

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 17 octobre 2016
par

Champigny Marie-Alexandrine

née le 25 juin 1987, à POITIERS

**Hypoparathyroïdie de l'enfant en France : aspects diagnostiques et
étiologiques.**

Étude multicentrique.

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Anne LIENHARDT

M^{me} le Professeur Agnès LINGLART

M. le Professeur Vincent GUIGONIS

M^{me} le Professeur Marie-Pierre TEISSIER

M^{me} le Docteur Anne-Sophie LAMBERT

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité





Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2016

par

Champigny Marie-Alexandrine

née le 25 juin 1987, à POITIERS

**Hypoparathyroïdie de l'enfant en France : aspects diagnostiques et
étiologiques.**

Étude multicentrique.

Examineurs de la thèse :

M^{me} le Professeur Anne LIENHARDT

M^{me} le Professeur Agnès LINGLART

M. le Professeur Vincent GUIGONIS

M^{me} le Professeur Marie-Pierre TEISSIER

M^{me} le Docteur Anne-Sophie LAMBERT

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE



DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE



MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
------------------	---



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<u>P.R.A.G.</u>	
GAUTIER Sylvie	P.R.A.G. ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel



PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique MEDECINE GENERALE

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

Le 1^{er} septembre 2015



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
LOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (à compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (à compter du 2 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE



PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1^{er} novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1 ^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)
CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 ^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)



Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier grandement mon directeur de thèse, le Pr Anne Lienhardt, pour toute son aide. Je suis ravie de travailler en sa compagnie. Merci pour son appui, sa gentillesse, sa grande disponibilité, ses conseils au cours de l'élaboration de cette thèse.

Merci au Pr Agnès Linglart de m'avoir accueillie dans son service. Merci pour son soutien et son enseignement lors de ces 6 mois passés dans le service d'Endocrinologie pédiatrique au Kremlin-Bicêtre.

Merci au Pr Vincent Guigonis pour son enseignement au quotidien lors de ces 4 dernières années.

Merci au Pr Marie-Pierre Tessier pour son accueil au sein du service d'Endocrinologie et Diabétologie adulte du CHU de Limoges. Merci pour son enseignement et son soutien.

Merci au Dr Anne-Sophie Lambert pour son aide au quotidien, dans la rédaction de cette thèse, son partage de connaissance, mais aussi et surtout merci pour son amitié, son soutien tout au long de mon internat et qui m'ont été indispensables cette dernière année.

Merci à Claire Bahans pour sa patience et son aide très précieuse dans la dernière ligne droite et ses difficultés.

Merci au Pr Léger, Dr Bony, Dr Braun, Pr Coutant, Pr Barat, Dr Weill, Dr Naud-Saudreau, Dr Bacchetta, Dr Amouroux, Dr Baron, Dr Hoflack, Dr Wagner, Dr De Kerdanet, Dr Castanet, Dr Richard et au Dr Caroline Silve pour leurs aides précieuses durant cette étude.

Merci à mes co-internes et amis pour leurs soutiens et leurs aides pour mener à bien ce travail.

Merci à mes parents et à ma soeur pour leurs soutiens et leurs encouragements depuis le début de mes études.

Merci à mes amies proches, Charlotte, Marine, Mélanie, Angélique, Mia pour leurs encouragements.

Enfin, je remercie Adrien pour son soutien quotidien qu'il soit moral et matériel, son enthousiasme, sa positivité sans qui mener à bien ce travail aurait été difficile.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AIRE = Auto-Immune REgulator

APECED = Auto-immune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy

CaSR = récepteur sensible au calcium

CATCH 22 = Cardiac abnormalities, Abnormal facies, Thymic aplasia, Cleft palate, Hypocalcemia

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CRKL = CRK-like

ECG = Electrocardiogramme

FAM111A = Family with sequence similarity 111 Member A

GATA3 = GATA binding protein 3

GCMB = Glial Cell Missing B

GNA11 = Guanine Nucleotide binding protein Alpha 11

HAD = Hypocalcémie Autosomique Dominante

HDR = Hypoparathyroidism, Deafness and Renal dysplasia

HRD = Hypoparathyroidism, Retardation, Dysmorphism

Max = Maximum

Min = Minimum

N = Nombre

NaPi = Sodium-Phosphate cotransporter

NCX1 = Sodium-Calcium exchanger 1

NEM = Néoplasie Endocrinienne Multiple

NGS = Next-Generation Sequencing

ORL = Oto-Rhino-Laryngologie

OSCAR = Os, Calcium, Cartilage, Filière santé maladies rares

PMCA = Plasma Membrane Ca²⁺-ATPase

PTH = Parathormone

PTHR1 = Récepteur de la PTH

Q1 = premier Quartile

Q3 = troisième Quartile

RANKL = Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

RCa/CréatU : rapport calcium sur créatinine urinaire

SOX3 = SRY-related MHG-box 3



TBCE = TubulinBinding Chaperone E

TBX1 = T-Box gene family transcription factors

TRPV = Transient Receptor Potential cation channel subfamily V

1,25-(OH)₂ vitmaine D = 1,25-dihydroxyvitamine D

25-(OH) D = 25-OH vitamine D



Table des matières

I. Introduction	20
I.1. Développement des glandes parathyroïdes	20
I.2. Régulation de la calcémie (figure 2).....	21
I.3. Clinique de l'hypoparathyroïdie	23
I.4. Etiologies de l'hypoparathyroïdie	24
I.4.1. Anomalies de l'embryogenèse.....	24
I.4.1.1 Le syndrome de DiGeorge	24
I.4.1.2 Le syndrome HDR (Hypoparathyroidism, Deafness and Renal dysplasia)	24
I.4.1.3 Le syndrome HRD (Hypoparathyroidism, Retardation, Dysmorphism)	24
I.4.1.4 Mutations du gène <i>GCMB</i> (glial cell missing B)	25
I.4.1.5 <i>SOX3</i>	25
I.4.2. Les défauts de synthèse ou de sécrétion de PTH	25
I.4.2.1 CaSR et hypocalcémie autosomique dominante	25
I.4.2.2 <i>GNA11</i>	25
I.4.2.3 Mutations du gène de la PTH	25
I.4.2.4 Maladies mitochondriales.....	25
I.4.2.5 Pathologies auto-immunes	26
I.4.3. Les hypoparathyroïdies acquises	26
II. Patients et méthodes.....	29
II.1. Objectif.....	29
II.2. Période et lieux de l'étude	29
II.3. Patients inclus dans l'étude	29
II.4. Les données analysées.....	30
II.5. Analyse statistique.....	31
III. Résultats	32
III.1. Caractéristiques générales de la population étudiée	32
III.1.1. Sexe	32
III.1.2. Age au diagnostic d'hypoparathyroïdie	32
III.2. Caractéristiques étiologiques	34
III.3. Le mode de diagnostic	36
III.3.1. Signes cliniques	36
III.3.2. Données biologiques au diagnostic.....	37
III.3.2.1 La calcémie	37
III.3.2.2 Le taux de PTH	38
III.3.2.3 Le rapport calcium / créatinine urinaire	38
III.3.2.4 Le taux de 25-OH vitamine D.....	38
III.3.2.5 Analyses des relations entre les différents paramètres lors du diagnostic	39
III.4. Analyse en sous-groupe de patients	41
III.4.1. CaSR.....	41
III.4.2. <i>GATA 3</i>	41
III.4.3. Syndrome de DiGeorge	41
III.4.4. APECED.....	41
III.4.5. Chirurgie cervicale	41
III.4.6. En synthèse	42
IV. Discussion.....	45



IV.1. Place de notre étude par rapport aux autres études déjà publiées	45
IV.2. Les étiologies	46
IV.2.1. Age au diagnostic	47
IV.2.2. L'enfant présentant une mutation GATA 3.....	47
IV.2.3. Hypoparathyroïdie sans étiologie génétique retrouvée	47
IV.2.4. Démarche étiologique génétique à envisager	48
IV.2.5. Chirurgie cervicale	49
IV.3. Le diagnostic clinique.....	50
IV.4. Le diagnostic biologique	51
IV.5. Délai de mise en route du traitement.....	52
IV.6. Les limites de notre étude	52
V. Conclusion	53
Références bibliographiques.....	54
Serment d'Hippocrate.....	58



Table des illustrations

Figure 1 : Position et migration des glandes parathyroïdiennes d'après « Traité d'endocrinologie, tome 2, chapitre 67, C. Silve, Edition Flammarion ».....	21
Figure 2 : Mécanismes de régulation de la calcémie d'après « Hypoparathyroidism, Al-Azem et al, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism » [5].....	23
Figure 3 : Age au diagnostic	33
Figure 4 : Pourcentage de patients en fonction de l'étiologie	35
Figure 5 : Découvertes étiologiques en fonction des années de diagnostics	35
Figure 6 : Pourcentage de patients en fonction du mode de diagnostic	36
Figure 7 : Calcémies au diagnostic	37
Figure 8 : Calcémie moyenne et écart type au diagnostic en fonction des étiologies	42



Table des tableaux

Tableau 1 : Etiologies de l'hypoparathyroidie d'après « Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant, Chapitre 5, A. Linglart et A. Lienhardt, Edition Lavoisier 2011).	27
Suite Tableau 1 : Etiologies de l'hypoparathyroïdie	28
Tableau 2 : Caractéristiques des patients	34
Tableau 3 : Répartition des taux de 25-OH vitamine D.....	38
Tableau 4 : Bilan phosphocalcique au diagnostic	39
Tableau 5 : Calcémie selon le taux 25-OH vitamine D.....	40
Tableau 6 : Symptomatologie en fonction des sous-groupes d'étiologie.....	43
Tableau 7 : Caractéristiques et bilan phosphocalcique au diagnostic	44
Tableau 8 : Epidémiologie des différentes études pédiatriques de patients atteints d'hypoparathyroïdie	46



I. Introduction

L'hypoparathyroïdie est une maladie rare voire exceptionnelle de l'enfant. Elle est caractérisée par une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une sécrétion basse de parathormone (PTH), inadaptée à la calcémie [1].

Depuis une vingtaine d'années, la meilleure connaissance de la régulation du métabolisme phosphocalcique a permis la mise en évidence de nombreux gènes intervenants, les mutations de ces gènes pouvant être cause soit d'hypoparathyroïdie soit d'hyperparathyroïdie. Il y a à ce jour peu de données dans la littérature concernant à la fois l'épidémiologie des hypoparathyroïdies de l'enfant et le suivi thérapeutique de ces enfants.

Nous avons donc proposé une étude multicentrique française pour essayer de répondre à ces deux questions.

I.1. Développement des glandes parathyroïdes

L'homme présente 4 parathyroïdes.

Ces glandes proviennent du revêtement épithélial de l'endoderme des 3^{ème} et 4^{ème} poches pharyngiennes.

Les ébauches des glandes parathyroïdiennes apparaissent au début de la 5^{ème} semaine de gestation.

Les glandes inférieures migrent avec le thymus et viennent se positionner au cours de la 7^{ème} semaine sur le versant dorsal de l'extrémité inférieure des lobes thyroïdiens.

Les glandes parathyroïdiennes supérieures se développent sur le pharynx, au-dessous des ébauches des glandes inférieures et se positionnent au-dessus. (Figure 1)



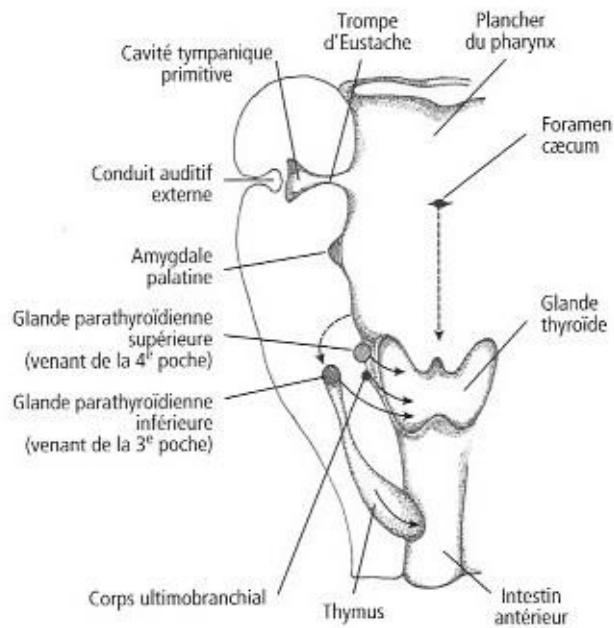


Figure 1 : Position et migration des glandes parathyroïdiennes d'après « Traité d'endocrinologie, tome 2, chapitre 67, C. Silve, Edition Flammarion »

La sécrétion de PTH débute dès la 10^{ème} semaine de gestation.

Certains gènes impliqués dans le développement et la migration des parathyroïdes ont été découverts. Il a donc été identifié des défauts moléculaires responsables des hypoparathyroïdies.

Le gène *GCMB* (ou *Gcm 2* ou *glial cell missing B*) a un rôle majeur dans l'organogenèse des glandes parathyroïdiennes.

Par ailleurs, les gènes *SOX3* (*SRY-related MHG-box3*), *GATA3*, *TBCE* (*TubulinBinding Chaperone E*), *TBX1* (*T-Box gene family transcription factors*) et *CRKL* (*CRK-like*) sont impliqués dans les agénésies partielles ou totales des glandes parathyroïdes [2].

I.2. Régulation de la calcémie (figure 2)

L'intestin, l'os et le rein régulent la balance calcique.

Le capital calcique est croissant chez l'enfant et l'adolescent. Il est réparti majoritairement dans l'os. La balance entre la résorption et la minéralisation osseuse est normalement équilibrée.

Le calcium est absorbé par la muqueuse de l'intestin (duodénum, jéjunum et iléon) d'une part de façon active sous l'influence de la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25-(OH)₂ vitamine D), et passive d'autre part. Le rein adapte l'excrétion urinaire de calcium.

La régulation du calcium ne se fait pas sur le contenu de l'organisme en calcium mais est dépendante de la concentration extracellulaire en calcium et plus précisément sur le calcium ionisé.

Le calcium sérique total comprend une forme ionisée (50%), une forme liée aux protéines, l'albumine, (40 à 45%), et une fraction liée aux anions (5-10%) (bicarbonate, phosphate, citrate) [1].

La baisse de la calcémie ionisée inhibe l'activité du récepteur sensible au calcium (CaSR) à la surface des cellules parathyroïdiennes et dans l'anse de Henlé.

Cela aboutit à une augmentation rapide de la sécrétion de PTH et une activation du récepteur de la PTH (*PTHr1*) dans les tissus cibles.

Il en découle :

- une augmentation de l'expression de la 1-alpha-hydroxylase et donc de l'hydroxylation de la vitamine D au niveau du tubule rénal proximal,
- une réabsorption au niveau du tubule rénal distal du calcium vers le compartiment sanguin,
- et une résorption osseuse en augmentant la production de RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) par les ostéoblastes [3].

La production de la 1,25-(OH)₂ vitamine D stimule la réabsorption digestive et rénale du calcium en augmentant l'expression des transporteurs du calcium (TRPV5 et 6 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily V), NCX1 (Sodium-Calcium exchanger 1) et PMCA1b (Plasma Membrane Ca²⁺-ATPase)). La 1,25-(OH)₂ vitamine D inhibe l'expression du gène de la PTH, augmente l'expression du gène du CaSR. La 1,25-(OH)₂ vitamine D stimule l'expression du ligand activateur RANKL et donc la libération de calcium et phosphate par l'os par l'activation des ostéoclastes.

La PTH diminue l'expression, au niveau du tube contourné proximal, du co-transporteur sodium-phosphate [NaPi-IIa et IIc (Sodium-Phosphate cotransporter)] entraînant une baisse de la réabsorption tubulaire du phosphore, lieu de 85% de la réabsorption du phosphate. La 1,25-(OH)₂ vitamine D augmente l'expression du co-transporteur sodium-phosphate (NaPi-IIb) entraînant l'augmentation de l'absorption intestinale du phosphore [4].



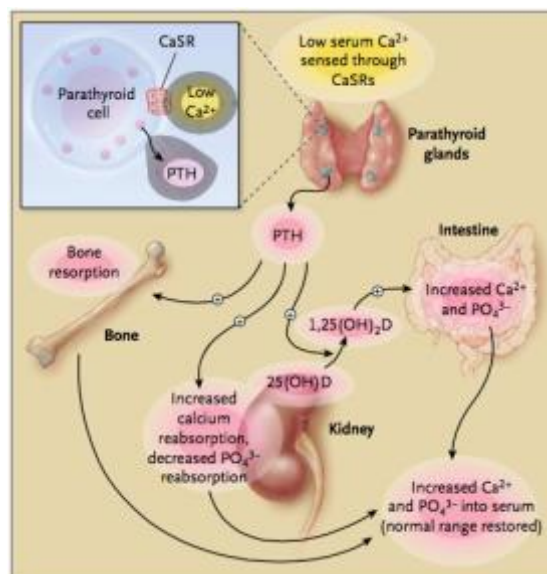


Figure 2 : Mécanismes de régulation de la calcémie d'après « Hypoparathyroidism, Al-Azem et al, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism » [5]

Le magnésium participe aussi à la régulation de la calcémie. Les hypomagnésémies sévères conduisent à une inhibition de la sécrétion de PTH et donc à une diminution de la réabsorption rénale de calcium. Par ailleurs, la réplétion en magnésium inhibe la réabsorption de calcium de façon directe au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

I.3. Clinique de l'hypoparathyroïdie

Les signes cliniques d'hypoparathyroïdie sont ceux de l'hypocalcémie et sont étroitement liés au taux de calcium ionisé.

L'irritabilité musculaire, les paresthésies, laryngospasme, bronchospasme, tétanie, convulsions, troubles de la conduction cardiaque (allongement QT à l'électrocardiogramme (ECG) avec risque de torsade de pointe) apparaissent pour un taux de calcium ionisé inférieur à 1,15mmol/l.

Les spasmes musculaires avec le signe de Chvostek (contraction brusque de l'hémiface par percussion des parties molles de la joue) et signe de Trousseau (crise tétanique obtenue après ischémie due à la pose d'un brassard de tensiomètre maintenu pendant quatre minutes au maxima de la tension artérielle) n'est observé que chez le grand enfant [6].

L'hypoparathyroïdie chronique peut se compliquer d'anomalies oculaires (cataracte sous capsulaire antérieure ou postérieure, kératoconjonctivite), d'anomalies dentaires (hypoplasie dentaire, défaut de formation de l'émail dentaire, prédisposition aux caries), d'anomalies squelettiques (ostéosclérose, épaissement de la corticale, augmentation de la densité minérale osseuse), d'anomalies dermatologiques (peau sèche ou épaisse, prurit, cheveux cassants, alopecie), d'anomalies rénales (néphrocalcinose, lithiases urinaires) [7].

Les convulsions sont les plus fréquentes chez l'enfant.

Les périodes propices à l'hypocalcémie sont la période néonatale, les contextes fébriles, les situations de majoration des besoins en calcium comme la croissance en particulier la croissance pubertaire.

I.4. Etiologies de l'hypoparathyroïdie

L'hypoparathyroïdie peut être en lien avec un défaut de formation des parathyroïdes, un défaut de synthèse ou de sécrétion de la PTH ou une forme acquise due à une chirurgie cervicale.

Celles-ci sont résumées dans le tableau 1 pages 27 et 28.

I.4.1. Anomalies de l'embryogenèse

I.4.1.1 Le syndrome de DiGeorge

Appelé aussi syndrome cardio-vélo-facial [8], aussi désigné par l'acronyme anglais CATCH22 (Cardiac abnormalities, Abnormal facies, Thymic aplasia, Cleft palate, et Hypocalcemia), est lié à une microdélétion de la région 22q11.2 emportant notamment le gène *TBX1*.

Cette délétion, survenant généralement *de novo*, entraîne une anomalie de développement des tissus issus de la crête neurale faciale et 3^{ème} et 4^{ème} arc branchiaux.

L'expression clinique est variable et peut associer une dysmorphie faciale (fentes palpébrales étroites, hypertélorisme, petite bouche, fente labiale, micrognathie, philtrum court, oreilles mal ourlées, aplasie des glandes parathyroïdiennes et du thymus, malformations cardiaques (anomalie de l'arc aortique, tétralogie de Fallot, coarctation de l'aorte, tronc artériel commun, hypoplasie de l'artère pulmonaire), un retard mental variable et/ou des troubles neuropsychologiques ainsi que des malformations uro-néphrologiques [9].

I.4.1.2 Le syndrome HDR (Hypoparathyroidism, Deafness and Renal dysplasia)

Aussi appelé syndrome de Barakat est secondaire à une mutation ou une délétion au sein du gène *GATA3*.

GATA3 est impliqué dans l'organogenèse des glandes parathyroïdiennes, du rein et de l'oreille interne. Pathologie de transmission autosomique dominante, elle associe une hypoparathyroïdie, une surdité de perception bilatérale, une atteinte rénale variée (reins multikystiques, syndrome néphrotique, hypoplasie ou dysplasie rénale, reflux vésico-urétéral, insuffisance rénale chronique, hématurie, protéinurie) [10].

I.4.1.3 Le syndrome HRD (Hypoparathyroidism, Retardation, Dysmorphism)

Secondaire à une mutation du gène *TBCE* englobant le syndrome de Sanjad-Sakati et le syndrome de Kenny-Caffey. Plus récemment des mutations du gène *FAM111A* (*Family with sequence similarity 111 Member A*) ont été retrouvées.



De transmission autosomique récessive, ce syndrome associe un retard de croissance ante et post-natal sévère, un retard mental, microcéphalie, hypoparathyroïdie, dysmorphie faciale, des pieds et mains courts, micropénis, cryptorchidie, infections fréquentes et des anomalies osseuses [11] [12].

I.4.1.4 Mutations du gène *GCMB* (glial cell missing B)

De transmission autosomique dominante ou récessive, ces mutations entraînent des hypoparathyroïdies isolées [13].

I.4.1.5 *SOX3*

Pathologie récessive liée à l'X entraînant une agénésie des glandes parathyroïdes [14].

I.4.2. Les défauts de synthèse ou de sécrétion de PTH

I.4.2.1 *CaSR* et hypocalcémie autosomique dominante

Les mutations activatrices du *CaSR*, de transmission autosomique dominante, entraînent une augmentation de la sensibilité de la cellule parathyroïdienne aux concentrations de calcium ionisé circulantes. Ainsi les concentrations abaissées sont reconnues comme normales et ne stimulent pas la synthèse de PTH. Cette anomalie doit être évoquée devant une hypocalcémie, une calciurie inadaptée et un taux de PTH bas [15] [16].

I.4.2.2 *GNA11*

Récemment, des mutations de *GNA11* (*Guanine Nucleotide binding protein Alpha 11*) ont été identifiées. Autre forme d'hypocalcémie autosomique dominante, ce gène code pour une protéine, $\alpha 11$, impliquée dans la signalisation du *CaSR*. Le tableau est le même que celui d'une mutation du récepteur sensible au calcium [17].

I.4.2.3 Mutations du gène de la PTH

De transmission autosomique dominante, les mutations hétérozygotes du gène de la *PTH* entraînent un défaut de maturation de la prépro-PTH [18].

I.4.2.4 Maladies mitochondriales

Le syndrome de Kearns-Sayre, lié à une délétion de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) mitochondrial, associe une atteinte du système nerveux central (ataxie, retard mental) ou périphérique, signes oculaires (ptosis, rétinite, ophtalmoplégie, atrophie optique), myopathie, atteinte cardiaque (troubles de la conduction, cardiomyopathie), surdité de perception, hypoparathyroïdie, diabète insulino-dépendant, hypogonadisme, hypomagnésémie, tubulopathie rénale [19].



I.4.2.5 Pathologies auto-immunes

Le syndrome APECED, pour Auto-immune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy, est dû à une mutation homozygote du gène de la protéine *AIRE* (*Auto Immune REgulator*), régulant la transcription des anticorps au niveau thymique. De transmission autosomique dominante, le syndrome peut associer une candidose cutanéomuqueuse chronique, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénale, maladie de Basedow ou thyroïdite auto-immune, hépatite chronique, alopecie, anémie auto-immune, malabsorption, vitiligo, diabète insulino-dépendant, hypogonadisme hypergonadotrope et hypophysite.

Les anticorps anti-CaSR, dirigés contre le CaSR, qui seraient des activateurs du CaSR expliquent certaines hypoparathyroïdies isolées acquises.

[20] [21]

I.4.3. Les hypoparathyroïdies acquises

Plus fréquentes chez l'adulte, elles sont les principales conséquences de chirurgie cervicale emportant les parathyroïdes [22].



Tableau 1 : Etiologies de l'hypoparathyroidie d'après « Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant, Chapitre 5, A. Linglart et A. Lienhardt, Edition Lavoisier 2011).

<u>Pathologies/Syndromes</u>		<u>Transmission</u>	<u>Gènes</u>	
<u>Abréviation</u>	<u>Nom</u>		<u>Abréviation</u>	<u>Nom</u>
<u>Hypoparathyroïdie par anomalies de l'embryogenèse</u>				
	Hypoparathyroïdie isolée	Dominante ou récessive	<i>GCMB</i>	Glial cell missing B
<u>HDR</u>	Syndrome de Barakat Hypoparathyroidism, Deafness and Renal dysplasia	Dominante	<i>GATA3</i>	GATA binding protein 3
<u>HRD</u>	Syndrome de Sanjad-Sakati et le syndrome de Kenny-Caffey	Dominante ou récessive	<i>TBCE</i>	Tubulin Binding chaperone E
	Hypoparathyroidism, Retardation, Dysmorphism	Dominante	<i>FAM111A</i>	Family with sequence similarity 111, member A
<u>Di George</u>	Syndrome malformatif à large spectre avec défaut de développement du thymus et malformations cardiaques	Sporadique	<i>TBX1</i>	T-box gene family transcription factors
	Agénésie isolée des glandes parathyroïdes	Dominante ou récessive	<i>GCMB</i>	Glial cell missing B
		Récessive liée à l'X	<i>SOX3</i>	SRY-related MHG-box 3



Suite Tableau 1 : Etiologies de l'hypoparathyroïdie

<u>Défauts de synthèse ou de sécrétion de PTH</u>				
<u>HAD</u>	Hypocalcémie autosomique dominante de type 1	Dominante	<i>CaSR</i>	Récepteur sensible au calcium
	Hypocalcémie autosomique dominante de type 2	Dominante	<i>GNA11</i>	Guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha 11
	Hypoparathyroïdie isolée	Dominante ou récessive	<i>PTH</i>	Hormone parathyroïdienne
<u>Maladie mitochondriale</u>	Syndrome de Kearns-Sayre	Transmission hétéroplasmique (transmission maternelle)	<i>Délétion de l'ADN mitochondrial</i>	
<u>APECED</u>	Auto-immune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy	Récessive	<i>AIRE</i>	Auto-immune Transcriptional Regulator



II. Patients et méthodes

II.1. Objectif

L'objectif de notre étude était de réaliser une enquête épidémiologique descriptive de l'hypoparathyroïdie en France (fréquence, mode de révélation, caractéristiques cliniques et biologiques, étiologies) dans la population pédiatrique et d'analyser le suivi thérapeutique de ces enfants. Nous présentons ici la première partie de ce travail concernant le diagnostic : ses circonstances et ses étiologies.

II.2. Période et lieux de l'étude

Nous avons analysé donc ici de manière rétrospective une cohorte longitudinale multicentrique de 142 enfants atteints d'hypoparathyroïdie issus de 14 centres hospitaliers français.

Les différents centres participant étaient :

- Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges : Pr Lienhardt,
- le CHU du Kremlin Bicêtre : Pr Linglart,
- le CHU de Robert Debré : Pr Léger et Pr Carel,
- le CHU d'Amiens : Dr Bony et Dr Braun,
- le CHU d'Angers : Pr Coutant,
- le CHU de Bordeaux : Pr Barat,
- le CHU de Lille : Dr Weill,
- le Centre Hospitalier de Lorient (CH) : Dr Naud-Saudreau,
- le CHU de Lyon : Dr Bacchetta,
- le CHU de Montpellier : Dr Amouroux,
- le CHU de Nantes : Dr Baron,
- le CHU de Nice : Dr Hoflack et Dr Wagner,
- le CHU de Rennes : Dr De Kerdanet,
- le CHU de Rouen : Dr Castanet,
- le CHU de St Etienne : Dr Richard.

II.3. Patients inclus dans l'étude

Nous avons inclus dans l'étude l'ensemble des patients présentant une hypoparathyroïdie vraie diagnostiquée à l'âge pédiatrique quelle qu'en soit l'étiologie.

Les noms des patients ont été recueillis grâce à la base de données des médecins spécialistes sur chacun des sites.

Les données des patients ont été recueillies sur place, dans chaque centre.



II.4. Les données analysées

Pour chacun des dossiers, un recueil de données a été réalisé comportant :

- le sexe,
- la date de naissance,
- la date de la biologie évocatrice d'hypoparathyroïdie,
- la date à laquelle le diagnostic d'hypoparathyroïdie a été posé,
- la date de début du traitement,
- l'étiologie : anomalies des gènes *CaSR*, *GCMB*, *PTH*, syndrome HDR, Kearns-Sayre, syndrome HRD, DiGeorge, syndrome APECED, thyroïdectomie, ou ceux pour lesquels nous n'avons pas de diagnostic,
- les diagnostics fortuits,
- les formes familiales (cas index ou non),
- la notion de consanguinité,
- les signes cliniques au diagnostic amenant à effectuer la biologie : musculaires (crampes, tétanie), neurologiques (convulsions, paresthésies), cardiologiques (QT long, malaise), ORL (Oto-Rhino-Laryngologie) (laryngospasme), dermatologique (alopécie, candidose), digestifs (douleurs, diarrhées, vomissements), ophtalmologiques (cataracte, kératite), osseux (douleur, fracture), odontologiques (caries, fragilité de l'émail dentaire), urologiques et néphrologiques (colique néphrétique),
- la notion de la gravité clinique au diagnostic, en classant les patients par leurs symptômes : asymptomatique, paucisymptomatique ou grave par la présence de convulsion et/ou de malaise,
- les diagnostics effectués grâce au dépistage familial,
- la biologie sanguine et urinaire au diagnostic :
 - calcémie (valeurs normales : 2,2 – 2,6 mmol/l),
 - phosphatémie (valeurs normales : nouveau-né : 1,3 – 2,2 mmol/l, enfant : 1,2 – 1,7 mmol/l, adolescent : 1,1 – 1,8 mmol/l),
 - PTH (valeurs normales : > 15 pg/ml),
 - 25-OH vitamine D (valeurs normales : >30 ng/ml),
 - magnésémie (valeurs normales : 0,75 – 1,4 mmol/l),
 - rapport calcium sur créatinine urinaire (CaU/CréatU) avec en regard l'identification d'une calciurie pathologique. Nous avons défini une calciurie pathologique par un rapport calciurie sur créatinine urinaire en mmol/mmol supérieur à 1 chez l'enfant de moins de 5 ans et supérieur à 0,5 chez l'enfant de plus de 5 ans.
- toutes les données nécessaires à l'analyse du suivi thérapeutique.



II.5. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été présentées à l'aide de la moyenne, écart-type, minimum, maximum ou médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages.

Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Mann-Whitney ou du test de Kruskal-Wallis lorsque le nombre de groupes était supérieur à 2.

Un seuil de significativité à 5% a été retenu.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel excel ainsi que du logiciel Epi Info.



III. Résultats

III.1. Caractéristiques générales de la population étudiée

Cent quarante-deux patients ont été inclus dans l'étude :

- CHU de Limoges : 10,
- CHU du Kremlin Bicêtre : 40,
- CHU de l'hôpital Robert Debré : 26,
- CHU d'Amiens : 1,
- CHU d'Angers 6,
- CHU de Lille :13,
- CH de Lorient : 4,
- CHU de Lyon : 12,
- CHU de Montpellier : 9,
- CHU de Nantes 4,
- CHU de Nice : 2,
- CHU de Rennes : 4,
- CHU de Rouen : 2,
- CHU de St Etienne : 1.

Ces patients ont été diagnostiqués entre 1984 et 2016.

III.1.1. Sexe

Quarante-sept patients sur cent-quarante-deux, soit 33%, étaient de sexe féminin et quatre-vingt-quinze patients sur cent-quarante-deux, soit 67%, étaient de sexe masculin.

III.1.2. Age au diagnostic d'hypoparathyroïdie

L'ensemble des patients présentait un tableau d'hypoparathyroïdie permanente découverte pendant l'enfance.

Pour 117 patients sur 142 soit 82,4 %, l'âge au diagnostic a été retrouvé avec certitude.

L'âge médian au diagnostic était de 3,17 ans [(Q1 : 0 ; Q3 : 9,83), (min : 0 ; max : 14,92)]. Cinquante patients, soit 42,7%, ont été diagnostiqués entre l'âge de 0 et 1 an. Le nombre de patients selon l'âge au diagnostic est représenté par la figure 3.



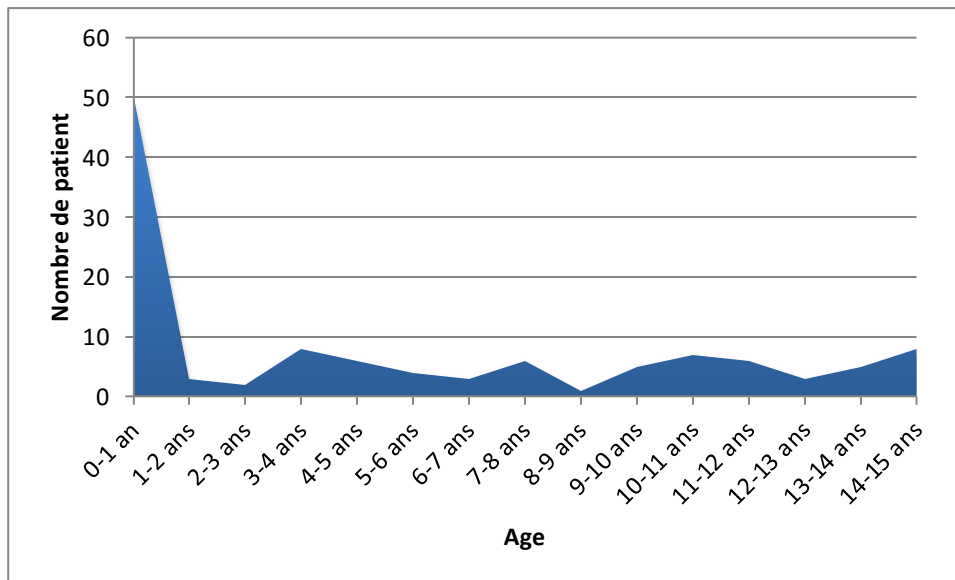


Figure 3 : Age au diagnostic

L'âge médian à la biologie évocatrice était de 3,17 ans [(Q1 : 0 ; Q3 : 9,83), (min : 0 ; max : 17,33)].

Il n'y avait pas de différence significative, $p = 0,847$, entre l'âge médian au diagnostic et l'âge médian de la biologie évocatrice d'hypoparathyroïdie.

L'âge médian de début de traitement était de 3,33 ans [(Q1 : 0 ; Q3 : 9,69), (min : 0 ; max : 17,5)].

Il n'y avait pas non plus de différence significative, $p = 0,724$, entre l'âge médian au diagnostic et l'âge médian de début du traitement.

Vingt et un patients, soit 14,8% des patients, avaient une notion de consanguinité dans la famille.

Le tableau 2 résume l'ensemble de ces caractéristiques.



Tableau 2 : Caractéristiques des patients

Sexe <i>n</i> = 142		<i>p</i>
Féminin	47 (33%)	
Masculin	95 (67%)	
<i>Age médian au diagnostic (années)</i> <i>n</i> = 117	3,17 ans [(Q1 : 0 ; Q3 : 9,83), (min : 0 ; max : 14,92)]	
<i>Age médian au moment de la biologie évocatrice (années)</i> <i>n</i> = 121	3,17 ans [(Q1 : 0 ; Q3 : 9,83), (min : 0 ; max : 17,33)]	0,847
<i>Age médian au début du traitement (années)</i> <i>n</i> = 76	3,33 ans [(Q1 : 0 ; Q3 : 9,69), (min : 0 ; max : 17,5)]	0,724

III.2. Caractéristiques étiologiques

Quarante-quatre patients (31% des patients inclus), présentaient une hypoparathyroïdie s'intégrant dans un syndrome de DiGeorge.

Dix-neuf patients, soit 13%, présentaient une hypoparathyroïdie par mutation activatrice du récepteur sensible au calcium.

Dix patients, soit 7%, présentaient une hypoparathyroïdie secondaire à une chirurgie cervicale. Neuf ont été thyroïdectomisés, 5 dans le cadre d'une NEM2 (Néoplasie Endocrinienne Multiple) de manière prophylactique, 1 dans le cadre de nodules thyroïdiens s'intégrant dans un syndrome de Cowden, 1 pour cancer papillaire de la thyroïde et 2 pour lesquels nous n'avons pas l'information. Un patient a bénéficié de parathyroïdectomies, d'abord 2 puis 4 parathyroïdectomies devant la récurrence d'une hyperparathyroïdie dans le cadre d'une NEM2.

Trente-deux patients, soit 23%, présentaient une hypoparathyroïdie restant sans diagnostic.

L'ensemble des étiologies est résumé dans la figure 4.



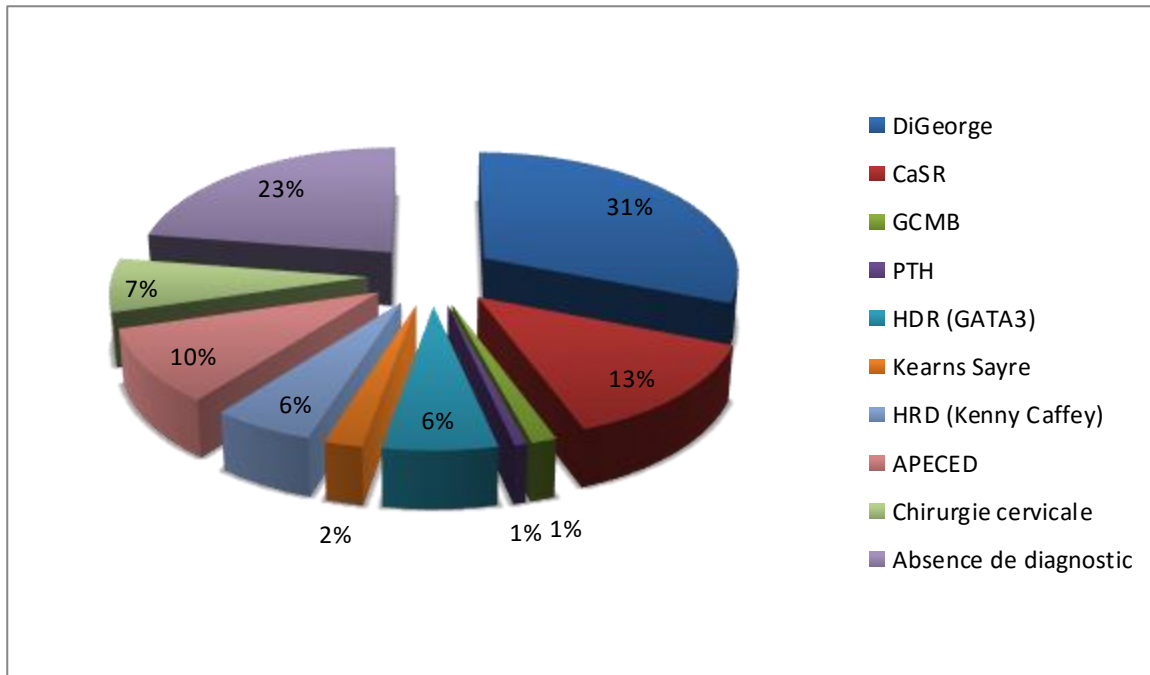


Figure 4 : Pourcentage de patients en fonction de l'étiologie

Comme nous pouvons le constater sur la figure 5, 43% des diagnostics de syndromes de DiGeorge de notre cohorte ont été effectués entre 2010 et 2016 (20,5% entre 2010 et 2014 et 22,7% entre 2015 et 2016), contre 14% entre 2000 et 2004. Vingt-deux pourcents des hypoparathyroïdies sans diagnostic génétique ont été découvertes entre 2000 et 2004 contre 19% entre 2010 et 2014 et 16% entre 2015 et 2016.

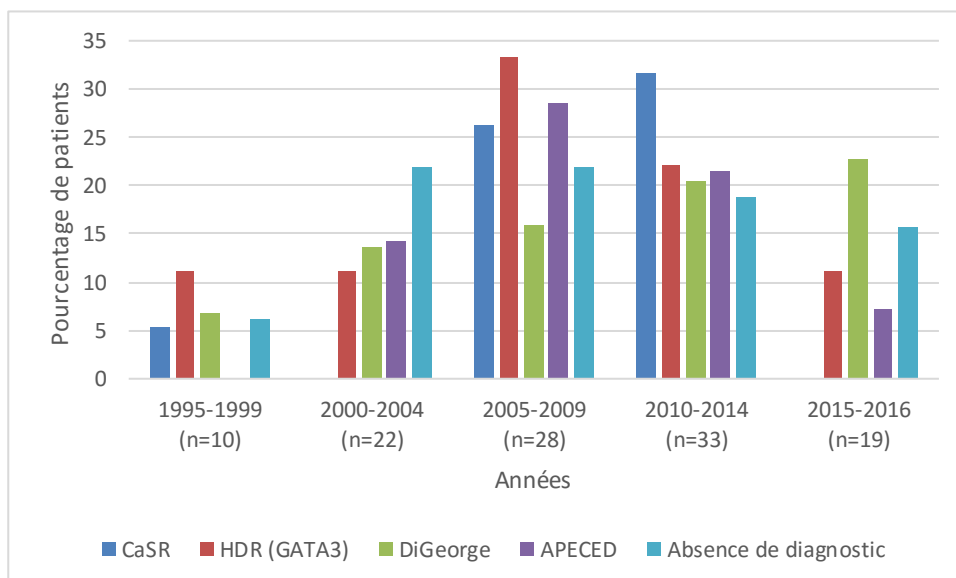


Figure 5 : Découvertes étiologiques en fonction des années de diagnostics

Par la suite, nous proposerons une analyse en sous-groupe pour certaines variables :

- syndromes de DiGeorge
- mutations activatrices du CaSR
- mutation GATA3
- syndrome APECED
- chirurgie cervicale

III.3. Le mode de diagnostic

III.3.1. Signes cliniques

Soixante-dix-sept patients, soit 54%, étaient symptomatiques à la découverte.

Principalement, des signes neurologiques (convulsions, trémulations, paresthésies) dans 43% des cas (61/142 patients) ont été retrouvés.

Pour 24 patients, soit 17%, le diagnostic a été effectué grâce au suivi d'une maladie prédisposante connue, comme le syndrome de DiGeorge, lors de la surveillance post-opératoire d'une chirurgie cervicale, dans le cadre d'un bilan malformatif ou dans un contexte d'histoire familiale d'hypoparathyroïdie.

Sept patients, soit 5%, ont été diagnostiqués grâce à l'histoire familiale d'hypoparathyroïdie.

Pour 5 patients, soit 4%, la découverte a été fortuite.

L'ensemble des signes cliniques et conditions diagnostiques est résumé dans la figure 6.

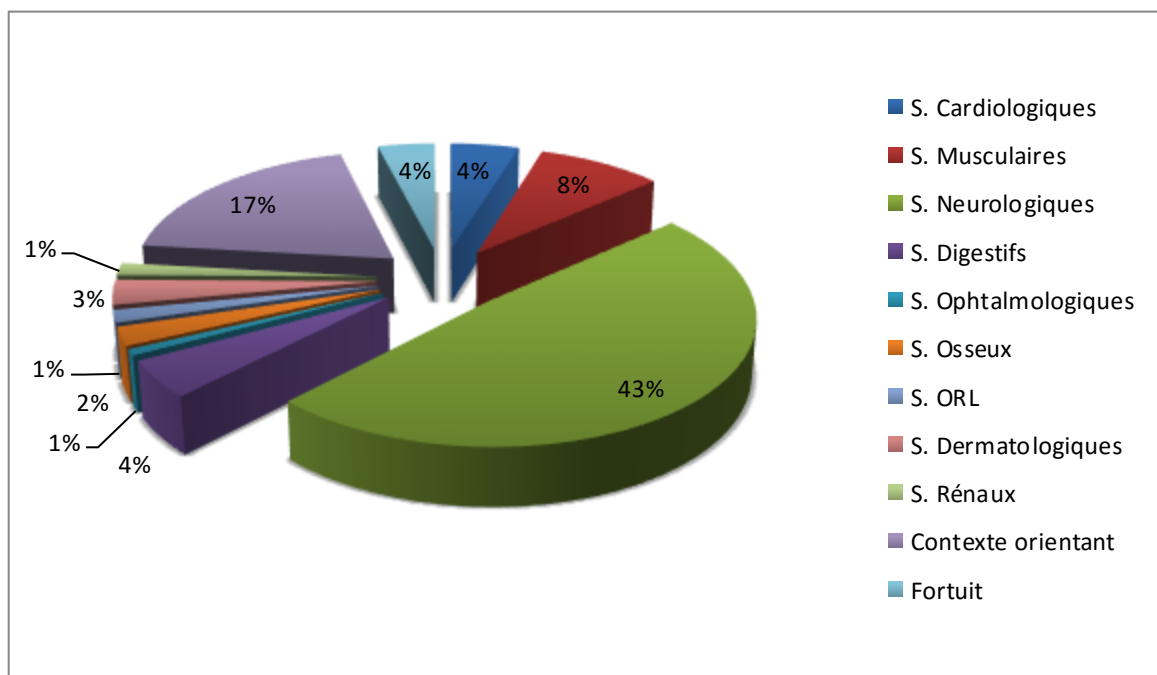


Figure 6 : Pourcentage de patients en fonction du mode de diagnostic

Soixante-cinq patients, soit 46%, étaient asymptomatiques au diagnostic, 25, soit 17,5%, étaient paucisymptomatiques et 52, soit 36,5%, présentaient une symptomatologie grave (convulsion, malaise, QTc allongé).

Il n'y avait pas de différence significative ($n = 117$, $p = 0,522$) entre la gravité de la symptomatologie au diagnostic et l'âge des patients. Il en était de même ($p = 0,771$) lorsqu'on excluait les 24 patients pour lesquels le diagnostic d'hypoparathyroïdie a été effectué dans un contexte orientant la découverte de la maladie (histoire familiale, chirurgie cervicale, bilan dans le cadre d'un syndrome ou de malformations).

III.3.2. Données biologiques au diagnostic

III.3.2.1 La calcémie

Quatre-vingt-dix sur 109 des calcémies recueillies, soit 82,5%, étaient inférieures à 2 mmol/l, 12% soit 13/109 étaient entre 2 et 2,2 mmol, et 5,5% soit 6/109 des calcémies étaient entre 2,2 et 2,6 mmol/l. Les calcémies au diagnostic sont résumées dans la figure 7.

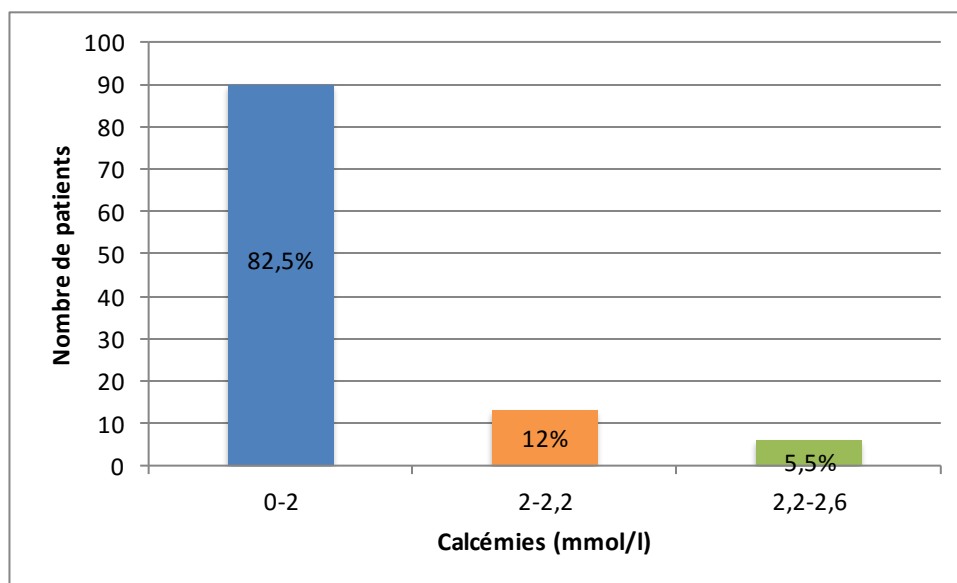


Figure 7 : Calcémies au diagnostic

Les 24 patients pour lesquels le diagnostic a été effectué dans un contexte orientant la découverte de la maladie, avaient une calcémie moyenne à $1,97 \pm 0,21$ mmol/l (min : 1,61 ; max : 2,3). Les 119 patients pour lesquels le diagnostic n'a pas été orienté par un contexte particulier présentaient une calcémie moyenne à $1,60 \pm 0,33$ mmol/l (min : 0,95 ; max 2,43).



III.3.2.2 Le taux de PTH

La PTH au diagnostic était basse ($12,53 \pm 8,7$ pg/ml) pour l'ensemble des patients dont 26 étaient indétectables.

Le taux moyen de PTH au diagnostic était effondré chez les patients ayant eu une chirurgie cervicale ($5,75 \pm 1,5$ pg/ml) ou présentant un syndrome APECED ($8,98 \pm 7,62$ pg/ml).

III.3.2.3 Le rapport calcium / créatinine urinaire

Quatre calciuries, sur 30 recueillies, étaient augmentées, soit un rapport calciurie sur créatinine urinaire en mmol/mmol supérieur à 1 chez l'enfant de moins de 5 ans et supérieur à 0,5 chez l'enfant de plus de 5 ans. 2 rapports étaient pathologiques chez des patients présentant un syndrome APECED, 1 chez un patient avec une mutation activatrice du CaSR (R = 1,2) et 1 chez un patient restant sans diagnostic.

III.3.2.4 Le taux de 25-OH vitamine D

Près de 43,4% des patients présentaient un déficit en vitamine D (25-OH vitamine D < 20 ng/ml), 18,9% présentaient un taux insuffisant et 37,7%, un taux suffisant.

Ces taux de 25-OH vitamine D sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition des taux de 25-OH vitamine D

Taux de 25-OH vitamine D (ng/ml)	n	%
<15	15	28,3
<20	23	43,4
>15	38	71,7
>30	20	37,7
15-20	8	15,1
20-30	10	18,9

L'ensemble de ces résultats est résumé dans le tableau 4.



Tableau 4 : Bilan phosphocalcique au diagnostic

	n = 142	Normes
Calcémie (mmol/l) n = 109	1,67 ± 0,34 (min : 0,95 ; max : 2,43)	2,2 – 2,6 mmol/l
Phosphatémie (mmol/l) n = 75	2,58 ± 0,89 (min : 0,98 ; max : 6,69)	nouveau-né : 1,3 – 2,2 mmol/l enfant : 1,2 – 1,7 mmol/l adolescent : 1,1 – 1,8 mmol/l
PTH (pg/ml) n = 82	12,53 ± 8,7 (min : 0,13 ; max : 45)	> 15 pg/ml
25-(OH) D (ng/ml) = 53	24,54 ± 13,24 (min : 6 ; max : 58,8)	> 30 ng/ml
Magnésémie (mmol/l) n = 52	0,77 ± 0,29 (min : 0,5 ; max : 2,3)	0,75 – 1,4 mmol/l

III.3.2.5 Analyses des relations entre les différents paramètres lors du diagnostic

Les patients avec une symptomatologie grave au diagnostic avaient une calcémie plus basse ($p < 0,00001$). La moyenne des calcémies des patients asymptomatiques était de $1,88 \pm 0,25$ mmol/l (min : 1,4, max : 2,43), $1,66 \pm 0,33$ mmol/l (min : 1,07, max : 2,28) pour les patients paucisymptomatiques et $1,43 \pm 0,27$ mmol/l (min : 0,95, max : 1,98) chez les patients présentant une symptomatologie grave.

Il en était de même ($p < 0,0001$) lorsqu'on excluait les 24 patients pour lesquels le diagnostic d'hypoparathyroïdie a été effectué dans un contexte orientant la découverte de la maladie.

La calcémie était significativement plus basse ($p < 0,0001$) chez les patients pour lesquels le diagnostic n'a pas été orienté par un contexte particulier, $1,60 \pm 0,33$ mmol/l, versus $1,97 \pm 0,21$ mmol/l chez les 24 patients présentant un contexte orientant.

Il n'y avait pas de différence significative des taux de calcémie en fonction du taux de PTH ($p = 0,799$). Les patients avec un taux de PTH inférieur à 15 ng/ml avaient une calcémie moyenne à $1,64 \pm 0,37$ mmol/l (min : 0,95, max : 2,43) alors que les patients avec un taux de PTH supérieur à 15 ng/ml avaient une calcémie moyenne à $1,67 \pm 0,29$ mmol/l (min : 1,24, max : 2,36).



Il n'y avait pas de différence significative du taux de calcémie moyenne au diagnostic selon le taux de 25-OH vitamine D quel que soit le cutoff, 20 ng/ml ($p=0,289$) ou à 15 ng/ml ($p=0,551$).

Les patients avec un taux de 25-OH vitamine D inférieur à 20 ng/ml avaient une calcémie moyenne à $1,61 \pm 0,33$ mmol/l (min : 1,17, max : 2,24) alors que les patients avec un taux de 25-OH vitamine D supérieur à 20 ng/ml avaient une calcémie moyenne à $1,70 \pm 0,35$ mmol/l (min : 0,95, max : 2,43).

Les patients avec un taux de 25-OH vitamine D inférieur à 15 ng/ml avaient une calcémie moyenne à $1,63 \pm 0,34$ mmol/l (min : 1,17, max : 2,24) alors que les patients avec un taux de 25-OH vitamine D supérieur à 15 ng/ml avaient une calcémie moyenne à $1,68 \pm 0,34$ mmol/l (min : 0,95, max : 2,43).

Ces résultats sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Calcémie selon le taux 25-OH vitamine D

Taux de 25-OH vitamine D (ng/ml)	<15	>15	<20	>20
Calcémie (mmol/l)				
n	15	37	23	29
Moyenne	1,63	1,68	1,61	1,70
Ecart-type	0,34	0,34	0,33	0,35
Médiane	1,61	1,7	1,51	1,71
Q1	1,38	1,41	1,37	1,44
Q3	1,85	1,93	1,85	1,95
min	1,17	0,95	1,17	0,95
max	2,24	2,43	2,24	2,43
<i>p</i>	0,551		0,289	



III.4. Analyse en sous-groupe de patients

III.4.1. CaSR

Dix-neuf patients présentaient une mutation activatrice du CaSR, soit 5 filles et 14 garçons. Les diagnostics d'hypoparathyroïdie dans le cadre d'une mutation du CaSR étaient prédominants en période néonatale comme en témoigne l'âge médian à la découverte de 0,75 an (Q1 : 0 ; Q3 : 3,92) avec une calcémie moyenne à la découverte à $1,64 \pm 0,33$ mmol/l (min : 1,12 ; max : 1,95).

Près de 58% des patients présentant une mutation activatrice du CaSR étaient asymptomatiques lors du diagnostic, 10% étaient paucisymptomatiques et 32% présentaient une symptomatologie grave.

III.4.2. GATA 3

Neuf patients présentaient une mutation de GATA 3, soit 4 filles et 5 garçons. L'âge médian à la découverte était de 3,25 ans (Q1 : 0,06 ; Q3 : 4,48) avec une calcémie moyenne à la découverte à $1,77 \pm 0,39$ mmol/l (min : 1,26 ; max : 2,43).

Près de 56% des patients présentant une mutation du gène GATA3 étaient asymptomatiques lors du diagnostic, 11% étaient paucisymptomatiques et 33% présentaient une symptomatologie grave.

III.4.3. Syndrome de DiGeorge

Quarante-quatre patients présentaient une microdélétion 22q11, soit 16 filles et 28 garçons. L'âge médian à la découverte était de 4,21 ans (Q1 : 0 ; Q3 : 10,44) avec une calcémie moyenne à la découverte à $1,85 \pm 0,3$ mmol/l (min : 1,24 ; max : 2,36).

Près de 52% des patients présentant un syndrome de DiGeorge étaient asymptomatiques lors du diagnostic, 16% étaient paucisymptomatiques et 32% présentaient une symptomatologie grave.

III.4.4. APECED

Quatorze patients présentaient un syndrome APECED, soit 5 filles et 9 garçons. L'âge médian à la découverte était de 6,33 ans (Q1 : 4,16 ; 10,44) avec une calcémie moyenne à la découverte à $1,45 \pm 0,37$ mmol/l (min : 0,99 ; max : 2,15).

Près de 43% des patients présentant un syndrome APECED étaient asymptomatiques lors du diagnostic, 14% étaient paucisymptomatiques et 43% présentaient une symptomatologie grave.

III.4.5. Chirurgie cervicale

Dix patients ont bénéficié d'une chirurgie cervicale, soit 3 filles et 7 garçons. L'hypoparathyroïdie découverte dans un contexte de chirurgie cervicale prédominait en



période péripubertaire comme en témoigne l'âge médian à la découverte de 10,5 ans (Q1 : 4,25 ; Q3 : 11,08) avec une calcémie moyenne à la découverte à $1,62 \pm 0,25$ mmol/l (min : 1,39 ; max : 2,16).

Près de 80% des patients présentant une hypoparathyroïdie secondaire à une chirurgie cervicale étaient asymptomatiques lors du diagnostic et 20% étaient paucisymptomatiques.

L'ensemble de ces résultats est résumé dans la figure 8 et le tableau 7.

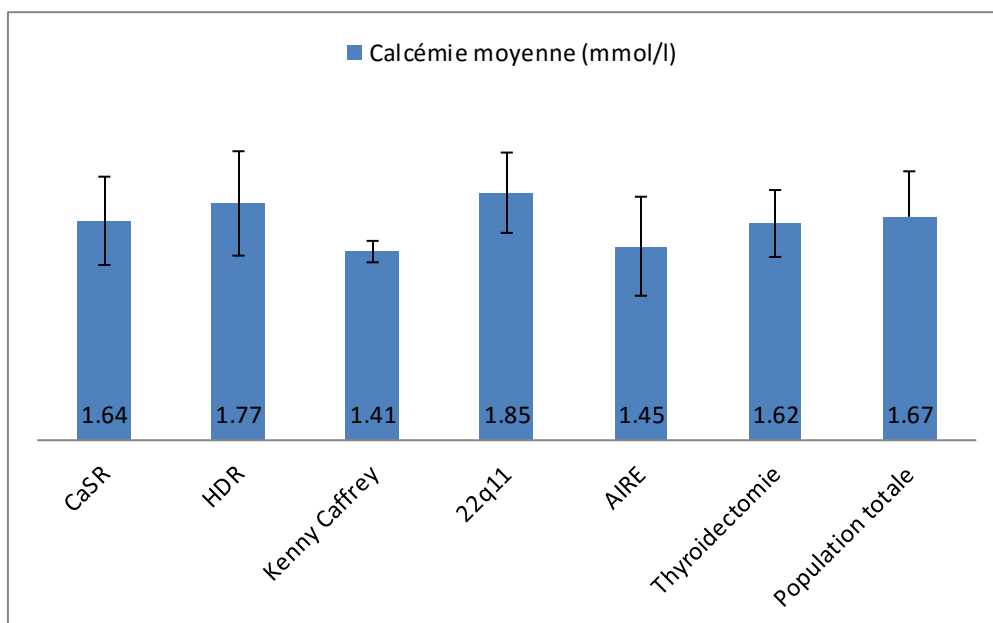


Figure 8 : Calcémie moyenne et écart type au diagnostic en fonction des étiologies

III.4.6. En synthèse

La calcémie était plus basse chez les patients atteints de syndromes APECED ($1,45 \pm 0,37$ mmol/l), Kenny Caffrey ($1,41 \pm 0,08$ mmol/l) ou avec une chirurgie cervicale ($1,62 \pm 0,25$ mmol/l) avec une différence significative entre les valeurs de calcémie au diagnostic en fonction des étiologies ($p = 0,0147$).

Il n'y avait pas de différence significative de symptomatologie entre la population totale étudiée et les différents sous-groupes de pathologies ($p = 0,649$).

La symptomatologie dans la population totale et dans les différents sous-groupes est résumée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Symptomatologie en fonction des sous-groupes d'étiologie

	Population totale		CaSR		DiGeorge		GATA3		APECED		Chirurgie cervicale	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Asymptomatique	65	46	11	58	23	52	5	56	6	43	8	80
Paucisymptomatique	25	17,5	2	10	7	16	1	11	2	14	2	20
Grave	52	36,5	6	32	14	32	3	33	6	43	0	0
Total	142		19		44		9		14		10	



	Population étudiée	DiGeorge	CaSR	GATA3	APECED	Chirurgie cervicale
Nombre	142	44 (31)	19 (13)	9 (6)	14 (10)	10 (7)
Sexe n (%)						
Garçon	95 (67)	28 (63,6)	14 (73,7)	5 (55,5)	9 (64,3)	7 (70)
Fille	47 (33)	16 (36,4)	5 (26,3)	4 (44,5)	5 (35,7)	3 (30)
Age au diagnostic (an)	n : 117 (82,4) 3,17 (Q1 : 0 ; Q3 9,83)	n : 36 (81,8) 4,21 (Q1 : 0 ; Q3 : 10,44)	n : 13 (68,4) 0,75 (Q1 : 0 ; Q3 : 3,92)	n : 8 (88,9) 3,25 (Q1 : 0,06 ; Q3 : 4,48)	n : 10 (71,4) 6,33 (Q1 : 4,16 ; Q3 : 10,44)	n : 9 (90) 10,5 (Q1 : 4,25 ; Q3 : 11,08)
Calcémie (mmol/l)	n : 109 (76,8) 1,67 ± 0,34	n : 35 (79,5) 1,85 ± 0,3 (min : 1,24 ; max : 2,36)	n : 9 (47,4) 1,64 ± 0,33 (min : 1,12 ; max : 1,95)	n : 8 (88,9) 1,77 ± 0,39 (min : 1,26 ; max : 2,43)	n : 12 (85,7) 1,45 ± 0,37 (min : 0,99 ; max : 2,15)	n : 8 (80) 1,62 ± 0,25 (min : 1,39 ; max : 2,16)
PTH (pg/ml)	n : 82 (57,7) 12,53 ± 8,7 (min : 0,13 ; max : 45)	n : 24 (54,5) 11,31 ± 6,2 (min : 0,15 ; max : 25)	n : 8 (42,1) 10,15 ± 8,21 (min : 5 ; max : 27)	n : 7 (77,8) 14,69 ± 13,92 (min : 5 ; max : 45)	n : 8 (57,1) 8,98 ± 7,62 (min : 1,84 ; max : 22)	n : 4 (40) 5,75 ± 1,5 (min : 5 ; max : 8)
Rapport calcium/créatinine urinaire (mmol/mmol)	n : 23 (16,2) 0,41 ± 0,51 (min : 0,01 ; max : 2,07)	n : 5 (11,4) 0,21 ± 0,23 (min : 0,01 ; max : 0,66)	n : 4 (21) 0,32 ± 0,59 (min : 0,01 ; max : 1,2)	n : 2 (22,2) 0,79 ± 0,84	n : 3 (21,4) 0,07 ± 1,15	n : 1 (10) 0,16
25 OH vitamine D (ng/ml)	n : 53 (37,3) 24,54 ± 13,24 (min : 6 ; max : 58,8)	n : 20 (45,4) 19,78 ± 11,49 (min : 6 ; max : 43,6)	n : 6 (31,6) 27,12 ± 7,95 (min : 14,4 ; max : 34)	n : 5 (55,6) 29,72 ± 6,95 (min : 17,4 ; max 34,2)	n : 4 (28,6) 34,5 ± 6,19 (min : 26 ; max 40)	n : 1 (10) 20

Tableau 7 :
Caractéristiques et bilan phosphocalcique au diagnostic

Les données sont présentées en effectif et/ou pourcentage pour le sexe et les étiologies. Les données sont présentées par la médiane, 25ème (Q1) et 75ème (Q3) quartile pour l'âge au diagnostic. Les calcémies, PTH, rapport calcium/créatinine urinaire et 25 OH vitamine D sont résumés par la moyenne ± écart type.



IV. Discussion

IV.1. Place de notre étude par rapport aux autres études déjà publiées

L'hypoparathyroïdie, comme nous l'avons décrite en première partie de thèse, est une maladie rare. Notre cohorte de 142 enfants, tous atteints d'hypoparathyroïdie, est une des plus grandes cohortes reprenant l'épidémiologie et les paramètres clinico-biologiques à la découverte de la maladie.

En effet, à partir d'une analyse exhaustive de la littérature, nous avons retrouvé 4 études réalisées à l'âge pédiatrique :

Winer et al., en 2008, ont comparé l'effet de l'administration de PTH en 1 ou 2 fois par jour chez 14 enfants atteints d'hypoparathyroïdie. Cette cohorte comportait 10 garçons, soit 71,4% de la population étudiée. 1 patient présentait une mutation activatrice du CaSR, 5, un syndrome APECED, 1, une hypoparathyroïdie post-chirurgicale et 7 patients présentaient une hypoparathyroïdie idiopathique [23].

Winer et al., en 2010, ont comparé le traitement par PTH de synthèse versus l'association calcitriol et calcium chez 12 enfants atteints d'hypoparathyroïdie. La population étudiée comportait 8 garçons (66,7%). 4 patients présentaient un syndrome APECED, 1, une mutation activatrice du CaSR et 5 présentaient une hypoparathyroïdie idiopathique [24].

Winer et al., en 2014, ont comparé le traitement par PTH en 2 injections versus un mode d'administration par pompe sous-cutanée délivrant en continu de la PTH. Leur cohorte comportait 12 patients dont 5 garçons (41,6%). 5 présentaient un syndrome APECED découvert entre 1,5 et 5 ans et 7 présentaient une mutation activatrice du CaSR découverte dans l'enfance. Tous les patients à l'exception d'un, atteint d'une mutation activatrice du CaSR, ont présenté une tétanie sévère ou des convulsions au diagnostic [25].

Levy et al, en 2015, ont rapporté les complications rénales chez 29 enfants atteints d'hypoparathyroïdie. 51,7% étaient des garçons. L'âge au diagnostic était de 0,1 an (0 - 14,7). 15 présentaient un syndrome de DiGeorge, 10, une hypoparathyroïdie idiopathique, 2, un syndrome APECED, 1, une hypoparathyroïdie post-chirurgicale et 1, un syndrome de Charge [26].

Les données épidémiologiques de ces différentes études sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 8 : Epidémiologie des différentes études pédiatriques de patients atteints d'hypoparathyroïdie

Auteurs	Winer et al.	Winer et al.	Winer et al.	Levy et al.	Notre étude
Année de publication	2008	2010	2014	2015	2016
n	14	12	12	29	142
Garçon	10 (71,4%)	8 (66,7%)	5 (41,6%)	15 (51,7%)	95 (67%)
Fille	4 (28,6%)	4 (33,3%)	7 (58,4%)	14 (48,3%)	47 (33%)
DiGeorge	0	0	0	15 (52%)	44 (31%)
CaSR	1 (7%)	1 (8%)	7 (58%)	0	19 (13%)
APECED	5 (36%)	4 (33%)	5 (42%)	2 (7%)	14 (10%)
GATA3	0	0	0	0	9 (6%)
Post-chirurgicale	1 (7%)	0	0	1 (3,5%)	10 (7%)
Idiopathique	7 (50%)	5 (42%)	0	10 (34%)	32 (23%)
Syndrome de Charge	0	0	0	1 (3,5%)	0

IV.2. Les étiologies

Dans notre étude, les deux premières étiologies sont le syndrome de DiGeorge et la mutation activatrice du CaSR. Il reste à ce jour encore de nombreux diagnostics étiologiques à porter (23%, 32/142).

Ce résultat est en accord avec la littérature puisque le syndrome de DiGeorge est également le plus fréquemment retrouvé dans l'étude de Lévy soit 52%.

Dans la population adulte, le diagnostic de syndrome de DiGeorge est seulement porté dans 3% des cas [27].

Par ailleurs, au fil des ans, les étiologies génétiques se sont affinées en parallèle avec les progrès de biologies moléculaires. Comme nous avons pu le constater dans notre travail, un pourcentage croissant de diagnostic de DiGeorge a été effectué au cours du temps. Le pourcentage d'hypoparathyroïdie sans diagnostic semble rester stable ces dernières années et est moindre par rapport aux autres études déjà publiées (34% dans l'étude de Levy en 2015).



IV.2.1. Age au diagnostic

Nous constatons dans notre travail que les patients pour lesquels un diagnostic d'hypoparathyroïdie par mutation activatrice du CaSR étaient plus jeunes. Alors que les patients atteints d'un syndrome APECED étaient plus âgés [28][29].

Comme le montre Hiéronimus et al., le diagnostic de syndrome de DiGeorge a été porté, dans notre étude, de la période néonatale jusqu'à l'âge de 15 ans [30].

IV.2.2. L'enfant présentant une mutation GATA 3

Cet enfant qui avait une calcémie à 2,45 mmol/l au diagnostic, contemporain d'une PTH à 8 pg/ml, était un patient présentant une mutation du gène *GATA3* retrouvée dans un contexte familial d'hypoparathyroïdie. Par la suite ce patient a présenté une véritable hypocalcémie dans le cadre de cette hypoparathyroïdie. Il y a 93% d'hypoparathyroïdie dans les syndromes HDR et 64% sont asymptomatiques [10].

Le gène *GATA3* code pour une protéine en doigt de zinc régulant la transcription de l'ADN. Certaines mutations mènent à une perte de liaison à l'ADN aboutissant aux formes tronquées ou délétées de *GATA3*. D'autres mutations, faux-sens, entraînent une perte d'affinité à l'ADN. La corrélation génotype-phénotype n'est pas encore connue [31]. Van Esch et al. ont décrit pour la première fois en 2000 une délétion du gène *GATA3* (OMIM).

Cette observation montre bien l'importance de surveiller régulièrement la calcémie des patients dans un contexte familial afin d'éviter les épisodes d'hypocalcémies sévères et les complications à moyen et long terme, telles que la néphrocalcinose, les calcifications des noyaux gris centraux et la cataracte sous-capsulaire. Cela reste à déterminer dans de futures études.

IV.2.3. Hypoparathyroïdie sans étiologie génétique retrouvée

Nous relevons dans notre travail, 32 patients restant sans diagnostic étiologique de leur hypoparathyroïdie. Lorsqu'elle est isolée, l'hypoparathyroïdie reste de cause inconnue dans 90 % des hypoparathyroïdies sporadiques et 30 % des hypoparathyroïdies isolées familiales [3] [32]. Ce résultat est donc concordant avec notre étude dans la population pédiatrique.

Pour ces patients, il a été réalisé en moyenne $2,15 \pm 1,74$ analyses génétiques.

Notons qu'aucune recherche génétique n'a été retrouvée pour 9 d'entre eux.

Parmi les 9 :

- 2 enfants ont été diagnostiqués en février et avril 2016, nous ne disposons donc pas des résultats des analyses génétiques effectuées au moment de la lecture des dossiers,
- 2 enfants n'ont pas bénéficié de recherche génétique, car leur frère présentant le même tableau d'hypoparathyroïdie avait été exploré sans succès,



- les informations contenues dans les dossiers des 5 autres enfants, diagnostiqués entre 1996 et 2013, étaient insuffisantes en termes de suivi. Il était donc difficile de savoir si les recherches génétiques avaient bien été effectuées, et si leurs résultats étaient dans le dossier.

Chez ces 32 patients, la recherche d'une microdélétion du 22q11 et d'une mutation activatrice du *CaSR* ont été effectuées 17 fois, une mutation du gène *GCMB*, 15 fois, une mutation du gène de la *PTH*, 12 fois, une mutation du gène *AIRE*, 7 fois et la recherche d'un syndrome de Kearns Sayre, 1 fois. Aucune recherche de mutation du gène *GATA3* n'a été effectuée chez ces patients mais ils ne présentaient pas de symptomatologie caractéristique d'un syndrome HDR.

Même s'il existe des difficultés pour confirmer certains diagnostics, comme le syndrome de Kenny Caffey pour lequel le diagnostic moléculaire n'est pas accessible, il paraît indispensable d'essayer d'être exhaustif dans les recherches génétiques.

IV.2.4. Démarche étiologique génétique à envisager

Compte-tenu de la fréquence du syndrome de DiGeorge dans notre cohorte d'enfants atteints d'hypoparathyroïdie, une recherche systématique de microdélétion du 22q11 en première intention chez tous les enfants présentant une hypoparathyroïdie semble juste même en l'absence de cardiopathie congénitale.

La recherche d'un syndrome APECED a sa place si l'enfant présente une autre pathologie auto-immune associée à l'hypoparathyroïdie. Cependant le cas d'une patiente dans notre cohorte avec une hypoparathyroïdie isolée au diagnostic mais pour laquelle la mutation a été retrouvée, nous amène à penser que la recherche de mutation du gène *AIRE* doit peut-être, être réalisée plus largement dans certaines circonstances sans attendre que le syndrome se complète [21].

Les recherches d'une mutation activatrice du *CaSR* et d'un syndrome HDR paraissent également justifiées car ils étaient les diagnostics les plus fréquemment retrouvés dans notre travail. Par ailleurs, les analyses doivent être orientées par les autres signes cliniques associés à l'hypoparathyroïdie.

Classiquement les analyses génétiques sont orientées par les caractéristiques cliniques, notamment l'âge du patient, et les caractéristiques biologiques. Certains cas particuliers et le nombre d'hypoparathyroïdie sans cause retrouvée suggèrent à ce jour que notre prise en charge diagnostique génétique doit être différente. En effet, les recherches groupées de causes génétiques grâce aux Panels de gènes désormais disponibles, plaident en ce sens et pourront vraisemblablement élargir le nombre de patients avec un diagnostic génétique [33].



IV.2.5. Chirurgie cervicale

Chez les enfants, contrairement à la population adulte, la chirurgie cervicale reste une cause rare d'hypoparathyroïdie : en effet, dans notre étude, cette étiologie a été retrouvée chez 10 patients soit 7% : 70% des patients étaient de sexe masculin. 90% des hypoparathyroïdies post-chirurgicales étaient en lien avec une thyroïdectomie dont 50% de manière prophylactique dans le cadre d'une NEM2.

Sosa et al. retrouvaient en 6 années, sur une cohorte de 1199 enfants, une prédominance féminine avec 76% de filles : 9% des hypoparathyroïdies étaient dues à une parathyroïdectomie et 33/1199, soit 2,75%, avaient bénéficié d'une thyroïdectomie dans un contexte familial de NEM. Une hypocalcémie post-chirurgicale était retrouvée chez 68,6% des patients [34].

Akkari et al. rapportaient une cohorte de 65 enfants thyroïdectomisés : 11/65, soit 16,9%, avaient bénéficié d'une thyroïdectomie dans le cadre d'une histoire familiale de NEM dont 1 avait présenté une hypoparathyroïdie permanente. 8/34 patients avec thyroïdectomie totale ont présenté une hypoparathyroïdie post-chirurgicale et seulement 3 de manière transitoire [35].

Dans l'étude de Kluijfhout et al., 44 enfants avaient bénéficié d'une thyroïdectomie prophylactique, 93% (41/43), pour une NEM2a et 7% pour une NEM2b. 41% des patients étaient des garçons. La médiane d'âge, le jour de l'opération était de 5,7 ans (IQ1 : 3,5 ; IQ3 : 7,9). 27% ont présenté une hypocalcémie transitoire et 20% une hypocalcémie permanente [36].

Les complications endocriniennes sont les plus fréquentes complications après thyroïdectomies.

Sosa et al. rapportent 15,7% d'hypocalcémie après thyroïdectomie totale et 15,2% après parathyroïdectomie contre 3,4% dans le cadre d'une thyroïdectomie partielle. Le taux d'hypocalcémie est plus important chez l'enfant (9,3%) que chez l'adulte (5,7%) ($p < 0,001$) [34].

L'association américaine des endocrinologues et le collège américain d'endocrinologie ont émis en 2015 des recommandations concernant la prise en charge des hypoparathyroïdies post-opératoires :

- en premier lieu, corriger tous les déficits en 25-OH vitamine D et en calcium de manière intensive notamment chez les patients à risque présentant entre autre une malabsorption pour lesquels il existe une augmentation du risque d'hypocalcémie post-opératoire,
- préserver les parathyroïdies et leurs vascularisations lors de la dissection, privilégier les techniques d'autotransplantation en respectant leurs indications,
- effectuer une mesure de la PTH péri-opératoire. La PTH a une demi-vie de 3 à 5 minutes. Le taux de PTH, en cours d'intervention et dans l'heure suivant l'exérèse, inférieur à 15 ng/ml est prédictif d'une hypocalcémie ultérieure. Ces conditions indiquent une supplémentation rapide en calcitriol et calcium,
- initier un traitement post-opératoire précoce par supplémentation calcique avec ou sans calcitriol,



- supplémenter en magnésium en cas de carence [37].

De plus, les recommandations actuelles, effectuées par le groupe de travail américain responsable des pathologies thyroïdiennes concernant les cancers de la thyroïde chez l'enfant, préconisent que les interventions chirurgicales soient effectuées par des chirurgiens entraînés et habitués aux enfants et à ce type de pathologie. Ceci est expliqué par le risque de complications endocriniennes passant de 11 à 5,6% lorsque les chirurgiens sont entraînés [38].

Une étude récente publiée en 2015 par Shah et al., montre les bénéfices d'un traitement par Teriparatide de manière précoce en post-opératoire. 8 patients adultes ont reçu un traitement par Téréparatide dans les 24h suivant la chirurgie s'ils présentaient une hypocalcémie sévère malgré un traitement standard par calcium et calcitriol. Cette thérapeutique permet la disparition de l'hypocalcémie symptomatique dans les 24h suivant l'initiation du traitement, une diminution de la supplémentation calcique et une diminution de la durée d'hospitalisation de 1,5 jours par rapport au groupe contrôle [39]. Cette thérapeutique doit être validée sur un plus grand nombre de patients et pourrait être envisagée chez l'enfant.

Il paraît indispensable d'appliquer au mieux ces recommandations, même si elles sont en premier lieu destinées aux adultes, afin de prendre en charge au mieux nos jeunes patients.

IV.3. Le diagnostic clinique

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre la gravité de la symptomatologie et l'âge des patients. Il en était de même si l'on excluait les 24 patients dont le diagnostic a été effectué dans un contexte orientant pour lesquels on aurait pu penser à une gravité moindre de la symptomatologie.

Il existe deux périodes essentielles de la régulation du métabolisme phosphocalcique chez l'enfant :

- la période néonatale, en lien avec l'interruption brutale des transports transplacentaires
- l'adolescence, période de croissance rapide avec doublement de la masse osseuse nécessitant un accroissement majeur des besoins calciques de l'organisme.

Ces 2 périodes n'ont pas été retrouvées dans notre étude. Les recommandations d'alimentation riche en calcium, y compris les eaux, et de supplémentation en vitamine D lors de ces 2 périodes de croissance peuvent, peut-être, modifier ce raisonnement diagnostic.

Par contre, comme nous pouvions le suspecter, les patients avec une symptomatologie plus grave avaient une calcémie plus basse. Cela n'a jamais été décrit chez les enfants présentant une hypoparathyroïdie jusqu'à ce jour.

Lienhardt et al. en 2001 rapportaient 21 patients, diagnostiqués de la période néonatale jusqu'à l'âge adulte (52 ans), avec une hypoparathyroïdie dans le cadre d'une mutation activatrice du CaSR.

La symptomatologie à la découverte pouvait être nulle, modérée ou sévère.



La calcémie était significativement différente ($p = 0,0005$) dans les 3 groupes. La moyenne des calcémies des patients asymptomatiques était de $1,97 \pm 0,08$ mmol/l, $1,82 \pm 0,14$ mmol/l pour les patients présentant une symptomatologie modérée et $1,54 \pm 0,22$ mmol/l chez les patients présentant une symptomatologie sévère [40].

Les principaux signes cliniques au diagnostic étaient des signes neurologiques, 43% des patients, à type de paresthésies, trémulations et convulsions. Il paraît donc indispensable d'effectuer de manière systématique une calcémie lors de la prise en charge de patients présentant une telle symptomatologie.

IV.4. Le diagnostic biologique

La calcémie était significativement plus basse chez les patients pour lesquels le diagnostic d'hypoparathyroïdie a été effectué sans contexte orientant. Ainsi, être attentif et dépister les patients pour lesquels nous pourrions suspecter une hypoparathyroïdie permettrait d'éviter les épisodes d'hypocalcémie sévère. Cela souligne l'indispensabilité de prévenir et anticiper le risque d'hypocalcémie dans un contexte de chirurgie cervicale et de surveiller les familles de patients atteints afin de les diagnostiquer précocement.

Six patients présentaient une calcémie au diagnostic entre 2,2 et 2,6 mmol/l.

Un patient présentait un syndrome HDR dont nous avons fait référence précédemment.

Les cinq autres patients présentaient un syndrome de DiGeorge avec des PTH au diagnostic entre 7 et 16 pg/ml. Le syndrome de DiGeorge peut être responsable d'une aplasie ou d'une agénésie partielle des parathyroïdes pouvant expliquer le fait que ces patients présentaient une hypocalcémie peu profonde néanmoins contemporaine d'une PTH basse.

En effet la calcémie est variable au diagnostic. Notamment, elle peut être plus basse dans les syndromes APECED en lien avec la malabsorption entraînant une diminution de l'absorption du calcium et de la 25-OH-vitamine D apportés par l'alimentation.

Dans notre étude la calcémie au diagnostic ne semble pas être dépendante du taux de 25-OH vitamine D. Néanmoins, nous n'avons que 53 patients pour lesquels le dosage de la 25-OH vitamine D est connu et contemporain d'un dosage de la calcémie.

Seulement 1 dosage de la 25-OH vitamine D a été retrouvé dans les dossiers à la découverte de l'hypoparathyroïdie dans les cas de chirurgie cervicale.

Ainsi, on peut se demander s'il n'existe pas un défaut de supplémentation. Une supplémentation préopératoire conséquente, comme suggère les recommandations, pourrait éviter les hypocalcémies profondes, qu'elles soient symptomatiques ou non et ainsi d'éviter les perfusions de gluconate de calcium avec les risques qu'elles comportent.

Nous n'avons pas pu retrouver de manière intégrale le bilan phosphocalcique à la découverte de la maladie. L'affirmation diagnostique de l'hypoparathyroïdie a été effectuée sur l'évolution de la symptomatologie avec en regard les dosages de calcémie. La confirmation génétique de



l'étiologie en lien avec l'hypoparathyroïdie permettait d'affirmer le diagnostic. Le caractère rétrospectif de notre étude peut aussi y être associé.

IV.5. Délai de mise en route du traitement

Il n'y avait pas de différence significative entre les âges médians de diagnostic, de biologie évocatrice d'hypoparathyroïdie et de traitement. Cela souligne la prise en charge rapide de ces patients et sans retard à l'instauration du traitement.

IV.6. Les limites de notre étude

Bien que notre étude porte sur le nombre le plus important d'enfants atteints d'hypoparathyroïdie, l'inclusion d'autres patients pourrait renforcer nos résultats.

Le caractère rétrospectif du recueil des données ne permet pas de bénéficier des caractéristiques clinico-biologiques complètes de la découverte de la maladie.

Nous disposons d'un petit nombre de données en ce qui concerne les taux de PTH, 25-OH vitamine D et rapport calcium sur créatinine urinaires dans les différents grands groupes d'étiologie. Il est donc difficile d'en tirer des conclusions.

D'autre part le délai de survenue de l'hypoparathyroïdie selon les étiologies n'a pas été répertorié. Ainsi, il serait intéressant d'étudier le délai de survenue de l'hypocalcémie survenant dans certaines pathologies déjà diagnostiquées au préalable comme dans les syndromes de DiGeorge et APECED.

Les bases de données nationale ou européenne seront utiles pour regrouper les informations clinico-biologiques au diagnostic et préciser les données épidémiologiques de cette maladie rare.



V. Conclusion

Notre étude de 142 patients est une des larges études pédiatriques décrivant le mode d'entrée diagnostique dans l'hypoparathyroïdie chez l'enfant.

A ce jour, la principale étiologie à rechercher reste le syndrome de DiGeorge. Cependant pour 20% des patients, l'étiologie reste inconnue, et l'arrivée du séquençage NGS (Next-Generation Sequencing) permettra vraisemblablement de combler ce vide.

Il paraît important d'identifier au mieux les cas index pour lesquels une enquête familiale peut être effectuée et permettre d'adapter leur prise en charge.

La prise en charge péri-opératoire de toutes chirurgies cervicales pouvant conduire à une hypoparathyroïdie aiguë doit être optimisée pour limiter les risques de l'hypocalcémie aiguë.

Si nous avons pu mettre en évidence une relation entre la profondeur de l'hypocalcémie et la symptomatologie présentée, nous n'avons pas pu relier l'importance de l'hypocalcémie à d'autres facteurs environnementaux tel l'âge ou la prise de vitamine D reflétée par le taux de 25-OH vitamine D sérique.

Ce travail est une première étape d'analyse dans la description de l'histoire naturelle de ces enfants. Nous poursuivrons prochainement notre travail par une description du suivi et des complications de l'hypoparathyroïdie dans cette cohorte pédiatrique.

Une base de données française, incluant enfants et adultes, est désormais initiée sous l'égide de la filière santé maladies rares OSCAR. Celle-ci pourra nous permettre d'avoir une vision plus globale de l'épidémiologie de l'hypoparathyroïdie en France.



Références bibliographiques

- [1] M. Courbebaisse et J.-C. Souberbielle, « Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations », *Néphrologie & Thérapeutique*, vol. 7, n° 2, p. 118-138, avr. 2011.
- [2] C. Silve, « Développement des glandes parathyroïdiennes », in *Traité d'endocrinologie*, vol. Tome 2, p. 495-498.
- [3] A.-S. Lambert, C. Silve, et A. Linglart, « Hypoparathyroïdie », *EMC - Endocrinologie-Nutrition 2014;11(4):1-14*.
- [4] M. Vallet et I. Tack, « Physiologie du calcium et des phosphates », *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 79, n° 4, p. 203-209, sept. 2012.
- [5] H. Al-Azem et A. A. Khan, « Hypoparathyroidism », *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 26, n° 4, p. 517-522, août 2012.
- [6] E. Mallet, « Hypocalcémie : sémiologie et mécanismes de survenue », *Archives de Pédiatrie*, vol. 15, n° 5, p. 642-644, juin 2008.
- [7] M. Essig et C. Silve, « Hypoparathyroïdies », *Revue du Rhumatisme*, vol. 67, Supplément 2, p. 91-94, mai 2000.
- [8] N. Philip et R. Reynaud, « Hypocalcémie et microdélétion 22q11.2 », *Archives de Pédiatrie*, vol. 15, n° 5, p. 648-649, juin 2008.
- [9] R. Paylor, B. Glaser, A. Mupo, P. Ataliotis, C. Spencer, A. Sobotka, C. Sparks, C.-H. Choi, J. Oghalai, S. Curran, K. C. Murphy, S. Monks, N. Williams, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, P. J. Scambler, et E. Lindsay, « Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 103, n° 20, p. 7729-7734, mai 2006.
- [10] H. Belge, K. Dahan, J.-F. Cambier, V. Benoit, J. Morelle, J. Bloch, P. Vanhille, Y. Pirson, et N. Demoulin, « Clinical and mutational spectrum of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome », *Nephrol. Dial. Transplant.*, juill. 2016.
- [11] R. Parvari, E. Hershkovitz, N. Grossman, R. Gorodischer, B. Loeys, A. Zecic, G. Mortier, S. Gregory, R. Sharony, M. Kambouris, N. Sakati, B. F. Meyer, A. I. Al Aqeel, A. K. Al Humaidan, F. Al Zahrani, A. Al Swaid, J. Al Othman, G. A. Diaz, R. Weiner, K. T. S. Khan, R. Gordon, B. D. Gelb, et HRD/Autosomal Recessive Kenny-Caffey Syndrome Consortium, « Mutation of TBCE causes hypoparathyroidism-retardation-dysmorphism and autosomal recessive Kenny-Caffey syndrome », *Nat. Genet.*, vol. 32, n° 3, p. 448-452, nov. 2002.
- [12] S. Unger, M. W. Górna, A. Le Béhec, S. Do Vale-Pereira, M. F. Bedeschi, S. Geiberger, G. Grigelioniene, E. Horemuzova, F. Lalatta, E. Lausch, C. Magnani, S. Nampoothiri, G. Nishimura, D. Petrella, F. Rojas-Ringeling, A. Utsunomiya, B. Zabel, S. Pradervand, K. Harshman, B. Campos-Xavier, L. Bonafé, G. Superti-Furga, B. Stevenson, et A. Superti-Furga, « FAM111A mutations result in hypoparathyroidism and impaired skeletal development », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 92, n° 6, p. 990-995, juin 2013.

- [13] C. Ding, B. Buckingham, et M. A. Levine, « Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB », *J. Clin. Invest.*, vol. 108, n° 8, p. 1215-1220, oct. 2001.
- [14] J. P. Bilezikian, A. Khan, J. T. Potts, M. L. Brandi, B. L. Clarke, D. Shoback, H. Jüppner, P. D'Amour, J. Fox, L. Rejnmark, L. Mosekilde, M. R. Rubin, D. Dempster, R. Gafni, M. T. Collins, J. Sliney, et J. Sanders, « Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 26, n° 10, p. 2317-2337, oct. 2011.
- [15] S. H. Pearce, C. Williamson, O. Kifor, M. Bai, M. G. Coulthard, M. Davies, N. Lewis-Barned, D. McCredie, H. Powell, P. Kendall-Taylor, E. M. Brown, et R. V. Thakker, « A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor », *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, n° 15, p. 1115-1122, oct. 1996.
- [16] S. B. Thim, N. H. Birkebaek, P. H. Nissen, et C. Høst, « Activating calcium-sensing receptor gene variants in children: a case study of infant hypocalcaemia and literature review », *Acta Paediatr.*, vol. 103, n° 11, p. 1117-1125, nov. 2014.
- [17] M. Mannstadt, M. Harris, B. Bravenboer, S. Chitturi, K. M. A. Dreijerink, D. G. Lambright, E. T. Lim, M. J. Daly, S. Gabriel, et H. Jüppner, « Germline mutations affecting Ca^{2+} receptor-like receptor 1 in hypoparathyroidism », *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, n° 26, p. 2532-2534, juin 2013.
- [18] D. B. Parkinson et R. V. Thakker, « A donor splice site mutation in the parathyroid hormone gene is associated with autosomal recessive hypoparathyroidism », *Nat Genet*, vol. 1, n° 2, p. 149-152, mai 1992.
- [19] K. H. Katsanos, M. Elisaf, E. Bairaktari, et E. V. Tsianos, « Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism in Kearns-Sayre syndrome », *Am. J. Nephrol.*, vol. 21, n° 2, p. 150-153, avr. 2001.
- [20] D. M. Shoback, J. P. Bilezikian, A. G. Costa, D. Dempster, H. Dralle, A. A. Khan, M. Peacock, M. Raffaelli, B. C. Silva, R. V. Thakker, T. Vokes, et R. Bouillon, « Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, p. jc20153909, mars 2016.
- [21] S. K. Sahoo, G. Zaidi, R. Srivastava, A. N. Sarangi, N. Bharti, D. Eriksson, S. Bensing, O. Kämpe, A. Aggarwal, R. Aggarwal, et E. Bhatia, « Identification of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in patients with isolated hypoparathyroidism », *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, mai 2016.
- [22] A. Machens, M. Elwerr, P. N. Thanh, K. Lorenz, R. Schneider, et H. Dralle, « Impact of central node dissection on postoperative morbidity in pediatric patients with suspected or proven thyroid cancer », *Surgery*, vol. 160, n° 2, p. 484-492, août 2016.
- [23] K. K. Winer, N. Sinaii, D. Peterson, B. Sainz, et G. B. Cutler, « Effects of Once Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1-34 Therapy in Children with Hypoparathyroidism », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, n° 9, p. 3389-3395, sept. 2008.
- [24] K. K. Winer, N. Sinaii, J. Reynolds, D. Peterson, K. Dowdy, et G. B. Cutler, « Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, n° 6, p. 2680-2688, juin 2010.



- [25] K. K. Winer, K. Fulton, P. Albert, et G. B. Cutler, « Effects of Pump versus Twice-Daily Injection Delivery of Synthetic Parathyroid Hormone 1-34 in Children with Severe Congenital Hypoparathyroidism », *J Pediatr*, vol. 165, n° 3, p. 556-563.e1, sept. 2014.
- [26] I. Levy, C. Licht, A. Daneman, E. Sochett, et J. Harrington, « The Impact of Hypoparathyroidism Treatment on the Kidney in Children: Long-Term Retrospective Follow-Up Study », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, n° 11, p. 4106-4113, nov. 2015.
- [27] D. M. Mitchell, S. Regan, M. R. Cooley, K. B. Lauter, M. C. Vrla, C. B. Becker, S.-A. M. Burnett-Bowie, et M. Mannstadt, « Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, n° 12, p. 4507-4514, déc. 2012.
- [28] J. Perheentupa, « Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, n° 8, p. 2843-2850, août 2006.
- [29] A. S. B. Wolff, M. M. Erichsen, A. Meager, N. F. Magitta, A. G. Myhre, J. Bollerslev, K. J. Fougner, K. Lima, P. M. Knappskog, et E. S. Husebye, « Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, n° 2, p. 595-603, févr. 2007.
- [30] S. Hiéronimus, M. Bec-Roche, F. Pedeutour, J. C. Lambert, K. Wagner-Malher, J. C. Mas, J. L. Sadoul, et P. Fénichel, « The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11 », *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 155, n° 1, p. 47-52, juill. 2006.
- [31] A. Ali, P. T. Christie, I. V. Grigorieva, B. Harding, H. Van Esch, S. F. Ahmed, M. Bitner-Glindzicz, E. Blind, C. Bloch, P. Christin, P. Clayton, J. Gecz, B. Gilbert-Dussardier, E. Guillen-Navarro, A. Hackett, I. Halac, G. N. Hendy, F. Laloo, C. J. Mache, Z. Mughal, A. C. M. Ong, C. Rinat, N. Shaw, S. F. Smithson, J. Tolmie, J. Weill, M. A. Nesbit, et R. V. Thakker, « Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroidism-deafness-renal (HDR) dysplasia syndrome: insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor », *Hum. Mol. Genet.*, vol. 16, n° 3, p. 265-275, févr. 2007.
- [32] A.-S. Lambert, V. Grybek, B. Francou, L. Esterle, G. Bertrand, J. Bouligand, A. Guiochon-Mantel, S. Hieronimus, D. Voitel, S. Soskin, C. Magdelaine, A. Lienhardt, C. Silve, et A. Linglart, « Analysis of AP2S1, a calcium-sensing receptor regulator, in familial and sporadic isolated hypoparathyroidism », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, n° 3, p. E469-473, mars 2014.
- [33] E. C. P. Lim, M. Brett, A. H. M. Lai, S.-P. Lee, E.-S. Tan, S. S. Jamuar, I. S. L. Ng, et E.-C. Tan, « Next-generation sequencing using a pre-designed gene panel for the molecular diagnosis of congenital disorders in pediatric patients », *Hum. Genomics*, vol. 9, p. 33, 2015.
- [34] J. A. Sosa, C. T. Tuggle, T. S. Wang, D. C. Thomas, L. Boudourakis, S. Rivkees, et S. A. Roman, « Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, n° 8, p. 3058-3065, août 2008.
- [35] M. Akkari, M. Makeieff, C. Jeandel, I. Raingeard, C. Cartier, R. Garrel, B. Guerrier, C. Blanchet, et M. Mondain, « Thyroid surgery in children and adolescents: a series of 65 cases », *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, vol. 131, n° 5, p. 293-297, nov. 2014.



- [36] W. P. Kluijfhout, D.-J. van Beek, A. A. Verrijn Stuart, L. Lodewijk, G. D. Valk, D. C. van der Zee, M. R. Vriens, et I. H. M. Borel Rinkes, « Postoperative Complications After Prophylactic Thyroidectomy for Very Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Retrospective Cohort Analysis », *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, n° 29, p. e1108, juill. 2015.
- [37] B. C. Stack, D. N. Bimston, D. L. Bodenner, E. M. Brett, H. Dralle, L. A. Orloff, J. Pallota, S. K. Snyder, R. J. Wong, et G. W. Randolph, « American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: Postoperative Clinical review: Postoperative Hypoparathyroidism--Definitions and Management », *Endocr Pract*, vol. 21, n° 6, p. 674-685, juin 2015.
- [38] G. L. Francis, S. G. Waguespack, A. J. Bauer, P. Angelos, S. Benvenga, J. M. Cerutti, C. A. Dinauer, J. Hamilton, I. D. Hay, M. Luster, M. T. Parisi, M. Rachmiel, G. B. Thompson, S. Yamashita, et American Thyroid Association Guidelines Task Force, « Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer », *Thyroid*, vol. 25, n° 7, p. 716-759, juill. 2015.
- [39] M. Shah, I. Bancos, G. B. Thompson, M. L. Richards, J. L. Kasperbauer, B. L. Clarke, M. T. Drake, et M. N. Stan, « Teriparatide Therapy and Reduced Postoperative Hospitalization for Postsurgical Hypoparathyroidism », *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 141, n° 9, p. 822-827, sept. 2015.
- [40] A. Lienhardt, M. Bai, J. P. Lagarde, M. Rigaud, Z. Zhang, Y. Jiang, M. L. Kottler, E. M. Brown, et M. Garabédian, « Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, n° 11, p. 5313-5323, nov. 2001.



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Hypoparathyroïdie de l'enfant en France : aspects diagnostiques et étiologiques.

[L'hypoparathyroïdie est une maladie rare, due à un déficit en hormone parathyroïdienne (PTH) et se manifeste par la triade biologique : hypocalcémie, PTH basse et hyperphosphatémie. Elle peut se révéler à tout âge.

L'objectif de notre étude était de réaliser une enquête épidémiologique descriptive de l'hypoparathyroïdie de l'enfant en France.

Résultats :

142 enfants atteints d'hypoparathyroïdie issus de 14 centres hospitaliers français ont été inclus. 67% étaient de sexe masculin. L'âge médian au diagnostic était de 3,17 ans (Q1 : 0 ; Q3 : 9,83). 42,7%, ont été diagnostiqués entre l'âge de 0 et 1 an. 44 patients (31%) présentaient une hypoparathyroïdie liée à un syndrome de DiGeorge, 13% par mutation activatrice du récepteur sensible au calcium et 7%, secondaire à une chirurgie cervicale dont 5/10 de manière prophylactique dans le cadre d'une NEM2. Trente-deux patients, soit 23%, présentaient une hypoparathyroïdie restant sans diagnostic. Soixante-dix-sept patients, soit 54%, étaient symptomatiques à la découverte.

La sévérité des signes cliniques au diagnostic était corrélée à la profondeur de l'hypocalcémie ($p < 0,00001$). La moyenne des calcémies était de $1,67 \text{ mmol/l} \pm 0,34$ (0,95-2,43). 90 sur 109 des calcémies recueillies, soit 82,5%, étaient inférieures à 2 mmol/l.

Conclusion :

Notre cohorte de 142 patients est une des plus grandes études concernant l'hypoparathyroïdie de l'enfant. Ce travail est une première étape d'analyse dans la description de l'histoire naturelle de ces enfants. De nombreux cas restent sans diagnostic. Les panels de gènes et les bases de données nationales seront utiles pour préciser ces données.]

Mots-clés : hypoparathyroïdie, enfant, hypocalcémie, DiGeorge, CaSR, APECED, AIRE, HRD, HDR, GATA3, GCMB, NEM, chirurgie cervicale.

