



**HAL**  
open science

# Hyperparathyroïdie primaire et acromégalie non syndromique : une association fortuite ou un syndrome de prédisposition incluant le cancer de la thyroïde ?

Éléonore Fagot

► **To cite this version:**

Éléonore Fagot. Hyperparathyroïdie primaire et acromégalie non syndromique : une association fortuite ou un syndrome de prédisposition incluant le cancer de la thyroïde ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01758383

**HAL Id: dumas-01758383**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01758383v1>**

Submitted on 4 Apr 2018

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 11

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Hyperparathyroïdie primaire et acromégalie non syndromique :  
une association fortuite ou un syndrome de prédisposition  
incluant le cancer de la thyroïde ?

Présentée et soutenue publiquement  
le 17 février 2017

Par

**Éléonore FAGOT**

Née le 19 avril 1988 à Neuilly-sur-Seine (92)

Dirigée et présidée par M. Le Professeur Jérôme Bertherat, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Lionel Groussin-Rouiller, PU-PH

M. Le Docteur Peter Kamenicky, MCU-PH

Mme Le Docteur Béatrix Cochand-Priollet, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## DES d'endocrinologie et maladies métaboliques

### REMERCIEMENTS

À l'ensemble de mon jury de thèse, à mes Maîtres, qui sont pour moi des exemples et des références en Endocrinologie :

- J'adresse en premier lieu mes plus vifs remerciements, à mon directeur et président thèse, le Professeur Jérôme Bertherat, qui me fait le très grand honneur de présider ce jury de thèse. Je le remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail, d'avoir toujours été disponible pendant l'écriture de ma thèse. La pertinence de ses remarques et la justesse de ses corrections, sont pour moi un exemple de rigueur et je l'en remercie vivement. Je m'engage, à mon tour, à transmettre l'esprit de compagnonnage qu'il m'a inculqué.
- Aux membres du jury, qui me font le grand plaisir d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse :
  - au Professeur Groussin et au Dr Kamenicky, je les remercie de m'avoir transmis leurs connaissances ainsi que leur attachement pour cette spécialité, véritable vocation.
  - au Dr Cochand-Prioller, je le remercie d'avoir consacré du temps dans la relecture des lames de mes patients tout en m'expliquant les divers résultats.
- À mes parents, qui m'ont permis de suivre ma passion, qui ont cru en moi, et qui m'ont soutenue et conseillée durant toutes ces longues années.

## ABRÉVIATIONS

HPP :	hyperparathyroïdie primaire
PTH :	parathormone
ACRO :	acromégalie
NEM1 :	néoplasie endocrinienne multiple de type 1
ACROHPPNS :	acromégalie-hyperparathyroïdie primaire non syndromique
IGF1:	insulin growth factor
GH:	growth hormone
GHRH:	growth hormone – releasing hormone
HTA:	hypertension artérielle
SAOS :	syndrome d'apnée obstructif du sommeil
ATCD :	antécédents
LEC :	lithotritie extra corporelle
HGPO :	hyperglycémie provoquée per os
GMN :	goitre multinodulaire
CaSR :	calcium-sensing receptor
LP :	libération prolongée

# TABLE DES MATIERES

## Sommaire

ABRÉVIATIONS.....	3
INTRODUCTION .....	5
MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	12
RÉSULTATS.....	15
DISCUSSION .....	38
RÉFÉRENCES .....	41
TABLEAUX.....	44
RÉSUMÉ.....	52

# INTRODUCTION

## 1- Acromégalie

L'acromégalie (ACRO) est une maladie acquise liée à une sécrétion excessive d'hormone de croissance (GH).

Elle est caractérisée par une apparition progressive d'un syndrome dysmorphique (visage et extrémités essentiellement) et des manifestations systémiques (syndrome du canal carpien, diabète, hypertension artérielle...).

La prévalence estimée est comprise entre 1/140 000 et 1/250 000.

Le plus souvent, l'acromégalie est diagnostiquée chez l'adulte (âge moyen de diagnostic : 40 ans) et touche autant les hommes que les femmes.

En raison de l'apparition progressive et insidieuse des symptômes, le délai entre le début de la maladie et le diagnostic est souvent de quatre à plus de dix ans.

Dans la majorité des cas, l'acromégalie est due au développement d'un adénome hypophysaire sécrétant de la GH.

La GH stimule la synthèse d'insuline like growth factor (IGF1) hépatique, facteur majeur de régulation de prolifération et différenciation.

Des perturbations phosphocalciques sont fréquentes chez ces patients. En effet, ils présentent une augmentation de la synthèse rénale de calcitriol (indépendamment du taux de PTH) entraînant une hyperabsorption calcique au niveau de l'intestin, une augmentation de la réabsorption calcique rénale au niveau du tubule distal, une augmentation de la réabsorption rénale du phosphore et une hypercalciurie (*hyperphosphorémie, hypercalciurie, rarement hypercalcémie*). Leur risque relatif de *lithiase urinaire* est majoré (x 6 à 12). (15) (20)

L'hypercalcémie est exceptionnelle et sa présence doit faire rechercher une hyperparathyroïdie associée (NEM I).

## 2- Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP), asymptomatique dans la majorité des cas, est caractérisée par une hypercalcémie causée par une hypersécrétion autonome de parathormone (PTH), le plus souvent en lien avec un adénome parathyroïdien (adénome 80-85% - hyperplasie 10-15% - carcinome <1-5%). C'est une maladie métabolique fréquente qui prédomine chez la femme (notamment en période post-ménopausique).

Après avoir exclu une cause d'élévation secondaire de la parathormone, une recherche des complications rénales et osseuses fait partie du bilan d'HPP.

Le traitement de choix de l'HPP est la parathyroïdectomie. Elle est recommandée en cas de complications osseuses ou rénales et d'hypercalcémie dépassant un certain seuil.

Cette maladie peut, plus rarement (5 à 10 %), entrer dans le cadre d'une maladie héréditaire, en rapport avec une mutation germinale d'un gène de prédisposition (tableau 1 : formes génétiques des hyperparathyroïdies primaires) :

- NEM1 : Mutation inactivatrice du gène suppresseur de tumeur de la ménine.
- NEM4 : Chez les patients présentant un tableau clinique évoquant une MEN1 mais sans mutation identifiable du gène de la ménine, il faut rechercher une mutation hétérozygote inactivatrice du gène *CDKN1B* codant pour une protéine inhibitrice de la cycline 1B.
- NEM2A : Mutation activatrice du proto-oncogène RET.
- Syndrome d'hyperparathyroïdie familiale (HRPT2°/ mutation germinale hétérozygote inactivatrice du gène sup- presseur de tumeurs CDC73 (HRPT2).
- Hypercalcémie familiale hypocalciurique (FHH) :
  - Type 1 due à des mutations inactivatrices du récepteur du calcium(CASR)
  - Type 2 en rapport avec des mutations perte de fonction du gène codant pour la sous-unité de la protéine G nécessaire au récepteur du calcium pour activer les voies de signalisation.
  - Type 3 liée à des mutations d'une sous-unité dénommée en anglais *adaptor-related protein complex 2, sigma 1 sub-unit* (AP2S1), acteur pour l'endocytose du récepteur du calcium.

Tous ces syndromes ont une transmission autosomique dominante.

Il est important de reconnaître les formes familiales car la prise en charge de ces patients en est modifiée (prise en charge thérapeutique et surveillance). Une démarche diagnostique rigoureuse (anamnèse, constatations cliniques, anatomopathologie) permet d'orienter au mieux l'enquête génétique (tableau 2 : démarche diagnostique des formes familiales). (16) (17) (18)

**Tableau 1** : Formes génétiques des hyperparathyroïdies primaires (16)  
 Familial primary hyperparathyroidism Service d'endocrinologie, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille.  
 Catherine Cardot-Bauters

Syndrome	Gène	Atteinte parathyroïdienne	Autres manifestations
NEM1 (OMIM 131 100)	MEN1 (11q13)	90 % multiglandulaire Hyperplasie Adénomes	Tumeur endocrine duodéno pancréatique Adénome hypophysaire Atteinte surrénalienne Tumeur endocrine thymique Tumeur endocrine bronchique
NEM2A (OMIM 171 400)	RET (10q11.2)	15 à 20 % Adénome(s) Hyperplasie	CMT Phéochromocytome Notalgia
HPT-JT (OMIM 145 001)	HRPT2 (1q25-q32)	Adénome(s) Adénomes atypique(s) Carcinome(s)	Tumeurs maxillo-mandibulaires Lésions rénales Autres tumeurs
FIHP (OMIM 145 000)	MEN1, CASR, HRPT2, autre ?	Hyperplasie multiglandulaire	
FHH (OMIM 145 980)	CASR htz (3q13.3-q21)	Hyperplasie	
NS HPT (OMIM 145 980)	CASR hmz (3q13.3-q21)	Hyperplasie	

CMT : cancer médullaire de la thyroïde.

**Tableau 2** : Conduite à tenir en cas de suspicion d'hyperparathyroïdie familiale (16)  
 Familial primary hyperparathyroidism Service d'endocrinologie, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille.  
 Catherine Cardot-Bauters

- 1. Éliminer une hypercalcémie familiale hypercalciurique (FHH)**
  - Antécédents familiaux
  - Calciurie, rapport de la clairance du calcium sur la clairance de la créatinine < 0,01
- 2. Reconnaître une NEM2A**
  - Antécédents familiaux
  - Hyperparathyroïdie rarement révélatrice
  - Calcitonine
- 3. Distinguer NEM1 et HPT-JT**
  - Antécédents familiaux
  - Atteintes associées
  - Caractéristiques de l'hyperparathyroïdie
 

<b>NEM1</b>	<b>HRPT2</b>
Hypercalcémie modérée	Présentation clinique et biologique plus sévère
Atteinte multiglandulaire	Atteinte uniglandulaire
Hyperplasie	Adénome atypique, carcinome
  - Analyse génétique
    - NEM1/HRPT2
    - Screening par DHPLC (*Denaturing High-Performance Liquid Chromatography*), séquençage, recherche de délétions
- 4. Optimiser la prise en charge thérapeutique**
- 5. Surveillance postopératoire**
  - Parathyroïdes
  - Autres organes

### 3- Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

Dans certains cas ces deux pathologies peuvent être intriquées, le plus souvent entrant dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1, ex-syndrome de Wermer).

La NEM1 est une maladie autosomique dominante déterminée par des mutations du gène MEN1 qui code la ménine, gène suppresseur de tumeur. Ce gène est situé au niveau du chromosome 11q13. Plus de 500 mutations ont été décrites jusqu'à présent (1) sans qu'une corrélation génotype-phénotype puisse être établie. Approximativement 10% des cas sont causés par une mutation de novo (2).

Les patients appartenant au syndrome NEM1 ont des tumeurs endocrines (parathyroïdiennes, entéropancréatiques et hypophysaires) et non endocrines (lipomes, angiofibromes, collagénomes, etc.).

L'hyperparathyroïdie primaire est une affection fréquente et moins de 5 % des cas sont en rapport avec une NEM1 (10 à 20 % en cas de lésions parathyroïdiennes multiples ou récidivantes). Elle touche 90 % des patients atteints de NEM1 et son diagnostic est souvent précoce. Sur le plan histologique, l'hyperplasie des parathyroïdes est pratiquement constante (95-100%), multi glandulaire et asymétrique dans les NEM1. Des adénomes parathyroïdiens sont parfois rencontrés. Quelques cas exceptionnels de carcinomes parathyroïdiens ont été rapportés (16). L'hyperparathyroïdie primaire est très souvent révélatrice du syndrome et asymptomatique. (17) (19)

Les atteintes pancréatiques touchent 75-90 % des patients porteurs de NEM1 (gastrinomes multiples, insulinomes multifocaux).

Les adénomes hypophysaires quant à eux concernent environ 40 % (3.4) des patients et sont rarement révélateurs d'une NEM1 (10 %). Ce sont souvent des macroadénomes (85 %) (5). Les adénomes prédominants sont les adénomes à prolactine (environ 60 %), plus volumineux que les adénomes sporadiques et moins répondeurs au traitement par agonistes dopaminergiques.

Chez 20 % des patients NEM1, aucune mutation de la ménine n'a pu être identifiée. Les patients NEM1 négatifs semblent présenter un phénotype incomplet, avec moins de tumeurs entéropancréatiques et plus d'adénomes à GH. Parfois, ces patients ont des tumeurs classiquement non décrites dans le NEM1 (6.7.8).

## 4- Objectif

Déterminer si l'association Acromégalie et Hyperparathyroïdie primaire peut se voir en dehors d'un syndrome de prédisposition identifié aux tumeurs endocrines (acromégalie-hyperparathyroïdie non syndromique [ACROHPPNS]).

Dans l'hypothèse où cette association ne serait pas fortuite, préciser les caractéristiques de l'hyperparathyroïdie dans l'acromégalie-hyperparathyroïdie non syndromique.

Afin de déterminer le pourcentage de cas similaires et les caractéristiques de ces patients, nous nous sommes penchés sur les patients hospitalisés dans le service d'endocrinologie de l'hôpital Cochin entre 1999 et 2016.

\*\*\*

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique.

Cette étude concerne les patients hospitalisés dans le service d'Endocrinologie de l'hôpital Cochin entre 1999 et 2016. Dans un premier temps, l'analyse de l'ensemble des comptes rendus d'hospitalisation numérisés a permis avec les mots clés « acromégalie » et « hyperparathyroïdie » d'identifier les dossiers.

Dans cette cohorte de patients, 156 présentaient une acromégalie et 468 une hyperparathyroïdie primaire.

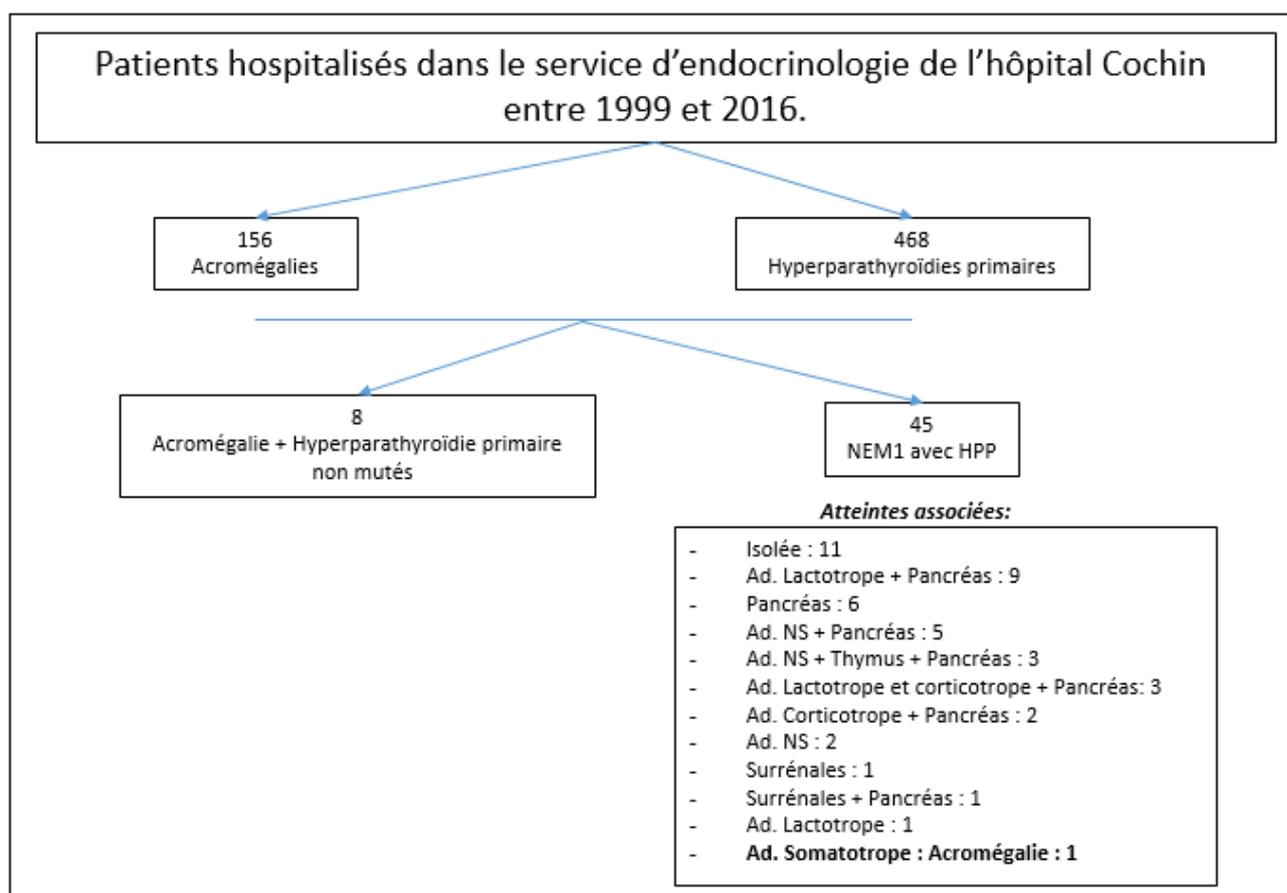
De plus, 45 de l'ensemble de ces patients atteints d'acromégalie et/ou d'hyperparathyroïdie primaire présentaient une NEM1 (dont un seul avec l'association acromégalie et hyperparathyroïdie primaire - schéma 1).

Huit patients associant ces deux pathologies sans mutation de la ménine ont été identifiés (schéma1) et font l'objet de ce travail de thèse.

Nous avons utilisé un « T Test » avec l'outil « graph pad » pour comparer les âges de diagnostic des hyperparathyroïdies primaires de nos huit patientes par rapport aux patients du service atteints de NEM1 (tableau 5).

### Schéma 1 : Répartition des patients

Sur 156 patients présentant une acromégalie et 468 patients présentant une HPP hospitalisés dans le service d'endocrinologie de l'hôpital Cochin entre 1999 et 2016, 45 patients présentaient une NEM1 et huit patients associaient ces deux pathologies sans mutation de la ménine. Seul un patient atteint de NEM1 présentait l'association HPP et ACRO.



# RÉSULTATS

## *1 – Description des huit patientes présentant l'association acromégalie et hyperparathyroïdie primaire, sans mutation de la ménine*

### *1/ Cas n°1*

#### *a/ Hyperparathyroïdie primaire*

Découverte d'une hyperparathyroïdie primaire chez une patiente de 74 ans en 2004, au décours d'un bilan sanguin retrouvant une calcémie à 3 mmol/l et une PTH à 149 ng/l.

L'échographie cervicale réalisée dans ce contexte décrivait une masse hypoéchogène de 14 mm x 8 mm, postéro-latérale droite et il y avait une discrète fixation en regard à la scintigraphie au MIBI.

Une cervicotomie exploratrice a donc été réalisée en juin 2004 avec ablation de la parathyroïde supérieure droite.

Le résultat d'histologie ne décrivait aucun adénome et concluait en faveur d'une hyperplasie parathyroïdienne.

La calcémie et la PTH étaient toujours élevées en postopératoire [PTH à 65 ng/l (<50 ng/l)].

Afin de contrôler la calcémie, la patiente a alors été traitée par perfusion d'Aredia® en août 2004 ainsi que par une perfusion de Zometa® en juin 2005.

En juin 2007, l'échographie cervicale, l'IRM cervico-thoracique et la scintigraphie au MIBI étaient négatives.

Le cathétérisme cervical retrouvait une hypersécrétion cervicale avec un gradient dans le tronc brachiocéphalique gauche.

La patiente a donc subi une seconde cervicotomie exploratrice en octobre 2007, permettant l'exérèse d'un adénome parathyroïdien à cellules claires inférieur gauche.

Elle a alors présenté une hypocalcémie transitoire traitée par Calcedia® jusqu'en février 2008.

Le retentissement de l'hyperparathyroïdie primaire était marqué. En effet, la patiente présentait une ostéoporose non fracturaire (DMO en 2007 : T Score à 2,4 au fémur et 0,3 au rachis), une néphropathie lithiasique [lithiases rénales bilatérales à l'échographie en 2007, uroscanner en

septembre 2008 retrouvant des lithiases multiples infra millimétriques droites et un calcul polaire gauche de 19 mm, pour lequel une lithotritie extra corporelle (LEC) a été réalisée en mai 2009] ainsi qu'une chondrocalcinose articulaire.

#### b/ Acromégalie

Un diagnostic d'acromégalie a été fait chez cette même patiente en décembre 2006 (76 ans) devant la mise en évidence d'un syndrome dysmorphique.

L'IGF1 était à 546 µg/dl, une valeur élevée pour l'âge de la patiente, il n'y avait pas de freinage sous HGPO (GH à 1.2mUI/l) et les autres axes étaient normaux.

L'IRM hypophysaire retrouvait un macroadénome de 12 mm latéralisé à droite, avec un doute sur un envahissement du sinus caverneux droit (Image 1). Il n'y avait pas de retentissement visuel.

Compte tenu de l'âge et du terrain de la patiente, la décision d'un traitement médical par Somatuline® LP 90 mg a été retenu en décembre 2007.

Le contrôle de la maladie était insuffisant en octobre 2008 (IGF1 à 318,8 µg/dl, nadir de GH à 0,7 mui/l sous HGPO en avril 2008).

L'IRM hypophysaire retrouvait une augmentation de taille de l'adénome (16 mm) avec possible invasion du sinus caverneux.

L'augmentation de la Somatuline® à 120 mg/mois a permis un bon contrôle de la maladie (octobre 2011 : IGF1 a 133 µg/dl, nadir de GH a 1,1 mui/l sous HGPO, IRM hypophysaire inchangée).

Concernant le retentissement de l'acromégalie, la patiente présentait un diabète de type 2 (découvert en avril 2008), une hypertension artérielle (HTA) sous bithérapie, un goitre multinodulaire (3 nodules supra centimétriques à droite – Ponction de 2 nodules principaux en février 2008 : bénins – Échographie thyroïdienne en décembre 2012 retrouvant un micronodule TIRADS 4a et un nodule TIRADS 3), un syndrome d'apnée du sommeil (SAOS), une dyslipidémie, une hypertrophie ventriculaire gauche ainsi qu'une coronaropathie.

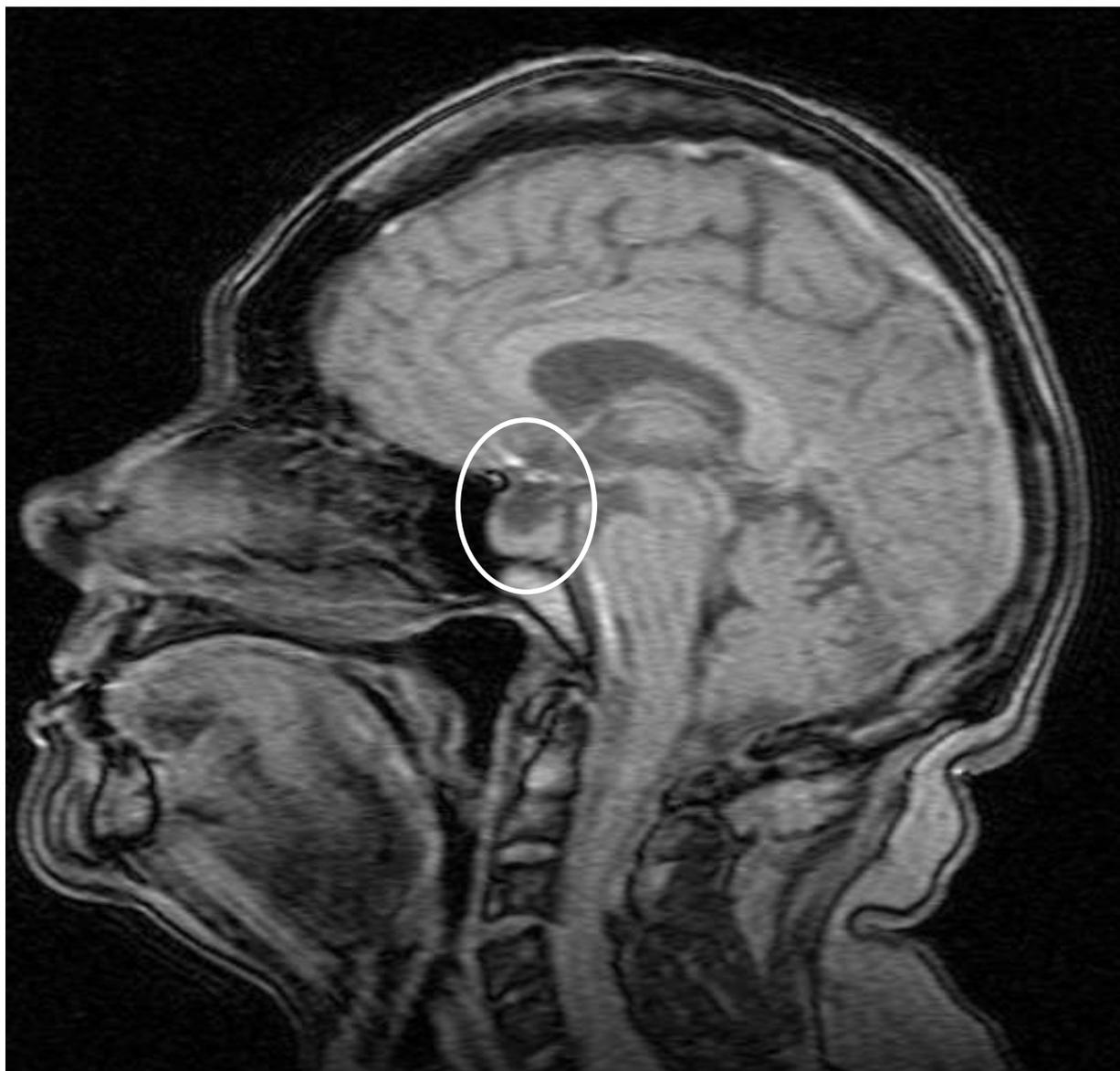
Aucun polype suspect n'a été retrouvé lors de sa coloscopie totale réalisée en octobre 2009.

#### c/ À noter

Devant l'association de ces deux pathologies, un bilan de NEM1 a été effectué et s'est révélé négatif.

La patiente ne mentionnait pas d'antécédents (ATCD) familiaux particuliers.

**Image 1 :** IRM cérébrale mettant en évidence un macroadénome hypophysaire.  
IRM cérébrale – coupe sagittale en T1 avec injection de gadolinium mettant en évidence une masse hypophysaire de 12 mm de grand axe, ne prenant pas le contraste, évoquant un macroadénome hypophysaire.



## 2/ Cas n°2

### a/ Hyperparathyroïdie primaire

Hypercalcémie à 3.05 mmol/l mise en évidence en avril 2007 chez une patiente de 68 ans, associée à une PTH élevée à 96 ng/l.

Les résultats de l'échographie et de la scintigraphie MIBI parathyroïdiennes réalisées dans ce contexte, étaient négatifs en avril et juin 2007 (Image 2).

Persistance de l'hypercalcémie et de l'élévation de la PTH en mai 2008.

L'échographie parathyroïdienne réalisée par la suite décrivait deux formations parathyroïdiennes. L'une tout à fait évocatrice de grosse parathyroïde accolée en arrière du versant interne de la base thyroïdienne droite, mesurant 9 mm de grand axe et possédant une vascularisation centrale. L'autre, rétro-baso-lobaire gauche distale non vascularisée de 8 mm.

À la scintigraphie au MIBI, on retrouvait un foyer de fixation modéré en projection basilobaire droite, à priori corrélé avec l'image fortement évocatrice de parathyroïde repérée à ce niveau à l'échographie en situation rétrothyroïdienne.

La seconde image éventuellement parathyroïdienne notée à l'échographie en arrière de la base gauche n'avait pas de traduction isotopique significative.

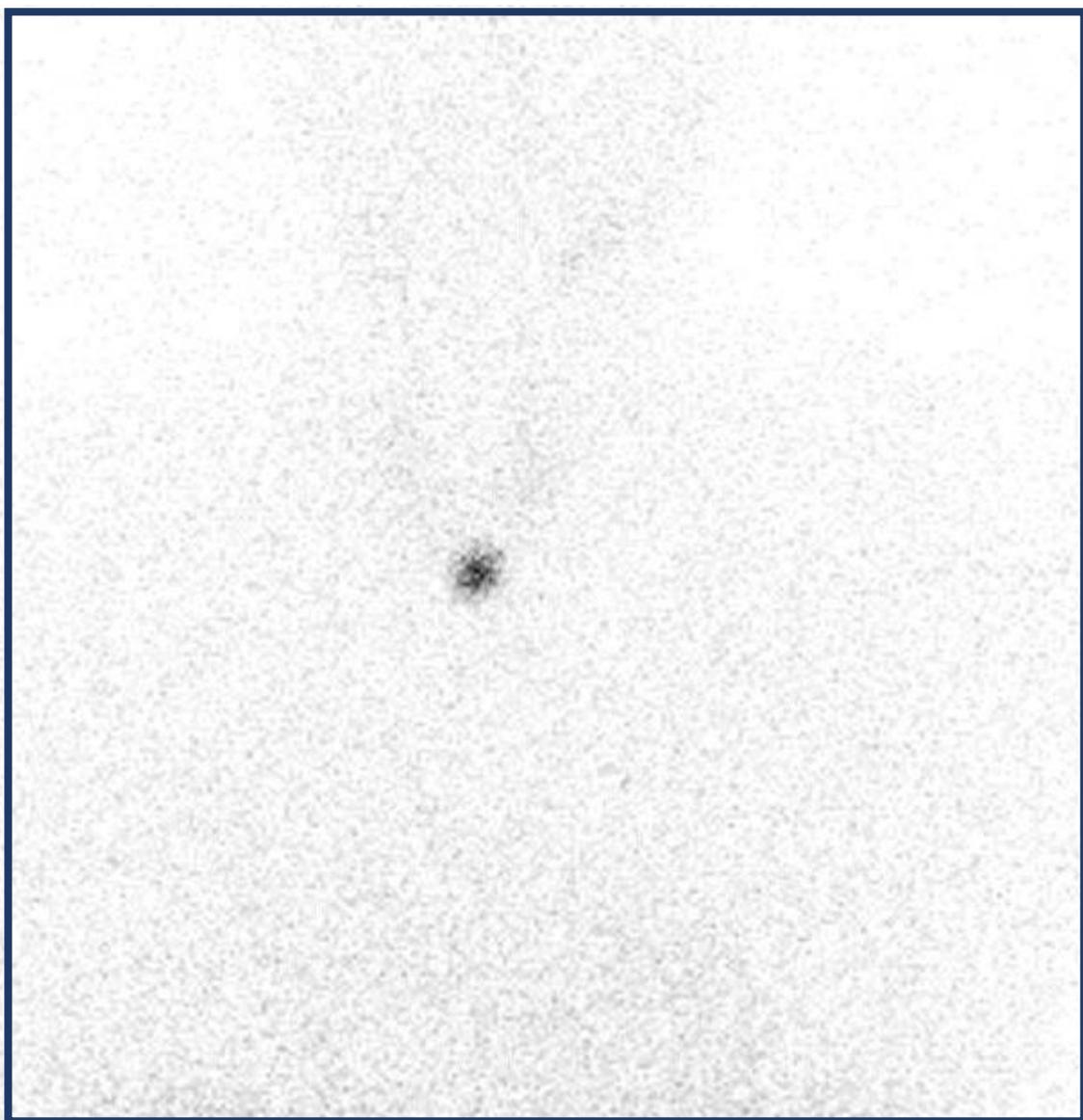
La patiente a alors bénéficié d'une exérèse des parathyroïdes inférieures droite et gauche en février 2009.

Le compte rendu d'histologie concluait à un adénome parathyroïdien atypique inférieur droit.

La patiente a présenté une hypocalcémie secondaire à une hypoparathyroïdie postopératoire. Un traitement par Un-Alfa® et Calcidia® a permis de stabiliser les calcémies aux alentours de 2 mmol/l.

Concernant le retentissement de l'hyperparathyroïdie, la patiente présentait une néphropathie lithiasique (multiples lithiases urinaires dont un calcul coralliforme de 18 mm du rein gauche) ainsi qu'une ostéoporose [ostéodensitométrie en avril 2008 : ostéoporose du fémur (T score : -2,6 DS) et du rachis (T score : -1,9 DS)].

**Image 2** : Scintigraphie au MIBI mettant en évidence un adénome parathyroïdien basilobaire droit.  
Scintigraphie au MIBI mettant en évidence un foyer de fixation modéré en projection basilobaire droite, évoquant un adénome parathyroïdien basilobaire droit.



### b/ Acromégalie

Suspicion d'une acromégalie chez cette même patiente en mai 2008 (69 ans) devant un syndrome dysmorphique au décours d'une consultation dans le service.

Sur le bilan hormonal, l'IGF1 était à 579  $\mu\text{d}/\text{dl}$ , une valeur élevée pour l'âge de la patiente, le cycle de GH était élevé et la GH n'était pas freinée à 8.5  $\text{mUI}/\text{l}$  après une hyperglycémie provoquée per os (HGPO).

Les autres axes étaient normaux.

L'IRM hypophysaire décrivait un macroadénome de 11 mm de l'aileron hypophysaire droit envahissant le sinus caverneux homolatéral et il n'y avait pas de retentissement ophtalmologique.

Un traitement par Somatuline® LP 90 a alors été débuté en novembre 2009. L'augmentation progressive de la dose n'a pas permis un contrôle suffisant, nécessitant l'instauration de Somavert® 20 en octobre 2011.

Concernant le retentissement de l'acromégalie, la patiente présentait un syndrome d'apnée du sommeil non appareillé, des polypes coliques bénins, une intolérance glucidique, une dyslipidémie, une hypertension artérielle ainsi que des problèmes ostéo-articulaires (prothèse des hanches et des épaules).

### c/ À noter

Devant une échographie thyroïdienne suspecte, la patiente a subi une lobectomie thyroïdienne gauche en février 2009 retrouvant une lésion de thyroïdite lymphocytaire d'intensité légère à modérée, ainsi qu'un foyer de carcinome papillaire d'architecture vésiculaire, mesurant 1 mm n'infiltrant pas le tissu adipeux péri-thyroïdien.

Le génotypage de la ménine était négatif en septembre 2008 et la patiente ne déclarait pas d'ATCD familiaux particuliers.

### *3/ Cas n°3*

#### *a/ Hyperparathyroïdie primaire*

Hyperparathyroïdie primaire diagnostiquée en décembre 2010 chez une patiente de 49 ans, au décours d'une échographie dans le cadre du suivi d'un cancer thyroïdien.

Le bilan biologique était en faveur d'une hyperparathyroïdie (calcémie à 3.27 mmol/l, PTH à 313 ng/l, calciurie des 24 h non réalisée).

L'échographie parathyroïdienne retrouvait une masse nodulaire hypo-échogène, homogène, avec des contours nets et réguliers, mesurant 17 mm x 6 mm, en faveur d'un adénome parathyroïdien inférieur gauche.

La patiente a subi une exérèse de 3 parathyroïdes et un demi de P4 en mars 2011 (absence d'information expliquant une chirurgie large d'emblée). L'examen anatomopathologique confirmait la présence d'un adénome parathyroïdien inférieur gauche (P3).

Le bilan parathyroïdien s'est normalisé en postopératoire, pas d'hypoparathyroïdie.

La patiente ne présentait pas de retentissement de l'hyperparathyroïdie.

### b/ Acromégalie

Devant l'apparition insidieuse depuis 2006 de céphalées et d'un syndrome dysmorphique, une IRM hypophysaire a été réalisée en janvier 2014 (52 ans). Elle retrouvait un macroadénome hypophysaire mesurant 20 x 16 x 19 mm avec envahissement du sinus caverneux gauche (Image 3).

Sur le bilan hormonal de mars 2014, plusieurs dosages d'IGF1 élevées, autour de 774 µg/dl (N<142). La GH était élevée à 47 mUI/l et non freinée sous HGPO (26,9 mUI/l). Les autres axes ne présentaient pas de particularités.

Le bilan ophtalmologique concluait à une exclusion de la tache aveugle en II1.

Une intervention chirurgicale a donc été réalisée en mars 2014 permettant une exérèse d'un adénome somatotrope semblant macroscopiquement complète avec un doute au niveau du sinus caverneux.

L'IGF1 et la GH étaient normalisées en postopératoire.

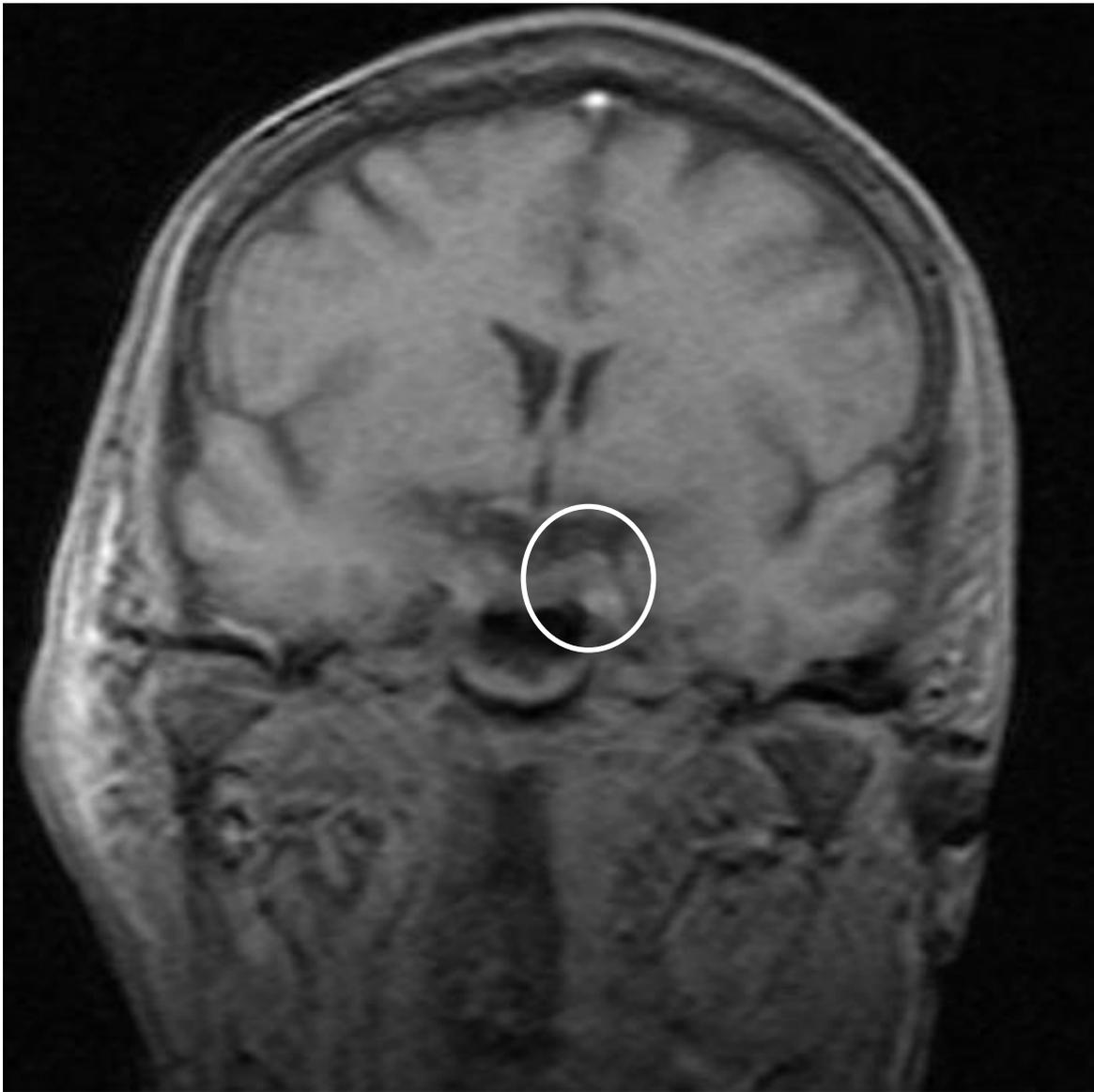
Concernant le retentissement de l'acromégalie, la patiente présentait une dyslipidémie, un diabète de type 2 depuis 2005, un syndrome du canal carpien bilatéral (opéré en 2006), un SAOS ainsi qu'une HTA.

### c/ À noter

La patiente a présenté un carcinome papillaire de la thyroïde traité par chirurgie en 2004 puis par irradiation au Brésil.

Absence de NEM1 clairement identifiée.  
Pas d'ATCD familiaux particuliers décrits par la patiente.

**Image 3** : IRM hypophysaire mettant en évidence un macroadénome.  
IRM hypophysaire mettant en évidence un macroadénome de 20 x 16 x 19 mm, latéralisé à gauche,  
et envahissant le sinus caverneux gauche.



## 4/ Cas n°4

### a/ Hyperparathyroïdie primaire

Découverte d'une hyperparathyroïdie primaire en 2003 (calcémie 2.78 mmol/l, PTH 101.3 ng/l) chez une patiente de 55 ans au décours de la prise en charge d'un carcinome papillaire.

Un bilan complet a alors été réalisé en janvier 2004. L'échographie cervicale s'est révélée négative mais la scintigraphie au MIBI retrouvait un foyer de fixation localisé dans la loge thyroïdienne droite en situation para-trachéale, présent au temps précoce et persistant au temps tardif (Image 4).

La patiente a alors été opérée en juillet 2004, permettant l'exérèse d'un adénome parathyroïdien supérieur droit (curage jugulo-carotidien droit et récurrentiel droit pour le carcinome papillaire en parallèle).

Aucun retentissement n'a été retrouvé.

### b/ Acromégalie

Une acromégalie a été suspectée chez cette même patiente dès 1973, devant une GH de base à 18 mui/l.

Confirmation du diagnostic en 1983 avec une IGF1 à 413 µg/dl à 35 ans (avant l'HPP) et une IRM hypophysaire retrouvant un micro adénome latéralisé à gauche.

La patiente a été opérée par voie trans-sphénoïdale en 1983.

Sur les divers bilans postopératoires, on note une persistance d'hypersécrétion de GH, avec une IGF1 toujours au-dessus des limites supérieures à la normale. La GH était toujours non freinable après l'HGPO.

L'IRM hypophysaire, effectuée à plusieurs reprises, ne montrait pas de récurrence visible.

La patiente ne présentait aucun retentissement de l'acromégalie.

c/ À noter

La patiente a présenté un carcinome papillaire multifocal opéré en 1971 et traité par 2 cures d'irathérapie (respectivement en 1971 et 2005).

Le génotypage de la ménine était négatif en 2004 et elle ne décrivait pas d'ATCD familiaux particuliers.

Concernant le carcinome thyroïdien :

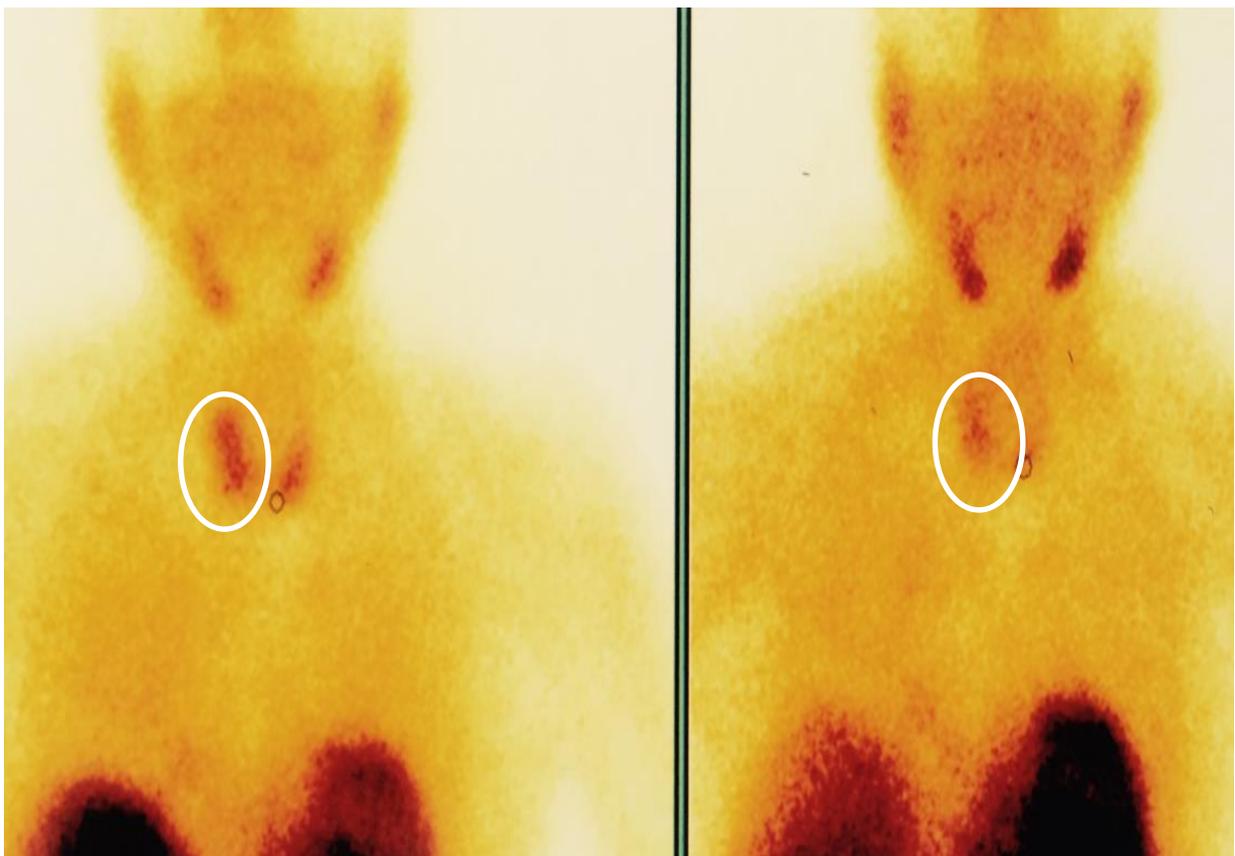
Thyroïdectomie totale en 1971 en deux temps pour carcinome papillaire multifocal.

Traitement complémentaire par iode 131 en 1971 et traitement freinateur. Stabilité des lésions jusqu'en 2003.

Reprise chirurgicale en juillet 2004 : 2 ganglions métastatiques et dissémination dans le tissu adipeux adjacent au niveau du curage jugulo-carotidien droit et une adénopathie métastatique au niveau du ganglion trachéal. En 2005 devant des adénopathies banales à l'échographie doppler, décision d'une deuxième cure d'irathérapie.

**Image 4** : Scintigraphie au MIBI mettant en évidence un adénome parathyroïdien para-trachéale droit.

Scintigraphie au MIBI avec le temps précoce à gauche et le temps tardif à droite.  
Mise en évidence d'un foyer de fixation localisé dans la loge thyroïdienne droite en situation para-trachéale, présent au temps précoce et persistant au temps tardif, évocateur d'un adénome parathyroïdien para-trachéale droit.



## 5/ Cas n°5

### a/ Hyperparathyroïdie primaire

Hyperparathyroïdie primaire diagnostiquée en 2009 chez une patiente de 64 ans, devant des perturbations du bilan biologique réalisé dans le cadre d'un bilan systématique (hypercalcémie variable entre 2,5 et 2,70 mmol/l, calcium ionisé supérieur à 1,40 mmol/l et PTH variable entre 60 et 122 ng/l).

L'échographie et la scintigraphie au MIBI retrouvaient une image de 8 mm en arrière du lobe droit, positive en échographie et en scintigraphie, et une image de 10 mm en arrière du lobe gauche positive en échographie mais négative au MIBI.

La patiente a subi une thyroïdectomie avec exploration des 4 sites parathyroïdiens (thyroïdectomie et exérèse de P4/P3 gauches, de P3 droite et partielle de P4 droite – contexte d'HPP et de goitre multinodulaire) en mars 2011.

Le compte rendu anatomopathologique concluait pour P4/P3 gauches à un adénome parathyroïdien mixte à cellules principales et oxyphiles, pour P3 droite à une hyperplasie et pour l'exérèse partielle de P4 droite à un adénome parathyroïdien.

Concernant le retentissement de l'HPP, la patiente présentait une ostéopénie ainsi qu'une néphropathie lithiasique (coliques néphrétiques multiples).

### b/ Acromégalie

Acromégalie diagnostiquée chez cette même patiente en 2008 (63 ans) devant la mise en évidence d'un syndrome dysmorphique.

Le bilan hormonal initial retrouvait une IGF1 à 454 µg/dl, une valeur élevée pour l'âge de la patiente, une GH de base à 5.8 µU/l, non freinée sous HGPO et une insuffisance corticotrope.

L'IRM hypophysaire retrouvait un adénome de 10 mm latéralisé à gauche au contact du sinus caverneux mais sans envahissement.

La patiente a été traitée par Sandostatine® LP 20 en avril 2009.

Lors du dernier bilan en novembre 2015, on retrouvait une IGF1 discrètement augmentée, une GH insuffisamment freinée sous HGPO et une normalisation des autres axes hypophysaires (insuffisance corticotrope transitoire).

L'IRM hypophysaire confirmait la stabilité en taille de la lésion.

Concernant le retentissement de l'acromégalie, la patiente présentait un diabète de type 2 sous régime seul, une HTA, un SAOS appareillé, une hypertrophie myocardique septale, des polypes coliques dont un duodéal réséqué fin 2009 avec un foyer de dysplasie de haut grade ainsi qu'une dyslipidémie.

*c/ À noter*

La patiente a subi une thyroïdectomie totale en 2011. L'histologie retrouvait 3 nodules au sein de la thyroïde, un volumineux nodule lobaire droit de 28 mm de diamètre d'aspect bénin, un nodule oxyphile de 11 mm de diamètre médiolobaire et un troisième nodule lobaire gauche de 10 mm.

Le génotypage de la ménine réalisé en 2011 était négatif et la patiente ne décrivait pas d'ATCD familiaux particuliers.

## 6/ Cas n°6

### a/ Hyperparathyroïdie primaire

Hyperparathyroïdie primaire normocalcémique (calcémie 2.43 mmol/l, PTH 39 ng/l) diagnostiquée devant une ostéoporose sévère chez une patiente de 78 ans en 2004.

L'échographie cervicale retrouvait un adénome parathyroïdien inférieur droit et la fixation à la scintigraphie MIBI en 2004 était concordante.

Une indication chirurgicale n'a pas été retenue à l'époque.

En décembre 2011, l'échographie et la scintigraphie MIBI donnaient des résultats discordants : il y avait un doute sur une grosse parathyroïde inférieure droite à l'échographie (Image 5) mais un foyer de fixation baso-cervical paramédian gauche au MIBI.

Concernant le retentissement de l'HPP, la patiente présentait une ostéoporose sévère non fracturaire (T score : -4,3 au rachis, -3,3 à la hanche totale, -2,6 au col fémoral, -3,7 au poignet en juillet 2011) ainsi qu'une néphropathie lithiasique (coliques néphrétiques multiples).

### b/ Acromégalie

Acromégalie diagnostiquée chez cette même patiente en 2001 (75 ans) devant un syndrome dysmorphique, un diabète et une HTA. L'IGF1 était à 700 µg/dl, une valeur élevée pour l'âge de la patiente, la GH de base était autour de 9 µUI/l et il n'y avait pas de freinage de la GH après l'HGPO. Les autres axes étaient normaux.

L'IRM hypophysaire retrouvait un adénome non compressif de 9 mm latéralisé à droite, avec extension caverneuse à droite. Il n'y avait pas de retentissement ophtalmologique.

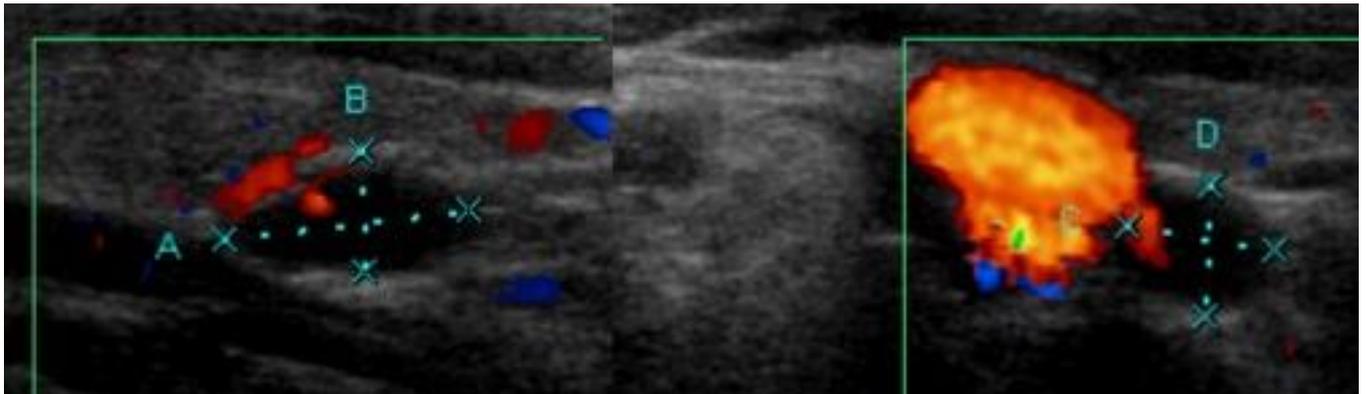
Devant le refus de tout geste chirurgical par la patiente, un traitement par Sandostatine® LP 20 a été instauré en 2001. Suite à un épisode de pancréatite aiguë sous Sandostatine®, un relais avec de la Somatuline® LP 90 a été instauré en 2005, permettant une normalisation de l'IGF1. Le traitement a été arrêté en février 2012.

Concernant le retentissement de l'acromégalie, la patiente présentait une HTA, un diabète, une dyslipidémie, une cardiomyopathie hypertrophique, une coronaropathie ainsi qu'une cyphoscoliose.

c/ A noter

Le génotypage de la ménine était négatif en 2005 et la patiente ne décrivait pas d'ATCD familiaux particuliers.

**Image 5 :** Échographie cervicale mettant en évidence un adénome parathyroïdien inférieur droit.  
Echographie cervicale en coupe longitudinale à gauche et en coupe transversale à droite.  
Mise en évidence d'une masse fortement hypo-échogène avec hile périphérique, positionnée en arrière de la thyroïde, au niveau du pôle basale du lobe thyroïdien droit et séparée de la thyroïde par un liseré brillant hyperéchogène, compatible avec un adénome parathyroïde inférieur droit.



## 7/ Cas n°7

### a/ Hyperparathyroïdie primaire

Patiente initialement suivie dans le service pour un adénocarcinome papillaire.

Au décours d'un bilan en 2011 à 76 ans, découverte d'une hypercalcémie à 2.7 mmol/l avec une PTH inappropriée à 102 ng/l.

L'échographie parathyroïdienne retrouvait une formation hypoéchogène de 7 mm à la base thyroïdienne droite (Image 6) et la scintigraphie MIBI était négative.

Devant la nécessité d'une thyroïdectomie (adénocarcinome papillaire), l'indication opératoire a été retenue.

En mai 2011, la patiente a donc subi (entre autres) une exérèse de P3 droite. L'anatomopathologie concluait à un adénome parathyroïdien de P3 droit à cellules oxyphiles.

En postopératoire, il y avait une normalisation du bilan phosphocalcique.

Concernant le retentissement de l'HPP, la patiente ne présentait qu'une ostéopénie.

### b/ Acromégalie

Mise en évidence chez cette même patiente, d'une élévation de l'IGF1 en octobre 2011 (350 µg/dl), confirmée en mars 2012 (77ans) avec une GH de base à 3.6 mUI/l et un taux de GH non freinable sous HGPO (nadir à 2,9 mUI/l).

L'IRM hypophysaire retrouvait une formation pseudo nodulaire para-caverneuse gauche de 8,6 mm évoquant un microadénome.

Devant le refus de toute chirurgie de la patiente, décision d'une surveillance régulière.

Concernant le retentissement de l'acromégalie, la patiente présentait un syndrome du canal carpien, une HTA, un SAOS, des polypes coliques, une dyslipidémie, une intolérance au glucose ainsi qu'un goitre multinodulaire (GMN).

c/ À noter

La patiente a présenté un carcinome thyroïdien bilobaire papillaire de forme vésiculaire oxyphile multifocal pT3(m) N1a qui a été opéré en mai 2011 suivi d'une totalisation isotopique en juillet 2011.

Le génotypage de la ménine était négatif en 2012 et la patiente ne décrivait pas d'ATCD familiaux particuliers.

Concernant le carcinome papillaire :

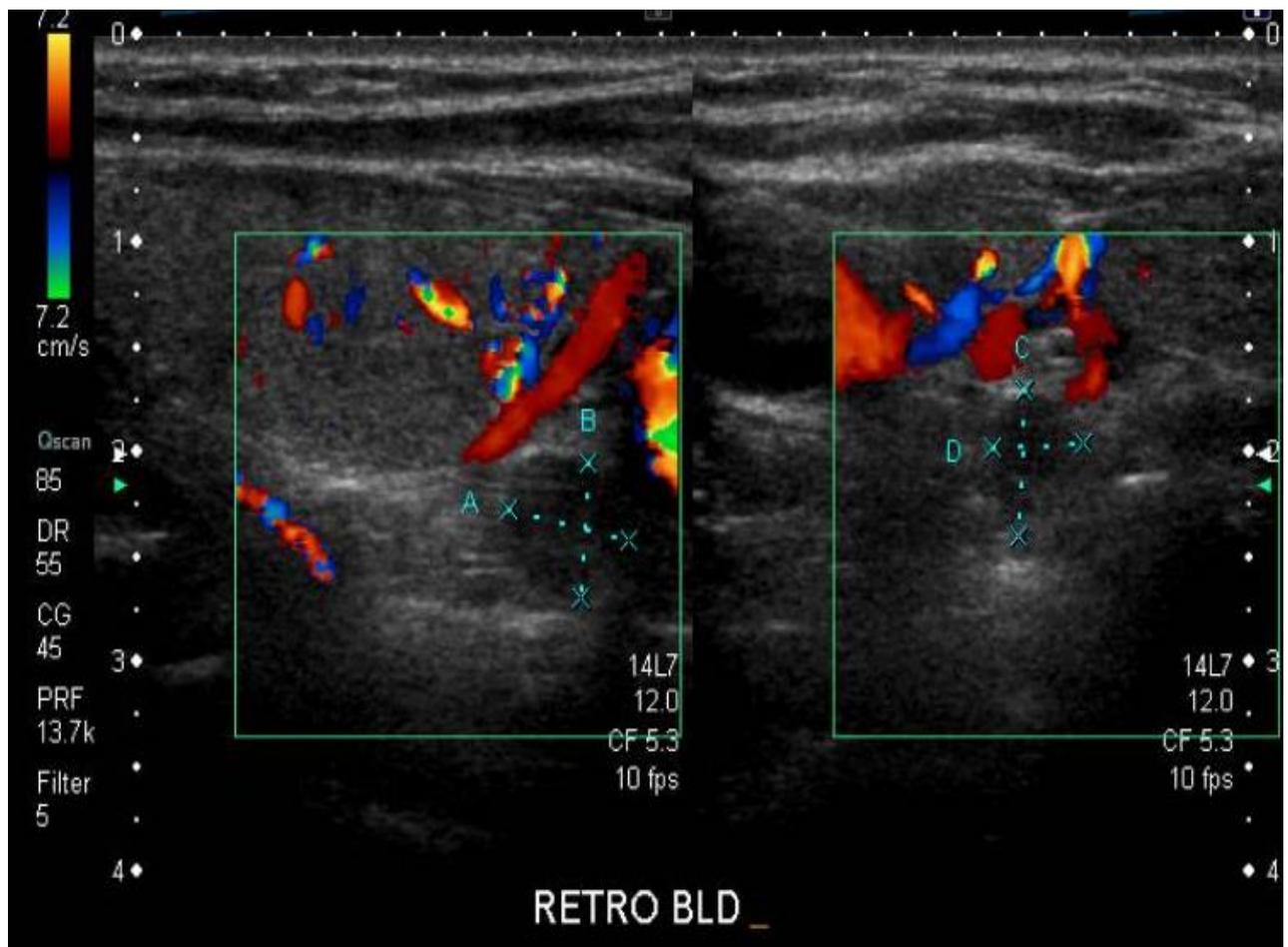
Lors du bilan de l'hyperparathyroïdie, l'échographie thyroïdienne mettait en évidence un goitre hétéro-multinodulaire avec deux nodules dominants et des formations ganglionnaires suspectes en III gauche.

Une cytoponction échoguidée réalisée sur ces deux nodules concluait à un adénocarcinome de variété papillaire dans les deux localisations.

Thyroïdectomie et curage en mai 2011 confirmant un carcinome papillaire de forme vésiculaire oxyphile multifocal avec un foyer de 1,6 cm droit avec des territoires de cellules hautes et un foyer lobaire gauche de 2,4 cm avec infiltration péri-thyroïdienne. Deux métastases ganglionnaires VI droits dont un avec rupture capsulaire. La tumeur était classée pT3(m) N1a.

Totalisation isotopique par 100 mCi d'I131 en juillet 2011.

**Image 6** : Echographie cervicale mettant en évidence un adénome parathyroïdien inférieur droit.  
Echographie cervicale en coupe longitudinale à gauche et transversale à droite.  
Mise en évidence d'une formation hypoéchogène de 7 mm à la base thyroïdienne droite, retro thyroïdienne, séparée de la thyroïde par un liseré brillant hyperéchogène, évoquant un adénome parathyroïdien inférieur droit.



## 7/ Cas n°8

### a/ Hyperparathyroïdie primaire

Hyperparathyroïdie primaire découverte chez une patiente de 47 ans en 2003 avec une calcémie maximale à 2,95 mmol/l, une hypercalciurie et une PTH inappropriée à 55.7 ng/l lors d'une hospitalisation dans le cadre d'une douleur scapulaire droite.

L'exploration morphologique était négative (échographie et scintigraphie en 2003 et 2004).

Une première cervicotomie exploratrice a été réalisée en septembre 2005 et s'est avérée négative. Un traitement médical par perfusions d'Aredia® en 2005 a permis de stabiliser transitoirement les calcémies.

Un cathétérisme veineux étagé a alors été réalisé en décembre 2005. Il a permis de mettre en évidence une hypersécrétion de PTH au niveau du tronc brachio-céphalique gauche et en haut de la veine cave supérieure pouvant correspondre à une possible source au niveau du médiastin antérieur. Le scanner cervico-thoracique et l'IRM cervico-thoracique réalisés dans ce contexte ont été non contributifs.

Une deuxième chirurgie a alors été réalisée en avril 2006, permettant l'exérèse de la P3 gauche. L'examen histologique était en faveur d'un adénome parathyroïdien. Cette seconde intervention a permis de guérir la patiente.

Concernant le retentissement de l'HPP, la patiente présentait une diminution significative de la densité osseuse au niveau du col fémoral entre 2003 et 2012 (sans ostéoporose avérée) ainsi qu'une néphropathie lithiasique (coliques néphrétiques à répétition).

### b/ Acromégalie

Diagnostic d'acromégalie chez cette même patiente en février 2003 (47 ans, même date de découverte de l'HPP) devant un syndrome dysmorphique constaté lors d'une hospitalisation.

L'IGF1 et le cycle de GH étaient élevés (respectivement 801 µg/dl et 9.25 µui/l), il n'y avait pas de freinage après HGPO et les autres axes étaient normaux.

L'IRM hypophysaire retrouvait un macroadénome latéralisé à droite occupant les deux tiers de la selle turcique, refoulant l'hypophyse saine à gauche, avec une discrète expansion supra sellaie et une invasion du sinus caverneux droit. Il n'y avait pas de retentissement visuel.

Un traitement par Somatuline® LP 90 mg a alors été instauré à partir de juin 2003 puis par Somatuline® LP 120 mg en décembre 2003 devant le mauvais contrôle.

Le contrôle de la maladie restant insuffisant, une exérèse subtotale chirurgicale a été réalisée en janvier 2004. L'histologie était en faveur d'un adénome somatotrope avec immuno-positivité de la GH à 50-70 % et prolactine à 10-20 %, MIB1 3-5 %.

En postopératoire, l'hypersécrétion d'IGF1 persistait et la GH n'était toujours pas freinée après HGPO.

En conséquence, un nouveau traitement par Somatuline® LP 120 mg a été introduit en août 2004 puis par Somavert® en novembre 2004. La patiente a secondairement présenté une cytolysé hépatique aiguë en février 2005 imputée au Somavert®. Ce traitement a donc été interrompu et relayé par de la Sandostatine® LP 30 en juillet 2005. Devant la persistance de l'hypersécrétion, un traitement par Dostinex® a été introduit (en complément) en avril 2012, permettant la normalisation du taux d'IGF1 par la suite.

Concernant le retentissement de l'acromégalie, la patiente présentait un syndrome du canal carpien bilatéral (opéré), un goitre modéré prédominant à droite, une dyslipidémie, un diabète débutant (bien équilibré sous règles hygiéno-diététiques en 2008) ainsi qu'une hypertension artérielle depuis 2012.

#### *c/ À noter*

Le génotypage de la ménine était négatif, la recherche de mutation du CaSR était négative et la patiente ne décrivait pas d'ATCD familiaux particuliers.

## II. Résumé des huit patients (Tableau 4) :

Les 8 patients ACROHPPNS sont des femmes.

Chez ces patientes, certaines particularités sont à noter :

Concernant l'HPP :

- Elle a été diagnostiquée avant l'ACRO chez six des huit patientes.
- L'âge de diagnostic est tardif avec un âge moyen de 64 ans [47-76] (Tableau 5).
- La calcémie, la PTH et la calciurie sont en moyenne élevées (respectivement 2,8 mmol/l [2.43-3.27], 115 ng/l [39-313] et 9 mmol/24h [5.2-13.6]).
- Le retentissement est marqué. En effet, cinq patientes présentaient une néphropathie lithiasique, trois une ostéopénie et trois une ostéoporose.
- Sept patientes ont été opérées ; et sur ces sept patientes, toutes présentaient un adénome parathyroïdien (8/8). Deux d'entre elles y associaient une hyperplasie parathyroïdienne (2/8) (Tableau 3).

Concernant l'ACRO :

- Elle a été diagnostiquée en moyenne à 63 ans (35-87)
- L'IGF1 moyenne était élevée autour de 600 µg/dl et la GH n'était pas freinée sous HGPO.
- Chez ces huit patientes, il y avait quatre macroadénomes et cinq adénomes invasifs.
- Les autres axes hypophysaires n'étaient pas touchés et il n'y avait pas de retentissement ophtalmologique mais de multiples complications métaboliques.
- Trois patientes ont été opérées, deux ont refusé la chirurgie, cinq ont reçu un traitement médicamenteux et aucune n'a eu de radiothérapie.

Il n'y avait pas de mutation de la ménine retrouvée ni d'antécédents familiaux de tumeur endocrine signalés.

Sont associés à l'HPP et à l'ACRO un carcinome papillaire chez quatre des huit patientes et un nodule oxyphile chez une patiente.

# DISCUSSION

Contrairement à l'HPP observée dans la NEM1, l'ACROHPPNS se démarque dans cette série par :

- l'absence d'homme,
- la constance d'adénome parathyroïdien (les huit patientes présentaient un adénome (8/8) et seulement deux des huit patientes présentaient une hyperplasie associée (2/8) contre 100% d'hyperplasie chez les patients atteints de NEM 1 – Tableau 3),
- le retentissement plus marqué (osseux et néphrologique / contrairement aux patients atteints de NEM 1 selon certaines études (9)),
- l'âge de diagnostic tardif (âge moyen d'apparition chez les patients présentant une NEM1 31 ans [14-75] contre 64 ans [47-76] chez nos patientes sans mutation retrouvée –  $p < 0.0001$  \*\*\* - Tableau 5),
- Une particularité : l'association à un cancer de la thyroïde (4/8) – [À noter : l'association acromégalie et carcinomes thyroïdiens a déjà été décrite dans certaines études (10)].

Comme mentionné dans l'introduction, environ 80-90 % des patients atteints de NEM1 ont une mutation de la ménine identifiée (environ 10-20 % de patients atteints de NEM1 n'ont aucune mutation de la ménine identifiée). Il peut parfois s'agir de délétions du gène de la ménine qui sont maintenant recherchées de façon systématique. Il peut aussi exceptionnellement s'agir d'une NEM-X. L'hypothèse d'un autre syndrome dont la génétique reste à élucider peut aussi être faite.

En dehors de l'hyperparathyroïdie, les patients atteints de NEM1, présentent fréquemment des tumeurs entéro-pancréatiques et des adénomes à prolactine (Tableau 3). Les patients « NEM1 négatifs » quant à eux, semblent présenter un phénotype incomplet, avec moins de tumeurs entéro-pancréatiques, plus d'adénomes à GH, moins de retentissement osseux de l'hyperparathyroïdie et présentent des tumeurs classiquement non décrites dans la NEM1 (6.7.8.9). De même, certaines études décrivent des particularités métaboliques, notamment l'absence de modification du métabolisme phosphocalcique sous analogues de la somatostatine, contrairement aux patients présentant la mutation. (19)

Contrairement aux caractéristiques habituellement décrits chez les patients « NEM1 négatifs », les huit patientes de notre série se démarquent aussi : certes elles présentent un adénome à GH et ne présentent pas de tumeur entéro-pancréatique, mais leur HPP reste tardive et avec un retentissement marqué. De plus le cancer thyroïdien ne semble pas ressortir chez les patients « NEM1 négatifs ».

Comme mentionné dans l'introduction, les patients acromégales sont plus à risque de développer des lithiases urinaires (x 6 à 10). En effet, ils présentent fréquemment des perturbations phosphocalciques (hyperphosphorémie, hypercalciurie) par hyperabsorption calcique intestinale et augmentation de la réabsorption rénale du phosphore. (15) (20)

Le lien de causalité du retentissement urinaire marqué chez nos huit patientes reste à définir : complications urinaires plus marquées en lien avec une HPP atypique entrant dans un nouveau syndrome ou en lien avec l'association acromégalie et hyperparathyroïdie primaire.

Certaines études ont décrit une fréquence plus importante de cancer thyroïdien différencié chez les patients acromégales, probablement en lien avec une augmentation du taux d'IGF1 et de GH

(10.11.12.13). Les cancers thyroïdiens retrouvés dans cette série pourraient-ils être en lien avec leur acromégalie et non entrer dans le cadre d'un syndrome ?

D'autres études décrivent que les patients NEM1 n'ont pas plus de risque de développer un incidentalome thyroïdien comparativement aux patients présentant une HPP sans diagnostic de NEM1. (14). Mais sachant que la majorité des adénomes hypophysaires entrant dans le cadre d'une NEM1 sont des adénomes à prolactine (et non à GH), le problème posé reste le même.

Dans l'hypothèse d'une association non fortuite, le lien entre ces tumeurs endocrines reste à établir.

# RÉFÉRENCES

- (1) Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): *Analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene*. Lemos MC, Thakker RV - Hum Mutat 2008; 29:22-32.
- (2) *Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*. Giusti F, Marini F, Brandi ML - GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2005 Aug 31 [updated 2015 Feb 12].
- (3) *Multiple endocrine neoplasia type 1: a 10-year prospective screening study in four kindreds*. Skogseid B, Eriksson B, Lundqvist G, Lörelius LE, Rastad J, Wide L et al - J Clin Endocrinol Metab 1991;73(2):281-7.
- (4) *Spectrum of pituitary disease in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical, and radiological features of pituitary disease in a large MEN 1 kindred*. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman L, Greenaway TM - J Clin Endocrinol Metab 1996; 81 (7):2642-6.
- (5) *Somatic MEN1 gene mutation does not contribute significantly to sporadic pituitary tumorigenesis*. Poncin J, Stevenaert A, Beckers A - Eur J Endocrinol 1999; 140:573-6.
- (6) *Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptorinteracting protein gene mutations*. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, Tuppurainen K, Mäkinen MJ, Vierimaa O et al - Proc Natl Acad Sci U.S.A 2007; 104:4101-5.
- (7) *Assessment of p27 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) and AIP (aryl hydrocarbon receptorinteracting protein) genes in MEN1 syndrome patients without any detectable MEN1 gene mutations*. Igreja S, Chahal HS, Akker SA, Gueorguiev M, Popovic V, Damjanovic S et al - J Clin Endocrinol (Oxf) 2008; [Epub ahead of print: Aug 15; DOI 10.1111/j.1365-2265.2008.03379.x].2006.
- (8) *Adénomes hypophysaires familiaux*. Maria Cristina Burlacu, Maria Tichomirowa, Adrian Daly, Albert Beckers. Service d'endocrinologie, CHU de Liège, Université de Liège, Domaine universitaire du Sart-Tilman, B-4000 Liège, Belgique - Presse Med. 2009 ; 38 : 112–116- 2008 Elsevier Masson SAS.
- (9) *Acromegaly and Hyperparathyroidism*. M Hartog DM MRCP (for Professor Russell Fraser MD FRCP and G F Joplin PhD MRCP) - Department of Medicine, Royal Postgraduate Medical School of London.
- (10) *Frequency of various types of neoplasia in a group of acromegalic patients*. Fernanda Bolfi, Helio Amante Miot, Mariangela Resende, Glauca M. S. F. Mazeto, Fernando Gomes Romeiro, Fábio da Silva Yamashiro, Vânia dos Santos Nunes - Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57/8
- (11) *Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy*.

Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al - J Clin Endocrinol Metab.2005 ; 90(1) :84-90.

- (12) *Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study.* Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al - J Endocrinol Invest. 2002 ;25(3) :240-5.
- (13) *Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas.* The Pituitary Study Group. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, et al - J Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 49 (4):441-5.
- (14) *Thyroid incidentalomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1.* Lutske Lodewijk, Pim J Bongers, et al - European journal of endocrinology.
- (15) *Pathophysiology of Renal Calcium Handling in acromegaly: What Lies behind Hypercalciuria?* Peter Kamenicky, Anne Blanchard, Cedric Gauci, Sylvie Salenave, Alexia Letierce, Marc Lombes, Sylvie Brailly-Tabard, Michel Azizi, Dominique Prie, Jean-Claude Souberbielle, and Philippe Chanson - J Clin Endocrinol Metab, June 2012, 97(6):2124–2133
- (16) *Familial primary hyperparathyroidism.* Catherine Cardot-Bauters - Service d'endocrinologie, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille.
- (17) *Genetic evaluation in primary hyperparathyroidism: What investigation? For which patients?* L. Groussin – Annals of Endocrinology – 0003 – 4266 / © 2015 Published by Elsevier Masson SAS.
- (18) *Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism.* Kai Duan, Karen Gomez Hernandez, Ozgur Mete - J Clin Pathol 2015;68:771–787. doi:10.1136/jclinpath-2015-203186
- (19) *Somatostatin analogues do not affect calcium metabolism in patients with acromegaly and primary hyperparathyroidism [corrected] due to MEN 1-like syndrome.* Bogazzi F, Lombardi M, Russo D, Sardella C, Raggi F, Brogioni S, Cetani F, Ceccarelli C, Mariani G, Basolo F, Martino E - Horm Metab Res. 2011 Feb; 43(2):126-9. doi: 10.1055/s-0030-1267915. Epub 2010 Oct 22
- (20) *Metabolic factors for urolithiasis in acromegalic patients.* Heilberg IP, Czepielewski MA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N - Braz J Med Biol Res. 1991; 24(7):687-96.

# TABLEAUX

**Tableau 3 :** Caractéristiques des patients du service, atteints d'une NEM1 entre 1999 et 2016.  
 100 % d'hyperplasie parathyroïdienne chez ces patients.  
 En dehors de l'HPP, ces patients présentent fréquemment des tumeurs entéro-pancréatiques  
 et des adénomes à prolactines. Un seul de ces patients associe HPP+ACRO.

Age (diag HPP)	Anatomopathologie	Autres atteintes
30	Hyperplasie + Adenome	I
30	Hyperplasie	I
35	Hyperplasie + Adenome	Ad L + AP
20	Hyperplasie + Adenome	Ad L + AP
50	Hyperplasie + Adenome	AdNS + AP
30	Hyperplasie	Ad L + AP
42	Hyperplasie	I
/	Pas d'hyperparathyroïdie	I
20	Hyperplasie	Ad C + AP
32	Hyperplasie + Adenome	AP
42	Hyperplasie	AP
37	Hyperplasie multifocale	AdNS + AT + AP
25	Hyperplasie	Ad L + AP
14	Hyperplasie + Adenome	Ad L et C + AP
27	Non opérée	Ad C + AP
/	Pas d'hyperparathyroïdie	I
45	Hyperplasie + Adenome	AdNS + AT + AP
21	Hyperplasie + Adenome	I
36	Hyperplasie	AS
/	Pas d'hyperparathyroïdie	AP + AS
19	Hyperplasie + Adenome	Ad L + AP
34	Attente de chirurgie	Ad L + AP
30	Hyperplasie + Adenome	Ad L

Age (diag HPP)	Anatomopathologie	Autres atteintes
20	Hyperplasie + Adenome	Ad + AP
28	Hyperplasie + Adenome	AdNS + AT + AP
20	Hyperplasie + Adenome	Ad L et C + AP
30	Non opérée	I
54	Hyperplasie	<b>Ad S</b>
40	Hyperplasie	Ad L + AP
48	Hyperplasie	I
16	Hyperplasie + Adenome	AdNS
20	Hyperplasie	AP
21	Hyperplasie + Adenome	AP
23	Hyperplasie	Ad L et C + AP
51	Hyperplasie	AP
19	Hyperplasie + Adenome	AdNS + AP
75	Hyperplasie + Adenome	I
35	Hyperplasie + Adenome	AdNS + AP
36	Hyperplasie + Adenome	AP
44	Hyperplasie + Adenome	I
/	Pas d'hyperparathyroïdie	I
35	Hyperplasie + Adenome	AP + AS
24	Hyperplasie + Adenome	Ad L + AP
42	Hyperplasie + Adenome	AdNS + AP
22	Hyperplasie	AdNS

Atteintes associées à l'HPP	Nb de patients NEM1 (45)
I: Isolée	11
Ad L + AP: Adénome lactotrope + Atteinte pancréatique	9
AP: Atteinte pancréatique	6
AdNS + AP: Adénome non sécrétant + Atteinte pancréatique	5
AdNS + AT + AP: Adénome non sécrétant + atteintes thymiques et pancréatiques	3
Ad L et C + AP: Adénome lactotrope et corticotrope + Atteinte pancréatique	3
AdNS: Adénome non sécrétant	2
Ad C + AP: Adénome corticotrope + Atteinte pancréatique	2
AS: Atteinte surrénalienne	1
AS + AP: Atteinte surrénalienne et pancréatique	1
Ad L: Adénome lactotrope	1
Ad S: Adénome somatotrope (Acromégalie)	1

**Tableau 4 :** Caractéristiques des patients associant acromégalie et hyperparathyroïdie primaire sans mutation de la ménine retrouvée.

- 8 femmes
- Concernant l'HPP : diagnostiquée avant l'ACRO (6/8), âge de diagnostic tardif, calcémie-PTH-calciurie élevées, retentissement marqué, 100 % d'adénome PT (100 %), seulement 28 % d'hyperplasie PT.
- Concernant l'ACRO : diagnostiquée en moyenne à 63 ans, IGF1 élevée en moyenne, 4/8 macroadénomes, 5/8 adénomes invasifs, multiples complications métaboliques.
- 3/8 opérées, 2/8 refus de chirurgie, 5/8 traitement médicamenteux, 0/8 radiothérapie.
- Pas de mutation de la ménine retrouvée ni d'ATCD familiaux de tumeur endocrine signalés.
- Sont associés à l'HPP et à l'ACRO un carcinome papillaire chez quatre des huit patientes et un nodule oxyphile chez une patiente.

Colonne1	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Sexe	F	F	F	F
<b>1/ Hyperparathyroïdie</b>				
* Diagnostic				
Age (ans)	74 (2004)	68 (2007)	49 (2011)	55 (2003)
Symptomes	Non	Asthénie	Asthénie	Non
Biologie				
Ca (mmol/l) [2,2-2,52]	3	3,05	3,27	2,78
Ca <sub>i</sub> (mmol/l) [<1,2]	1,52	1,51	/	1,43
25 OH VD (µg/l) [11,2-42]	20	11	/	7,5
PTH (ng/l) [10-65]	149	96	313	101,3
Ca U (mmol/j) [ avec créatinurie adaptée]	11	13,6	/	7,1
IGF1 au diagnostic (µg/dl) [<300]	313	579	/	155
Imagerie				
Echographie cervicale	Masse postero-lateral droite hypoéchogène de 14*8mm	2 formations: PT BLID + RBLG distale	Masse de 17X6mm	négative
Scintigraphie MIBI	Fixation au regard	Foyer BLD	/	foyer de fixation localisé dans la loge thyroïdienne droite en para-trachéale
* Retentissement				
ODM	Ostéoporose severe non fracturaire (Tscore poignet -3,4DS)	Osteoporose (-2,6 femure -1,6 / rachis -2,6 radius)		Non
CN	Multiples (LET)	Multiples	Non	Non
* Traitement CRO				
Nombre de PT	Juin 2004: Hyperlasie parathyroïde supérieure droite atypique, PTIG normale / Octobre 2007 PTIG: Adénome PTIG à cellules claires	Fevrier 2009: Adénome PTID	3 mars 2011: Adénome parathyroïdien inférieur gauche	Juillet 2004: adénome PTSD (Dr Bonnichon)
Adenopathie	Non	Non	Non	Non
* Post opératoire		Hypoparathyroïdie substituée		
Ca (mmol/l) [2,2-2,52]	2,8 en 2004 vs 2,2 en 2008	1,78	2,39	2,33
Ca <sub>i</sub> (mmol/l) [<1,2]	1,52 vs /	1,34	1,25	1,19
25 OH VD (µg/l) [11,2-42]	22 en 2008	13,3	/	15
PTH (ng/l) [10-65]	149,4 vs 55	2,4	20	40
Ca U (mmol/j)	1,9	5,3	7,3	3,1

Colonne1	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
Sexe	F	F	F	F
<b>1/ Hyperparathyroïdie</b>				
* Diagnostique				
Age (ans)	64 (2009)	78 (2004)	76 (2011)	47 (2003)
Symptômes	Non	Non	Asténie	Non
Biologie				
Ca (mmol/l) [2,2-2,52]	2,53	2,43	2,7	2,95
Ca <sub>i</sub> (mmol/l) [<1,2]	1,4	1,33	1,39	1,38
25 OH VD (µg/l) [11,2-42]	9,9		23,5	/
PTH (ng/l) [10-65]	122,4	39	102	55,7
Ca U (mmol/j) [ avec créatinurie adaptée]	6,4	5,2	5,67	12,2
IGF1 au diagnostic (µg/dl) [ <300]	208	96	349	801
Imagerie				
Echographie cervicale	2 Adenome PT: RBLD 8mm + RMLG 10mm	2004: Adenome PT ID 2004 - 2011: APT hypoechogene heterogene BLD Posterieur	Adenome PT3 Retro inferieur D Normale 2003 hypoechogene 7mm	Normale 2003
Scintigraphie MIBI	Foyer RBLD, pas à G	2004: Fixation concordante PTID - 2011: Fixation retrotracheale paramediale G (non visible à l'echo) pas de fixation au niveau du BLD	Pas de traduction scinti	Normale 2004
* Retentissement				
ODM	Ostéopénie	Ostéoporose severe en 2011 (- Osteopenie 4,3 rachis -3,3 hanche -2,6 col - 3,7 pgt)		Normale (diminution de 2003 à 2012)
CN	Multiples	Multiples	Non	Multiples
* Traitement CRO		Suivi simple		
Nombre de PT	Mars 2011 (Sarfati): P3P4G: APT mixtes (cellules ppl et oxyphiles) / P3D Hyperplasie PT / P4D partielle: APT à cellules oxyphiles)	Non traitée	Mai 2011: Adenome P3D 7mm à cellules oxyphiles	Cervicotomie exploratrice negative en sept 2005 - En avril 2006: adénome parathyroïdien de P3G
Adenopathie	Non	Non traitée	Non	Non
* Post operatoire				
Ca (mmol/l) [2,2-2,52]	2,56	En 2013: 2,71	2,35	2,45
Ca <sub>i</sub> (mmol/l) [<1,2]	1,33	Non traitée	1,22	1,29
25 OH VD (µg/l) [11,2-42]	23	Non traitée	29	31
PTH (ng/l) [10-65]	26,5	Non traitée	25,7	28,5
Ca U (mmol/j)	2,31	Non traitée	/	9

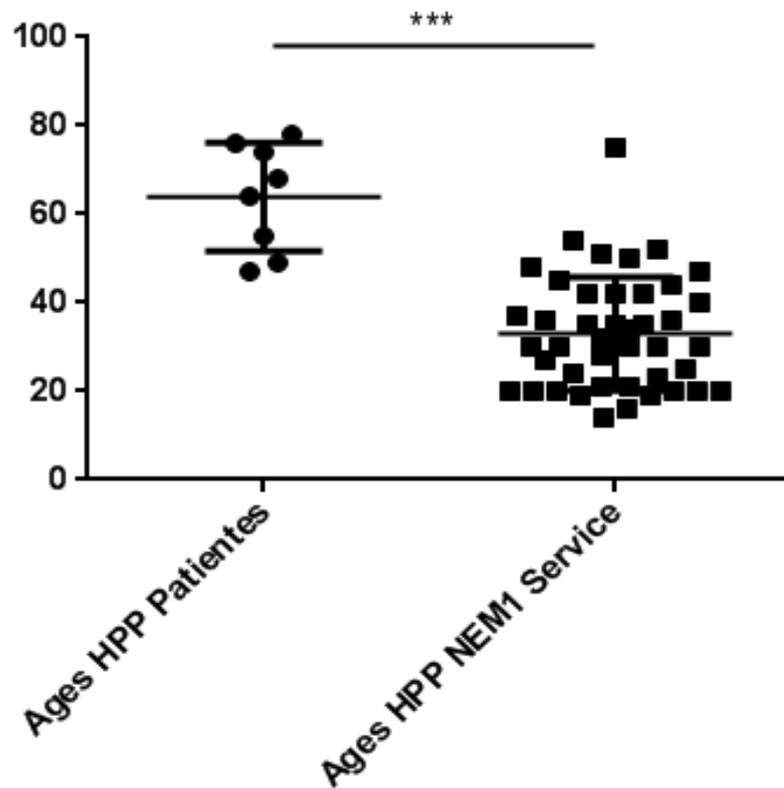
Colonne1	Colonne2	Colonne3	Colonne4	Colonne5
	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
<b>2/ Acromégalie</b>				
<b>* Diagnostique</b>				
Age (ans)	76 (2006)	69 (2008)	52 (2014, symptômes dès 2006)	35 (1983, suspectée depuis 1973)
Symptomes	sd dysmorphique	sd dysmorphique, OA	Céphalées et sd dysmorphiques depuis l'âge de 44 ans(2006)	sd dysmorphique dès 1972
<b>Biologie</b>				
IGF 1 (µg/dl) [ <300]	546	579	749	625
GH sous HGPO (MUI/l)	Non freinée	Non freinée	Non freinée à 26,9	Non freinée GH de base à 18
<b>Imagerie</b>				
IRM Hypophysaire	Macroadenome lateral droit de 12mm	Macroadenome para et intra caverneux droit de 11mm	Macroadenome de 20*16*19mm envahissant le SCG, extension supra turcique de type 1	Microadenome lateralisé à gauche
<b>* Retentissement</b>				
Autres axes	Non	Non	Non	Non
OPH	Non	Non	Exclusion de la tâche aveugle en II1	Non
HTA-Diabète..	HTA D2 Polypes coliques DL HVG GMN Coronaropathie	HTA Iglucose Polypes coliques DL SAOS Osteoarticulaire	Canal carpien D2 DL HTA SAOS Nodule thyroïdien	Non
<b>* Traitement</b>				
Chirurgical	Non	Non	Mars 2014 Dr Gaillard chir TS, Chir TS par Dr Visot en 1983 residu SCG	
Médical	Somatuline LP90 puis 120 en 2006	2009 Somatostatine LP 90 - Juin 2011 Somatuline LP120 - Octobre 2011 somavert 20	Non	Non
Radiothérapie	Non	Non	Non	Non
<b>* Post thérapeutique</b>				
IGF 1 (µg/dl) [ <300]	318,8	Juin 2011: 360 - Post somavert: 69	PO immediat 560	194
GH sous HGPO (MUI/l)	Freinée à 0,7	/	/	Freinée à 0,9

Colonne1	Colonne2	Colonne3	Colonne4	Colonne5
	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
<b>2/ Acromégalie</b>				
* Diagnostique				
Age (ans)	63 (2008)	75 (2001)	77 (2012 avec suspicion depuis 47 (2003) 2011)	
Symptomes	Sd dysmorphique, OA	Sd dysmorphique, OA	Canal carpien	Sd dysmorphique, canal carpien
Biologie				
IGF 1 (µg/dl) [ <300]	454	700	350	801
GH sous HGPO (MUI/l)	GH de base à 5,8 et Non freinée	Non freinée	Non freinée à 2,9	Non freinée
Imagerie				
IRM Hypophysaire	Microadenome paracaverneux G non invasif de 7*3*7mm	Microadenome de 9mm envahissant le SCD deformant la ST refoulant l'hypophyse saine vers la G Pas de compression du CO	Microadenome lateral G 8,6mm paracaverneux	Macroadenome lateralisé à droite, occupant 2/3 de la ST refoulant l'hypophyse à gauche, expansion SS, invahissant le SCD sans atteinte du CO
* Retentissement				
Autres axes	Insuffisance corticotrope transitoire	Non	Non	Non
OPH	Non	Non	Non	Non
HTA-Diabète..	D2 SAOS DL HTA HVG Nodule thyroïdien Polype duodenale + coliques	D2 HTA HVG SCA 2005	Hyperglycémie à jeun DL HTA SAOS Severe Hyperuricemie GMN Polypes coliques Canal carpien	Canal carpien DL HTA D2 GNM Lithiase biliaire post ttt
* Traitement				
Chirurgical	Non	Refus	Non (refus de la ptt)	Janvier 2004 Dr Gaillard: exeresse partielle GH 50-70% PRL 0-10% MIB1 3-8%
Médical	Sandostatine LP20 avril 2009	Sandostatine LP20 2001 (pancreatite ss sando) - Somatuline LP90 2005 -> 2012	Non	06/2003: Somatuline LP 90 - 12/03: LP 120 - 04/2004: somatuline 120 - 11/2004: somavert - 05/2005: sandostatine LP30 en juillet 2005- 04/12: dostinex
Radiothérapie	Non	Non	Non	Non
* Post thérapeutique				
IGF 1 (µg/dl) [ <300]	208	96 en 2005	2012: 262	02/04: 502 - 11/04:338 - 05/05: 412 - 12/11:407 - 04/12:381 - 10/12:290 - 12/12: 290 - 08/13: 260
GH sous HGPO (MUI/l)	1,9	0,9	11/2012: 2,32	02/04: Non freinée - 12/11: Non freinée

Colonne1	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
3/ Génétique (ménine)	Non	Non en 2008	En attente	Non en 2004	Non en 2011	Non 2005	Non 2012	Non
4/Association	Non	carcinome papillaire	Carcinome papillaire de la thyroïde (chir +IRA)	Carcinome papillaire multifocale op 2004 (1971-2005)	Nodule oxyphile thyroïdien	Non	Carcinome papillaire forme vésiculaire oxyphile multifocale pT3N1a Mai 2011	Non
5/ ATCD familiaux particuliers	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non

**Tableau 5** : Comparaisons des âges de diagnostic des HPP chez nos huit patientes comparativement aux patients atteints de NEM1 du service.

Nous avons utilisé un T Test avec l'outil « graph pad » pour comparer les âges de diagnostic des HPP.  
- L'âge moyen d'apparition de l'HPP chez les patients présentant une NEM1 dans le service était de 31 ans [14-75]  
- L'âge moyen d'apparition de l'HPP chez nos huit patientes sans mutation retrouvée était de 64 ans [47-76] -  $p < 0.0001$  \*\*\*



# RÉSUMÉ

**Primary hyperparathyroidism and non-syndromic acromegaly:  
A fortuitous association or a predisposition syndrome including thyroid cancer?**

Primary hyperparathyroidism (HPP) and acromegaly (ACRO) may be associated in NEM1. However, the association of the two pathologies can be seen outside a syndrome predisposing to endocrine tumours. The objective of the study is to specify the characteristics of the non-syndromic association acromegaly-hyperparathyroidism (NSACROHPP).

**Materials and methods**

Retrospective monocentric study of patients hospitalized in the endocrinology department of the Cochin hospital between 1999 and 2016: 156 ACRO, 468 HPP (45 of which are explained by an NEM1). Eight ACRO patients without menin mutation (5%) were identified.

**Results**

The 8 NSACROHPP patients are women whose HPP is diagnosed before ACRO in 6 cases and whose calcemia-PTH-calciumuria are elevated on average (respectively: 2,8 mmol/l [2.43-3.27], 115 ng/l [39-313] et 9 mmol/24h [5.2-13.6]).

Marked decrease: renal colic (5/8), osteopenia (3/8), osteoporosis (3/8).

7/8 patients operated: 7/7 of adenoma including 2/7 with associated hyperplasia.

A papillary carcinoma in 4/8 and an oxyphilic nodule in 1/8 are associated with HPP.

The ACRO is diagnosed on average at 63 years (35-87) (4 macroadenomas and 5 invasive adenomas).

There is no family history of endocrine tumour reported.

The median age at diagnosis of PPH was significantly higher (64 years) in NSACROHPP than in acromegaly with NEM1 (31 years, [14-75],  $p < 0,001$ ).

**Discussion**

Unlike the HPP observed in NEM1, NSACROHPP stands out in this series:

- absence of man
- constancy of parathyroid adenoma
- significant complications
- late age
- association with thyroid cancer.

In the hypothesis of a non-fortuitous association, the link between these endocrine tumors remains to be established.

\*\*\*\*\*

*Keywords:*

Acromegaly - Primary hyperparathyroidism - Multiple endocrine neoplasia type 1 – Ménin - Non-syndromic - Thyroid cancer

**Hyperparathyroïdie primaire et acromégalie non syndromique :**  
***Une association fortuite ou un syndrome de prédisposition incluant le cancer de la thyroïde ?***

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) et l'acromégalie (ACRO) peuvent être associées dans le cadre d'une NEM1. Cependant l'association des deux pathologies peut se voir en dehors d'un syndrome de prédisposition aux tumeurs endocrines. L'objectif de l'étude est de préciser les caractéristiques de l'association acromégalie-hyperparathyroïdie non syndromique (ACROHPPNS).

**Matériels et Méthodes**

Étude rétrospective monocentrique concernant les patients hospitalisés dans le service d'endocrinologie de l'hôpital Cochin entre 1999 et 2016 : 156 ACRO, 468 HPP (dont 45 s'expliquant par une NEM1). Huit patients ACRO sans mutation de la ménine (5 %) sont identifiés.

**Résultats**

Les 8 patients ACROHPPNS sont des femmes dont l'HPP est diagnostiquée avant l'ACRO dans 6 cas et dont les calcémie-PTH-calcémie sont élevées en moyenne (respectivement : 2,8 mmol/l [2.43-3.27], 115 ng/l [39-313] et 9 mmol/24h [5.2-13.6]).

Retentissement marqué : coliques néphrétiques (5/8), ostéopénies (3/8), ostéoporoses (3/8).

7/8 patientes opérées : 7/7 d'adénome dont 2/7 avec une hyperplasie associée.

Sont associés à l'HPP un carcinome papillaire dans 4/8 et un nodule oxyphile dans 1/8.

L'ACRO est diagnostiquée en moyenne à 63 ans (35-87) (4 macroadénomes et 5 adénomes invasifs).

Il n'y pas d'antécédents familiaux de tumeur endocrine signalés.

L'âge médian au diagnostic d'HPP est significativement plus élevé (64 ans, [47-76]) dans l'ACROHPPNS que dans les acromégalies avec NEM1 (31 ans, [14-75],  $p < 0,001$ ).

**Discussion**

Contrairement à l'HPP observée dans la NEM1, l'ACROHPPNS se démarque dans cette série :

- absence d'homme
- constance d'adénome parathyroïdien
- retentissement marqué
- âge tardif
- association à un cancer de la thyroïde.

Dans l'hypothèse d'une association non fortuite, le lien entre ces tumeurs endocrines reste à établir.

\*\*\*\*\*

*Mots clefs :*

Acromégalie - Hyperparathyroïdie primaire - Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 - Ménin  
- Non syndromique - Cancer de la thyroïde