉTABOLISME RÉANIMATION-URGENCES- III-
319**www.laconferencehippocrate.com
- III. **Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques -ITEM 319-
www.endocrino.net**
- IV. **Université Mentouri - Faculté de médecine de Constantine
Module d'Endocrinologie – Diabétologie**
- V. **Cahiers des ECN-Endocrinologie Diabétologie Nutrition-**
- VI. **séminaire du DIU de chirurgie endocrinienne et métabolique
– Service Pr JF Henry - Marseille**