

Hyperparathyroïdie Primaire durant la Grossesse: Etude d'Un cas Chru de Strasbourg

Gilles-Davy Kossa-Ko-Ouakoua

Hôpital du Camp Henri IZAMO (Gendarmerie Nationale)

Bangui, République Centrafricaine

Jonathan Sabah

Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Roch M'Betid-Degana

Centre Hospitalier Universitaire de l'Amitié,

Bangui, République Centrafricaine

Fanny De Marcillac Reita

Eric Boudier

Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Abdoulaye Sepou

Service de Gynécologie et d'Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire

Communautaire, Bangui, République Centrafricaine

Philippe Deruelle

Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

[Doi: 10.19044/esipreprint.10.2023.p481](https://doi.org/10.19044/esipreprint.10.2023.p481)

Approved: 20 October 2023

Posted: 22 October 2023

Copyright 2023 Author(s)

Under Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

Cite As:

Kossa-Ko-Ouakoua G.D., Sabah J., M'Betid-Degana R., De Marcillac Reita F., Boudier E., Sepou A. & Deruelle P. (2023). *Propuesta de una Metodología de Desarrollo Proyectual en el Ámbito de la Responsabilidad Social para la Enseñanza en Arquitectura*. ESI

Preprints. <https://doi.org/10.19044/esipreprint.10.2023.p481>

Abstract

Introduction: L'hyperparathyroïdie primaire est une anomalie des glandes parathyroïdes avec hypersécrétion de parathormone (PTH), le plus souvent secondaire à un adénome parathyroïdien. Cas clinique: Il s'agit d'une patiente de 30 ans, troisième geste, primipare qui ne présente pas d'antécédents médicochirurgicaux particuliers sauf une césarienne à 41 semaines d'aménorrhée (SA) + 4 jours sous anesthésie générale pour altération du rythme cardiaque fœtal suite à un déclenchement par prostaglandines pour rupture prolongée des membranes. La grossesse en

cours a été spontanée, marquée par plusieurs épisodes de coliques néphrétiques gauches sur lithiases urinaires dès le début. La patiente a été hospitalisée à 18 semaines d'aménorrhée pour hyperalgie lors d'un de ces épisodes avec discrète dilatation pyélocalicielle gauche à 10mm, sans infection urinaire associée. Le contrôle de la douleur a nécessité l'usage de morphiniques. Les résultats biologiques étaient en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire diagnostiquée en fin de deuxième trimestre de grossesse. Ces résultats biologiques ont été confirmés par l'imagerie (échographie et scanner cervical). A la suite de ce bilan, une parathyroïdectomie partielle a été réalisée à 31 semaines d'aménorrhée et deux jours. La calcémie était légèrement supérieure à la normale à 2.60 mmol/L avec une PTH à 105 ng/L le jour de l'intervention. La lésion a été analysée en anatomopathologie et confirmait la nature d'adénome mesurant 10x8x2 mm. La calcémie corrigée a nettement diminué suite à la chirurgie. La vitalité fœtale évaluée avec le score de Manning et les cardiocardiographies étaient satisfaisantes avant et après l'intervention chirurgicale. Le suivi immédiat en post chirurgie était simple : une supplémentation calcique pour environ 15 jours a été utilisée suite à une hypocalcémie secondaire. La chirurgie a permis une amélioration nette de la symptomatologie de notre patiente de façon quasi immédiate. Une césarienne sous rachianesthésie pour désir maternel en début de travail a été réalisée à 39 semaines d'aménorrhées et 6 jours, dans le contexte d'utérus cicatriciel, donnant naissance à une petite fille de 3490g et 50 cm, APGAR 10-10-10-10 avec un pH artériel au cordon à 7,28. Aucune complication materno-fœtale n'a été rapportée dans le post-partum. Un suivi endocrinologique a été proposé au post-partum ainsi qu'un suivi urologique. Discussion: Sur le plan épidémiologique, l'hyperparathyroïdie est la troisième endocrinopathie la plus fréquente dans la population générale. Les patientes atteintes ont une symptomatologie très aspécifique. Le calcium est essentiel au bon fonctionnement de l'homéostasie chez l'homme et la femme, tant sur les plans neurologique, musculaire, hémostatique, que sur les plans de la multiplication et différenciation cellulaire. Il est donc nécessaire qu'un système puisse réguler de manière constante le phosphore et le calcium dans l'organisme car les complications maternofoetales surviennent en l'absence de diagnostic précoce. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées et proposées à la patiente allant d'un simple suivi de contrôle régulier de la calcémie à la parathyroïdectomie sélective en passant par un traitement médicamenteux. Notre cas clinique illustre un traitement chirurgical efficace au troisième trimestre de grossesse. Conclusion: La parathyroïdectomie pendant le 3e trimestre de grossesse est une thérapeutique efficace pour le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire symptomatique.

Mot-cles: Hyperparathyroïdie primaire, grossesse, Strasbourg

Primary Hyperparathyroidism during Pregnancy: A Case Study at the Strasbourg University Hospital

Gilles-Davy Kossa-Ko-Ouakoua

Hôpital du Camp Henri IZAMO (Gendarmerie Nationale)
Bangui, République Centrafricaine

Jonathan Sabah

Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Roch M'Betid-Degana

Centre Hospitalier Universitaire de l'Amitié,
Bangui, République Centrafricaine

Fanny De Marcillac Reita

Eric Boudier

Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Abdoulaye Sepou

Service de Gynécologie et d'Obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire
Communautaire, Bangui, République Centrafricaine

Philippe Deruelle

Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Abstract

Introduction: Primary hyperparathyroidism is an abnormality of the parathyroid glands with parathyroid hormone hypersecretion (PTH), most often secondary to parathyroid adenoma. **Clinical case:** This is a 30-year-old patient, third procedure, primiparous who has no specific medical and surgical history except a cesarean section at 41 weeks of amenorrhea (AS) + 4 days under general anesthesia for impaired fetal heart rate. triggering by prostaglandins for prolonged rupture of membranes. The current pregnancy was spontaneous, marked by several episodes of renal colic on the left on urolithiasis from the start. The patient was hospitalized at 18 weeks amenorrhea for hyperalgesia during one of these episodes with discreet left pyelocalicular dilation to 10mm, without associated urinary tract infection. Pain control required the use of opioids. The laboratory results were in favor of primary hyperparathyroidism diagnosed at the end of the second trimester of pregnancy. These laboratory results were confirmed by imaging (ultrasound and cervical scan). Following this workup, a partial parathyroidectomy was performed at 31 weeks of amenorrhea and two days. Serum calcium was slightly above normal at 2.60 mmol / L with PTH of 105 ng / L on the day of surgery. The lesion was analyzed for anatomopathology

and confirmed the nature of the adenoma measuring 10x8x2 mm. The corrected serum calcium significantly decreased following the surgery. Fetal vitality assessed with Manning's score and cardiocardiographies were satisfactory before and after surgery. Immediate post-surgery follow-up was simple: calcium supplementation for around 15 days was used following secondary hypocalcaemia. The surgery allowed a marked improvement in the symptoms of our patient almost immediately. A cesarean section under spinal anesthesia for maternal desire at the start of labor was performed at 39 weeks of amenorrhea and 6 days, in the context of a scarred uterus, giving birth to a baby girl of 3490g and 50 cm, APGAR 10-10-10 -10 with an arterial cord pH of 7.28. No maternal-fetal complications have been reported in the postpartum period. Endocrinological follow-up has been proposed postpartum as well as urological follow-up. Discussion: Epidemiologically, hyperparathyroidism is the third most common endocrinopathy in the general population. The affected patients have very nonspecific symptoms. Calcium is essential for the proper functioning of homeostasis in men and women, both neurologically, muscularly, hemostatically, as well as in terms of cell multiplication and differentiation. It is therefore necessary that a system can constantly regulate phosphorus and calcium in the body because maternal-fetal complications occur in the absence of early diagnosis. Several treatment options can be considered and offered to the patient, ranging from simple regular monitoring of serum calcium to selective parathyroidectomy, including drug treatment. Our clinical case illustrates an effective surgical treatment in the third trimester of pregnancy. Conclusion: Parathyroidectomy in the 3rd trimester of pregnancy is an effective therapy for the treatment of symptomatic primary hyperparathyroidism.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, pregnancy, Strasbourg

1. Introduction

Définie comme une anomalie des glandes parathyroïdes avec hypersécrétion de parathormone (PTH), l'hyperparathyroïdie primaire est le plus souvent secondaire à un adénome parathyroïdien. Les autres étiologies peuvent être l'hyperplasie parathyroïdienne diffuse ou alors le carcinome parathyroïdien. Les mécanismes physiopathologiques sont modifiés lors de la grossesse, et mettent en jeu plusieurs protéines, dont la PTH-rp (*parathyroid hormone related protein*). L'hyperparathyroïdie durant la grossesse est le plus souvent asymptomatique. Les complications peuvent être maternelles, fœtales, et obstétricales. Les symptômes de l'hyperparathyroïdie durant la grossesse sont proportionnellement liés au taux de calcémie, l'hypercalcémie maligne étant un phénomène rarissime.

Selon d'anciennes études, l'hyperparathyroïdie entraînait jusqu'à 80% de morbidité fœtale et jusqu'à 67% de morbidité maternelle (Sharma R, 2017). Le taux de mortalité maternelle pouvait atteindre jusqu'à 30% des cas (Dochez V et al, 2015 ; Schnatz PF et al, 2002). Avec les moyens actuels diagnostiques, thérapeutiques et une surveillance plus intensive des grossesses, la morbi-mortalité fœto-maternelle est beaucoup plus faible de nos jours. Cependant, des études récentes n'ont pas démontré de risque augmenté de fausse couche, mais un léger risque augmenté de césarienne (Abood A et al, 2014).

L'objectif de cette étude est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une grossesse marquée par une hyperparathyroïdie primaire ainsi que l'évolution materno-fœtale. Nous illustrerons cette étude avec un cas clinique du centre hospitalo-universitaire de Strasbourg.

2. Cas Clinique

Il s'agit d'une patiente de 30 ans, troisième geste, primipare qui ne présente pas d'antécédents médicaux particuliers.

Dans ses antécédents obstétricaux, on retrouve une fausse-couche spontanée précoce à 5 semaines d'aménorrhée et une césarienne à 41 semaines d'aménorrhée (SA) + 4 jours sous anesthésie générale pour altération du rythme cardiaque fœtal après déclenchement par prostaglandines pour rupture prolongée des membranes. La grossesse s'était déroulée sans anomalie. Le nouveau-né pesait 2850g à la naissance et n'a pas présenté de complications post-natales. L'anatomopathologie placentaire avait retrouvé un placenta hypotrophe fibrineux avec une ischémie villositaire et signes de nécrose.

Le suivi de sa deuxième grossesse a été réalisé au CHU de Strasbourg. Il s'agissait d'une grossesse spontanée, marquée par plusieurs épisodes de coliques néphrétiques gauches sur lithiases urinaires dès le début de la grossesse. Elle a été hospitalisée à 18 semaines d'aménorrhée pour hyperalgie lors d'un de ces épisodes avec discrète dilatation pyélocaliciale gauche à 10mm, sans infection urinaire associée. Le contrôle de la douleur a nécessité l'usage de morphiniques. Une urétérocystoscopie a ainsi été réalisée retrouvant un calcul urétéral gauche correspondant après analyse microscopique à une lithiase d'oxalate de calcium monohydraté de 4mm.

Un bilan étiologique retrouvait :

- une calcémie totale à 2.6 mmol/L à 26 SA (normes entre 2.2 et 2.6 mmol/L), puis à 2.81 mmol/L à 27 SA ;
- le calcium ionisé à 1.61 mmol/L (norme entre 1.15 et 1.3 mmol/L) ;
- la parathormone à 116.9 ng/L à 26 SA ;
- la 25 OH - vitamine D à 11.5 µg/L à 26 SA (norme de 30 à 80 µg/L) ;

- la 1,25 OH – vitamine D à 122 $\mu\text{g/L}$ à 26 SA (norme de 15 à 90 $\mu\text{g/L}$).

Les résultats biologiques étaient donc en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire diagnostiquée en fin de deuxième trimestre de grossesse.

Deux imageries ont été réalisées :

- une échographie cervicale (**Figure 1**)
- et un scanner cervical (**Figures 2 et 3**).

L'échographie cervicale a retrouvé un nodule hypoéchogène derrière le lobe droit de la thyroïde, à son tiers inférieur, mesurant 8mm de grand axe, qui pouvait être en lien avec un adénome parathyroïdien.

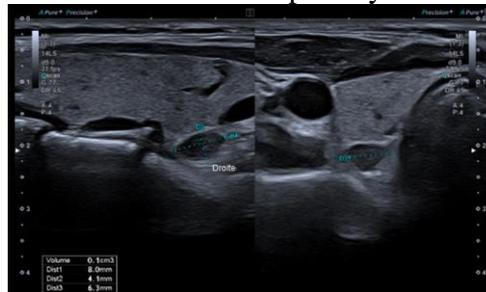


Figure 1. Echographie cervicale : lésion hypoéchogène compatible avec un adénome parathyroïdien droit

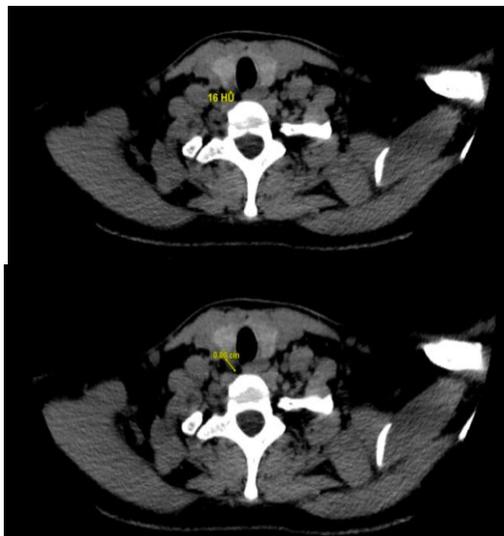


Figure 2. Scanner cervical permettant de compléter le bilan anatomique avant une éventuelle chirurgie. Nous retrouvons l'adénome parathyroïdien confirmant l'image retrouvée en échographie, qui, au scanner, prend le contraste avec effet *Wash-out*

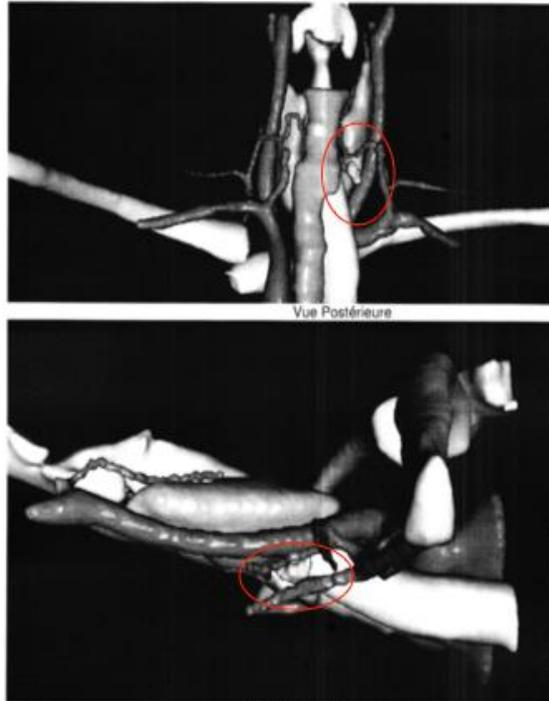


Figure 3. Reconstruction en trois dimensions du scanner permettant à l'opérateur de mieux s'exposer au cours d'une éventuelle chirurgie. Adénome parathyroïdien droit entouré en rouge, se trouvant à la branche la plus crâniale de l'artère thyroïdienne inférieure

Tableau I. Bilans biologiques du métabolisme phosphocalcique effectués lors du suivi de grossesse avant le traitement de l'hyperparathyroïdie. N/A : donnée non disponible

	20/2 26 SA	27/2 27 SA	25/3 31 SA + 1J	26/3 Chirurgie :31SA+2J
Calcium ionisé (mmol/L)	N/A	1.61	N/A	
Calcium total (mmol/L)	2.6	2.81	2.58	
Albuminémie (mg/L)	36	38	27	
Calcium corrigé (mmol/L)	N/A	N/A	N/A	
PTH (ng/L)	116.9	103.2	N/A	
Phosphorémie (mmol/L)	0.71	0.94	N/A	
25 OH Vit D (ng/mL)	11.5	14.1	N/A	
1.25 OH Vit D (ng/mL)	122.7	N/A	N/A	

A la suite de ce bilan complet, plusieurs options thérapeutiques ont été envisagées et proposées à la patiente:

- un simple suivi de contrôle régulier de la calcémie ;
- introduction d'un traitement médicamenteux type d'analogue de la vitamine D (Cinacalcet) mais difficile à évaluer dans cette indication (13 case reports répertoriés dans le CRAT, le centre de référence des

- agents tératogènes) avec risque de répercussion sur la calcémie fœtale et sur la parathyroïde ;
- parathyroïdectomie sélective.

Au vu de la morbi-mortalité materno-fœtale décrite dans la littérature, de la forme clinique sévère en début de grossesse avec multiples lithiases urinaires et du faible taux de complications retrouvées en post-opératoire, nous optons pour une prise en charge chirurgicale.

Une parathyroïdectomie partielle a été réalisée à 31 semaines d'aménorrhée et deux jours. La calcémie était légèrement supérieure à la normale à 2.60 mmol/L avec une PTH à 105 ng/L le jour de l'intervention. La lésion a été analysée en anatomopathologie et confirmait la nature d'adénome mesurant 10x8x2 mm.

La calcémie corrigée a nettement diminué (**Tableaux II et III**) suite à la chirurgie.

Tableau II. Bilan biologique phosphocalcique avant et après chirurgie

	20/2	27/2	25/3	26/3 Chirurgie	27/3	1/4	7/4	11/5	26/05	3/06
Calcium ionisé (mmol/L)	N/A	1.61	N/A		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Calcium total (mmol/L)	2.6	2.81	2.58		2.00	2.22	2.25	2.36	2.25	2.39
Albuminémie (mg/L)	36	38	27		23	27	26	33	N/A	N/A
Calcium corrigé (mmol/L)	N/A	N/A	N/A		2.29	2.55	N/A	2.54	N/A	N/A
PTH (ng/L)	116.9	103.2	N/A		N/A	N/A	N/A	34.2	N/A	N/A
Phosphorémie (mmol/L)	0.71	0.94	N/A		0.84	1.02	1.14	N/A	N/A	N/A
25 OH Vit D	11.5	14.1	N/A		N/A	N/A	N/A	33.7	N/A	N/A
1.25 OH Vit D	122.7	N/A	N/A		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Les niveaux de PTH en per opératoire ont parfaitement diminué avec les valeurs suivantes :

Tableau III. Niveaux de PTH en per opératoire

	H0	H1	H2
PTH (ng/L)	105.2	12.7	9.6

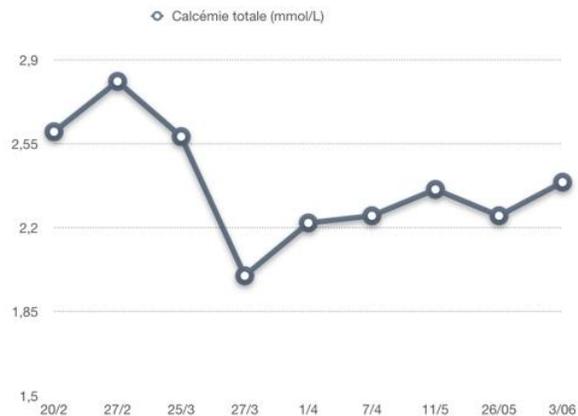


Figure 4. Calcémie totale durant le suivi de grossesse et variations de la PTH en peropératoire. Chirurgie réalisée le 26/03/2020. La calcémie a également diminué de façon significative

La vitalité fœtale évaluée avec le score de Manning et les cardiocographies étaient satisfaisantes avant et après l'intervention chirurgicale.

Le suivi immédiat en post chirurgie était simple : la patiente déclare avoir eu quelques paresthésies aux extrémités distales liées à une hypocalcémie secondaire au traitement chirurgical et nous a amené à utiliser une supplémentation calcique pour environ 15 jours.

La chirurgie a permis une amélioration nette de la symptomatologie de notre patiente de façon quasi immédiate (**Tableau IV**).

Tableau IV. Questionnaire remis à la patiente pendant la grossesse

	18 SA	20 SA	26 SA	30 SA	32 SA	34 SA	36 SA	38 SA	40 SA
Fatigue	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Polyuropolydypsie		+	+	-	-	-	+	+	+
Anorexie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Constipation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nausées/Vomissements	-	-	+ / -	-	+/-	-	-	-	-
Tension artérielle	-	-	-	-	+	-	-	-	-

+ : symptôme présent ; - : symptôme absent

Concernant l'évolution fœtale et néonatale:

L'estimation de poids fœtal au 3^e trimestre à 33 semaines d'aménorrhée et 1 jour a été estimée à 2130g, soit une croissance au 57^eme percentile selon les courbes du CNGOF.

Les mouvements actifs ont toujours été bien perçus et les cardiocographies étaient satisfaisantes tout le long de la grossesse.

Nous avons réalisé une césarienne sous rachianesthésie pour désir maternel en début de travail à 39 semaines d'aménorrhées et 6 jours, dans le contexte d'utérus cicatriciel, donnant naissance à une petite fille de 3490g et 50 cm, APGAR 10-10-10-10 avec un pH artériel au cordon à 7,28.

La patiente n'a pas eu de complication dans le post-partum, et le nouveau-né n'a pas eu de complication post-natale. Un bilan biologique a été réalisé au troisième jour du post-partum chez le nouveau-né avec calcémie, phosphore, PTH, revenus tous normaux. Un suivi endocrinologique a été proposé au post-partum ainsi qu'un suivi urologique. La patiente était globalement satisfaite de la prise en charge globale de sa pathologie.

3. Discussion

Epidémiologie

Environ 200 cas d'hyperparathyroïdie pendant la grossesse ont été analysés dans la littérature depuis que la condition a été reconnue en 1931 (Trebb C et al., 2014). L'hyperparathyroïdie est la troisième endocrinopathie la plus fréquente dans la population générale (Felger EA et al., 2010). La première cause d'hyperparathyroïdie primaire est l'adénome parathyroïdien et la deuxième est l'hyperplasie diffuse de la glande parathyroïde. La troisième cause est le carcinome parathyroïdien. Les patientes atteintes d'hyperparathyroïdie ont une symptomatologie très aspécifique, avec des symptômes semblables à ce qu'on retrouve physiologiquement chez la femme enceinte, ce qui rend le diagnostic difficile à repérer (Shifrin A et al., 2020).

Métabolisme du calcium

Le calcium est essentiel au bon fonctionnement de l'homéostasie chez l'homme et la femme, tant sur les plans neurologique, musculaire, hémostatique, que sur les plans de la multiplication et différenciation cellulaire. Le phosphore est essentiel à la production de l'ATP. Le calcium est présent dans le sang (50% sous forme ionisée, 40% lié aux protéines notamment l'albumine et 5-10% lié aux ions). Les entrées et sorties de calcium à travers le milieu extracellulaire sont permises grâce au squelette osseux, le rein et le tube digestif.

Il est donc nécessaire qu'un système puisse réguler de manière constante le phosphore et le calcium dans l'organisme. Ce système est représenté par la parathormone, la 1,25-di hydroxy-vitamine D, le calcitriol, et probablement le Fibroblast Growth Factor (FGF23), phosphatonine récemment découverte ayant probablement une action en inhibant la synthèse de 1,25 OH Vitamine D (**cf. Figure 5**) (Souberbielle et al., 2009).

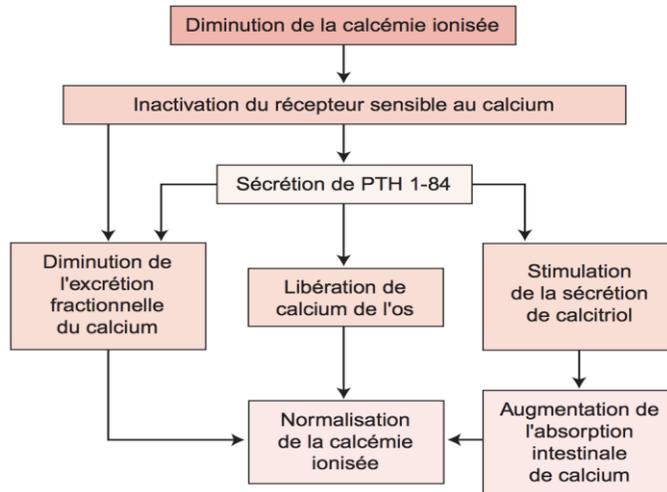


Figure 5. Schéma représentant la régulation simplifiée du métabolisme phosphocalcique (Souberbielle JC et al., 2009)

Particularités durant la grossesse

Deux mécanismes sont à prendre en compte dans le métabolisme phosphocalcique : les effets de la grossesse et les effets de la PTH. L'hémodilution liée à l'expansion du secteur extracellulaire, l'hypoalbuminémie, l'augmentation du débit de filtration glomérulaire et le transfert transplacentaire de calcium rendent l'analyse de la calcémie chez la femme enceinte difficile du fait de l'effet hypocalcémiant de la grossesse. Le taux de calcium ionisé ne se modifie pas.

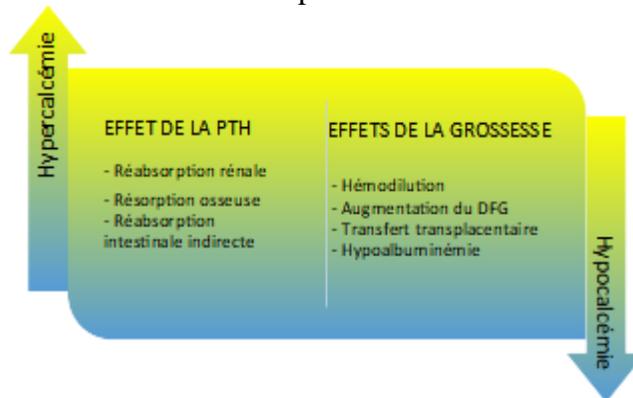


Figure 6. Métabolisme phosphocalcique modifié durant la grossesse

Le taux de PTH est très variable avant et pendant la grossesse. La PTH, la calcitonine et la 1.25-dihydroxyvitamine D ne passent pas la barrière hémato placentaire. Le calcium est transmis de la mère au fœtus via le placenta, par transfert actif avec un gradient de 1.0 :1.4 (Kohlmeier L et al., 1995). L'hyper calciurie, qui est moins significative, est liée à

l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Le sang fœtal, retrouvé dans la cordocentèse retrouve environ 0.5 à 1 mEq/L de calcémie supérieure à celle de la mère.

Role de la PTH-rp

Il existe une hormone, la PTH-rp, découverte il y a une vingtaine d'années, qui a des effets semblables à la PTH. Elle est sécrétée durant la grossesse par le placenta, le fœtus et par les glandes mammaires. Cette hormone permettrait, de façon indépendante à la PTH, le transfert transplacentaire de calcium vers le fœtus. Il existe une protéine, la PTH-rp, découverte dans les années 1990, molécule sécrétée par les tumeurs malignes, qui entraîne une hypercalcémie par syndrome paranéoplasique. Elle mime les effets de la PTH : elle est donc phosphaturiante et hypocalciuriant. Elle augmente de plus la résorption osseuse de PTH. La PTH-rp est sécrétée par différents organes du fœtus et également au niveau du placenta.

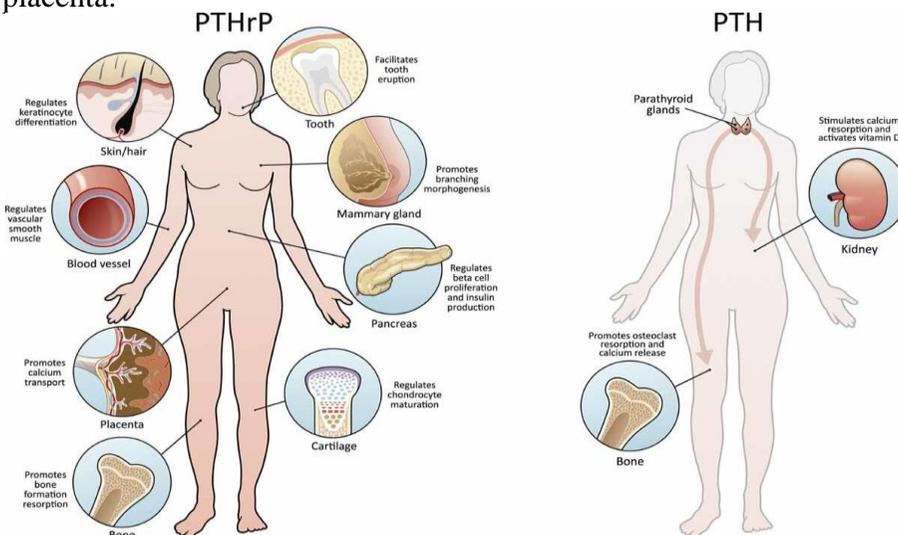


Figure 7. Schémas expliquant les différents modes d'action de la PTH et de la PTH-rp (McCauley et al., 2012)

La PTH-rp aurait des actions en tant que promoteur du transfert calcique vers le fœtus et agit également en tant que relaxant musculaire lisse, en particulier au niveau utérin (Philbrick WM et al., 1996 ; Qian J et al., 1999) ce qui pourrait expliquer l'augmentation du taux d'accouchement prématuré et ainsi le taux de césarienne.

Complications maternofoetales de l'hyperparathyroïdie durant la grossesse

Les présentations cliniques sont très peu spécifiques : *hyperemesis*, fatigue, hypertension, soif intense, douleurs abdominales, dépression, constipation et troubles du rythme cardiaque. Le dosage de la calcémie est habituellement peu pratiqué durant les suivis habituels de grossesse et en première intention lors de la présence de ces symptômes.

Les complications surviennent alors en l'absence de diagnostic précoce :

- Maternelles : lithiases rénales, pancréatite aiguë, fractures osseuses,
- Obstétricales : pré éclampsie, retard de croissance intra-utérin, menace d'accouchement prématuré et fausses couches, césarienne ;
- Néonatales : hypocalcémie néonatale avec crise épileptique.

Les études menées par Abood et Vestergard, Di Marco et collègues ne montrent pas d'augmentation du taux de fausse couche spontanée (Abood A et al., 2014). Les études menées par Norman retrouvent une augmentation de 3.5 fois du taux de fausse couche sur un échantillon de population. L'étude a un biais de sélection car n'a intégré que des patientes ayant une calcémie au-delà de 2.85 mmol/L (Norman J. et al., 2009). Les fausses couches sont le plus souvent tardives (deuxième trimestre de grossesse) et associées à des fausses couches à répétition. Il serait intéressant de pouvoir intégrer la calcémie dans le bilan systématique de fausse couche à répétition, mais encore faudrait-il d'avantage d'études permettant d'établir des liens de cause à effet.

Physiopathologiquement, le risque de fausse couche et de grossesse arrêtée peut être expliqué par le fait que la PTH-rp agit en tant que cytokine permettant la poursuite de l'embryogénèse et de la placentation.

Sur le plan fœtal, les complications décrites sont les complications fœtales retrouvées dans la pré éclampsie, en particulier le retard de croissance intra utérin (Schnatz PF et al., 2005). Environ 25% des hyperparathyroïdies pendant la grossesse se compliquent de pré éclampsie dans la littérature. Une étude rétrospective pourrait être utile afin de confirmer cette association. La majorité des séries de cas retrouve une issue de grossesse par césarienne dans le cadre d'accouchements prématurés. L'issue de grossesse de notre patiente est une césarienne, mais par souhait maternel.

Complications chez le nouveau-né

L'hypercalcémie pendant la grossesse entraîne le passage de calcium vers le fœtus, rendant la parathyroïde fœtale inactive. L'accouchement entraîne l'arrêt de ce passage calcique, et l'inactivité de la parathyroïde

foétale peut entraîner une hypocalcémie sévère chez le fœtus. L'hypocalcémie néonatale a été retrouvée dans 50% des nouveaux nés. L'hypocalcémie est transitoire et peut durer jusqu'à trois à cinq mois. Elle est en général traitée par la supplémentation calcique et vitaminique D. La plupart des hypocalcémies foétales se présentent entre le 5^e et 14^e jour suivant l'accouchement (Trebb C et al., 2014) puisqu'entre la naissance et le cinquième jour de l'accouchement, il existe encore l'apport calcique résiduel provenant de la grossesse. Nous avons tout de même réalisé un bilan phosphocalcique chez le nouveau-né de notre patiente à J3 qui était sans particularité. L'évolution néonatale pédiatrique était sans particularité sur le plan clinique lors des évaluations régulières chez le pédiatre jusqu'à 2 mois de vie.

Traitements possibles et complications

La littérature propose pour les cas d'hyperparathyroïdies asymptomatiques avec une calcémie dans les limites hautes de la normale un traitement conservateur par réhydratation orale (Cetani F et al., 2018). Le Cinacalcet est une molécule calcimimétique qui abaisse la PTH en augmentant la sensibilité au calcium extracellulaire du récepteur calcium-sensible présent sur les cellules parathyroïdiennes. Le premier cas dans la littérature a été décrit par Horjus et al, et explique que la monothérapie par Cinacalcet n'est probablement pas utile pour une forme sévère d'hyperparathyroïdie et qu'il fallait préférer une thérapie combinée avec l'utilisation de calcitonine. D'après les données recueillies par le CRAT, les données publiées chez des femmes enceintes exposées au Cinacalcet au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre se limitent pour le moment à 13 grossesses, avec une efficacité variable (hyperparathyroïdie de différentes étiologies) mais sans effet spécifique foetal ou néonatal qui lui soit attribuable (Horjus C et al., 2009 ; Vera L et al., 2016).

La calcitonine ne passe pas la barrière placentaire et le peu de données est en faveur d'un traitement adapté à la femme enceinte. Cependant l'efficacité est faible. Cette hormone inhibe la résorption osseuse et augmente l'élimination rénale du calcium. Son poids moléculaire élevé (aux alentours de 3500 Da) est en faveur d'une absence de passage placentaire, ce qui est un élément rassurant quant à un effet foetal. Il y a très peu de publications de femmes enceintes exposées à la calcitonine. Parmi les patientes traitées par Cinacalcet, 3 ont aussi reçu de la calcitonine. Six autres grossesses exposées sont publiées dont 3 pour hypercalcémie, sans effet foetal ou néonatal attribué à la calcitonine.

Notre cas clinique illustre un traitement chirurgical efficace au troisième trimestre de grossesse. La chirurgie serait à réaliser de manière générale plutôt au 2^e trimestre de grossesse (Dochez V et al., 2015). La

chirurgie au premier trimestre de grossesse entraîne l'exposition au fœtus aux anesthésiant durant la période d'organogénèse. La chirurgie au troisième trimestre a trouvé dans plusieurs séries de cas des menaces d'accouchement prématuré.

Nous n'avons malheureusement pas pu réaliser de chirurgie au 2^e trimestre au vu de l'épidémie COVID-19 de l'année 2020, et du diagnostic tardif de l'hyperparathyroïdie au cours de la grossesse. La chirurgie a été reportée au 3^e trimestre et a été maintenue.

L'étude menée en 2005 par Schnatz ne retrouve pas d'augmentation significative de la morbidité engendrée par une chirurgie au 3^e trimestre plutôt qu'au 2^e trimestre, généralement recommandé (Schnatz PF et al., 2005). La plupart des complications maternelles non graves sont des hypocalcémies secondaires à la chirurgie (dans 62% des cas), facilement traitables par supplémentation calcique (Schnatz PF et al., 2005). La chirurgie dans notre case report était de plus souhaitée par la patiente, au vu des complications que pourrait engendrer la pathologie pour la grossesse.

Conclusion

La parathyroïdectomie pendant le 3^e trimestre de grossesse est une thérapeutique efficace pour le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire symptomatique et recommandée dans certaines études au vu du rapport bénéfice risque pour la mère, le fœtus et le nouveau-né. Il serait intéressant de compléter cette étude par d'autres études rétrospectives dans le cadre de cette maladie rare car La majorité des études sur l'hyperparathyroïdie chez la femme enceinte sont des séries de cas ou des *case-reports* et nous ne pouvons pas encore établir de forts liens de causalité entre l'hyperparathyroïdie et ses conséquences materno-fœtales. Serait-il alors intéressant de pouvoir intégrer de façon plus large la calcémie dans nos bilans réguliers de grossesse, en cas de signes cliniques en faveur d'une hypercalcémie, ou alors suite aux épisodes de colique néphrétique chez une femme enceinte ?

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.

Disponibilité des données : Toutes les données sont incluses dans le contenu de l'article.

Déclaration de financement : Les auteurs n'ont obtenu aucun financement pour cette recherche.

Etudes humaines : L'étude a été approuvée par le Pôle de Gynécologie-Obstétrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et les principes de la déclaration d'Helsinki ont été respectés.

References:

1. Abood A, Vestergaard P. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2014 Jul 1;171(1):69–76.
2. Cetani F, Saponaro F, Marcocci C. Non-surgical management of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;32(6):821–35.
3. Dochez V, Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Feb; 291 (2): 259-63.
4. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):417–32, x.
5. Horjus C, Groot I, Telting D, van Setten P, van Sorge A, Kovacs CS, et al. Cinacalcet for Hyperparathyroidism in Pregnancy and Puerperium. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Sep 25];22(8). Available from:<https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2009.22.8/jpem.2009.22.8.741/jpem.2009.22.8.741.xml>
6. Kohlmeier L, Marcus R. Calcium Disorders of Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995 Mar 1;24(1):15–39.
7. McCauley LK, Martin TJ. Twenty-five years of PTHrP progress: From cancer hormone to multifunctional cytokine. *J Bone Miner Res*. 2012;27(6):1231–9.
8. Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(1):104–9.
9. Philbrick WM, Wysolmerski JJ, Galbraith S, Holt E, Orloff JJ, Yang KH, et al. Defining the roles of parathyroid hormone-related protein in normal physiology. *Physiol Rev*. 1996 Jan;76(1):127–73.
10. Qian J, Lorenz JN, Maeda S, Sutliff RL, Weber C, Nakayama T, et al. Reduced blood pressure and increased sensitivity of the vasculature to parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in transgenic mice overexpressing the PTH/PTHrP receptor in vascular smooth muscle. *Endocrinology*. 1999 Apr;140(4):1826–33.
11. Schnatz PF, Thaxton S. Parathyroidectomy in the Third Trimester of Pregnancy: *Obstet Gynecol Surv*. 2005 Oct;60(10):672–82.
12. Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv*. 2002 Jun; 57(6):365–76.

13. Sharma R. Hyperparathyroidism during Pregnancy- A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 21]; Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=9&page=QD05&issn=0973-709x&id=10688.
14. Shifrin A. Advances in Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism During Pregnancy. In: *Advances in Treatment and Management in Surgical Endocrinology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2020 Aug 24]. p. 125–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323661959000121>.
15. Souberbielle J-C, Courbebaisse M. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *EMC - Endocrinol - Nutr*. 2009 Jan;6(3):1–14.
16. Trebb C, Wallace S, Ishak F, Splinter KL. Concurrent Parathyroidectomy and Caesarean Section in the Third Trimester. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Jun 1;36(6):502–5.
17. Vera L, Oddo S, Di Iorgi N, Bentivoglio G, Giusti M. Primary hyperparathyroidism in pregnancy treated with cinacalcet: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2016 Dec;10(1):361.