

Statut en vitamine D et conséquences dans l'hyperparathyroïdie primaire en Guadeloupe

Fabien Rolland

▶ **To cite this version:**

Fabien Rolland. Statut en vitamine D et conséquences dans l'hyperparathyroïdie primaire en Guadeloupe. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01216617

HAL Id: dumas-01216617

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01216617

Submitted on 14 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2015

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2015AGUY0875

STATUT EN VITAMINE D ET CONSEQUENCES DANS L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE EN GUADELOUPE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
Des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 22 Septembre 2015

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Par

ROLLAND FABIEN

Examinateurs de la thèse

Madame le Professeur S. DUFLO …….....… Présidente
Monsieur le Professeur A-P. UZEL …..... Membre
Monsieur le Professeur G. THIERY ……..… Membre
Madame le Professeur J. HELENE-PELAGE ……..... Membre
Madame le Docteur F-L. VELAYOUDOM-CEPHISE …….. Directrice

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE

****

****

FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

***

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Serge ARFI	**Médecine interne** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Bruno HOEN	**Maladies Infectieuses** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 15 45
Pascal BLANCHET	**Chirurgie Urologique** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87
André-Pierre UZEL	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44
Pierre COUPPIE	**Dermatologie** CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83
Thierry DAVID	**Ophtalmologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Suzy DUFLO	**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88
Georges JEAN-BAPTISTE	**Rhumatologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
François ROQUES	**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire** CHU de FORT- DE - FRANCE

	Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean ROUDIE	**Chirurgie Digestive**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 21 01
	Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Jean-Louis ROUVILLAIN	**Chirurgie Orthopédique**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 22 28
Didier SMADJA	**Neurologie**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 22 61 - Fax : 05 96 75 84 42
André WARTER	**Anatomopathologie**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 23 50
André CABIE	**Maladies Infectieuses**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	**Neurologie**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	**Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 24 11
Philippe DABADIE	**Anesthésiologie/Réanimation**
	CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
	Tel : 05 96 89 11 82
Maryvonne DUEYMES-BODENES	**Immunologie**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 24 24
Régis DUVAUFERRIER	**Radiologie et imagerie Médicale**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 21 84
Annie LANNUZEL	**Neurologie**
	CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
	Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	**Psychiatrie Adulte**
	CHU de FORT- DE - FRANCE
	Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	**Epidémiologie**
	CH de CAYENNE
	Tel : 05 94 93 50 24
Guillaume THIERY	**Réanimation**
	CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
	Tel : 05 90 89 17 74
Magalie DEMAR	**Parasitologie et Infectiologue**
	CH de CAYENNE
	Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	**Anatomie Cytologie Pathologique**

Philippe KADHEL	CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50 **Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Professeurs des Universités Associé

Jeannie HELENE-PELAGE	**Médecine Générale** Cabinet libéral au Gosier Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90
Karim FARID	**Médecine Nucléaire** CHU de FORT- DE - FRANCE

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christine AZNAR	**Parasitologie** CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 54
Christophe DELIGNY	**Gériatrie et biologie du vieillissement** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Philippe GARSAUD	**Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51
Jocelyn INAMO	**Cardiologie** CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Franciane GANE-TROPLENT	**Médecine générale** Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37
Fritz-Line VELAYOUDOM épse CEPHISE	**Endocrinologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	**Nutrition** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Sébastien BREUREC	**Bactériologie &Vénérologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Narcisse ELENGA	**Pédiatrie** CH de CAYENNE

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

Rémi EYRAUD
Urologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

Lauren BRUNIER-AGOT
Rhumatologie
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 23 52

Xavier BOUILLOUX
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 Tel : 05 90 14 66

Philippe CARRERE
Médecin Générale
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel :

Cédric Sandy PIERRE
ORL
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

Pierre CARRET
Orthopédie
CHU de FORT –DE- FRANCE
Tel : 05 90 55 22 28

Julie SAMBOURG
Dermatologie – Maladies Infectieuses
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 53 59

Katlyne POLOMAT
Médecine interne
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 22 55

Teddy TOTO
Gynécologie Obstétrique
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 0590 89 17 90

Laurent BRUREAU
Urologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

JACQUES-ROUSSEAU Natacha
Anesthésiologie/Réanimation
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 96 89 11 82

GUILLE Jéremy
ORL
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

BLETTERY Marie
Rhumatologie 5D
CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

SCHOELL Thibaut — **Chirurgie thoracique et cardiovasculaire**
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

ROUX Guillaume — **Parasitologie**
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 54 05 - Fax : 05 94 39 53 09

Professeurs EMERITES

Bernard CARME — **Parasitologie**

CHARLES-NICOLAS Aimé — **Psychiatrie Adulte**

REMERCIEMMENTS

A Madame le Professeur Suzy DUFLO,
Vous me faites l'honneur de présider mon jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Soyez assurée de ma plus grande gratitude.

A Monsieur le Professeur Pierre-Alain UZEL,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail, recevez là l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Guillaume THIERY,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour l'attention que vous porterez à cette lecture.

A Madame le Professeur Jeannie HELENE-PELAGE,
Pour avoir accepté de juger ce travail, pour la qualité de votre enseignement et votre engagement auprès des étudiants, recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect les plus sincères.

Au Dr Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE, ma directrice de thèse,
Merci pour votre main tendue et pour la confiance que m'avez témoignée en me confiant ce travail. Pour votre grande disponibilité malgré la distance, pour la qualité de vos conseils et pour vos encouragements permanents. C'est avec beaucoup de plaisir que je « boucle la boucle » de mon internat avec vous après mon passage en premier semestre dans votre service.

Aux médecins rencontrés durant mon internat et qui m'auront marqués par leurs qualités humaines et professionnelles :

Au Dr Miro POPESCU,
Merci pour tes conseils, la transmission de tes connaissances et la rigueur dans le travail que tu m'as apprise à mes tous débuts comme interne. Pour ton sens de l'humour roumain ravageur et pour ton bureau climatisé bien utile à la réalisation de ce travail !

Au Dr Guillaume LOPIN, pour sa grande compétence médicale, pour sa patience, sa gentillesse et sa disponibilité.

Au Dr Stéphane KAIDOMAR, pour ses grandes qualités d'urgentiste et son humanisme.

Aux Dr Karine GUITTEAUD et Ingrid LAUDARIN, indissociables dans mon esprit. Merci pour ces 6 mois passés à vos cotés où chaque jour je pouvais voir ce qu'être un bon médecin voulait dire. Vous êtes des modèles d'abnégation. Merci pour vos qualités humaines et votre bonne humeur perpétuelle.

Au Dr Patrick NUMERIC,
Merci pour la patience et la joie avec laquelle vous m'avais transmis vos connaissances. Pour votre grande disponibilité.

A toutes les équipes médicales et paramédicales rencontrées aussi bien en Guadeloupe qu'en Martinique.

Aux patients et plus largement à la population antillaise dont j'ai découvert la culture et certaines de ses multiples facettes, bien loin des clichés parfois véhiculés et à laquelle je suis particulièrement attaché.

A ma famille,

A mes parents,
Merci pour cette enfance africaine rêvée que vous nous avez offerte et qui fera à jamais partie de moi. Pour vous être improvisé instituteur et institutrice, pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour m'avoir toujours mis dans les meilleures conditions pour réussir. Pour tous ces voyages et l'ouverture au monde qu'ils m'ont apportée. Pour votre vie d'aventure qui m'a fait prendre conscience qu'aucun chemin n'était tracé à l'avance et que la vie n'était qu'une question de choix. Pour votre bout du monde que j'ai hâte de découvrir.

A Lauriane,
Qui sera toujours ma petite sœur que j'aimerai taquiner. Pour tous ses souvenirs d'enfance. Merci pour ta bonne humeur permanente, ta gentillesse et ton sens de la famille. Je ne te le dit pas assez mais je suis fier de ton parcours et de ta réussite. Merci pour toutes tes idées cadeaux qui m'ont sauvé plus d'une fois et surtout merci d'avoir eut le bon goût de choisir un mari avec un si beau prénom !

A Fabien,
Pour tes qualités humaines, ta patience et ton abnégation que j'ai appris à connaître au fil du temps. Merci de supporter cette famille envahissante avec autant de flegme. En signe de gratitude, je suis prêt à jouer de la main gauche lors de notre prochaine partie de squash …

A Tonton et Nini,
Merci votre amour et le soutien indéfectible aussi bien logistique, culinaire que moral que vous m'avez apporté tout au long de ses études. Même quand le dimanche soir à 22h je m'enfermais dehors vous étiez là ! Vous êtes pour beaucoup dans ma réussite. Pour votre joie de vivre et votre gentillesse.

A mes grands-mères, pour leur immense gentillesse et leur grande bienveillance à mon égard. Pour m'avoir couru après chaussures à la main, vaine tentative pour me « civiliser » !

A mes grands-pères.
A Papy de Bayonne, pour son sens de l'humour, sa vivacité d'esprit et ses précieux conseils. Pour la passion que nous partagions.

A mes tantes Noëlle et Marie-José pour tout ces bons partagés.
A Philippe et Laurence pour leur gentillesse et leur côté décalé.

A mon parrain Jean-Pierre,
Pour m'avoir appris à descendre les pistes noires gelées, dans le brouillard et sur 1 ski ! Pour tous ces bons souvenirs de vacances. J'espère que nous aurons l'occasion de nous en construire d'autres.
A Michelle, Antoine et Guillaume.

A la famille de Poline avec laquelle je passe de si bons moments et qui m'a accueillie avec beaucoup de gentillesse.

A mes amis,

Les historiques,
Clément, pour cette amitié fidèle qui nous lie malgré l'éloignement.
Nico, pour avoir su entretenir notre amitié tout au long de ces années, pour le « mur de Berlin » en cours d'allemand, pour les vacances à Cap'… Pour les billets gratuits que tu finiras bien un jour par me donner. Par contre trouve toi un autre médecin !

A Xavier, pour ces baskets dans le garage, ces foots acharnés dans le jardin, les lotos à Louvie-Juzon (quine !) et le plaisir de t'avoir retrouvé ces derniers mois.

Les Bordelais,
A Etienne, pour ces 2 années de vie commune dans ton appartement à loyer modéré, pour ces souvenirs innombrables parfois difficiles mais le plus souvent heureux. Pour ton comique de répétition, tes imitations de De Funès, ta capacité à te remettre de toutes les maladies ! Pour cette amitié sincère qui nous lie. A Marie, ta femme que j'ai pris plaisir à connaître au fil des années.

A Benjamin, MBD Beny pour les intimes. Pour ta passion des basses matinales dans ta 106. Pour tout ces bons souvenirs de vacances et ces weekends soulacais où l'on se retrouve tous avec plaisir. A Nada Koko.

A Pierrot, pour ces soirées ligue déch' animées malgré les problèmes d'aération.

A Stéf, pour m'avoir fait découvrir les Antilles et pour le plaisir toujours sincère de se retrouver. A Marion.

A Axelle pour sa bonne humeur.

A Largoule.

Les Antillais,

A mes collocs successifs qui m'ont tous enrichit et avec qui j'ai lié des liens forts et partagé des moments incroyables,
A Pédro, le plus orthopédiste des rockeurs, pour sa sincérité, sa tortuosité passionnante, une rencontre qui m'aura marqué,
A sa Lulu Mainger, pour son franc-parler, sa bonne humeur et ces 6 mois vécus ensemble.
Au ptit Lassav', pour sa C5 oubliée à l'îlet Madame, son corset et son aide à la toilette (on est liés à vie mec !).
A Vinette, pour son modèle d'intégration antillaise.
A Adri, un type formidab', pour ta passion du son (Steeve J. te remercie pour tout ces achats que tu m'as fait faire), merci de m'ouvrir les yeux sur toutes ses choses indispensab' que je me dois d'acquérir. Un bien chic type.
A Choubi pour son accordéon et sa passion du slip kangourou, à Tata Momo pour sa sensibilté.

A Maitre Colard, la seule personne que je connaisse qui pense que l'on entend mieux quand on nous parle dans le cou. A maitresse Colard pour sa frange impeccable.
A Kéké et Audrey pour leur gentillesse et leur accueil.
A tout ces rencontres faites durant ce formidable internat antillais : Codi, Jérem et Lulu, Louis et Paola, Juliet, Dimitri et Emilie, Bobby, Ito cardiologue des stars et tout les autres.

A Poline, pour la force de notre amour que l'on a su se construire. Merci de toujours croire en moi et de me tirer vers le haut. Pour ta sincérité, ton abnégation et cette force de caractère incroyable. Pour tout ces moments partagés, petits ou grands. Pour tes envies de bouts du monde et notre passion commune du voyage. Pour tout ce qui reste à venir, que je ne voudrais découvrir avec personne d'autre. Ce travail t'est dédié.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION…….. 16

II. LA VITAMINE D……...…… 19

1. Sources et apports conseillés en VD…….…….. 20
2. Biosynthèse de la vitamine D…….……..... 20
3. Régulation de la synthèse de vitamine D……...…….... 23
4. Effets biologiques de la vitamine D…….……...……...…… 24
5. Définition du statut en vitamine D…….……...…….…… 26
6. Quelles sont les recommandations concernant le statut en vitamine D ?... 26

III. HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE……. 28

1. Anatomie des glandes parathyroïdes…….. 29
2. Histologie des glandes parathyroïdes…….……...……. 30
3. Biosynthèse de la parathormone…….……..……. 32
4. Régulation de la sécrétion de parathormone…….…. 33
   a. Rôle du calcium extracellulaire……...……. 33
      i. Principes généraux……...……... 33
      ii. Mécanismes cellulaires……..……. 35
   b. Rôle de la vitamine D…….……. 36
   c. Rôle de la phosphatémie…….……. 36
5. Effets biologiques de la parathormone…….……. 37
   a. Actions sur l'os……..... 37
   b. Actions sur le rein……...…. 37
6. Définition, Epidémiologie et physiopathologie de l'hyperparathyroïdie primaire sporadique……..……. 39
   a. Définition……...……. 39
   b. Epidémiologie……. 39
   c. Physiopathologie……. 39
7. Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire……...……. 40
   a. Diagnostic positif……...…. 40
   b. Diagnostic étiologique……..... 40

i. Adénome parathyroïdien……..……..…… 43
ii. Hyperplasie des glandes parathyroïdes…….……..…. 44
iii. Carcinome parathyroïdien…….……..…. 44
c. Présentation clinique……...…. 44
i. Atteintes osseuses……...…. 44
ii. Atteintes rénales…….……. 46
iii. Manifestations digestives…….…..…. 46
iv.Manifestations cardiovasculaires ……..…. 47
d. Diagnostic différentiel…….……. 47
8. Prise en charge thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire……..…. 48
a. Principes du traitement chirurgical…….…….. 49
i. Chirurgie conventionnelle……..……. 50
ii. Chirurgie mini-invasive……..……. 51
b. Traitement médical……..……. 53
i. Mesures préventives……...……. 53
ii. Traitements médicamenteux……..……. 54
9. Hyperparathyroïdie primaire et insuffisance en vitamine D…….……. 55

IV. PATIENTS ET METHODES……. 56
1. Cadre de l'étude……. 57
2. Constitution de la population de patients……... 57
3. L'acquisition des données démographiques et cliniques……..…. 58
4. Mesures biologiques…….……. 59
5. Mesures morphologiques et anatomopathologiques ……...……. 60
6. Définitions des critères de l'étude ……. 60
7. Analyse statistique ……. 61

V. RESULTATS……. 62
1. Caractéristiques de la population avec HPP…….……. 63
2. Statut en vitamine D de la population……...…. 65
3. Etude de l'association entre le profil clinique des patients et leur statut en VD……..…. 66

4. HPP et statut en VD avant et après la chirurgie parathyroïdienne……. 67

a. Avant parathyroidectomie…… 67

b. Après parathyroidectomie……...…. 70

5. Effet de la substitution en VD préalable à la chirurgie parathyroïdienne chez les patients du groupe 1……. 71

VI. DISCUSSION ……..……..……. 73

VII. CONCLUSION ……. 82

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES……..……..……. 84

IX. GLOSSAIRE…….……... 92

X. ANNEXES……. 97

I. INTRODUCTION

Les glandes parathyroïdiennes ont été décrites au milieu du 19° siècle par l'anatomiste suédois Sandström (1) mais la première description de l'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est attribuée à Fuller Albright en 1948 (2). Plusieurs décennies plus tard, cette pathologie, est toujours source d'interrogations scientifiques tant sur le plan moléculaire que clinique. L'HPP est classiquement définie par une production excessive de parathormone (PTH) d'origine primitivement parathyroïdienne, inadaptée à la calcémie (3). Depuis l'introduction des examens de laboratoire automatisés dans les années 1970, de plus en plus de cas d'hypercalcémie sont diagnostiquées (4). Les explorations étiologiques de ces hypercalcémies permettent le diagnostic plus fréquent d'HPP aussi bien en médecine spécialisée qu'en médecine générale et les patients sont désormais dépistés le plus souvent à un stade asymptomatique (5). Ainsi, longtemps considérée à tort comme une maladie rare, l'HPP est aujourd'hui la troisième endocrinopathie la plus fréquente chez l'adulte après le diabète et les pathologies thyroïdiennes avec une prévalence d'environ 1 à 3 pour 1000 dans la population générale, jusqu'à 10 fois plus élevée chez les femmes ménopausées (5). Une des complications majeures de l'HPP est la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) favorisant l'ostéoporose et les fractures osseuses. Produite en excès, la PTH augmente le nombre et l'activité des ostéoclastes, ce qui entraine sur le plan de l'architecture osseuse un déséquilibre du remodelage osseux au profit de la résorption ostéoclastique (6).

La vitamine D (VD) joue un rôle majeur dans l'homéostasie phosphocalcique. Elle provient en partie de notre alimentation mais est produite principalement au niveau de la peau après exposition solaire (7). Le statut en VD est déterminé par la mesure plasmatique de la forme circulante de la VD (7). Plusieurs facteurs environnementaux tels qu'une alimentation inadaptée, un manque d'exposition solaire ou un phototype

foncé peuvent favoriser l'insuffisance en VD (8). La mélanine agissant comme un écran naturel aux rayonnements ultraviolets, les individus à la peau noire ont un rendement de production de VD plus faible que les sujets à la peau claire. L'obésité est aussi une situation qui favorise la baisse des concentrations de VD. En effet, les adipocytes semblent séquestrer la VD, hormone lipophile (8).

Dans les situations d'HPP, la prévalence de l'hypovitaminose D est variable selon les séries étudiées allant de 30% à plus de 90% et semble plus fréquente que dans la population générale (9). Par ailleurs, elle est associée à des formes plus sévères d'HPP (10,11). En Guadeloupe, malgré un ensoleillement continu toute l'année, la prévalence de l'insuffisance en VD concernerait plus de la moitié de la population d'après les données issues d'un échantillon de sujets sains (12). On peut donc penser que le statut en VD pourrait modifier la présentation clinique de l'HPP en Guadeloupe.

Il n'y a à notre connaissance, aucune donnée épidémiologique disponible actuellement concernant le statut en VD dans l'HPP dans les départements français d'Outre-Mer.

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer le statut en VD d'une population de patients adultes atteints d'HPP et suivis au CHU de Pointe à Pitre en Guadeloupe. Les objectifs secondaires sont de comparer les caractéristiques cliniques et hormonales de ces patients en fonction de leur statut en VD afin d'en évaluer les conséquences sur l'HPP et d'analyser les bénéfices et les risques de la substitution en VD dans cette situation d'HPP.

II. LA VITAMINE D

1. Sources et apports conseillés en VD :

La VD est une vitamine liposoluble. Son origine est double, à la fois exogène et endogène. La VD d'origine exogène provient de certains aliments sous forme de cholécalciférol ou vitamine D3 (huile de foie de morue, poissons gras, œufs) et de certaines plantes (champignons) sous forme d'ergocalciférol ou vitamine D2 (7). Elle est absorbée au niveau de l'intestin. La VD produite de façon endogène est celle qui provient de la photosynthèse cutanée qui peut représenter jusqu'à 80% de la production de VD (7). Cependant, bien souvent cette production ne suffit pas à couvrir intégralement les besoins en VD, ce qui a conduit à la mise en place de programmes d'enrichissement alimentaire en VD dans les pays industrialisés. En France, un apport de 5 µg/j (soit 200 UI/J) de VD est recommandé chez l'enfant de plus de 3 ans et chez l'adulte et de 10 µg/j chez l'enfant de 1 à 3 ans et la femme enceinte ou en cours d'allaitement (13).

2. Biosynthèse de la vitamine D :

Le cholécalciférol d'origine endogène est synthétisé au niveau des couches profondes de l'épiderme à partir de son précurseur le 7-DHC (ergostérol ou provitamine D), sous l'effet des rayonnements UVB (14) (Figure 1). Le 7-DHC est converti en pré-vitamine D3, elle-même rapidement isomérisée en vitamine D3. La vitamine D3 est transportée jusqu'au foie par la vitamin D binding protein (VDBP) pour y subir une première hydroxylation, contrôlée par l'enzyme 25-hydroxylase ou CYP2R1, qui permet la production de la 25(OH)D ou calcidiol. La 25(OH)D est la principale forme circulante de VD (15). Elle est inactive sur le plan métabolique. Sa demi-vie est de 3 à 4 semaines. La seconde hydroxylation a lieu au niveau du tubule rénal proximal et permet grâce à

l'enzyme 1-α-hydroxylase ou CYP27B1 la production de la 1,25(OH)2D ou calcitriol (14). Sa demi-vie est très courte, environ 4H et sa concentration est mille fois inférieure à celle de la 25(OH)D. C'est la forme active de la VD.

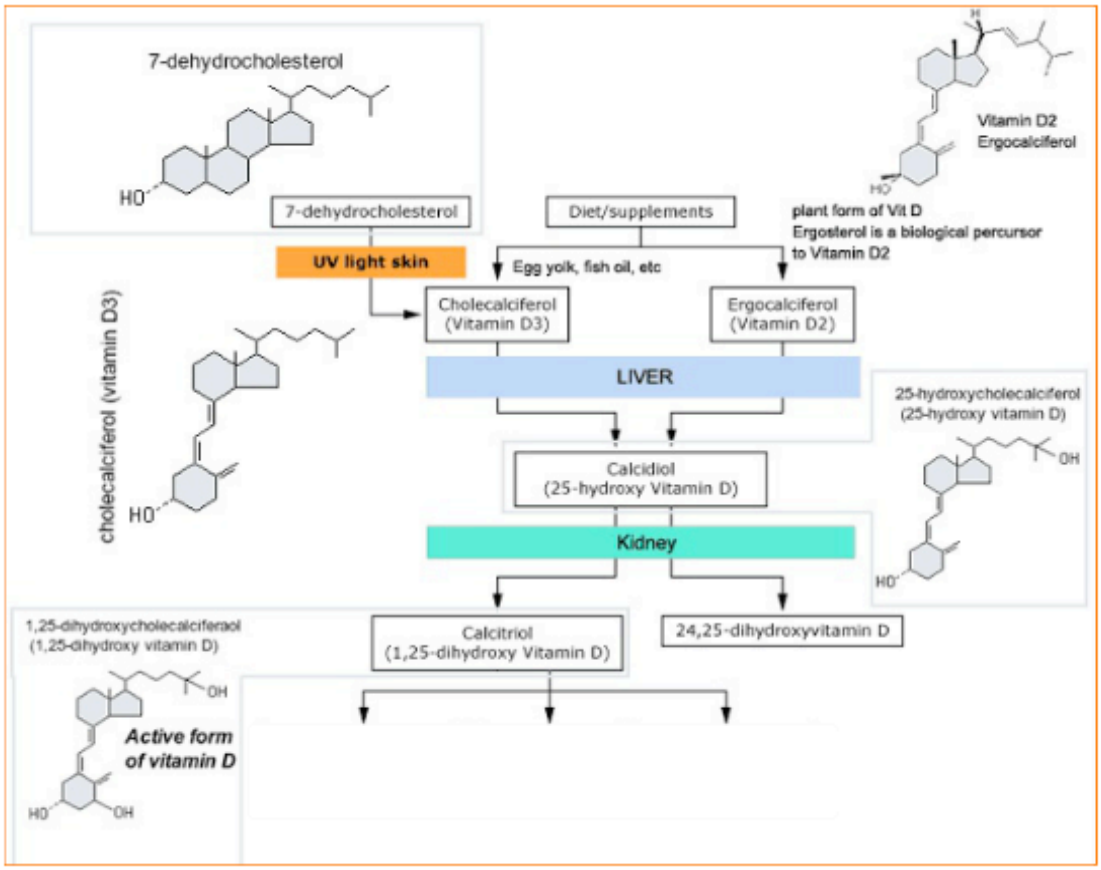


Figure 1. Biosynthèse de la vitamine D(7).

Plusieurs facteurs environnementaux, physiologiques ou pathologiques peuvent altérer la production de VD :

- La pigmentation de la peau : les individus à la peau noire possèdent une quantité plus importante de mélanine que les individus à la peau claire. La mélanine agit comme un écran solaire naturel provoquant une baisse de la photosynthèse cutanée et donc de la production endogène de VD (8).

- L'utilisation de crèmes solaires protectrices ou les habitudes vestimentaires couvrantes diminuent l'absorption des rayonnements UVB.
- Le taux d'ensoleillement, la saison et la latitude (16). La présence des UVB, indispensables à la photosynthèse cutanée de la VD, dépend de l'angle entre le soleil et la surface de la Terre, donc de la latitude. Les UVB sont présents toute l'année dans les zones tropicales comme en Guadeloupe mais uniquement entre les mois d'Avril et de Septembre au-dessus ou au-dessous de 45° de latitude, comme en France métropolitaine (Figure 2). Dans ces zones géographiques, la photosynthèse de la VD ne peut avoir lieu que durant ces 6 mois ce qui est le plus souvent insuffisant pour assurer un stock suffisant de VD pour les mois d'hiver.

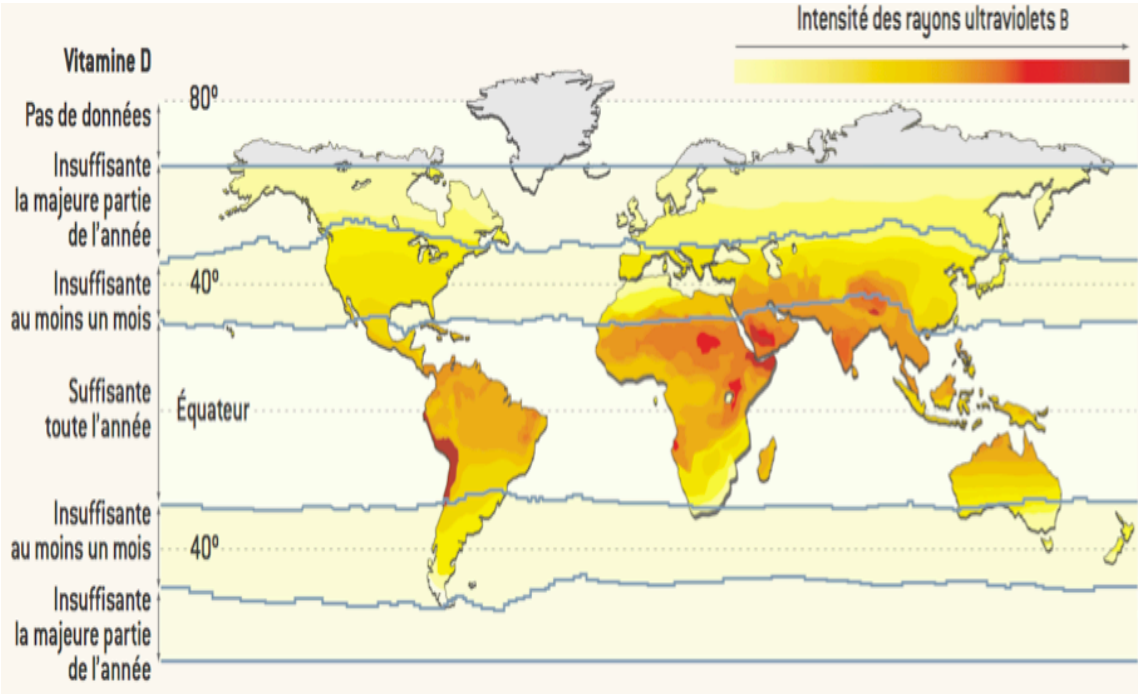


Figure 2. Cartographie planétaire de l'intensité des UVB atteignant la surface terrestre (17).

- L'âge : en vieillissant la production endogène de VD diminue par diminution des concentrations de 7-DHC au niveau de l'épiderme (18). L'altération des fonctions hépatiques et rénales avec l'âge peut également diminuer la production de la forme circulante ou de la forme active de VD (18).
- L'obésité : la VD est séquestrée dans le tissu adipeux (7).
- Les hépatopathies chroniques qui entrainent un déficit d'hydroxylation de la VD (7).
- L'insuffisance rénale chronique qui provoque, par diminution de la masse néphronique, une baisse de la synthèse de la $1,25(OH)_2D$ par diminution de l'hydroxylation de 25(OH)D (7).

3. Régulation de la synthèse de vitamine D :

La PTH stimule la synthèse de VD active en stimulant la 1-α-hydroxylase qui assure l'hydroxylation de la 25(OH)D en $1,25(OH)_2D$ (19). A l'inverse, l'élévation de la calcémie et à un moindre degré du phosphate exercent un rétrocontrôle négatif sur la production de $1,25(OH)_2D$ en inhibant la 1-α-hydroxylase (7). La concentration de $1,25(OH)_2D$ exerce également un rétrocontrôle négatif sur sa propre production en inhibant la 1-α-hydroxylase et en induisant la production de l'enzyme 25-hydroxyvitamine-D-24-hydroxylase ou CYP24. Cette enzyme participe au catabolisme de la VD et transforme la 25(OH)D et la $1,25(OH)_2D$ respectivement en $24,25(OH)_2D$ et $1,24,25(OH)_3D$, transformées ensuite en acide calcitroïque biologiquement inactif (7).

4. Effets biologiques de la vitamine D :

Les effets biologiques de la VD sont liés à sa forme active, la 1,25$(OH)_2$D. Elle est transportée par la VDBP jusqu'à des récepteurs cytosoliques spécifiques appelés vitamin D receptor (VDR) situés au niveau de ses tissus cibles : l'os, le rein, l'intestin et les parathyroïdes. Le complexe 1,25$(OH)_2$D-VDR est transloqué au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe hétérodimérique ainsi formé se lie à son tour à l'ADN en des sites spécifiques appelés vitamin D response élément (VDRE) pour inhiber ou activer la transcription de nombreux gènes (7) (Figure 3).

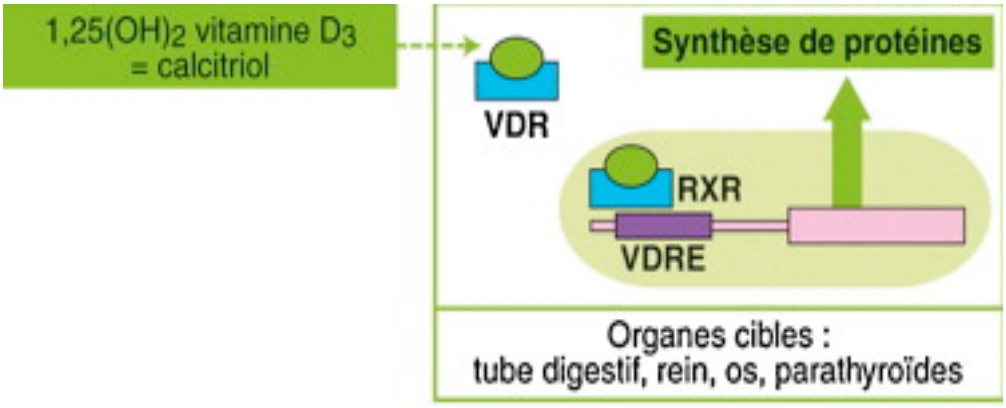


Figure 3. Effets biologiques de la 1,25$(OH)_2$D (7).

La VD participe au métabolisme phosphocalcique en agissant sur plusieurs tissus cibles (Figure 4), de façon complémentaire à la PTH dont nous détaillerons le métabolisme ultérieurement.

Au niveau osseux, la 1,25$(OH)_2$D agit en particulier sur l'ostéoblaste. En cas de baisse de la calcémie, elle stimule l'ostéoclastogenèse (7) en induisant la différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes matures, ce qui a pour effet direct de mobiliser les

réserves calciques osseuses en favorisant la résorption osseuse de calcium, permettant le maintien d'un taux de circulant de calcium adéquat.

Au niveau rénal, la $1,25(OH)_2D$ agit plus particulièrement sur les cellules du tubule rénal distal en stimulant la réabsorption du calcium (7).

Au niveau de l'intestin la $1,25(OH)_2D$ stimule l'absorption du calcium en induisant l'expression des gènes codant pour le TRPV6 et le calbindin 9k qui sont des transporteurs du calcium (7).

Nous détaillerons l'action de la VD sur les parathyroïdes plus en avant dans une partie dédiée.

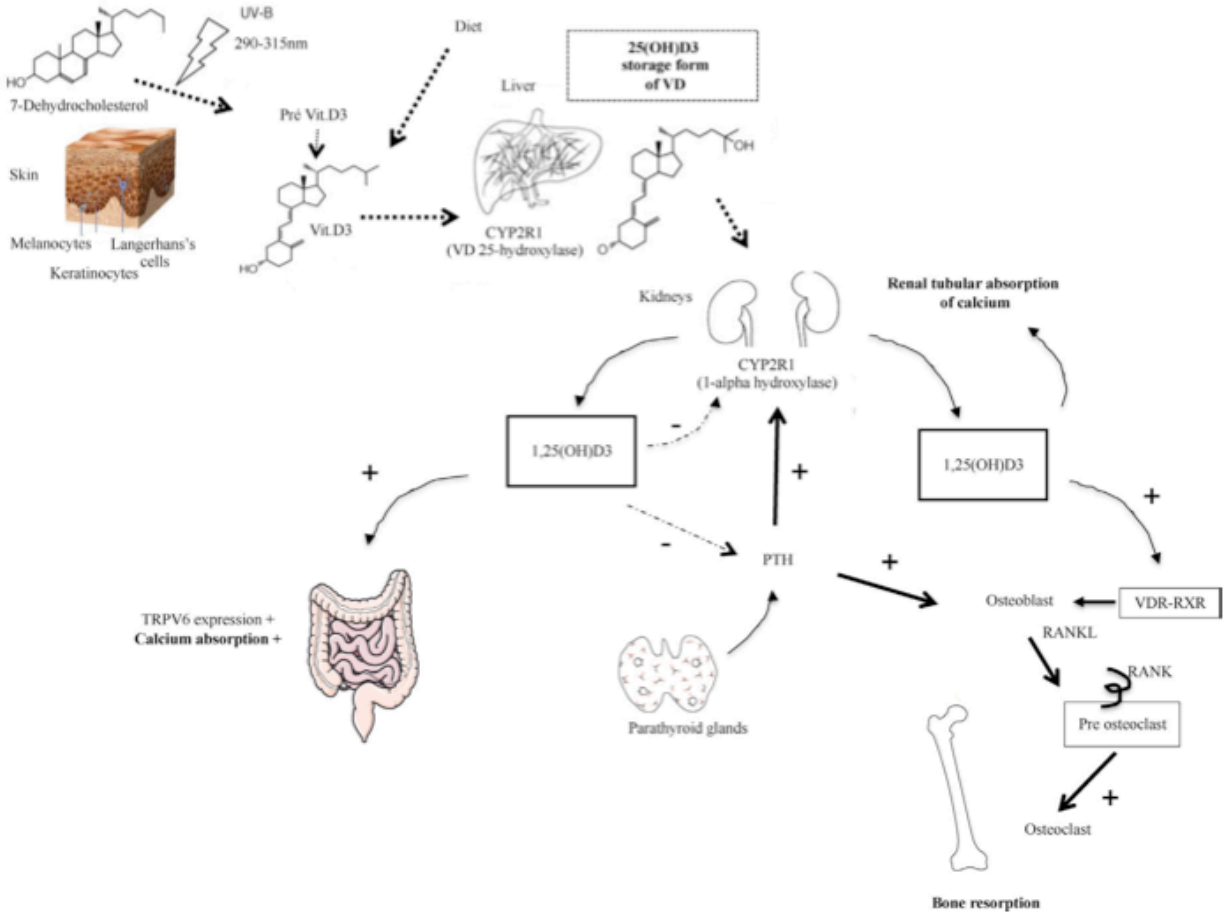


Figure 4. Biosynthèse de la VD et participation au métabolisme phosphocalcique (7).

5. Définition du statut en vitamine D :

Le meilleur indicateur du statut en VD s'obtient en mesurant la concentration plasmatique de la forme de stockage de la VD : la 25(OH)D (20). Il est nécessaire de choisir une technique de dosage qui mesure les deux formes 25(OH)D2 et 25(OH)D3 car certains kits, plutôt anciens, sont spécifiques de l'une ou l'autre de ces formes. Deux principaux types de technique de mesure existent: les méthodes séparatives comme la high performance liquid chromatography (HPLC) ou la spectrométrie de masse et les méthodes d'immunodosage qui sont les plus pratiquées (21). Le coût de ce dosage se situe aujourd'hui en France autour de 20 Euros. Depuis 2014, celui-ci n'est plus pris en charge par l'assurance maladie pour la population générale (22).

6. Quelles sont les recommandations concernant le statut en VD ?

Les sociétés savantes semblent s'accorder sur un taux de 30 ng/ml (75 nmol/l) comme cible à atteindre pour un statut de suffisance en VD. Cette valeur seuil est celle recommandée par la HAS en 2013 (23) ainsi qu'en 2011 par le GRIO (24) et la société savante américaine « The Endocrine society » (25). Il a été démontré que les patients présentant des concentrations plasmatiques de 25(OH)D inférieures à 20 ng/ml à qui l'on administre des doses régulières de VD, voient leur taux de PTH décroitre proportionnellement à l'augmentation du taux de 25(OH)D jusqu'à atteindre leur nadir à partir de 30 ng/ml de 25(OH)D (15). Le taux de PTH reste alors stable malgré l'augmentation du taux de 25(OH)D. Le constat est le même en ce qui concerne l'absorption intestinale de calcium qui augmente de 45% à 65% chez des patients qui passent d'un taux moyen de 25(OH)D de 20 ng/ml à 32 ng/ml après substitution en VD (26). Au-delà d'un taux de 25(OH)D de 32 ng/ml, l'absorption intestinale de calcium

n'augmente plus. Ce seuil correspond également aux taux de 25(OH)D à partir desquels la supplémentation en VD a démontré un bénéfice significatif sur la prévention des fractures et des chutes, en particulier chez les sujets âgés (27,28).

Si l'on se base sur les recommandations des sociétés savantes précédentes, en fonction de la valeur de 25(OH)D, on parle :

- D'insuffisance en VD en cas de concentration plasmatique de 25(OH)D < 30 ng/ml;
- De déficit en VD en cas de concentration plasmatique de 25(OH)D < 20 ng/ml ;
- De carence en VD en cas de concentration plasmatique de 25(OH)D < 10 ng/ml.

La concentration minimale de 25(OH)D ne fait cependant pas l'objet d'un consensus absolu et certains comité d'experts comme l'Institute of Medicine américaine (IOM) préconisent un objectif à 20 ng/ml de 25(OH)D pour la population générale en l'absence de risque osseux (29).

II. L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

1. Anatomie des glandes parathyroïdes :

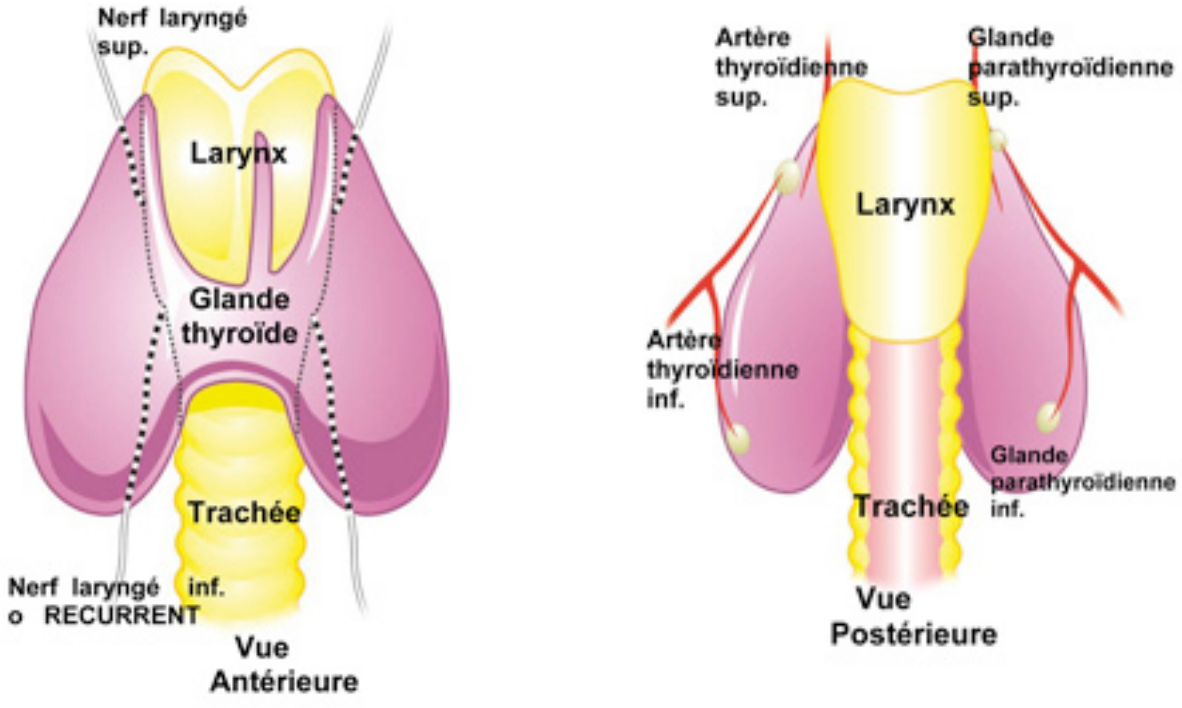


Figure 5. Situation anatomique (19).

Les glandes parathyroïdes sont classiquement au nombre de 4 chez la majorité des individus mais ce nombre peut varier de 2 à 12 (30). Elles sont localisées dans des loges situées à la face postérieure de la thyroïde (Figure 5). On distingue à droite et à gauche des parathyroïdes supérieures et des parathyroïdes inférieures. Sur le plan morphologique, les parathyroïdes sont classiquement de forme ovoïde mais il existe une variabilité importante de forme (Figure 6). Leurs dimensions ainsi que leur poids sont également variables. La taille des glandes parathyroïdes s'accroît lentement à partir de la naissance, atteignant son maximum vers l'âge de 20 ans. En règle générale, une glande parathyroïdienne ovoïde mesure entre 5 et 10 mm de long, 2 à 4 mm de large et 1 à 2 mm d'épaisseur. Le poids total de l'ensemble du parenchyme parathyroïdien chez

l'adulte est de l'ordre de 160 mg environ (31). Les parathyroïdes possèdent un pédicule vasculo-nerveux unique au sein duquel on retrouve une artériole terminale venant essentiellement des branches de l'artère thyroïdienne inférieure, plus accessoirement des artères thyroïdiennes supérieures, une veine se jetant dans l'une des veines thyroïdiennes et des rameaux nerveux provenant du nerf sympathique cervical et du nerf récurrent (31).

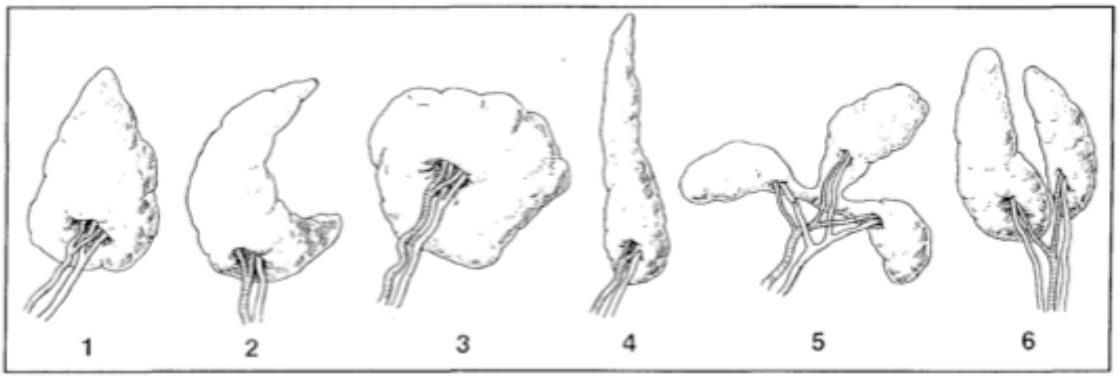


Figure 6. Morphologie des glandes parathyroïdes (1: ovoïde - 2: falciforme - 3: discoïdale - 4: lancéolée - 5: trifoliée - 6: segmentée) (31).

2. Histologie des glandes parathyroïdes :

Les parathyroïdes sont tapissées d'une fine capsule conjonctive qui s'invagine dans la glande et de laquelle se détachent des septa (Figure 7). Ces derniers cloisonnent la glande en lobules et sont le support des vaisseaux sanguins, des nerfs et des lymphatiques (32).

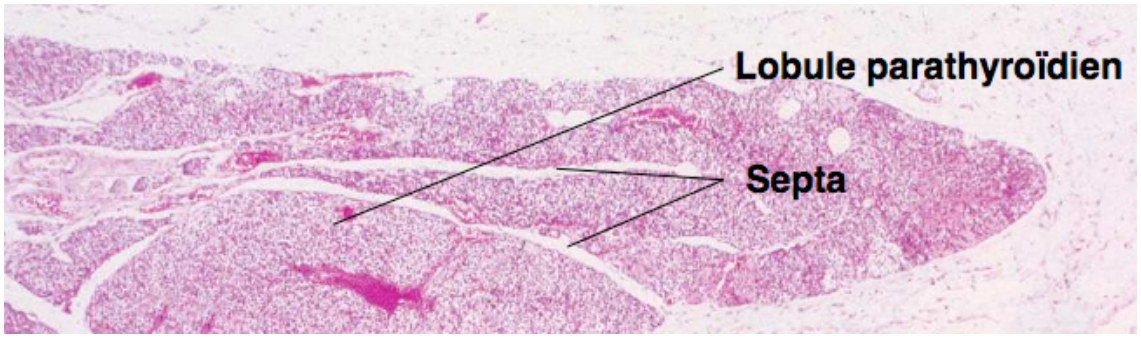


Figure 7. Histologie des glandes parathyroïdiennes. Organisation générale (33).

Les lobules contiennent les cellules glandulaires parathyroïdiennes regroupées en plages ou cordons entre lesquels se dispose un réseau conjonctif contenant de nombreux capillaires fenêtrés et des cellules adipeuses dont le nombre augmente avec l'âge, pouvant représenter jusqu'au tiers de la masse totale du tissu (32). Le parenchyme parathyroïdien comprend deux types de cellules épithéliales: les cellules principales et les cellules oxyphiles (34) (Figure 8).

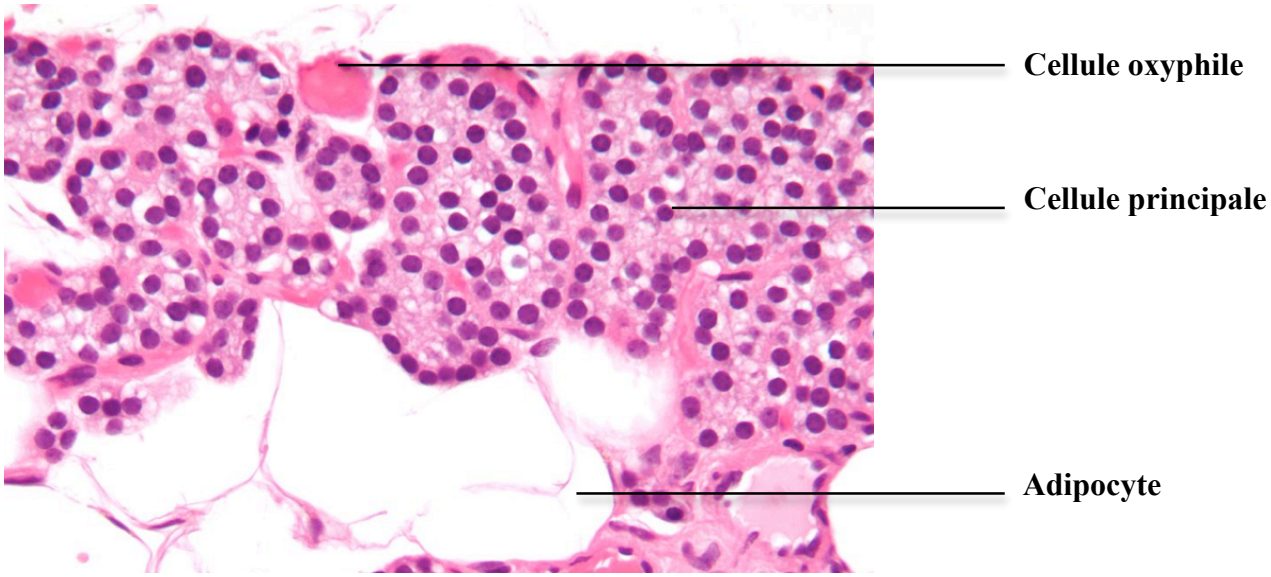


Figure 8. Histologie des glandes parathyroïdiennes. Organisation lobulaire (33).

Les cellules principales possèdent un cytoplasme légèrement éosinophile qui contient un noyau clair en position centrale. Elles sont les plus nombreuses et elles assurent la synthèse et la sécrétion de la parathormone (PTH) contenue dans des granules de sécrétion (34). Entre les cellules principales, on trouve les cellules oxyphiles, moins nombreuses, isolées ou en petits amas. Elles sont beaucoup plus grandes, avec un diamètre moyen de 20 µm. Leur cytoplasme est nettement plus éosinophile du fait de leur richesse en mitochondries (34). Leur fonction précise demeure inconnue.

3. Biosynthèse de la parathormone :

Chez l'homme, le gène codant pour la PTH est situé sur le bras court du chromosome 11 (35). La PTH est synthétisée sous une forme de précurseur appelée la prépro-PTH. Celle-ci est rapidement clivée en un peptide de 90 acides aminés, la pro-PTH, également clivée en l'hormone active PTH, composée d'une seule chaîne de 84 acides aminés (35) encore appelée PTH 1-84 (Figure 9). La PTH est stockée dans des granules de sécrétion avant d'être sécrétée (35).

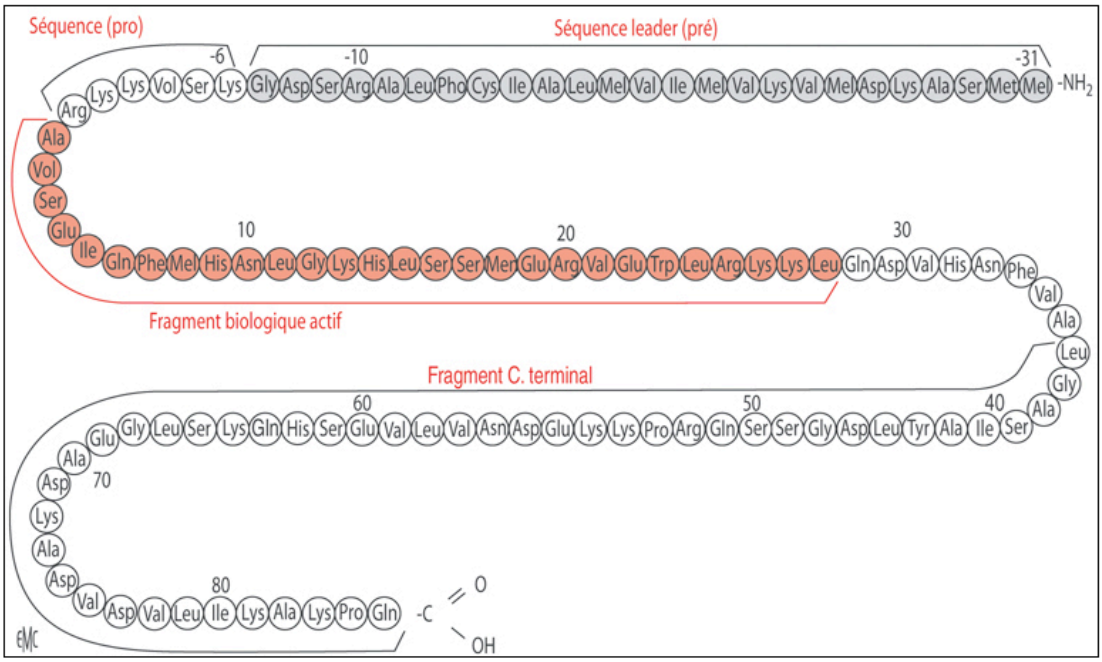


Figure 9. Structure moléculaire de la prépro-PTH (19).

4. Régulation de la sécrétion de parathormone :

a. Rôle du calcium extracellulaire :

i. Principes généraux :

Une relation sigmoïdienne inverse a été démontrée entre la concentration de calcium extracellulaire et la sécrétion de PTH (36). Lorsque le taux circulant de calcium diminue, la sécrétion de PTH augmente et inversement (Figure 10). Plusieurs points sont à préciser :

- A : concentration de calcium entrainant la sécrétion maximale de PTH ;
- B : concentration de calcium entrainant la sécrétion minimale de PTH ;
- C : concentration de calcium qui est responsable d'une inhibition de moitié de la sécrétion de PTH (point moyen de sécrétion ou set-point) ;
- D : pente maximale de la relation ;
- E : calcémie à jeun.

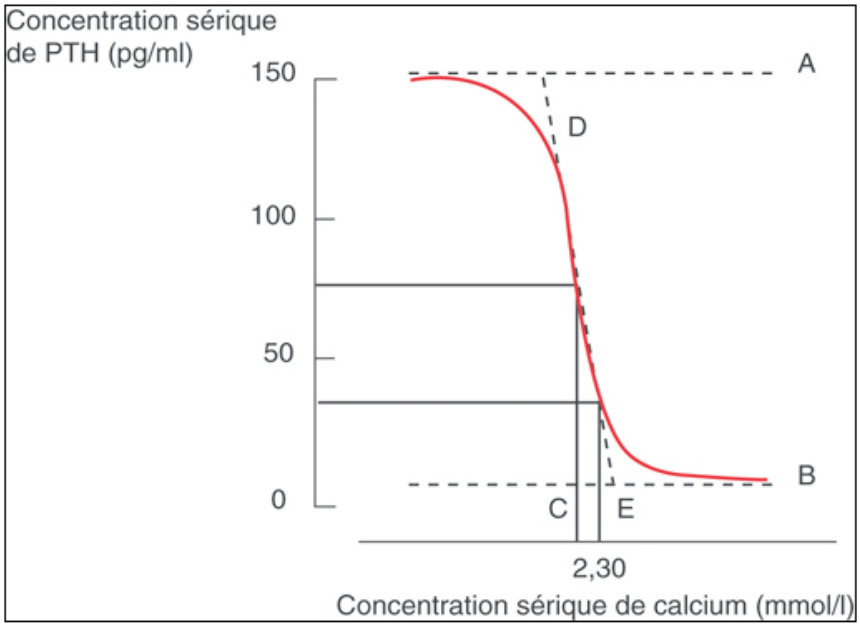


Figure 10. Relation entre concentration plasmatique de calcium et sécrétion de PTH (19).

Le set-point est l'élément central qui maintient la calcémie dans des valeurs normales (36). Ainsi, les cellules parathyroïdiennes normales sécrètent la PTH à un débit inférieur à 50% de leur capacité maximale in vivo, leur permettant de présenter une importante marge de réponse sécrétoire face à une éventuelle hypocalcémie. En cas d'hypocalcémie de courte durée (60-90 minutes), la concentration plasmatique de PTH augmente en quelques secondes par exocytose de la PTH hors des granules de sécrétion. Le pool de réserve des granules de PTH étant faible, si l'hypocalcémie se prolonge, des mécanismes complémentaires sont mis en jeu pour maintenir la sécrétion de PTH (37) :

- Diminution de la vitesse de dégradation intracellulaire de la PTH active ;
- Augmentation de la transcription du gène codant la PTH ;
- Stabilisation de l'ARNm de la prépro-PTH.

Inversement, l'hypercalcémie prolongée fait chuter la sécrétion des granules de PTH préformée, augmente le catabolisme intracellulaire de la PTH en fragments inactifs,

inhibe l'activité transcriptionnelle du gène codant le précurseur de la PTH (37). La valeur de sécrétion minimale n'est cependant jamais nulle, même en présence d'une calcémie très élevée. De fait, une augmentation de la masse de tissu parathyroïdien entraînera une augmentation proportionnelle de la sécrétion de PTH en situation d'hypercalcémie, alors même que la réponse cellulaire individuelle à l'hypercalcémie ne sera pas altérée (36).

ii. Mécanismes cellulaires :

Au niveau cellulaire, la synthèse et la sécrétion de PTH résultent d'une cascade de signaux biochimiques (Figure 11).

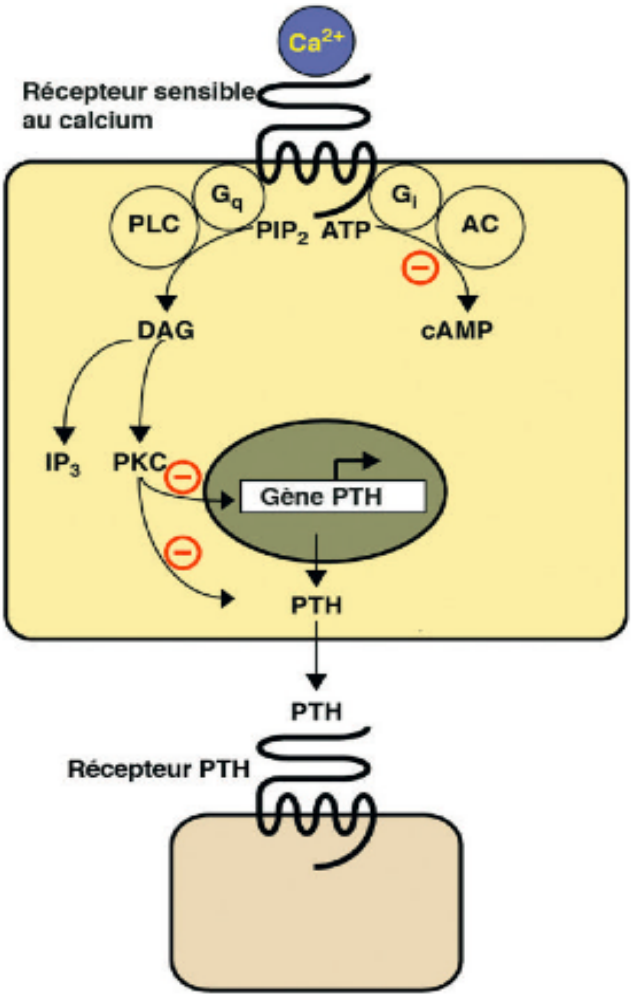


Figure 11. Voies de transduction impliquées dans la réponse à l'activation cellulaire du récepteur du calcium (38).

La transduction du signal calcique est assurée par un récepteur transmembranaire sensible au calcium extracellulaire : le récepteur au calcium (CaSR pour calcium-sensor receptor) (38). En cas d'hypocalcémie, le CaSR est sous sa forme inactive et la sécrétion de PTH n'est plus réprimée. A l'inverse, le CaSR est activé par la hausse de la calcémie et induit alors une diminution de la sécrétion de PTH. Le calcium se lie au CaSR couplé aux protéines G. L'activation de la sous-unité Gq active la phospholipase C (PLC) et hydrolyse le phospho-inositol (PIP2) en triphosphate d'inositol (IP3) et diacylglycérol (DAG). Le DAG stimule la protéine kinase C (PKC) et l'IP3 augmente ensuite la concentration intracellulaire de calcium, inhibant l'expression du gène de la PTH. L'activation de la sous-unité G inhibitrice provoque une inhibition de l'adénylcyclase convertissant l'ATP en AMP cyclique (cAMP) (35).

b. Rôle de la vitamine D :

La 1,25(OH)2D, métabolite actif de la VD, a un effet génomique direct sur la synthèse et la sécrétion de PTH en inhibant la transcription du gène de la PTH (39). Elle agit par l'intermédiaire de récepteurs cytosoliques exprimés par les cellules parathyroïdiennes.

c. Rôle de la phosphatémie :

L'hypophosphatémie s'accompagne d'une importante diminution de l'ARNm de la PTH (40). Dans le cas d'une hyperphosphatémie, la stabilité du transcrit est au contraire augmentée (40). De plus, l'hyperphosphatémie favorise la prolifération des cellules parathyroïdiennes alors que l'hypophosphatémie l'inhibe. Ces effets de la phosphatémie sont indépendants des variations de la calcémie et des métabolites de la vitamine D (35).

5. Effets biologiques de la parathormone :

Pour exercer ses effets biologiques, la PTH se lie à un récepteur spécifique appelé PTH1R situé au niveau de ces cellules cibles. Cette liaison entraîne, par l'intermédiaire d'une protéine G, une modification d'activité enzymatique via des seconds messagers qui régulent les principales fonctions cellulaires (9).

a. Actions sur l'os :

La PTH stimule l'ostéolyse et active la résorption osseuse (35) conduisant à l'élévation de la calcémie. Elle augmente l'activité et le nombre des ostéoclastes et inhibe la maturation des ostéoblastes. Cette action osseuse est la conséquence d'effets à la fois directs et indirects de la PTH médiés par certains facteurs dont le RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Ce dernier est libéré par les ostéoblastes en réponse à une stimulation par la PTH. Il va se lier au RANK, récepteur membranaire des ostéoclastes, pour l'activer et permettre la transformation des précurseurs des ostéoclastes en cellules matures (35).

b. Actions sur le rein :

Au niveau rénal la PTH active la réabsorption de calcium. La quasi-totalité du calcium filtré (98 % environ) est réabsorbé. Une fraction importante de cette réabsorption de calcium s'effectue passivement, par diffusion paracellulaire selon le gradient de concentration et par le phénomène de « solvent drag » au niveau du tubule proximal, à moindre degré dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé et dans le tubule distal. La PTH favorise cette diffusion passive paracellulaire en augmentant la charge positive de la lumière tubulaire (41). Dans le tubule distal, la PTH active au contraire la

réabsorption transcellulaire du calcium depuis la lumière tubulaire jusqu'au plasma (41). La PTH inhibe aussi la réabsorption rénale tubulaire du phosphate qui assure 85% du stock de phosphate circulant (19).

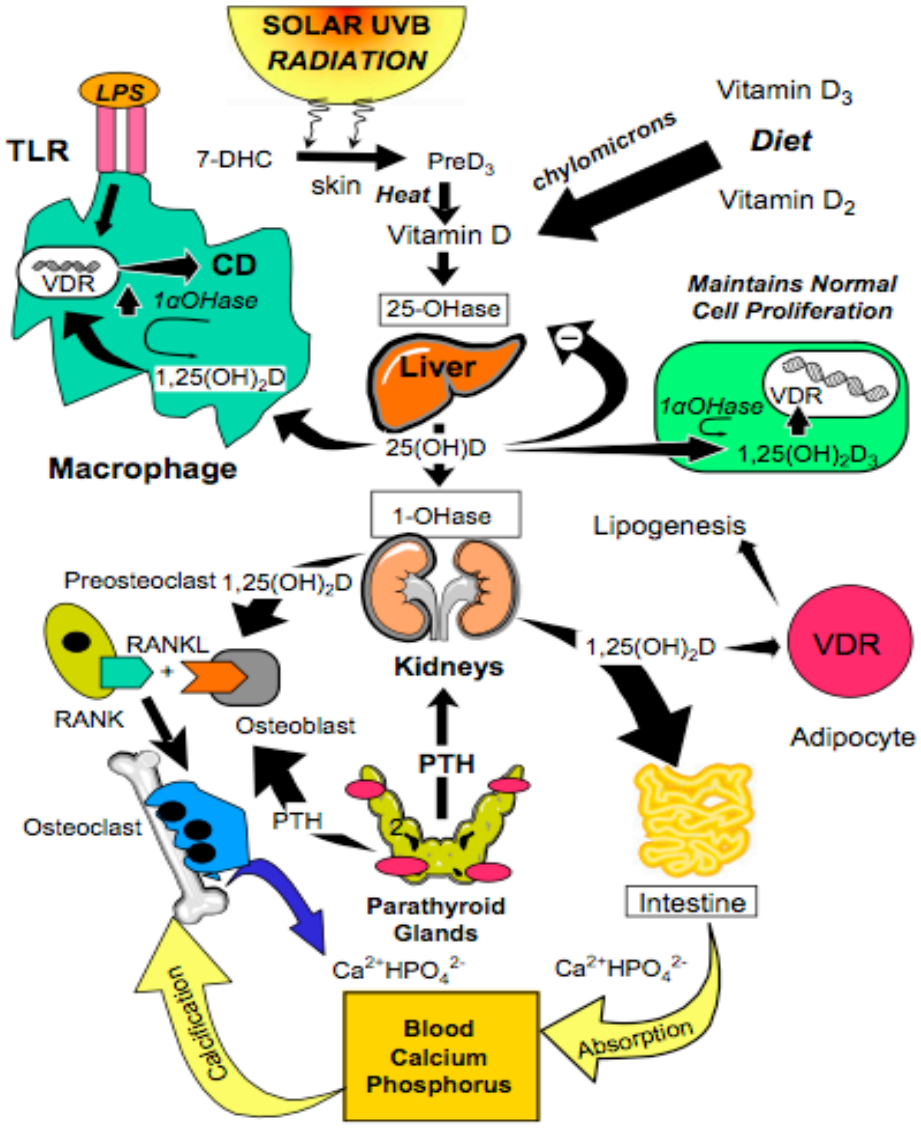


Figure 12. Biosynthèse de la VD et de la PTH et métabolisme phosphocalcique (7).

6. Définition, Epidémiologie et physiopathologie de l'hyperparathyroïdie primaire sporadique :

a. Définition :

L'hyperparathyroïdie primaire est définie biologiquement par un taux élevé ou inapproprié de PTH par rapport aux concentrations plasmatiques de calcium (3).

b. Epidémiologie :

En l'espace d'une trentaine d'années, l'épidémiologie apparente de l'HPP s'est radicalement modifiée, passant d'une maladie rare et symptomatique à une maladie fréquente volontiers asymptomatique. D'après l'étude Rochester (5) réalisée aux Etats-Unis entre 1965 et 1992, l'incidence annuelle de l'HPP était évaluée à 14,6/100000 individus entre 1965 et 1974, augmentant à 67/100000 entre 1974 et 1982 pour se stabiliser à 20,8/100000 entre 1983 et 1992. La prévalence de l'HPP varie selon les populations étudiées mais apparaît stable autour de 1 pour 1000 (42). Les femmes sont plus volontiers atteintes avec un sex-ratio de l'ordre de 3 pour 1 et on note un pic d'incidence entre 50 ans et 60 ans (43) au moment de l'installation de la ménopause.

c. Physiopathologie :

L'HPP est une affection caractérisée par une production excessive, inappropriée et non freinable de PTH par une ou plusieurs glandes parathyroïdiennes, en l'absence de stimulus reconnu, conduisant à une élévation de la calcémie pouvant dépasser le seuil défini d'hypercalcémie (42). L'hypersécrétion de PTH dans l'HPP est liée à l'augmentation, focale ou diffuse, de la masse de tissu parathyroïdien (42). Bien que cela ne soit pas le sujet de notre travail et que les mécanismes ne soient que

partiellement connues, il semble exister un déterminisme génétique favorisant directement la prolifération des cellules parathyroïdiennes (44).

7. Diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire :

a. Diagnostic positif :

Le diagnostic d'HPP est biologique. Il est établi devant une élévation de la calcémie > 2,55 mmol/l associée à un taux circulant de PTH inadapté (valeur normale entre 10 et 65 pg/ml) (42)**.** Le plus souvent, ce diagnostic est découvert fortuitement après bilan d'une hypercalcémie chronique car la majorité des HPP sont asymptomatique. Cependant, l'hypercalcémie n'est pas constante dans l'HPP. La calcémie peut être normale dans 5% à 22% des cas selon les séries de la littérature (45). Les autres anomalies faisant évoquer le diagnostic d'HPP sont l'hypophosphatémie et l'hypercalciurie. En effet, l'excès de PTH diminue la réabsorption tubulaire rénale du phosphate provoquant une hypophosphatémie chez 30 à 40 % des patients (42). L'hypercalciurie, conséquence directe de l'hypercalcémie, est observée chez 40 à 50 % des patients (42).

b. Diagnostic étiologique :

Les examens morphologiques visant à caractériser l'anomalie parathyroïdienne n'ont aucun intérêt diagnostique et ne sont indiqués, dans un second temps, qu'une fois le diagnostic d'HPP confirmé. Leur rôle est de permettre la localisation pré-opératoire de la lésion uniquement si la chirurgie est envisagée.

La scintigraphie au 99m-methoxy-isobutyl-isonitril ou sestamibi est le test alliant sensibilité élevée (autour de 85%) et facilité de réalisation (46). Le sestamibi est un

traceur radiopharmaceutique capté par le tissu parathyroïdien et en particulier par les cellules oxyphiles riches en mitochondries (47). La fixation intense par la thyroïde du sestamibi constituait à l'origine un obstacle majeur pour la visualisation des glandes parathyroïdiennes. Pour distinguer la captation parathyroïdienne et thyroïdienne, 2 techniques ont été développées : la méthode soustractive et la méthode comparative (48). En scintigraphie soustractive, le sestamibi est combiné avec un second traceur capté spécifiquement par la thyroïde comme l'iode 123 ou le ^{99m}Tc libre. Deux scintigraphies sont enregistrées, simultanément ou successivement, l'une montrant la captation du ^{99m}Tc-MIBI par la thyroïde et par la ou les parathyroïde(s) hyperactive(s), l'autre la captation du second traceur par la thyroïde uniquement. A l'aide d'un programme informatique, l'image thyroïdienne est soustraite de la première, faisant apparaître le cas échéant sur une troisième image, la fixation parathyroïdienne pathologique (Figure 13).

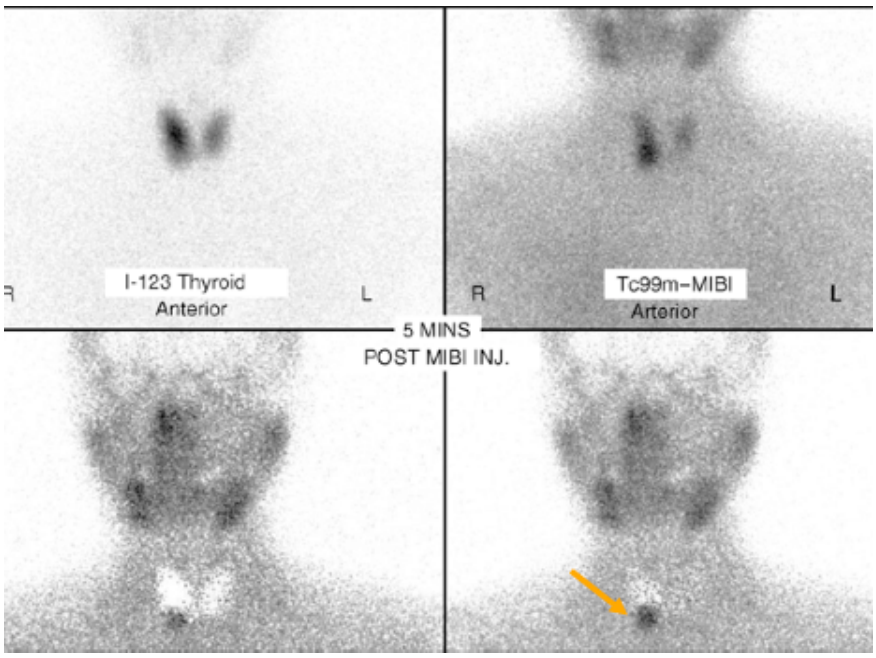


Figure 13. Foyer d'hyperfixation au pole inferieur droit de la thyroïde (technique soustractive) (48).

La technique de la scintigraphie comparative est basée sur le « wash-out » glandulaire du sestamibi dont l'élimination thyroïdienne est plus rapide que celle des parathyroïdes. On réalise 2 scintigraphies, une précoce (de 15 à 30 minutes après l'injection intra veineuse) et une tardive (de 120 à 150 minutes après l'injection). Si une fixation est toujours visible sur l'image tardive, elle doit correspondre théoriquement à une captation du traceur par du tissu parathyroïdien (Figure 14). L'utilisation complémentaire de la tomoscintigraphie (SPECT) améliore la sensibilité de l'examen. Le recours à un seul traceur et la simplicité relative de la comparaison de deux images enregistrées en deux temps ont contribué à l'essor de cette technique.

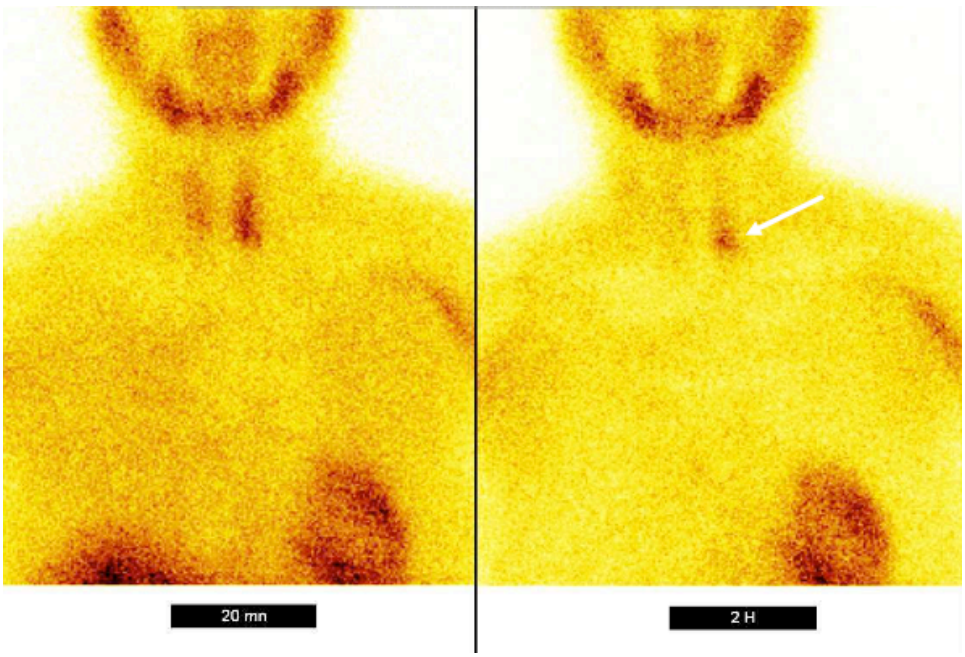


Figure 14. Foyer de fixation au pole inférieur gauche de la thyroïde (technique comparative) (48).

La fiabilité de la localisation peut être renforcée par l'association de deux approches donnant un résultat concordant.

Le second examen habituellement pratiqué est l'échographie cervicale. Classiquement, des parathyroïdes normales ne sont pas visibles en échographie eut égard à leur taille réduite et à leur échostructure proche de celle de la thyroïde avec laquelle elles se confondent. En revanche, certaines lésions parathyroïdiennes peuvent être caractérisées, notamment les hypertrophies parathyroïdiennes (adénome ou hyperplasie) qui se traduisent par une image ovalaire solide hypoéchogène (48). Le Doppler couleur est parfois utile compte tenu du caractère hypervascularisé des adénomes parathyroïdiens. Il peut permettre de différencier une lésion parathyroïdienne d'un nodule thyroïdien postérieur (48).

i. Adénome parathyroïdien :

La cause la plus fréquente d'HPP est l'adénome parathyroïdien retrouvé dans 85% des cas (42). Il s'agit d'une tumeur bénigne caractérisée par la prolifération monoclonale de cellules principales parathyroïdiennes insensibles au rétrocontrôle calcique (42). Dans 90% des cas l'adénome est unique, multiple dans 10% des cas (42). Le poids moyen d'un adénome est d'environ 1 g, sa taille varie de 1 cm à 3 cm en général. Les adénomes volumineux sont volontiers séparés du tissu parathyroïdien sain par une coque fibreuse alors que les microadénomes sont typiquement encapsulés (Figure 15) (42).

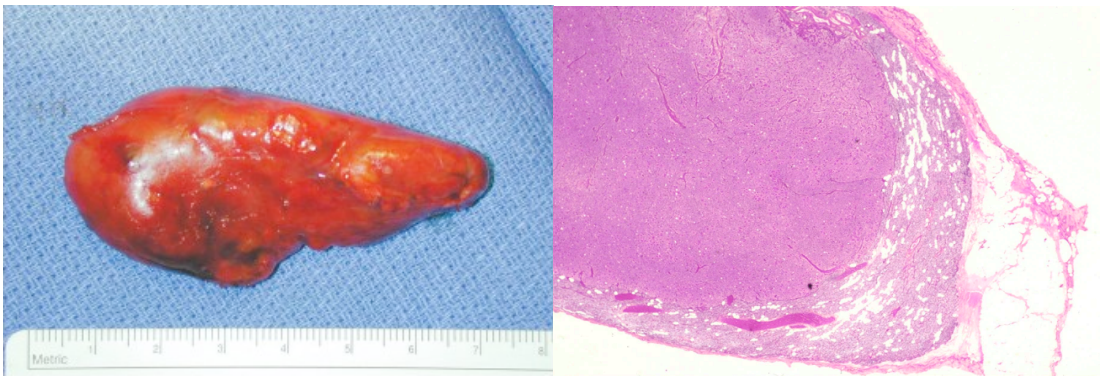


Figure 15. Aspects macroscopique et histologique d'un adénome parathyroïdien (33).

i. Hyperplasie des glandes parathyroïdes :

L'hyperplasie des glandes parathyroïdes représente 15% des cas d'HPP. Elle se définie par l'augmentation de la masse des cellules parenchymateuses dans plusieurs parathyroïdes. Contrairement aux adénomes, la prolifération cellulaire est polyclonale et c'est une augmentation du nombre de cellules qui provoque une élévation de la PTH (49). L'augmentation de volume des parathyroïdes est symétrique dans la moitié des cas. Le poids des parathyroïdes hypertrophiées est extrêmement variable, allant de 0,15 g à plus de 10 g (49).

ii. Carcinome parathyroïdien :

Le carcinome parathyroïdien est une cause rare d'HPP, représentant moins de 1% des cas. Il se manifeste le plus souvent par une masse unilatérale volumineuse. Le diagnostic est retenu en présence d'une confirmation d'un envahissement du stroma, du tissu thyroïdien, de vaisseaux sanguins ou de localisations à distance (50).

c. Présentation clinique :

En l'espace de 30 ans, la présentation de l'HPP s'est radicalement modifiée. Désormais, plus de 80% des patients atteints d'HPP sont asymptomatiques contre 20% dans les années 1970 (43). De nos jours, la majorité des découvertes d'HPP se fait de manière fortuite à l'occasion du bilan étiologique d'une hypercalcémie. Mais même si elles sont de plus en plus rares, certaines formes cliniques persistent.

i. Atteintes osseuses :

L'atteinte osseuse historique est l'ostéite fibrokystique qui se caractérise par une résorption osseuse sous périostée, intra-corticale, sous-chondrale, métaphysaire (51)

(Figure 16). Cette complication est la conséquence de l'hyperactivité ostéoclastique accentuant l'ostéolyse.



Figure 16. Lésions d'ostéite fibrokystique en radiographie et tomodensitométrie : rupture de corticale et lacunes ostéolytiques au niveau du tibia et du fémur, microgéodes sous périostées au niveau des phalanges (6).

L'HPP peut être à l'origine de lésions ostéolytiques réactionnelles appelées tumeurs brunes, correspondant à des pseudotumeurs caractérisées par une disparition de la trame osseuse au profit d'un tissu fibreux et de cellules géantes (51) (Figure 17).



Figure 17. Tumeurs brunes au niveau du tibia en radiographie (6).

Ces complications osseuses sévères sont devenues exceptionnelles de nos jours grâce au diagnostic précoce de l'HPP. Elle ne persistent plus que dans certains pays en voie de développement dans lesquels il est encore possible de rencontrer des HPP évolutives non traitées (52). Néanmoins, une atteinte osseuse, le plus souvent asymptomatique, est fréquemment observée grâce à la mesure des indices biologiques du remodelage osseux et de la densité minérale osseuse (DMO). La principale conséquence osseuse de l'HPP est une augmentation globale du remodelage osseux (53). On retrouve une diminution de la DMO dans les zones corticales, prédominante au 1/3 inférieur du radius (52). En revanche, en cas d'HPP modérée, la masse osseuse est conservée ou peu diminuée dans les sites riches en os trabéculaire (corps vertébraux, col fémoral) dont l'atteinte semble être plus tardive (52).

ii. Atteintes rénales :

L'hypercalciurie constatée dans HPP favorise les lithiases rénales en cas de valeurs supérieures à 400 mg/24h (3). Elle survient chez environ 20% des patients (42). Les calculs rénaux sont, en règle, de nature oxalocalcique et/ou phosphocalcique. Plus rare que la lithiase, la néphrocalcinose, résultant du dépôt dans le parenchyme rénal de complexes de phosphate de calcium favorisé par l'hypercalciurie chronique, peut également compliquer l'HPP (52). Elle peut expliquer l'apparition d'une insuffisance rénale chronique au cours de l'évolution à long terme de l'HPP (42).

iii. Manifestations digestives :

Sur le plan digestif, des symptômes tels que des douleurs abdominales aspécifiques ou une constipation peuvent être présents. Très rarement, on remarque la survenue

d'ulcères gastriques, conséquence de l'hypercalcémie qui stimule la libération de gastrine et la sécrétion d'acide gastrique (54).

iv. Manifestations cardiovasculaires :

La compréhension des mécanismes responsables des manifestations cardiovasculaires dans l'HPP demeure incomplète. La PTH a une action chronotrope positive et inotrope positive et l'élévation de la PTH a été associée au développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche (55).

En dehors de ces manifestations spécifiques, de nombreuses manifestations subjectives ont été décrites chez les patients atteints d'HPP : douleurs musculaires, asthénie ou sensation de faiblesse, de fatigabilité anormale, d'émoussement intellectuel ainsi que des troubles affectifs variés pouvant aller jusqu'au syndrome dépressif (42). Cependant aucun lien direct entre ces symptômes et l'élévation de la PTH n'a été établi.

d. Diagnostic différentiel :

Dans la démarche diagnostique, il est nécessaire de savoir différencier d'une part les causes d'hypercalcémie et d'autre part les causes d'élévation de la PTH.

Parmi les causes d'hypercalcémie non parathyroïdienne, on retrouve :

- Les hypercalcémies paranéoplasiques ;
- Les granulomatoses ;
- Les traitements par diurétiques thiazidiques qui augmentent la réabsorption tubulaire de calcium.
- L'hyperthyroïdie.

Ces causes d'hypercalcémie sont en règle associées à des taux de PTH < 25 pg/ml.

D'autres situations cliniques peuvent se caractériser par une hypercalcémie associée à une élévation de la PTH, en particulier l'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne. Il s'agit d'une pathologie autosomique dominante liée à une anomalie du CaSR qui devient partiellement inactif (56). Des causes iatrogènes peuvent être retrouvées et notamment l'utilisation de lithium qui se lie aux CaSR diminuant ainsi le feedback du calcium au niveau des parathyroïdes, à l'origine d'une hausse de la PTH (56).

L'insuffisance rénale chronique provoque initialement une hypocalcémie pouvant aboutir à une hyperparathyroïdie secondaire. En l'absence de traitement et au stade d'insuffisance rénale sévère ou terminale, cette hyperplasie secondaire des parathyroïdes peut s'autonomiser et aboutir à la constitution d'un adénome parathyroïdien. On parle alors d'hyperparathyroïdie tertiaire qui sera elle pourvoyeuse d'une hypercalcémie (56).

L'insuffisance prolongée en VD peut être également à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire. Elle entraine une levée de l'inhibition de la synthèse de PTH ainsi qu'une baisse de la calcémie (7).

8. Prise en charge thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire:

A l'heure actuelle le traitement de référence de l'HPP est l'exérèse chirurgicale de la parathyroïde anormale. Elle constitue le seul traitement radical et définitif de l'HPP (57). Elle permet la normalisation de la calcémie et la préservation ou la récupération du capital osseux avec un taux de réussite élevé et un faible risque de complication (57). Dès lors que l'HPP est symptomatique, les experts recommandent de manière consensuelle de privilégier l'option chirurgicale (45). Cependant, la fréquence élevée des formes asymptomatiques ainsi que le faible risque de complication de l'HPP

suscitent un vif débat chez les experts quant à l'intérêt d'un recours systématique à la chirurgie par rapport à la simple surveillance associée à la prévention des complications (45).

Pour l'heure, les recommandations actuelles en France datant de 2005 et émanant de la société française d'endocrinologie (SFE) recommandent un recours à la chirurgie dans les indications suivantes (3) :

- Age < 50 ans ;
- Symptômes cliniques ou atteintes tissulaires liés à l'hypercalcémie (lithiase urinaire calcique, néphrocalcinose, signes osseux ...) ;
- Hypercalcémie ≥ 110 mg/l ou 2,75 mmol/l avec protides normaux ;
- Calciurie > 400 mg/24h ou 10 mmol/24h ;
- Diminution du débit de filtration glomérulaire au-dessous de 60 ml/min/1,73m^2 établissant le diagnostic d'insuffisance rénale chronique ;
- Densité osseuse avec un T-score ≤ -2,5 à n'importe quel site. A évaluer sur 2 sites.

Les recommandations internationales réactualisées proposent la prise en compte des mêmes éléments en dehors de la calciurie qui n'est plus retenue (58).

a. Principes du traitement chirurgical :

Depuis la première parathyroïdectomie réalisée par Mandl en 1925 (59), les règles de la chirurgie parathyroïdienne conventionnelle ont été parfaitement établies et durant de très nombreuses années la cervicotomie transverse avec exploration systématique des quatre parathyroïdes est restée l'intervention de référence.

Ce dogme fut pour la première fois remis en question par Tibblin en 1982 (60). Partant

du fait établit que l'HPP était causées dans près de 90% des cas par un adénome parathyroïdien unique, il proposa un abord limité à un seul coté, le choix du côté étant basé sur les résultats de l'imagerie préopératoire dont les performances étaient encore très médiocres. Avec l'amélioration des examens d'imagerie, cette technique opératoire dite mini-invasive s'est considérablement développée au point qu'il existe actuellement deux grands types de chirurgie parathyroïdienne (61).

i. Chirurgie conventionnelle :

Cette technique dite conventionnelle est restée jusqu'aux années 1990 l'intervention de référence (62). L'approche chirurgicale consiste, après cervicotomie transverse, en une exploration cervicale bilatérale sous anesthésie générale (61) (Figure 18). Le but étant d'identifier les 4 glandes parathyroïdiennes ainsi que les glandes surnuméraires éventuelles. L'aspect macroscopique guide l'attitude du chirurgien : les glandes volumineuses sont prélevées, les autres laissées en place. Pratiquée par un chirurgien expérimenté, cette intervention est couronnée de succès dans 95 à 99 % des cas, sa mortalité est nulle et le taux de morbidité est très faible (63). La qualité de la cicatrisation cervicale est excellente. Cette technique ne nécessite pas d'examen d'imagerie préopératoire.

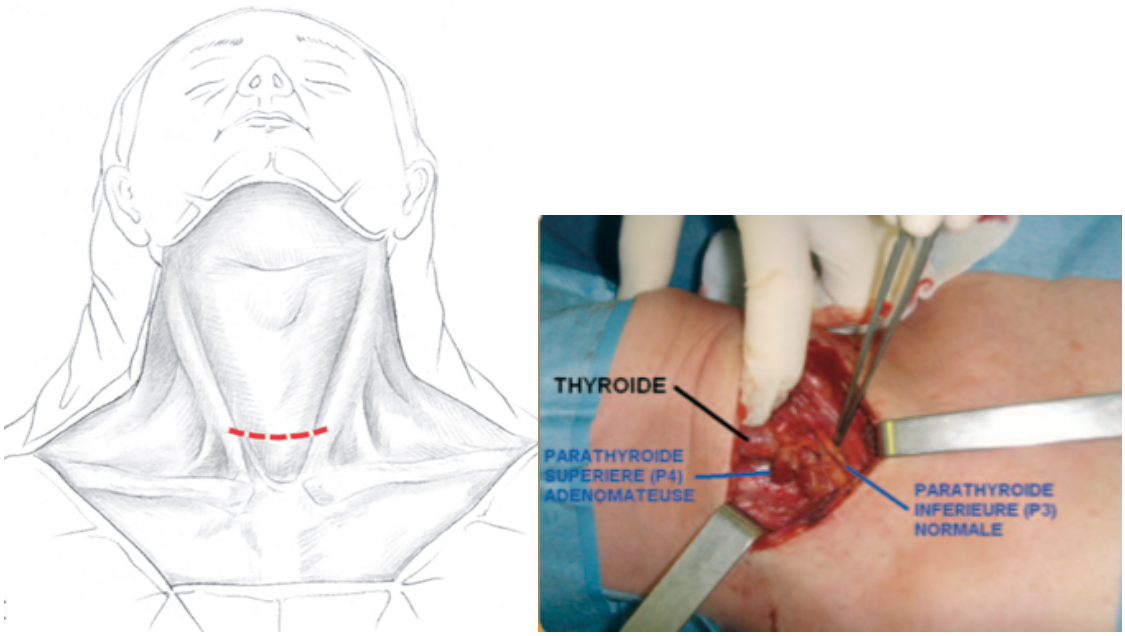


Figure 18. Exploration chirurgicale des 4 loges parathyroïdienne par cervicotomie transverse (61).

ii. Chirurgie mini-invasive :

Depuis la fin des années 1990, les équipes de chirurgie ont développé de nouvelles techniques opératoires dites mini-invasives. Ces évolutions ont été autorisées par l'essor des nouvelles techniques d'imagerie parathyroïdienne permettant une localisation précise et fiable des lésions et autorisant l'absence d'exploration systématique de toutes les glandes parathyroïdiennes. Par ailleurs, grâce au dosage peropératoire de la PTH le chirurgien peut avoir une confirmation immédiate de l'efficacité de son geste (64).

La chirurgie mini-invasive ouverte correspond à des interventions conduites en vision directe, sous anesthésie locale, au travers d'incisions cervicales de 2 à 3 cm, en regard de l'adénome afin de limiter au maximum la dissection. Le chirurgien dispose de lunettes grossissantes et d'une lampe frontale pour améliorer l'éclairage de son champ opératoire (Figure 19). Cet abord ciblé entraîne moins de complications qu'une exploration bilatérale, réduit le temps opératoire et la durée d'hospitalisation (65).

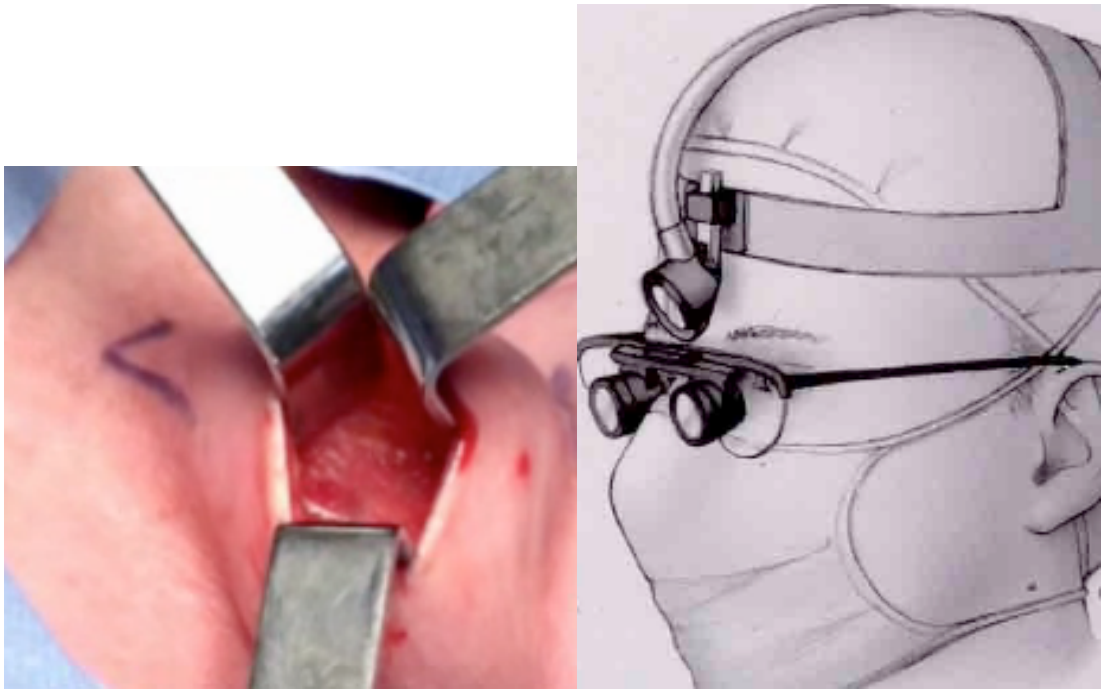


Figure 19. Abord chirurgical mini-invasif et équipement du chirurgien (61).

Les parathyroïdectomies mini-invasives endoscopiques qui se sont développées ces dernières années avec l'émergence de la chirurgie vidéo-assistée, regroupent toutes les interventions parathyroïdiennes au cours desquelles le chirurgien fait appel à un endoscope. Les parathyroïdectomies totalement endoscopiques nécessitent une insufflation de CO_2, comme en coelioscopie, pour maintenir une cavité de dissection (Figure 20). L'opérateur conduit la dissection par vision indirecte, à partir d'un moniteur. Les techniques endoscopiques sont plus exigeantes sur le plan technique que la chirurgie mini-invasive ouverte, mais elles apportent certains avantages. L'endoscope procure à l'opérateur une vision agrandie et parfaitement éclairée des structures anatomiques cervicales, permettant ainsi une dissection aussi précise et sûre que celle qui peut être réalisée en chirurgie ouverte conventionnelle. Ces conditions optimales d'exploration sont beaucoup plus difficiles à obtenir par vision directe au travers de petites incisions (66).

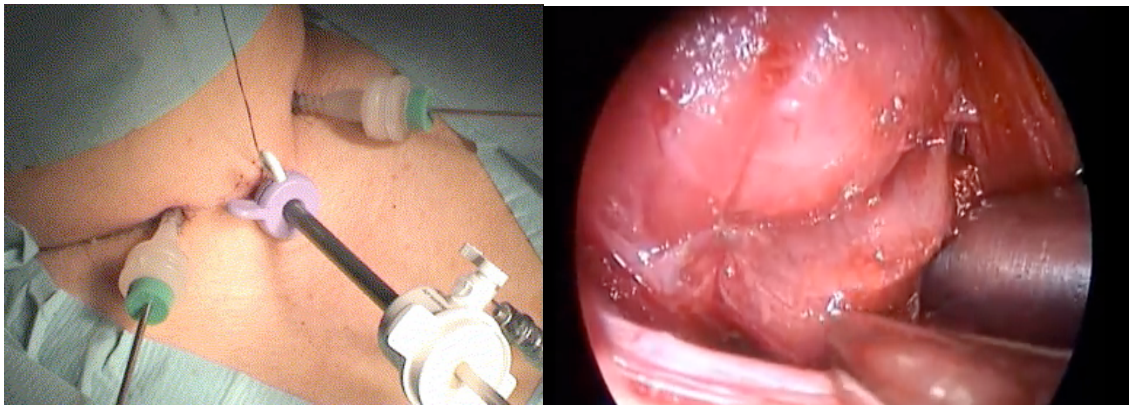


Figure 20. Positionnement des trocarts et vision endoscopique d'un adénome parathyroïdien (66).

Entre des mains expérimentées les techniques chirurgicales mini-invasives sont aussi sûres que les interventions conventionnelles. En terme d'efficacité, 95% à prés de 100% des patients sont normocalcémiques après une chirurgie mini-invasive (67).

b. Traitement médical :

Dans une étude prospective réalisée par Silverberg et al. en 1999 chez 121 patients atteints d'HPP (dont 83 % étaient asymptomatiques), opérés ou surveillés pendant 10 ans, seuls 27 % des patients non opérés ont présenté une progression de leur pathologie avec persistance d'une hypercalcémie et/ou d'une hypercalciurie et/ou une diminution de la DMO après 10 ans de suivi (68). Il apparaît donc raisonnable d'envisager une prise en charge médicale dans les cas ou les patients ne pourraient bénéficier de la solution chirurgicale.

i. Mesures préventives :

Les mesures préventives visent essentiellement à éviter les facteurs pouvant aggraver l'hypercalcémie et ses complications. La SFE recommande les mesures suivantes (3):

- Contre-indication des diurétiques thiazidiques, du carbonate de lithium ;
- Encourager une hydratation abondante (> 1 l/j) afin de diminuer les risques de lithiase urinaire ;
- Lutter contre l'inactivité physique et éviter les immobilisations prolongées ;
- Surveillance rapprochée de la calcémie en cas d'immobilisation prolongée.

L'étude de Silverberg évoquée en préambule de ce paragraphe, a été poursuivie sur 15 ans chez 116 patients et les auteurs notaient que 37% des patients non opérés ont présenté une détérioration de leur DMO soit 10% de plus que lors des premières conclusions à 10 ans (57). En revanche, dans le groupe des patients opérés, les bénéfices osseux de la chirurgie se maintenaient dans le temps. Ces conclusions soulignent l'importance d'un suivi au long cours des patients ayant une HPP non opérée.

En ce sens, il est conseillé (3,58):

- Un dosage de la calcémie tous les 6 mois;
- Un dosage de la créatinémie et une estimation du débit de filtration glomérulaire tous les ans ;
- Une ostéodensitométrie tous les 1 à 2 ans sur 2 sites.

ii. Traitements médicamenteux :

Parmi les traitements médicamenteux, les agonistes du récepteur sensible au calcium permettent une inhibition de la sécrétion de PTH et une diminution de la calcémie (69). Leur efficacité a été prouvée sur la baisse durable de la PTH et de la calcémie (70). En revanche, ils n'apportent aucun bénéfice osseux. En France, le Cinacalcet a reçu une AMM en cas d'hyperparathyroïdie primaire pour laquelle une parathyroïdectomie serait

indiquée sur la base des taux de calcium sérique mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée (71).

Les substituts oestrogéniques peuvent être proposés chez les femmes ménopausées afin de préserver leur capital osseux (72). Ils n'ont pas démontré leur efficacité en terme de baisse des taux de PTH et de calcium (3,58). La calcitonine ou les biphosphonates, efficaces dans le traitement des hypercalcémies aiguës, n'ont que peu d'intérêt et d'efficacité dans le traitement de l'HPP lors de laquelle l'hypercalcémie est chronique (73).

9. Hyperparathyroïdie primaire et insuffisance en vitamine D :

Les interactions multiples entre VD et PTH font que l'insuffisance en VD peut être à la fois la conséquence et la cause de l'HPP. En situation d'HPP, la concentration élevée de PTH entraine une stimulation excessive de la 1-α-hydroxylase et donc une conversion accrue de 25(OH)D en $1,25(OH)_2D$, favorisant ainsi l'insuffisance en VD. Dans le même temps, en situation d'insuffisance en VD, la baisse des concentrations de 25(OH)D entraine une levée de l'inhibition qu'elle exerce sur la transcription du gène de la PTH et favorise donc la surexpression de la PTH.

IV. PATIENTS ET METHODES

1. Cadre de l'étude:

Nous avons mené une étude monocentrique, rétrospective, descriptive, portant sur une population de patients adultes atteints d'hyperparathyroïdie primaire et suivis au CHU de Pointe à Pitre entre janvier 2009 et décembre 2014. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le statut en VD de patients atteints d'HPP en Guadeloupe. Nos objectifs secondaires étaient d'analyser les profils clinique et biologique de ces patients en fonction de leur statut en VD, d'analyser l'évolution clinique et biologique des sujets avec HPP et insuffisants en VD avant et après substitution en VD, d'évaluer l'impact du statut en VD sur l'évolution des patients en postopératoire.

2. Constitution de la population de patients :

177 patients ont été pris en charge au CHU de Pointe à Pitre pour hyperparathormonémie, définie par une élévation de la PTH circulante (> 65 pg/ml), entre 2009 et 2014. Nos critères d'exclusion étaient :

- Les femmes enceintes (n= 2),
- Les patients présentant une hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (n=74),
- Les patients atteints d'une une hépatopathie (n=2),
- Les patients atteints de pathologies néoplasiques ou de granulomatoses (n=18),
- Les patients atteints d'une hyperparathyroïdie primaire familiale dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple (n=3),
- Les patients traités par diurétiques thiazidiques ou lithium (n=16).

En définitive, 62 patients avec hyperparathyroïdie primaire ont été inclus pour ce travail (Figure 21).

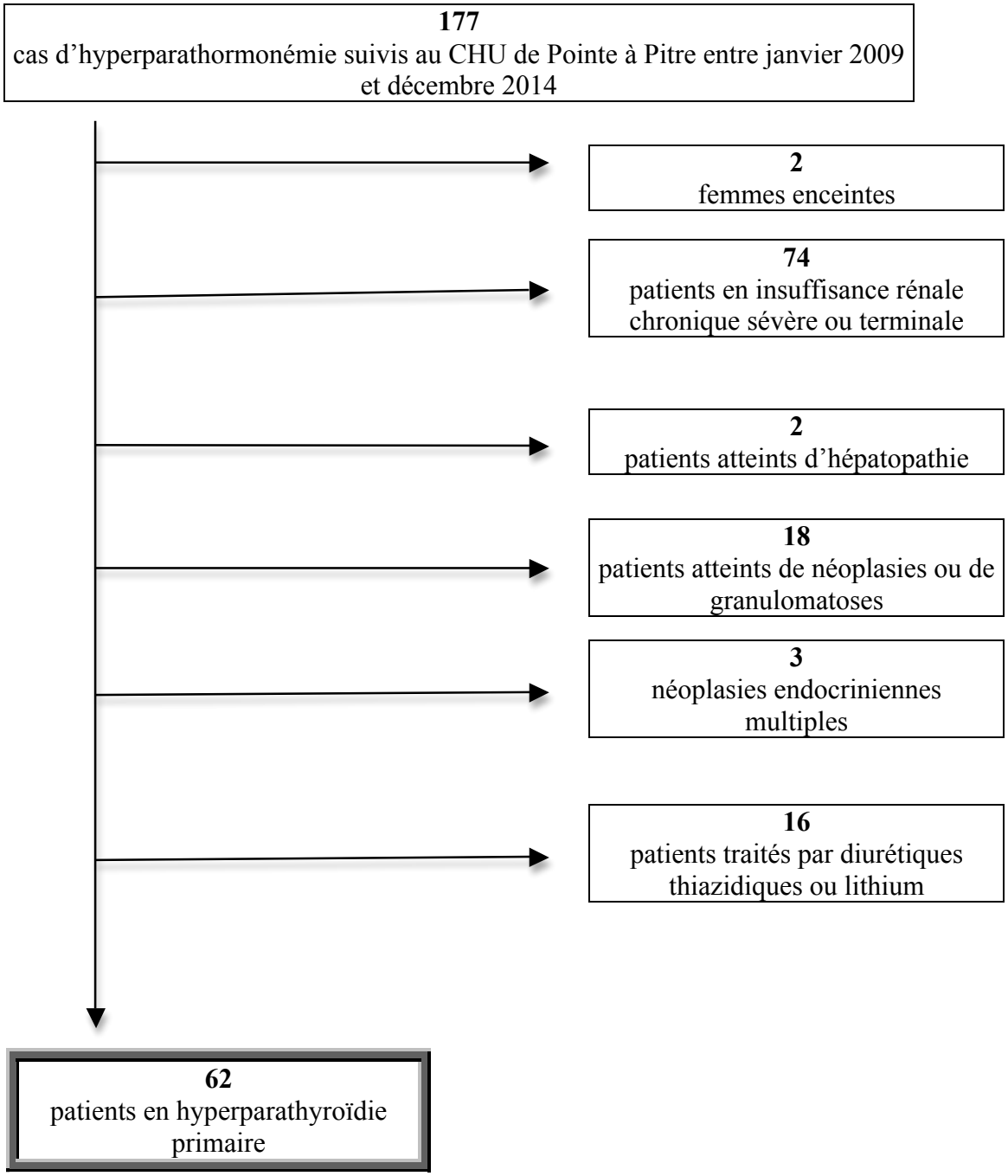


Figure 21. Constitution de la population de l'étude.

3. L'acquisition des données démographiques et cliniques :

Les données démographiques et cliniques ont été collectées avant la chirurgie parathyroïdienne et/ou la supplémentation en VD. Les données recueillies incluaient

l'âge, le sexe, le poids et la taille des patients, le type d'habitat des patients (à domicile ou en institution), l'intoxication tabagique. Nous avons collecté les données cliniques suivantes: statut vis à vis de la ménopause, antécédents de diabète de type 2, d'hypertension artérielle (HTA), présence de symptômes évoquant une hypercalcémie chronique (douleurs osseuses ou musculaires, lithiases urinaires, asthénie), l'ancienneté de l'HPP au moment de la chirurgie parathyroïdienne.

4. Mesures biologiques :

Le statut en VD a été évalué par la mesure de la concentration plasmatique de la 25(OH)D. Jusqu'en 2012, la VD a été mesurée par une technique d'immunoanalyse par chimiluminescence (CLIA), mesurant la vitamine D_2 et D_3 sur analyseur Liaison® DIASORIN. A partir de 2012, les mesures de vitamine D totale (D_2 et D_3) ont été réalisées par une technique d'électrochimiluminescence (ECLIA) sur kits Elecsys ® Vitamin D total par automate COBAS. Les données de mesure de VD ont été collectées au moment du diagnostic d'HPP et 6 mois après chirurgie seule ou après chirurgie et supplémentation en VD selon la prise en charge dont ont bénéficié les patients. Le taux de PTH a été déterminé par mesure du taux circulant de PTH intacte (1-84) par chimiluminescence directe (CLIA) sur automate Modular ROCHE entre 2008 et 2012 et par électrochimiluminescence (ECLIA) entre 20102 et 2014. Les mesures de PTH ont été retenue au moment du diagnostic d'HPP et 6 mois après chirurgie seules ou après chirurgie et supplémentation en VD. La calcémie et la calciurie des 24h ont été mesurées par des techniques biochimiques automatisées de colorimétrie. La calcémie a été recueillie au moment du diagnostic d'HPP et 1 mois après chirurgie seule ou après chirurgie et supplémentation en VD en raison de l'absence de données suffisantes à 6

mois postopératoire. La calciurie a été collectée au moment du diagnostic d'HPP uniquement en raison de l'absence de données suffisantes en postopératoire. La phosphorémie et la phosphaturie des 24H ont été mesurées par spectrophotométrie, au moment du diagnostic d'HPP. La créatinine sérique a été mesurée par la technique colorimétrique de Jaffé au moment du diagnostic d'HPP et l'estimation de la fonction rénale a été faite par l'équation MDRD.

5. Mesures morphologiques et anatomopathologiques :

Les lésions parathyroïdiennes ont été caractérisées en imagerie dans les services de radiologie et de médecine nucléaire du CHU de Pointe à Pitre par :

- Echographie cervicale couplée au doppler permettant de localiser et de caractériser les lésions parathyroïdiennes.
- Scintigraphie parathyroïdienne au MIBI avec réalisation de clichés dynamiques suivi de clichés statiques au pinhole, planaire précoce puis tardif par tomographie par émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie (TEMP-TDM) associés à des clichés pinhole et planaires tardifs.

L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a permis de confirmer le diagnostic d'adénome parathyroïdien ou d'hyperplasie parathyroïdienne et de renseigner le poids et la taille des adénomes.

6. Définition des critères de l'étude :

Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) a été réalisé par la formule [masse en kg/taille en mètre^2]. L'obésité a été défini par un IMC $\geq$ 30 kg/m2, le surpoids a été

défini par un IMC ≥ 25 kg/m2.

En accord avec les recommandations internationales (23–25), un taux de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml était considéré comme suffisant, l'insuffisance en VD était retenue en cas de concentration plasmatique de 25(OH)D < 30 ng/ml, le déficit en VD en cas de concentration plasmatique de 25(OH)D < 20 ng/ml et la carence en VD correspondait à une concentration plasmatique de 25(OH)D < 10 ng/ml. Devant le faible nombre de sujets en déficit ou en carence en VD, nous avons distingué deux groupes de patients pour la comparaison des données :

- Les patients présentant un statut insuffisant en VD formaient le groupe 1,
- Les patients présentant un taux suffisant en VD et donc un statut normal en VD formaient le groupe 2.

7. Analyse statistique :

Les résultats sont exprimés sous la forme de moyenne ± déviation standard (m±DS) et de valeurs extrêmes pour les variables quantitatives, et sous forme d'effectifs avec leur pourcentage pour les variables catégorielles. Pour comparer les variables des 2 groupes, nous avons utilisé le test exact de Fisher et le Khi-deux. Pour toutes les analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS (Inc. Chicago, IL).

V. RESULTATS

1. Caractéristiques de la population avec HPP :

62 patients en HPP étaient inclus. Leurs caractéristiques cliniques sont synthétisées dans le tableau 1. Les paramètres biologiques de la population sont précisés dans le tableau 2. Notre population était âgée de 62±15 ans et était en majorité féminine (74%). Les femmes ménopausées représentaient 56,5% de la population totale et 76,1% des femmes. 17 patients étaient en surpoids (27%) et 11 étaient obèses (18%). L'ensemble des patients étaient valides et vivaient au domicile. L'HPP était volontiers asymptomatique (75,8% des cas). Le symptôme le plus fréquemment rapporté était l'asthénie (14,5%), suivi des lithiases urinaires (8,1%), des douleurs osseuses (4,8%) et des douleurs musculaires (1,6%).

Les comptes rendus échographiques étaient disponibles pour 41 patients (66%) : une lésion parathyroïdienne unique était décrite dans 83% des cas, avec une taille moyenne estimée de 17±7 mm. La lésion était localisée au niveau du lobe inférieur droit de la thyroïde dans 50% des cas, du lobe inferieur gauche thyroïdien dans 29% des cas, du lobe supérieur droit thyroïdien dans 12% des cas et du lobe supérieur gauche thyroïdien dans 9% des cas. Des lésions parathyroïdiennes multiples étaient retrouvées dans 5% des cas. Dans 5 cas (12%), l'échographie ne retrouvait pas de lésion parathyroïdienne.

Un compte rendu de scintigraphie parathyroïdienne au MIBI était disponible pour 37 patients (60%). Une anomalie de fixation parathyroïdienne était décrite dans 78% des cas. La lésion était localisée au niveau du lobe inférieur droit de la thyroïde dans 48% des cas, du lobe inferieur gauche thyroïdien dans 28% des cas, du lobe supérieur droit thyroïdien dans 7% des cas et du lobe supérieur gauche thyroïdien dans 3% des cas. 4 localisations ectopiques ont été décrites (14%). Des lésions parathyroïdiennes multiples étaient retrouvées dans 3% des cas. Dans 7 cas (19%), l'examen était normal.

50 patients (80,6%) ont bénéficié d'une parathyroïdectomie. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires a permis de retrouver un adénome parathyroïdien unique dans 90% des cas, avec une taille moyenne de 16±6 mm. Des lésions parathyroïdiennes multiples ont été retrouvées dans 6% des cas. L'examen anatomopathologique s'est avéré normal chez 2 patients (4%).

Variables (n=62)	Données
Sexe femmes/hommes	**46** (74,2%) / **16** (25,8%)
Age (années)	**62**±15,2 [18–90]
Femmes ménopausées (n)	**35** (56,5%)
IMC (kg/m^2) (n=54)	**26,2**±6 [16,6–45,7]
Tabac (n)	**5** (8,1%)
Diabète (n)	**17** (27,4%)
HTA (n)	**39** (62,9%)
Asthénie (n)	**9** (14,5%)
Douleurs osseuses (n)	**3** (4,8%)
Douleurs musculaires (n)	**1** (1,6%)
Lithiases urinaires (n)	**5** (8,1%)
Durée d'évolution de l'HPP* (mois) (n=43)	**6,7**±6,4 [2–27]

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population. * : Durée entre le diagnostic d'HPP et la chirurgie. ** : Après examen anatomopathologique (2 examens normaux).

Variables (n=62)	Moyenne ± écart-type
25(OH)D (30-75 ng/ml) (n=46)	**25,8**±9,5 [6,4–43,3]
PTH (10-65 pg/ml) (n=62)	**193**±112 [74–707]
Calcium (2,18-2,55 mmol/l) (n=62)	**2,98**±0,4 [2,2–4,95]
Phosphore (0,8-1,35 mmol/l) (n=56)	**0,78**±0,2 [18–90]
Créatinine (50-120 µmol/l) (n=55)	**86,1**±38,3 [42–207]
Clairance de la créatinine (90-140 ml/min) (n=49)	**99,1**±36,7 [32–185]
Calciurie (1,8-7,5 mmol/24h) (n=24)	**5,38**±2,96 [1,26–11,47]
Phophaturie (16-38 mmol/24h) (n=11)	**18**±12 [7–50]

Tableau 2. Profil biologique de la population au moment du diagnostic d'HPP.

2. Statut en vitamine D de la population :

Dans notre population, 46 patients (74,2% de la population totale) avaient un dosage de VD disponible au moment du diagnostic d'HPP. Parmi ces 46 patients, 32 patients avaient une insuffisance en VD (prévalence de 69,6%) et formaient le groupe 1. La distribution des patients du groupe 1 était la suivante (Figure 22) :

- 18 patients (39,1%) présentaient un taux de 25(OH)D compris entre 20 ng/ml et 29,9 ng/ml,
- 10 patients (21,7%) présentaient un taux de 25(OH)D compris entre 10 ng/ml et 19,9 ng/ml,
- 4 patients (8,8%) présentaient une carence en VD avec un taux de 25(OH)D < 10 ng/ml.

14 patients présentaient un taux suffisant de VD (prévalence de 30,4%) et formaient le groupe 2 (Figure 22).

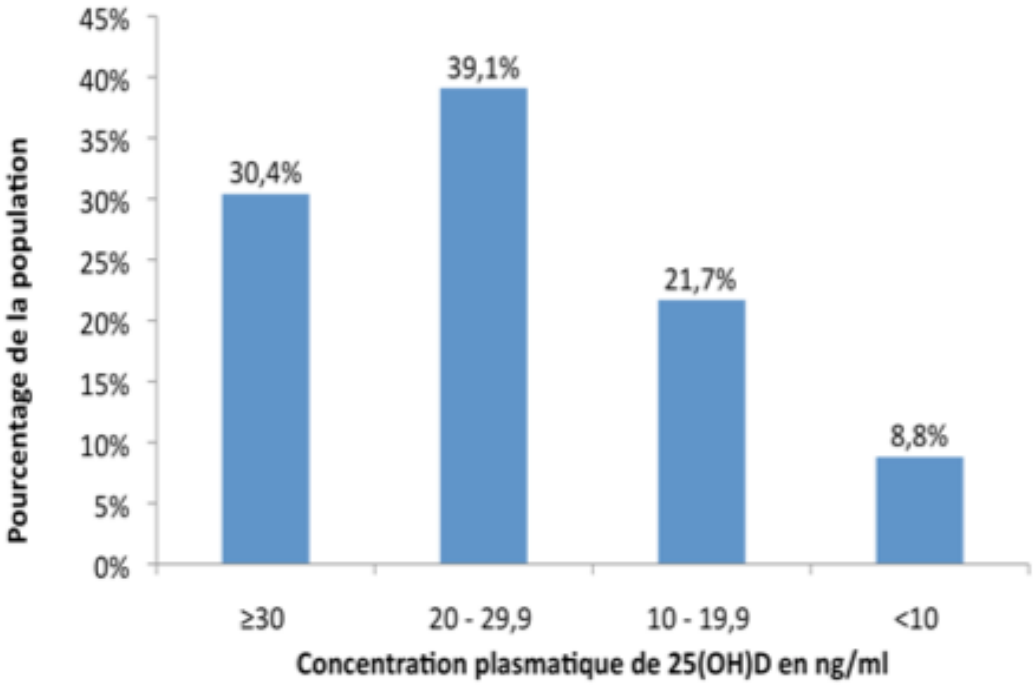


Figure 22. Statut en VD de la population au moment du diagnostic d'HPP.

3. Etude de l'association entre le profil clinique des patients et leur statut en VD :

Dans l'ensemble de la population, le taux de VD n'était pas significativement associé au sexe ni au statut vis à vis de la ménopause. L'âge des patients (p=0 ,12) ainsi que l'IMC (p=0,5) n'étaient pas significativement différents en fonction de la concentration plasmatique de 25(OH)D. Les antécédents de diabète de type 2 (p=0,16) et d'HTA (p=0,4) n'étaient pas associés au statut en VD. La présentation symptomatique de l'HPP n'était pas associée au statut en VD et ce quel que soit le type de symptômes rapportés par les patients.

Les profils cliniques ou biologiques des sujets du groupe 1 et 2 n'étaient pas différents à l'inclusion.

4. HPP et statut en VD avant et après la chirurgie parathyroïdienne :

a. Avant parathyroïdectomie :

Les paramètres cliniques des 2 groupes ainsi que les paramètres biologiques avant la chirurgie parathyroïdienne sont présentés dans le tableau 3.

Variables	Groupe 1 (n=32)	Groupe 2 (n=14)	p
Age (années)	**61**±14 [25–86]	**64**±9 [48–79]	0,12
IMC (kg/m^2)	**26,2**±7,3 [17–46]	**27,2**±4,2 [24–37]	0,5
25(OH)D (30-75 ng/ml)	**20,79**±6,2 [6–28]	**37,2**±4,1 [31–43]	0,02
PTH (10-65 pg/ml)	**201**±127 [74–707]	**187**±96 [92–435]	0,3
Calcium (2,18–2,55 mmol/l)	**3**±0,48 [2,2–4,95]	**2,89**±0,26 [2,55–3,5]	0,15
Phosphore (0,8-1,35 mmol/l)	**0,77**±0,17 [0,55–1,2]	**0,74**±0,24 [0,5–0,9]	0,38
Créatinine (50-120 µmol/l)	**76,8**±33,9 [42–172]	**90,6**±35,5 [52–169]	0,36
Clairance de la créatinine (90-140 ml/min)	**106**±37 [32–174]	**88**±36,4 [46–134]	0,1
Calciurie (1,8-7,5 mmol/24h)	**5,5**±3,2 [1,3–10,5]	**4**±1,5 [1,8–6,2]	0,18
Phophaturie (16-38 mmol/24h)	**15**±5 [10–25]	**12**±5 [7–16]	0,35

Tableau 3. Comparaison des données du groupe 1 et du groupe 2 avant la chirurgie parathyroïdienne.

En préopératoire, les concentrations plasmatiques de PTH et de calcium n'étaient pas différentes entre les groupes 1 et 2 (respectivement 201 pg/ml vs 187 pg/ml ; p=0,3 et 3 mmol/l vs 2,89 mmol/l ; p=0,15) (Figure 23).

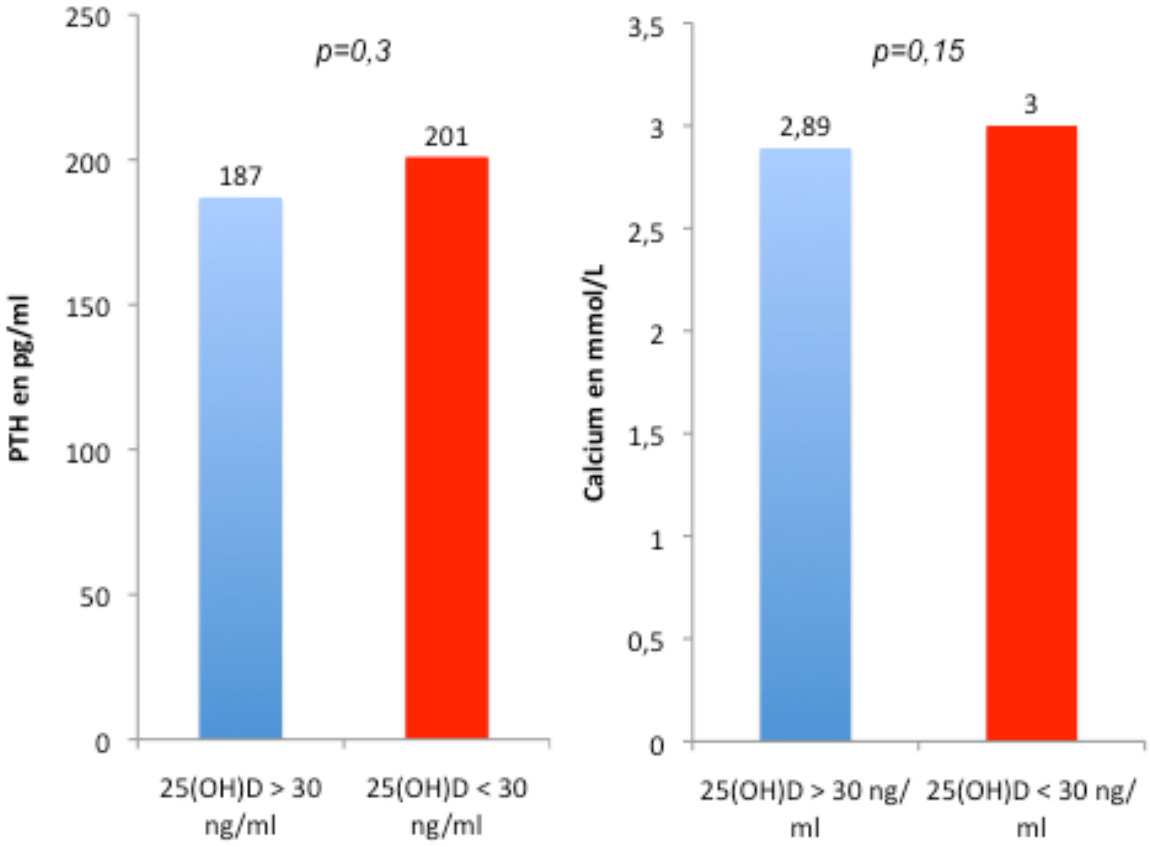


Figure 23. Comparaison des concentrations plasmatique de PTH et calcium entre les groupes 1 et 2 avant la chirurgie parathyroïdienne.

En comparant les patients présentant une concentration plasmatique de 25(OH)D < 20 ng/ml aux patients présentant une concentration plasmatique de 25(OH)D > 20 ng/ml, on ne retrouvait pas non plus de différence significative en ce qui concerne les concentrations de PTH (227 pg/ml vs 183 pg/ml ; p=0,37) et de calcium (2,98 mmol/l vs 2,96 mmol/l ; p=0,4).

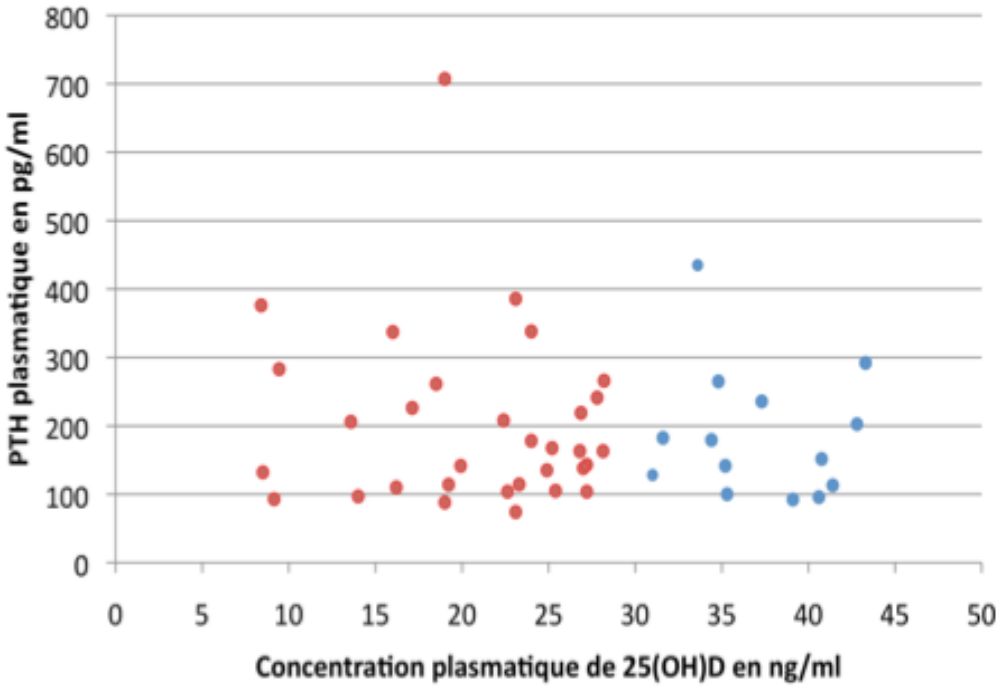


Figure 24. Relation entre taux de PTH pré-opératoire et de 25(OH)D dans les groupes 1 (points rouges) et 2 (points bleus).

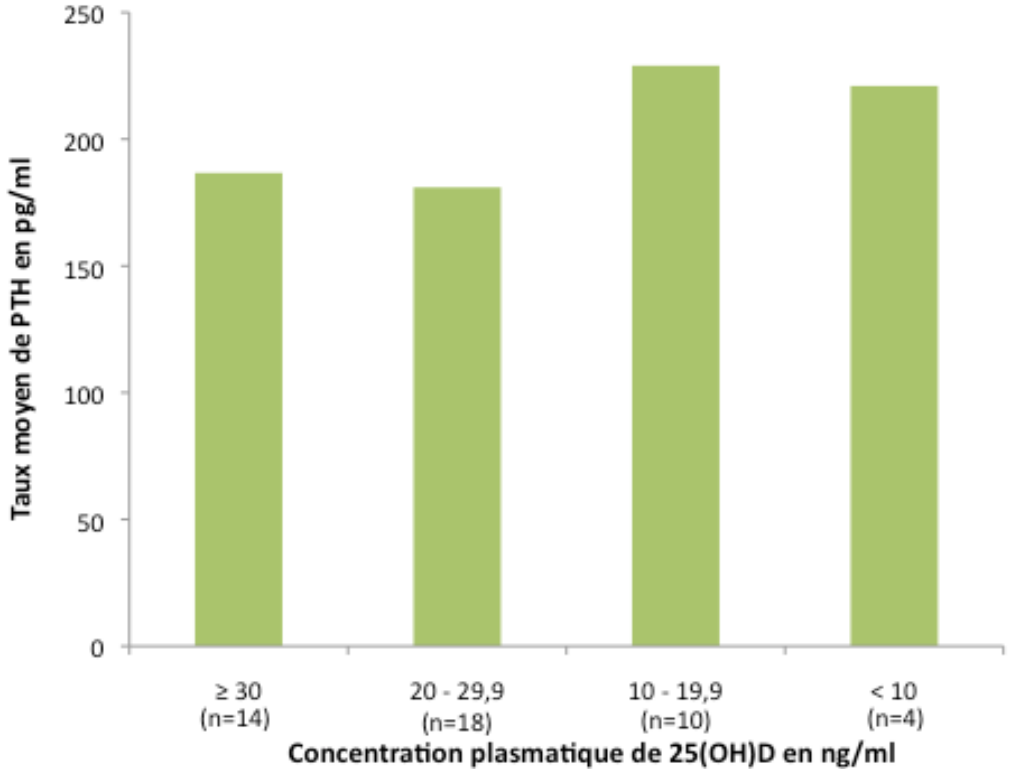


Figure 25. Taux moyen de PTH en fonction du statut en VD avant parathyroïdectomie.

La concentration plasmatique de phosphate n'était pas différente entre les 2 groupes. La créatinine plasmatique ainsi que le débit de filtration glomérulaire (DFG) n'étaient pas non plus significativement différents entre les 2 groupes. De même, la calciurie et la phosphaturie n'étaient pas différentes entre les 2 groupes.

Nous ne retrouvions pas non plus de différence significative sur l'ensemble des paramètres biologiques précédents en comparant les patients présentant une concentration plasmatique de 25(OH)D < 20 ng/ml aux patients présentant une concentration plasmatique de 25(OH)D > 20 ng/ml.

b. Après parathyroïdectomie :

On ne retrouvait pas d'association entre le statut initial en VD et les concentrations plasmatiques de calcium évaluées précocement à 1 mois du postopératoire ni entre le statut initial en VD et les concentrations plasmatiques de PTH postopératoire à 6 mois.
Sur le plan morphologique, la taille des adénomes parathyroïdiens n'était pas significativement différente en fonction du statut initial en VD. La taille moyenne des adénomes des sujets du groupe 1 était de 16±7 mm [0,7 mm–2,9 mm] et de 14±4,8 mm [0,7 mm–2,2 mm] dans le groupe 2.

5. Effet de la substitution en VD préalable à la chirurgie parathyroïdienne chez les patients du groupe 1 :

Dans le groupe 1, 24 patients (75% des patients du groupe 1) ont été supplémentés en VD avant la chirurgie. Les schémas thérapeutiques étaient variables :

- 12 patients (50%) ont reçu de l'Uvédose seule (vitamine D3), pour une dose totale moyenne de 200 000±81 650 UI [100 000–300 000] et une durée moyenne de traitement de 60±23 jours [30–90].
- 2 patients (8,3%) ont reçu du Stérogyl seul (vitamine D2), pour une dose totale moyenne de 160 000±90 510 UI [96 000–224 000] et une durée moyenne de traitement de 105±21 jours [90 –120].
- 2 patients (8,3%) ont reçu du Zymad seul (vitamine D3), pour une dose totale moyenne de 340 000±197 990 UI [200 000–480 000] et une durée moyenne de traitement de 165±21 jours [150–180].
- 8 patients (33,4%) ont reçu un à la fois du Zymad et de l'Uvédose (vitamine D2 + D3), pour une dose totale moyenne de 178 250±71 310 UI [112 000–272 000] et une durée moyenne de traitement de 118±65 jours [75–270].

Les paramètres biologiques des patients du groupe A (patients du groupe 1 opérés et substitués en VD avant la chirurgie) et du groupe B (patients du groupe 2 ayant bénéficié d'une chirurgie parathyroïdienne seule) sont présentés dans le tableau 4.

Variables	Groupe A (n=24)		Groupe B (n=11)		p
	Chirurgie + Substitution en VD		Chirurgie seule		pré-op / post-op
	Pré-op	Post-op	Pré-op	Post-op	
25(OH)D (ng/ml)	**20**±6,6[8–28]	**34,5**±8,5[15–48]	**37,5** ±4,5[31–43]	**40,1**±5,6[32–49]	0,01 - 0,11
PTH (pg/ml)	**215**±136[88–707]	**27**±1,7[25–42]	**200**±103[96–435]	**40**±4[37–58]	0,2 - 0,04
Calcium* (mmol/l)	**3,1**±0,5[2,6–4,95]	**2,4**±0,23[1,72–2,72]	**2,9**±0,27[2,57–3,5]	**2,38**±0,14[2,19–2,58]	0,2 - 0,15

Tableau 4. Comparaison à 6 mois des données des patients opérés et substitués en VD (groupe A) vs opérés sans substitution en VD (groupe B). * : 1 mois après parathyroidectomie.

On remarque que 6 mois après la parathyroïdectomie, les 24 patients du groupe A ayant bénéficié d'une substitution en VD préalable à la chirurgie, présentaient une réduction significativement plus importante de leurs chiffres de PTH que les 11 patients du groupe B ayant bénéficié d'une chirurgie seule (27 pg/ml vs 40 pg/ml; p=0,04) (Figure 26).

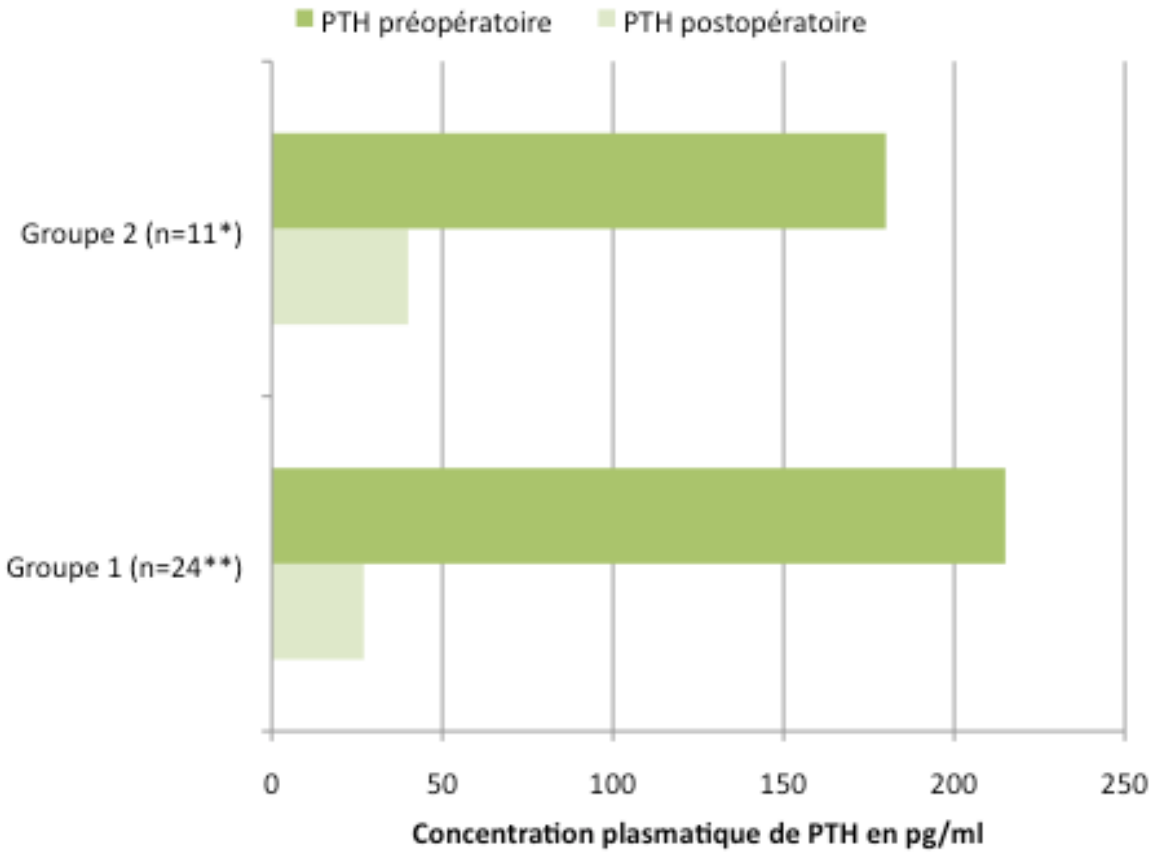


Figure 26. Evolution des concentrations plasmatiques de PTH avant et 6 mois après parathyroïdectomie, sans et avec substitution en VD préalable. * : patients du groupe B opérés. ** : patients du groupe A supplémentés en VD en préopératoire.

La calcémie post-opératoire à 1 mois des patients du groupe A préalablement substitués en VD n'était pas plus élevée que celle des patients du groupe B non substitués en VD. La substitution en VD n'augmentait donc pas la calcémie postopératoire.

VI. DISCUSSION

Notre travail est le premier concernant l'évaluation du statut en VD dans l'hyperparathyroïdie primaire en Guadeloupe.

Dans cette population étudiée, en l'absence d'insuffisance rénale chronique sévère ou terminale, de pathologies néoplasiques ou granulomateuses, de traitements pouvant interférer avec le métabolisme de la VD, la prévalence de l'insuffisance en VD était évaluée à 69,6%, celle du déficit en VD à 30,5% et celle de la carence en VD à 8,8%.

La prévalence de l'insuffisance en VD dans l'HPP retrouvée dans notre étude est supérieure à celles rapportées par Velayoudom et al. à Lille en 2011 (11) et par Walker et al. à New-York en 2015 (74). L'étude lilloise, portant sur 75 patients adultes d'origine majoritairement caucasienne, retrouvait une insuffisance en VD chez 51% des patients atteints d'HPP. L'étude de Walker et al. menée sur 100 patients adultes à majorité des femmes (78%), retrouvait une prévalence de l'insuffisance en VD de 54% (74). Pourtant ces travaux ont été réalisés sur des populations vivant dans l'hémisphère Nord sous des latitudes bénéficiant d'un taux d'ensoleillement moindre qu'en Guadeloupe.

Parmi les principaux travaux réalisés sur le sujet, une étude israélienne menée par Saliba et al. publiée en 2011 portant sur une large population de 1180 patients adultes en HPP majoritairement composée de femmes (78%) d'origine juive (94%) avec un âge moyen de 65 ans, retrouvait une insuffisance en VD chez 88,2% des patients (75), sans que les auteurs ne fournissent d'explication à ces chiffres élevés.

La prévalence élevée de l'insuffisance en VD dans notre étude peut s'expliquer en partie par les caractéristiques ethniques et anthropométriques de la population étudiée. En Guadeloupe, la grande majorité de la population est d'origine afro-caribéenne avec une pigmentation foncée de la peau. Plus la concentration en mélanine est élevée au

niveau cutanée, plus l'absorption des UVB au niveau de la peau est diminuée, ce qui rend les populations à la peau noire plus à risque d'insuffisance en VD (8). De même, la prévalence du surpoids et de l'obésité est élevée en Guadeloupe. L'étude PODIUM parue en 2012 et réalisée sur 600 patients adultes représentatifs de la population générale de Guadeloupe, Martinique, Guyane et Polynésie Française, a rapporté une prévalence du surpoids et de l'obésité de 23% et 32% respectivement en Guadeloupe (76). Ces situations favorisent l'insuffisance en VD (7), donc l'IMC élevé dans la population de notre étude (27% de sujets en surpoids, 18% obèses) peut être l'une des explications de la prévalence élevée de l'insuffisance en VD. Même si nous n'avons pas retrouvé dans notre travail d'association entre l'insuffisance en VD et l'IMC, ce lien a été décrit à plusieurs reprises par d'autres études (77).

La moyenne d'âge de notre population de même que la forte proportion de femmes majoritairement ménopausées sont des caractéristiques qui peuvent aussi expliquer la forte prévalence de l'insuffisance en VD. En effet, l'insuffisance en VD augmente avec l'âge du fait d'une altération des capacités de production de la VD aggravée par une moindre exposition solaire (18). De même, chez la femme ménopausée on retrouve une prévalence élevée de l'insuffisance en VD (78). La carence oestrogénique entraine une diminution de la masse osseuse ainsi qu'une diminution de l'absorption digestive et de la réabsorption tubulaire de calcium (79). Pour compenser ces pertes, on assiste à un accroissement de la conversion de 25(OH)D en $1,25(OH)_2D$ pour favoriser l'élévation de la calcémie.

D'une manière générale, il n'est pas surprenant de retrouver une prévalence élevée de l'insuffisance en VD dans l'HPP car la PTH stimule la conversion de la 25(OH)D en $1,25(OH)_2D$ (80). Des concentrations élevées et autonomes de PTH pourraient conduire

à un épuisement des réserves de 25(OH)D (81). Cette explication est illustrée par une l'étude danoise de Moosgard et al. parue en 2005 qui comparait 289 patients adultes caucasiens en HPP à un groupe contrôle sans HPP. Les auteurs avaient retrouvé une prévalence du déficit en VD de 81% chez les patients en HPP contre 60% dans le groupe contrôle et une prévalence de la carence en VD de 33% dans le groupe en HPP contre 20% dans le groupe contrôle (82).

Dans notre étude, le profil clinique des patients en HPP n'était pas associé aux concentrations de VD. Ces résultats sont contradictoires avec ceux de Walker et al. (74) qui rapportaient une association inverse entre les concentrations de 25(OH)D, l'âge, l'IMC et le sexe masculin. Le faible effectif de notre population ainsi que son phototype majoritairement foncé comparé à la population de l'étude New-Yorkaise composée à 85% de sujets ayant un phototype clair peuvent être des explications à ces différences.

Tout comme la majorité des études antérieures à la nôtre, l'HPP était asymptomatique chez la grande majorité des patients malgré la fréquence de l'insuffisance en VD. De plus, nous n'avons retrouvé aucun lien entre le statut en VD et la présence de symptômes qui pourraient être liés à l'hypercalcémie chronique. Ces résultats sont concordants avec ceux de Walker et al. (74).

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre insuffisance ou déficit en VD et taille de l'adénome parathyroïdien. Silverberg et al. (10) dans leur étude parue en 1999 portant sur 124 patients en HPP à New-York et Moosgard et al. (82), dont nous avons précédemment décrit la population étudiée, étaient arrivés à pareille conclusion. À

l'inverse, Rao et al. avaient rapporté que des concentrations plasmatiques de VD < 15 ng/ml étaient associées à des adénomes parathyroïdiens plus volumineux que ceux observés chez des patients présentant un taux de 25(OH)D > 15 ng/ml (83). L'explication avancée par Rao et al. est que la $1,25(OH)_2D$ inhiberait la prolifération cellulaire au sein des adénomes et donc leur croissance. Le déficit en VD lèverait cette inhibition, favorisant la croissance des adénomes parathyroïdiens. De plus, l'hypovitaminose D était plus marquée chez les 148 patients adultes avec HPP de l'étude de Rao, que dans notre population. En effet, la concentration moyenne de 25(OH)D était de 18,8 ng/ml vs 25,8 ng/ml dans notre étude et le tiers des patients présentaient un taux de 25(OH)D < 15 ng/ml.

Dans notre étude, les concentrations de PTH et les paramètres phosphocalciques en préopératoire ne semblaient pas influencés par le statut en VD des sujets. Ces résultats sont contradictoires avec les résultats des travaux des équipes lilloise (11) et ceux de Saliba et al. (75). Ces 2 études avaient retrouvé une association inverse entre les concentrations plasmatiques de 25(OH)D et de PTH (11,75) ou de calcémie (75). Walker et al. (74) avaient également retrouvé une association inverse entre 25(OH)D et PTH. En revanche, tout comme Silverberg et al. (10) et en accord avec notre travail, ils ne rapportaient pas de lien entre 25(OH)D et calcémie.

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre les concentrations plasmatiques de 25(OH)D et l'excrétion urinaire de calcium, disponible toutefois seulement chez 24 patients. Des données similaires avaient été rapportées par Walker et al. et Silverberg et al. (10,74) chez respectivement 100 et 124 sujets.

Concernant le rôle de la substitution préopératoire en VD sur les taux de PTH, notre travail confirme les données déjà publiées. La substitution en VD s'avère ainsi efficace sur la baisse du taux de PTH sans risque d'augmentation de la calcémie.

D'autres travaux ont rapporté une baisse significative des taux de PTH après substitution en VD. L'équipe lilloise a rapporté des résultats similaires sur la baisse de la PTH 6 mois après une substitution seule en VD versus une simple surveillance (11). Les auteurs avaient également constaté que la calcémie n'augmentait pas après substitution en VD. Grey et al. (84) ont également rapporté une diminution de 24% des taux de PTH 6 mois après substitution en VD sans augmentation de la calcémie. A l'inverse, l'étude de Tucci et al. (85) ne retrouvaient pas de baisse significative de la PTH après substitution en VD. Une des explications pourrait se trouver dans la précocité des évaluations postopératoires de PTH, mesurée à 5, 10 et 12 semaines après parathyroïdectomie. En revanche, était aussi rapportée l'absence d'élévation de la calcémie postopératoire après substitution en VD.

L'efficacité de la VD sur la baisse du taux de PTH peut être expliquée par le fait que l'apport en VD augmente les concentrations de 1,25(OH)D qui à son tour inhibe la transcription du gène de la PTH et participe donc à la baisse des concentrations de PTH (86).

Eu égard aux conséquences de l'insuffisance en VD dans l'HPP, son dépistage et sa prise en charge pourraient apparaître comme une évidence. Cependant, dans la pratique courante, une certaine prudence est observée chez les praticiens quant à la supplémentation en VD chez des patients atteints d'HPP. En effet plusieurs cas de majoration de l'hypercalcémie ou de lithiase urinaire ont été rapportés après substitution

en VD dans cette situation (87,88). La substitution en VD en augmentant l'absorption calcique intestinale et de l'excrétion urinaire du calcium (89) pourrait expliquer ces présentations rares rapportées chez des patients pour lesquels la chirurgie était contre-indiquée ou avait été refusée.

Une méta-analyse parue en 2014 (90) rapporte les données de 10 études s'étant intéressées à la supplémentation en VD dans l'HPP. Elle conclut que l'apport en VD augmente significativement la concentration plasmatique de 25(OH)D, réduit le niveau de la PTH sans augmentation de la calcémie ni de la calciurie. Ces données encouragent donc la substitution en VD des patients en HPP.

Bien qu'aucun consensus ne soit rédigé concernant les schémas thérapeutiques, plusieurs points semblent être consensuels :

- Les métabolites actifs de la VD et en particulier le calcitriol sont à éviter (91). On leur préfèrera les précurseurs de la VD afin que les patients puissent bénéficier des effets physiologiques de la VD.
- La vitamine D3 est préférée à la vitamine D2 car sa demi-vie plus longue et son affinité supérieure pour la VDBP permettent le maintien de concentrations sériques plus stables de 25(OH)D (92).
- De même, la vitamine D3 semble plus efficace que la vitamine D2 sur la diminution des concentrations plasmatiques de PTH (85,93).

Les recommandations du 4° « Workshop » international d'experts de l'endocrine society, mises à jour en 2014 (45) viennent éclaircir la situation et complètent celles déjà connues de la société française d'endocrinologie (SFE) datant de 2006 (3) et du GRIO datant de 2011 (24). Ils recommandent:

- Le dosage de la 25(OH)D chez tous les patients présentant une HPP,

particulièrement avant la chirurgie. En effet, l'interprétation du taux de PTH doit prendre en compte non seulement le taux de calcium sérique, mais également le statut en VD.

- L'absence d'indication concernant le dosage de $1,25(OH)_2D$.
- La nécessité, avant la chirurgie parathyroïdienne, de supplémenter en VD les patients présentant une insuffisance ou un déficit en VD, avec l'objectif de parvenir à une concentration minimale de 20 ng/ml de 25(OH)D soit 50 nmol/L. On estime que l'utilisation d'1 g de vitamine D3 (soit 40 UI) augmente la concentration sérique de 25(OH)D de 0,4 ng/ml environ. Il est suggéré de débuter par une dose quotidienne de 800 à 1000 UI de vitamine D3. Cette dose peut être supérieure dans le cadre de la réalisation d'un « schéma thérapeutique d'attaque » en cas de correction d'une carence en VD, sans toutefois dépasser 50 g/j (soit 2000 UI) afin d'éviter les potentiels effets indésirables de la VD (94) (hypercalcémie, hypercalciurie, lithiases rénales). La durée du traitement est à adapter au cas par cas. Dans tous les cas, l'évaluation de la tolérance clinique du traitement doit être régulière et il est recommandé de surveiller le bilan phosphocalcique et la concentration plasmatique de 25(OH)D. Une fois la cible atteinte, il convient de maintenir la substitution en VD par des doses dites « d'entretien » de l'ordre de 800 à 1200 UI/j, qui peuvent être apportées sous des formes diverses allant d'une administration quotidienne à une administration trimestrielle de VD (Annexe 1).

Ce travail de thèse rapporte des résultats préliminaires et présente plusieurs limites liées à son caractère rétrospectif et au faible nombre de patients inclus. De plus, le nombre limité de patient ayant eu un dosage de VD dans ce contexte diminue la puissance de

notre étude. Ce travail étant rétrospectif, nous n'avons pas eu la possibilité de recueillir des informations concernant les habitudes d'exposition solaire ou alimentaires des patients afin de déterminer si les durées d'exposition solaire ou les apports alimentaires étaient suffisants. Nous n'avons pas pu évaluer la masse osseuse des patients en fonction de leur statut en VD. Néanmoins, nous soulignons l'importance de vérifier le statut en VD chez tous les sujets en HPP car la prévalence de l'insuffisance en VD dans ce contexte, rapportée pour la première fois en Guadeloupe, est élevée.

VII. CONCLUSION

Notre travail permet d'établir que même dans une région bénéficiant d'un taux d'ensoleillement important et continu dans l'année, la prévalence de l'insuffisance en VD est élevée chez les patients en HPP. L'étude de l'impact de l'insuffisance en VD sur les paramètres cliniques et biologiques au moment du diagnostic d'HPP n'a pas permis de retrouver d'association statistiquement significative du fait du faible nombre de sujets inclus et de l'absence d'évaluation osseuse. Cependant, la substitution en VD préalable à la chirurgie parathyroïdienne améliore la baisse de la PTH en postopératoire. Le problème majeur reste l'absence de consensus quant au choix du meilleur schéma de substitution en VD et à la durée de la substitution. En médecine générale, le diagnostic d'HPP associée à une insuffisance en VD est en constante augmentation d'où l'intérêt de valider un schéma thérapeutique consensuel, efficace et bien toléré pour améliorer la prise en charge multidisciplinaire de ces patients.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kafetzis I-D, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B. The history of the parathyroid glands. Hormones (Athens). 2011 Mar;10(1):80–4.

2. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1948 Aug;8(8):637–57.

3. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, Delemer B, Estour B, Henry J-F, et al. Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique: consensus d'experts de la SFE. In: Annales d'endocrinologie. Elsevier Masson; 2006. p. 7–12.

4. Souberbielle J-C, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). Ann Endocrinol (Paris). 2012 Jun;73(3):165–9.

5. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. Ann Intern Med. 1997 Mar 15;126(6):433–40.

6. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VCC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014 Jul;58(5):553–61.

7. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine. 2007;357(3):266–81.

8. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporosis international. 2009;20(11):1807–20.

9. Vélayoudom-Céphise F-L, Wémeau J-L. Hyperparathyroïdie primaire et déficience en vitamine D. Annales d'Endocrinologie [Internet]. 2015 Apr [cited 2015 May 3]; Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426615000438

10. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. Am J Med. 1999 Dec;107(6):561–7.

11. Velayoudom-Cephise F-L, Foucan L, Soudan B, Cardot-Bauters C, Vantyghem M-C, D'herbomez M, et al. La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdies primaires ont un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse. La Presse Médicale. 2011 Feb;40(2):e120–7.

12. Foucan L, Vélayoudom-Céphise F-L, Larifla L, Armand C, Deloumeaux J, Fagour C, et al. Polymorphisms in GC and NADSYN1 Genes are associated with vitamin D status and metabolic profile in Non-diabetic adults. BMC Endocr Disord. 2013 Sep 29;13:36.

13. Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation (France), Martin A, Centre national de la recherche scientifique (France), Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris; Londres; New York: Tec & doc; 2000.

14. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. J Bone Miner Res. 2007 Dec;22 Suppl 2:V28–33.

15. Souberbielle J-C, Cavalier E. Supplementation, optimal status, and analytical determination of vitamin D: where are we standing in 2012? Anticancer Agents Med Chem. 2013 Jan;13(1):36–44.

16. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S – 88S.

17. Tavera-Mendoza T-M, White JH. La vitamine du Soleil [Internet]. Pourlascience.fr. 2008 [cited 2015 Aug 25]. Available from: http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/article-la-vitamine-du-soleil-18410.php

18. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest. 1985 Oct;76(4):1536–8.

19. Houillier P. Physiologie des parathyroïdes. EMC - Endocrinologie - Nutrition. 2008 Jan;5(3):1–13.

20. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006 Mar;81(3):353–73.

21. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. Steroids. 2010 Jul;75(7):477–88.

22. Décision du 27 mai 2014 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.

23. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D [Internet]. [cited 2013 Dec 5]. Available from: http://prod-has.integra.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_management_2006_10_06__10_04_53_949.pdf

24. Benhamou C-L, Soubervielle J-C. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. La Presse Médicale. 2011 Jul;40(7-8):673–82.

25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911–30.

26. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr. 2003 Apr;22(2):142–6.

27. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;339:b3692.

28. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Oray EJ, Lips P, Meunier PJ, et al. A

pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N Engl J Med. 2012 Jul 5;367(1):40–9.

29. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):53–8.

30. Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, Adamidou F, Chatzigeorgiou A, Skandalakis P. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series. Anat Sci Int. 2012 Sep;87(3):160–4.

31. Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M. [Variations in the parathyroid glands. Number, situation and arterial vascularization. Anatomical study and surgical application]. J Chir (Paris). 1982 Nov;119(11):633–41.

32. Reinberg A. PARATHYROÏDES [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cited 2015 Jul 17]. Available from: http://www.universalis.fr/encyclopedie/parathyroides/

33. Heath JW, Wheater PR, Stevens A, Young B. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater. De Boeck Supérieur; 2008. 450 p.

34. Young B, editor. Wheater's functional histology: a text and colour atlas. 5th ed. Edinburgh? Churchill Livingstone/Elsevier; 2006. 437 p.

35. Habener JF, Rosenblatt M, Potts JT. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. Physiol Rev. 1984 Jul;64(3):985–1053.

36. Brown EM. Extracellular Ca2+ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca2+ and other ions as extracellular (first) messengers. Physiol Rev. 1991 Apr;71(2):371–411.

37. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. J Biol Chem. 1998 Feb 27;273(9):5253–9.

38. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG, Hung BC, Brown EM, Hebert SC, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. J Biol Chem. 1995 May 26;270(21):12919–25.

39. Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture. Endocrinology. 1985 Nov;117(5):2114–9.

40. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S – 96S.

41. Agus ZS, Gardner LB, Beck LH, Goldberg M. Effects of parathyroid hormone on renal tubular reabsorption of calcium, sodium, and phosphate. Am J Physiol. 1973 May;224(5):1143–8.

42. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009 Jul 11;374(9684):145–58.

43. Melton LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. J Bone Miner Res. 2002 Nov;17 Suppl 2:N12–7.

44. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. N Engl J Med. 1988 Mar 17;318(11):658–62.

45. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3570–9.

46. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. Surgery. 2000 Jul;128(1):29–35.

47. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun. 1989 Nov;10(11):791–4.

48. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. American Journal of Roentgenology. 2007 Jun 1;188(6):1706–15.

49. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. Mod Pathol. 2011 Apr;24 Suppl 2:S78–93.

50. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2012 Dec;26(6):1221–38.

51. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 1989 Jun;4(3):283–91.

52. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism: Still Evolving? J Bone Miner Res. 1997 May 1;12(5):856–62.

53. Parfitt AM. The actions of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part III of IV parts; PTH and osteoblasts, the relationship between bone turnover and bone loss, and the state of the bones in primary hyperparathyroidism. Metab Clin Exp. 1976 Sep;25(9):1033–69.

54. Ray JM, Squires PE, Curtis SB, Meloche MR, Buchan AM. Expression of the calcium-sensing receptor on human antral gastrin cells in culture. J Clin Invest. 1997 May 15;99(10):2328–33.

55. Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. Endocrinology. 1995 Jul;136(7):3024–30.

56. Vieillard M.H. IG-L. Hypercalcémie de l'adulte. EMC - Appareil locomoteur. 2009;4(3):1–10.

57. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep;93(9):3462–70.

58. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):335–9.

59. Mandl F. Hyperparathyroidism; a review of historical developments and the present state of knowledge on the subject. Surgery. 1947 Mar;21(3):394–440.

60. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. Ann Surg. 1982 Mar;195(3):245–52.

61. Henry J-F, Sebag F, Van Slycke S. Chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire en 2008. Médecine Nucléaire. 2009 Jan;33(1):28–32.

62. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. Ann Surg. 1992 Apr;215(4):300–17.

63. Van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. World J Surg. 1991 Dec;15(6):688–92.

64. Irvin GL, Deriso GT. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. Am J Surg. 1994 Nov;168(5):466–8.

65. Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. Ann Surg. 2000 Sep;232(3):331–9.

66. Henry JF, Iacobone M, Mirallie E, Deveze A, Pili S. Indications and results of video-assisted parathyroidectomy by a lateral approach in patients with primary hyperparathyroidism. Surgery. 2001 Dec;130(6):999–1004.

67. Bergenfelz AOJ, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H, European Society of Endocrine Surgeons. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. Langenbecks Arch Surg. 2009 Sep;394(5):761–4.

68. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med. 1999 Oct 21;341(17):1249–55.

69. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):135–41.

70. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone

densitometric outcomes in a five-year study. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4860–7.

71. Crouzeix G, Kerlan V. [Primary hyperparathyroidism: new concepts, new recommendations]. Ann Endocrinol (Paris). 2014 Oct;75 Suppl 1:S21–36.

72. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid IR. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996 Sep 1;125(5):360–8.

73. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3319–25.

74. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, et al. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical and Densitometric Presentation. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun 16;jc20152022.

75. Saliba W, Lavi I, Rennert HS, Rennert G. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism. Eur J Intern Med. 2012 Jan;23(1):88–92.

76. Daigre J-L, Atallah A, Boissin J-L, Jean-Baptiste G, Kangambega P, Chevalier H, et al. The prevalence of overweight and obesity, and distribution of waist circumference, in adults and children in the French Overseas Territories: the PODIUM survey. Diabetes Metab. 2012 Nov;38(5):404–11.

77. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos C a. ST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015 Apr;16(4):341–9.

78. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. QJM. 2005 Sep;98(9):667–76.

79. Compston J. Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future. Osteoporos Int. 2005 Oct;16(10):1173–6.

80. Houillier P, Maruani G, Eladari D, Paillard M. Hyperparathyroïdie primitive. http://www.em-premium.com/data/traites/gn/10-27796/ [Internet]. [cited 2015 Aug 5]; Available from: http://www.em-premium.com.accesdistant.upmc.fr/article/10439/resultatrecherche/10

81. Haussler MR, Baylink DJ, Hughes MR, Brumbaugh PF, Wergedal JE, Shen FH, et al. The assay of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3: physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. Clin Endocrinol (Oxf). 1976;5 Suppl:151S – 165S.

82. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2005

Nov;63(5):506–13.

83. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Mar;85(3):1054–8.

84. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Apr;90(4):2122–6.

85. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. Eur J Endocrinol. 2009 Jul;161(1):189–93.

86. Feldman D. Vitamin D, parathyroid hormone, and calcium: a complex regulatory network. Am J Med. 1999 Dec;107(6):637–9.

87. Duquenne M, Duquenne C, Souberbielle J-C, Hamy A, Rohmer V. Hypercalcémie sévère après substitution d'une carence prolongée en vitamine D chez une malade ayant une hyperparathyroïdie primaire. La Presse Médicale. 2014 Dec;43(12, Part 1):1391–4.

88. Wentholt IME, Bras J, Kroon FHM, Nieveen van Dijkum EJM, Fliers E. Vitamin D, or wait and see? Neth J Med. 2012 Aug;70(6):292–3.

89. Broadus AE, Horst RL, Lang R, Littledike ET, Rasmussen H. The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 1980 Feb 21;302(8):421–6.

90. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jun;80(6):797–803.

91. Lind L, Wengle B, Wide L, Sörensen OH, Ljunghall S. Hypertension in primary hyperparathyroidism--reduction of blood pressure by long-term treatment with vitamin D (alphacalcidol). A double-blind, placebo-controlled study. Am J Hypertens. 1988 Oct;1(4 Pt 1):397–402.

92. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012 Jun;95(6):1357–64.

93. Isidro ML, Ruano B. Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency. Endocrine. 2009 Oct;36(2):305–10.

94. Bergman C, Gray-Scott D, Chen J-J, Meacham S. What is next for the Dietary Reference Intakes for bone metabolism related nutrients beyond calcium: phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride? Crit Rev Food Sci Nutr. 2009 Feb;49(2):136–44.

IX. GLOSSAIRE

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMP	Adénosine monophosphate
AMP-c	Adénosine monophosphate cyclique
ARNm	Acide ribonucléique messager
ATP	Adénosine triphosphate
CaSR	Calcium-sensor receptor ou Récepteur sensible au Calcium
CHU	Centre hospitalier universitaire
CLIA	Test par chimiluminescence
Cm	Centimètre
CO2	Dioxyde de carbone
CYP2R1	Cytochrome P450, family 2, subfamily R, polypeptide 1
CYP27B1	Cytochrome P450, family 27, subfamily B, polypeptide 1
CYP24	Cytochrome P450, family 24
DAG	Diacylglycérol
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DMO	Densité minérale osseuse
DS	Déviation standard
ECLIA	Electrochimiluminescence
G	Gramme
GRIO	Groupe de Recherche et d'Intervention sur les Ostéoporoses
H	Heure
HAS	Haute Autorité de Santé
HPLC	High performance liquid chromatography

HPP	Hyperparathyroïdie primaire
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
IOM	Institute of Medicine
IP3	Triphosphate d'inositol
J	Jour
KG	Kilogramme
L	Litre
M	Moyenne
M^2	Mètre carré
MDRD	Modification of diet in renal disease
Mg	Miligramme
MIBI	Methoxyisobutylisonitrile
MIN	Minute
ML	Millilitre
MM	Millimètre
MMOL	Millimole
Ng	Nanogramme
NMOL	Nanomole
PG	Picogramme
PIP2	Phospho-inositol
PKC	Protéinekinase C
PLC	Phospholipase C
PTH	Hormone parathyroïdienne ou parathormone

PTH1R	Parathyroid hormone 1 receptor
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RXR	Retinoid X receptor
SPECT	Single photon emission computed tomography
SFE	Société française d'endocrinologie
TEMP-TDM	Tomographie par émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie
TRPV6	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6
UI	Unité internationale
UV	Ultraviolet
UVB	Rayonnements ultraviolets B
VD	Vitamine D
VDBP	Vitamin D binding protein
VDR	Vitamin D receptor
VDRE	Vitamin D response element
µg	Microgramme
µm	Micromètre
µmol	Micromol
$1,25(OH)_2D$	1,25-Dihydroxycholécalciférol
$24,25(OH)_2D$	24,25-Dihydroxycholécalciférol
25(OH)D	25-Hydroxyvitamine-D
7-DHC	7-Déshydrocholestérol

^{99m}Tc	Technetium 99m

X. ANNEXES

- ANNEXE 1 :

Cholécalciférol ou vitamine D3 naturelle

- ADRIGYL (gouttes de 333 UI)
- UVEDOSE (ampoules de 100 000 UI)
- VITAMINE D3 BON (solution injectable IM de 200 000 UI)
- ZYMAD (gouttes de 300 UI ou ampoules de 80 000 UI, 200 000UI)

Ergocalciférol (vitamine D2)

- STEROGYL (gouttes de 400 UI, ampoules ou solution injectable IM de 600 000 UI)
- UVESTEROL D (doses de 800 UI, 1000 UI, 1500 UI)

Dérivés hydroxylés en C1 de la vitamine D3

ALFACALCIDOL ou UN-ALPHA (capsules de 0,1µg, 0,25µg, 0,5µg, 1µg ou solution injectable IV de 1µg, 2µg)

Dérivés hydroxylés en C25 de la vitamine D3

DEDROGYL : calcifédiol monohydrate (gouttes de 5µg)

Dérivés dihydroxylés de la vitamine D3

ROCALTROL : calcitriol (capsules 0,25µg)

Formes pharmaceutiques de vitamine D seule disponibles en France chez l'adulte d'après le VIDAL 2015

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai

jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM ET PRENOM : ROLLAND FABIEN

SUJET DE LA THESE : STATUT EN VITAMINE D ET CONSEQUENCES DANS L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE EN GUADELOUPE

THESE : MEDECINE – Université des Antilles et de la Guyane
Année 2015

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2015AGUY0875

MOTS-CLES : Vitamine D, Insuffisance en vitamine D, Hyperparathyroïdie primaire, Département français d'Outre-Mer.

INTRODUCTION : L'insuffisance en vitamine D (VD) semble fréquente dans l'hyperparathyroïdie primaire (HPP) et semble aggraver le profil clinique et biologique de l'HPP. En Guadeloupe, malgré un ensoleillement continu toute l'année, l'insuffisance en VD concernerait plus de la moitié de la population. Actuellement il n'existe aucune donnée sur l'évaluation du statut en VD chez les sujets ayant une HPP en Guadeloupe. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer la prévalence de l'insuffisance et du déficit en VD dans l'HPP en Guadeloupe, d'analyser le retentissement du statut en VD sur l'HPP avant et après chirurgie et d'évaluer les effets de la substitution en VD préalable à la chirurgie dans cette population.

METHODES : Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive, de patients en HPP suivis au CHU de Pointe à Pitre entre 2009 et 2014. Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées à l'inclusion. En cas de chirurgie la calcémie à 1 mois ainsi que la PTH et la VD à 6 mois postopératoire ont été recueillies. L'insuffisance en VD correspondait à une 25(OH)D < 30 ng/ml (groupe 1), le déficit à une 25(OH)D < 20 ng/ml, la carence à une 25(OH)D < 10 ng/ml. Les sujets suffisants en VD formaient le groupe 2.

RESULTATS : 62 patients avec HPP (âge moyen 62±15,2 ans, 74,2% de femmes) ont été inclus, dont 46 avaient un dosage en VD disponible. Le taux moyen de 25(OH)D était de 25,8±9,5 ng/ml. Le taux moyen de PTH était de 193±112 pg/ml. La calcémie moyenne était de 2,98±0,4 mmol/l. La prévalence de l'insuffisance en VD était de 69,6%, celle du déficit de 30,5%, celle de la carence de 8,8%. Les profils cliniques et biologiques des sujets du groupe 1 et 2 n'étaient pas différents en préopératoire. Chez les patients opérés il n'y avait pas d'association entre statut initial en VD et calcémie à 1 mois postopératoire ni entre VD initiale et PTH postopératoire à 6 mois. La taille des adénomes parathyroïdiens n'était pas significativement différente en fonction du statut initial en VD. 75% des patients du groupe 1 ont été substitué en VD (groupe A). 6 mois après parathyroïdectomie, la PTH des patients du groupe A était plus basse que celle des patients du groupe 2 opérés et non substitués en VD (groupe B) (27 pg/ml vs 40 pg/ml; p=0,04). La calcémie postopératoire à 1 mois n'était pas plus élevée dans le groupe A que dans le groupe B.

CONCLUSION : Même dans une région bénéficiant d'un ensoleillement important et continu toute l'année, la prévalence de l'insuffisance en VD est élevée chez les sujets avec HPP en Guadeloupe. Le statut en VD ne semble pas avoir d'impact sur le mode de présentation de l'HPP en préopératoire. La substitution en VD préalable à la chirurgie parathyroïdienne améliore la baisse de la PTH en postopératoire sans risque d'élévation de la calcémie. L'absence de significativité de nos résultats peut être liée au faible nombre de patients inclus, raison pour laquelle ce travail doit être poursuivi afin de permettre en Guadeloupe, grâce à la collaboration entre médecine hospitalière et médecine générale, une meilleure prise en charge des sujets ayant une HPP associée à une insuffisance en VD.

JURY : Président : Professeur Suzy DUFLO
Juges : Professeur André-Pierre UZEL
Professeur Guillaume THIERY
Professeur Jeannie HELENE-PELAGE
Directeur de thèse : Dr Fritz-Line VELAYOUDOM-CEPHISE