

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2011

Thèse N° 085/11

LES HYPERPARATHYROIDIES PRIMAIRES (A propos de 05 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/05/2011

PAR

Mlle. MOUHSSINE AHLAM

Née le 11 Février 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hyperparathyroïdie primaire - Parathormone - Hypercalcémie
Parathyroïdectomie

JURY

M. KANJAA NABIL.....	PRESIDENT
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. OUSADDEN ABDELMALEK.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. MAZAZ KHALID.....	JUGES
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. OUDIDI ABDELLATIF.....	
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie	
Mme. AJDI FARIDA.....	
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS.....	2
INTRODUCTION.....	4
RAPPELS	7
I. Historique	8
II. Embryologie	12
III. Anatomie	14
IV. Histologie.....	26
V. Physiologie.....	28
VI. Physiopathologie	33
VII. Etiologies	34
VIII. Anatomie pathologique	37
MATERIELS ET METHODES	41
I. Matériels d'étude	42
II. Méthodes	64
RESULTATS.....	77
DISCUSSION	87
I. Epidémiologie.....	88
II. Diagnostic	89
A. Facteurs favorisants.....	89
B. Circonstances de découverte	90
C. Les différentes atteintes au cours de l'hyperparathyroïdie primaire .	91
D. Biologie	96
E. Imagerie.....	99
F. Formes cliniques	118
G. Diagnostic différentiel	126
III. Traitement.....	129
A. Buts	129
B. Moyens	129
C. Indications	172
D. Résultats	177
E. Evolution.....	181
CONCLUSION	186
RESUME	190
BIBLIOGRAPHIE	197

ABREVIATIONS

ATI	: Artère thyroïdienne inférieure
Ca	: Calcium
CaSR	: Calcium-sensing receptor
CMT	: Cancer médullaire de la thyroïde
DMO	: Densité minérale osseuse
DMSO	: Diméthyl-sulfoxyde
FIHP	: Familial Isolated Hyperparathyroidism
HFB	: Hypercalcémie familiale bénigne
HPT	: Hyperparathyroïdie.
HPTP	: Hyperparathyroïdie primitive.
HBS	: Hungry bone syndrom.
IR	: Insuffisance rénale.
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MIBI	: Méthoxy isobutylisonitrile
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple.
OLM	: Ostéolyse locale maligne
P3	: Parathyroïde inférieur.
P4	: Parathyroïde supérieur.
PMI	: Parathyroïdectomie mini-invasive
PTH	: Parathormone.
PHTrP	: Parathyroid hormone related protein
SERM	: Selective estrogen receptor modulators
SPECT	: Single photon emission computed tomography

TBC : Tronc brachiocéphalique
Tc : Technétium
TDM : Tomodensitométrie
TET : Transmission-emission tomography
VDRE : Vitamin D responsive element

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primitive (HPTP) peut être définie par une sécrétion généralement élevée de la parathormone (PTH), et toujours inappropriée par rapport à la calcémie.

L'hyperparathyroïdie primitive représente 80 % des hyperparathyroïdies.

Elle est en rapport dans 80% des cas à un adénome parathyroïdien unique, 10 à 20 % à une hyperplasie de plusieurs glandes et 1 % à un carcinome parathyroïdien. Certaines hyperparathyroïdies entrent dans le cadre de maladies héréditaires telles les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) de type 1 ou 2a [1].

L'introduction des analyseurs automatiques a bouleversé l'épidémiologie de l'hyperparathyroïdie (HPT). Celle-ci occupe actuellement le 3^{ème} rang des endocrinopathies, survenant généralement après la cinquantaine et le plus souvent de manière asymptomatique.

Le développement dans le même temps de l'échographie cervicale et les progrès réalisés en médecine nucléaire avec l'apparition de marqueurs spécifiques du tissu parathyroïdien, ont doté le clinicien d'outils permettant une localisation préopératoire précise des lésions parathyroïdiennes. De même, la miniaturisation des instruments de vidéo-chirurgie a permis l'essor de l'approche vidéoscopique.

La chirurgie est actuellement le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïdisme primaire. Certaines publications font état de destruction d'adénome parathyroïdien par injection d'éthanol mais avec des résultats assez décevants [2]. De même, l'emploi de médicaments calcimimétiques est encore au stade de l'évaluation [3].

Notre travail se propose de faire le bilan de 5 cas d'hyperparathyroïdie primaire opérés au service de Chirurgie viscérale au CHU HASSAN II de Fès sur une période de 3 ans allant de janvier 2008 à décembre 2010.

A la lumière de ces cinq observations et des données de la littérature, seront discutés les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette entité.

RAPPELS

I. HISTORIQUE:

A la fin du XIX^{ème} siècle, quatre petites glandes de la taille de grains de riz, siégeant au contact de la thyroïde, échappaient toujours à l'empire anatomique qui régnait en maître sur l'enseignement des facultés de médecine. En effet, les glandes parathyroïdes régulatrice du métabolisme phosphocalcique, furent la dernière découverte de l'anatomie descriptive. La chirurgie qui se développa ultérieurement au cours du XX^{ème} siècle, emporté par les fabuleux progrès fondamentaux et techniques de celui-ci, résume l'évolution de la chirurgie moderne [4].

- La première description parathyroïdienne connue fut celle de Sir Richard Owen du collège royal des chirurgiens d'Angleterre, qui les décrivit chez un rhinocéros décédé au zoo de Londres en 1850 [4].
- Les tableaux qui caractérisent l'hyperparathyroïdie furent individualisés à la suite de la publication de Frederick Daniel Von Recklinghausen de 1891. Dès cette époque, Recklinghausen remarque la présence, au contact de la thyroïde, de lésions qu'il considéra comme ganglionnaires mais qui étaient les premières descriptions d'adénomes parathyroïdiens [4].
- Félix Mandel procéda à l'exérèse du premier adénome parathyroïdien le 30 juillet 1925 [4].
- James Bertram Collip, la même année, isola le principe actif des glandes parathyroïdes qui fut appelé parathormone [4].
- Dès lors les chirurgiens recherchèrent les adénomes parathyroïdiens. Chifoliau pratiqua la première parathyroïdectomie française en 1929 [4].
- Nous devons à Albright, l'isolement, en 1932, de la forme rénale pure et la description des premières manifestations parathyroïdiennes de l'insuffisance rénale [4].

- La modernité du sujet justifia la présentation d'un rapport au XIII^{ème} Congrès de Français Chirurgie de 1933 sous la présidence de René Leriche [4].
- La phase initiale de la chirurgie parathyroïdienne, dominée par les chirurgiens européens, s'achevait pour faire place à une phase de relatif déclin [4].
- Après un optimisme surdimensionné, les échecs apparurent. L'espoir porté par la notion erronée de chirurgie physiologique développée sous l'influence mandarinale de René Leriche et dans laquelle les glandes endocrines auraient joué un rôle de premier plan fut déçu. Ce principe de chirurgie de la pathologie tissulaire permit d'échafauder des théories sans fondement pour opérer des maladies de système touchant le tissu conjonctif. Des parathyroïdectomies furent effectuées pour traiter les rhumatismes inflammatoires, la sclérodermie, les ankyloses, la myosite ossifiante et même les cicatrices chéloïdes. Les chirurgiens qui les pratiquaient trouvaient, dans les résultats variables et parfois favorables qu'ils publiaient, motifs à les poursuivre. Progressivement leur optimisme pâlit, leurs ardeurs s'affaiblirent et les indications se raréfièrent.

Au total, l'impossibilité biologique de poser des diagnostics précis avant la découverte de formes évoluées fit écrire à Braine et Rivoire en 1937 : « la véritable chirurgie parathyroïdienne est celle de l'ostéose fibrokystique ». La parathyroïdectomie devint donc une intervention rare [4].

- La première description clinique de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) a été faite par Erdheim en 1903, mais Wermer, en 1954, documenta de façon claire les caractéristiques sémiologiques de la maladie et en reconnut le caractère héréditaire [5].
- La première description par Sipple [6] de l'association caractéristique du NEM2A (CMT, phéochromocytome, hyperparathyroïdie) date de 1961 [4].
- Au début des années 60, la chirurgie parathyroïdienne aborda un nouveau virage. Les découvertes de Rosalyn Yalow et Solomon Berson (prix Nobel de Médecine

1977) permirent les dosages radio immunologiques quantitatifs de la parathormone jusqu'alors impossibles. Associé au dosage standardisé de la calcémie qui le banalisa, le diagnostic d'hyperparathyroïdie pu alors être posé sans support clinique et à un stade plus précoce. La pratique plus régulière des parathyroïdectomies favorisa l'émergence de chirurgiens spécialisés qui, sous l'influence d'Oliver Cope, définirent des règles opératoires précises fondées sur les connaissances anatomiques et embryologiques. Ces principes restent aujourd'hui toujours valables [4].

- La période moderne commence avec les années 1980. Elle est marquée par le retour de la prééminence de l'Europe sur la scène de la chirurgie parathyroïdienne. Trois nouveautés, source de controverses, accentuèrent encore l'intérêt porté à la chirurgie des parathyroïdes [4]:

- Ø Le dosage plus systématique encore de la calcémie, facilité par l'amélioration constante d'un appareillage standardisé, changea de nouveau le visage de la maladie au profit des formes peu ou asymptomatiques ;

- Ø Le perfectionnement des dosages quantitatifs de la parathormone 1-84 avec l'apparition des méthodes de deuxième puis de troisième générations permit d'obtenir des résultats en moins d'une heure avec la possibilité de les utiliser en extemporané ;

- Ø L'échographie des glandes parathyroïdes permit de localiser les adénomes uniques, dans 80 % des cas.

- Les premières publications sur l'échographie des glandes parathyroïdes parurent entre 1975 et 1978 sous les plumes d'Arimi et de Sample. En France, ce fut Jean-François Moreau qui, à l'hôpital Necker à Paris, diffusa la méthode [4].
- Enfin, la scintigraphie parathyroïdienne, proposée par Ferlin en 1983, est d'utilisation plus récente. Aucun radio-isotope ne se fixant sur les glandes

parathyroïdes, les images obtenues le sont par soustraction à partir de deux images l'une globale, l'autre thyroïdienne. Le premier couple isotopique associa le thallium à l'iode 123. La faible sensibilité de la méthode variant de 26 % à 68 % incita les auteurs à proposer le couple technétium 99 m et sestamibi beaucoup plus sensible et plus spécifique. L'examen couplé à l'échographie permettrait, pour les plus optimistes, une spécificité et une sensibilité de plus de 90 % [4].

- La chirurgie unilatérale est initialisée par Tibblin en 1983 [7].
- Les interventions sous vidéoscopie ont apparues à la suite des publications de P. Mouret et F.Dubois en 1987 et ont été développés par plusieurs équipes françaises et italiennes [8].
- En France, l'intérêt porté à la chirurgie des parathyroïdes incita, en 1990, l'association française de chirurgie à demander à J.Barbier et J.F.Henri de publier un nouveau rapport près de soixante ans après celui du 42^{ème} congrès. Il fut intitulé «chirurgie de l'hyperparathyroidie primaire» [4].
- Aux USA, le nombre croissant d'interventions incita en 1990, le «National Health Institute» à proposer des directives pour définir les indications opératoires en particulier dans les formes asymptomatiques. Pour s'adapter à l'évolution des connaissances, une conférence a revu récemment les principes établis dix ans plus tôt [4].

II. EMBRYOLOGIE [9] : (fig1)

Les glandes parathyroïdes sont d'origine endodermique et dérivent des 3^{ème} et 4^{ème} poches branchiales.

La 3^{ème} poche conduit à la formation des parathyroïdes inférieures (P3) et du thymus, tandis que la 4^{ème} poche donne les parathyroïdes supérieures (P4) et les corps ultimobranchiaux (à l'origine des cellules C de la thyroïde).

La migration des parathyroïdes se fait lors de la déflexion cervicale. Les glandes parathyroïdiennes inférieures migrent en même temps que le thymus. Elles sont souvent de situation basse (sur le versant dorsal de l'extrémité inférieure des lobes thyroïdiens), parfois même thoracique. Mais si la migration thymique est incomplète ou si la glande perd précocement contact avec le thymus au cours de la descente de celui-ci, la situation de la P3 peut alors être haute, au dessus du pôle supérieur de la thyroïde.

Les glandes parathyroïdiennes supérieures sont beaucoup moins sujettes aux variations anatomiques. Elles se détachent du pharynx et se déplacent en direction inféro-médiane, pour siéger habituellement à la partie postéro-latérale du corps thyroïde.

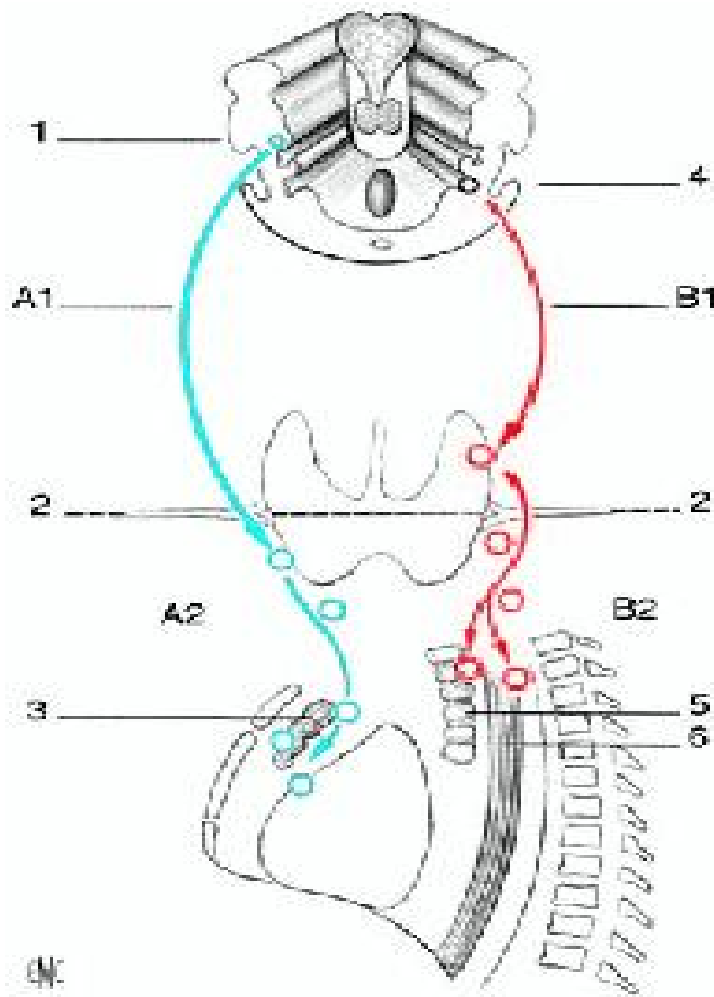


Figure 1 [10]: Représentation schématique des trajets de migration habituels (flèches A1 et B1) et ectopiques (flèches A2 et B2) des glandes parathyroïdes.

1. Troisième poche endoblastique (P3) ;
2. Pénétration de l'artère thyroïdienne inférieure (ATI) ;
3. Thymus ;
4. Quatrième poche endoblastique (P4) ;
5. Trachée ;
6. Œsophage.

En bleu : trajet de migration des parathyroïdes inférieures.

En rouge : trajet de migration des parathyroïdes supérieures.

III. ANATOMIE

A. Anatomie descriptive des glandes parathyroïdes [11-12] : (fig 2)

Les parathyroïdes sont des glandes endocrines situées dans la région cervicale de part et d'autre de l'axe viscéral aux bords postéro internes des lobes thyroïdiens.

A l'état normal, les parathyroïdes mesurent 4 à 6 mm de long ; 2 à 4 mm de large et 1 à 2 mm d'épaisseur.

Le poids moyen de toutes les glandes avoisine 120mg (± 3.5 mg) chez l'homme et 142mg (± 5.2 mg) chez la femme, le poids normal d'une parathyroïde normale variant entre 25 et 40 mg. Au-delà de 60mg la glande est considérée comme pathologique.

Elles sont habituellement au nombre de quatre mais ce nombre est variable : trois glandes dans 3 à 6 % des cas, cinq dans 2.5 à 17 % des cas.

Leur forme est également variable. Souvent elles sont ovales ou sphériques aplaties. Elles peuvent être oblongues, bi ou multilobées.

Leur couleur est classiquement ocre jaune chamois, différente de la graisse, laissant parfois apparaître la vascularisation en nervure de feuille.

La densité tissulaire du parenchyme parathyroïdien est supérieure à celle de la graisse et du tissu thymique ou ganglionnaire permettant, en cas de doute per opératoire, d'orienter le chirurgien sur la nature du prélèvement.

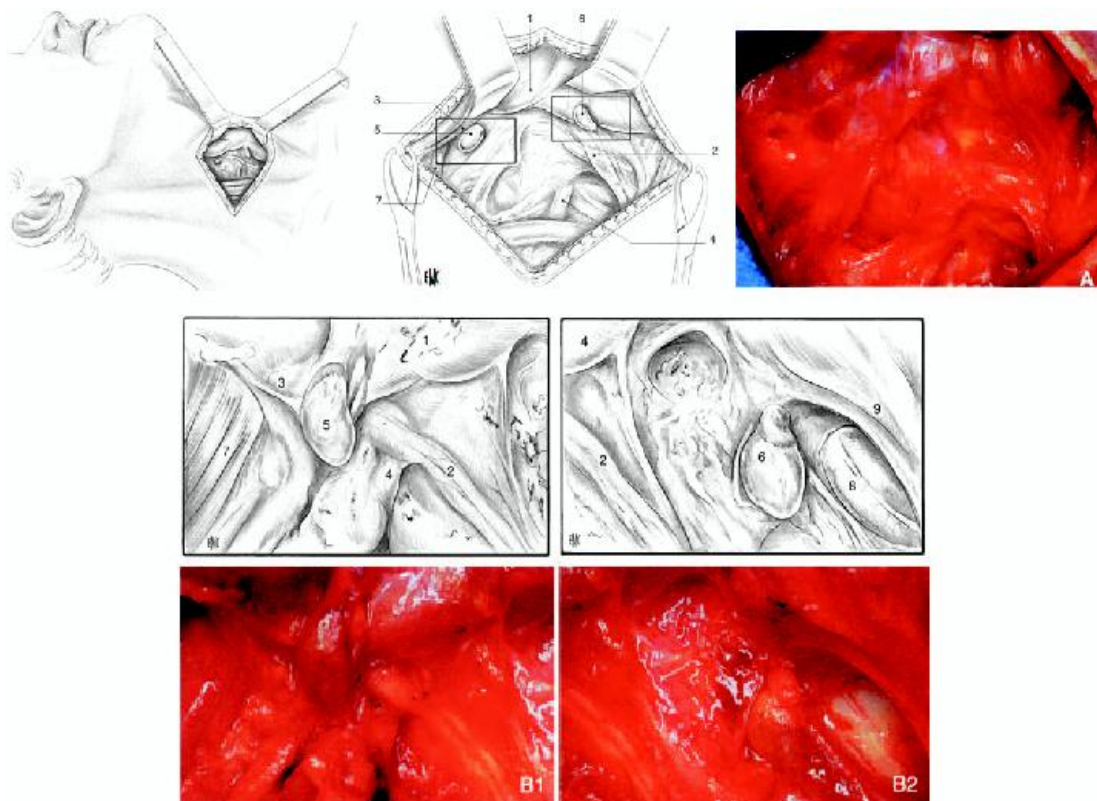


Figure 2 [10]: Anatomie macroscopique: Vues opératoires de glandes parathyroïdes normales.

A. Vue d'ensemble de la région rétro thyroïdienne droite, les deux glandes sont discernables après extériorisation du lobe thyroïdien.

B. Vues rapprochées centrées sur chaque glande illustrant leur rapport avec le nerf récurrent ;

B1. Parathyroïde supérieure ;

B2. Parathyroïde inférieure.

1. Thyroïde ; 2. Nerf récurrent ; 3. Arcade artérielle ; 4. Artère thyroïdienne inférieure ; 5. Parathyroïde supérieure (P4) ; 6. Parathyroïde inférieure (P3) ; 7. Muscle constricteur ; 8. Trachée ; 9. Veine thyroïdienne inférieure.

B. Anatomie topographique des glandes parathyroïdes :

1. Siège [13] :(fig 3)

En dehors des cas d'ectopie, les glandes parathyroïdes sont situées de part et d'autre de l'axe viscéral du cou, aux bords postéro-internes des lobes thyroïdiens, dans l'atmosphère cellulograsseuse comprise entre la capsule thyroïdienne et le fascia cervical viscéral.

Elles sont placées ordinairement le long ou au voisinage du bord postéro-interne du corps de la thyroïde. Welti et Da Silvera décrivent trois segments à ce bord:

- Un segment supérieur, oblique en bas et en arrière, en rapport avec le cartilage thyroïde.
- Un segment moyen, vertical, contigu au cartilage cricoïde et aux premiers anneaux trachéaux.
- Un segment inférieur, oblique en bas et en avant jusqu'au pôle inférieur du lobe thyroïdien.

Au niveau de l'angle formé par la jonction des segments moyen et inférieur se trouve la terminaison de l'artère thyroïdienne inférieure.

a. Les parathyroïdes supérieures (P4)

Elles ont un siège relativement fixe au-dessus de l'artère thyroïdienne inférieure, à hauteur du cartilage cricoïde, au-dessus et en arrière du point de pénétration du nerf récurrent dans le larynx.

b. Les parathyroïdes inférieures (P3)

Elles ont un siège plus antérieur et plus étendu en hauteur que les parathyroïdes supérieures. Les parathyroïdes inférieures sont retrouvées :

- En position basse, dans la majorité des cas, c'est-à-dire, au niveau des quatrième et cinquième anneaux trachéaux, à la limite du pôle inférieur du lobe thyroïdien, ou au sommet de la loge thymique.

- En position moyenne, dans 20% des cas, entre les branches de division de l'artère thyroïdienne inférieure [14].

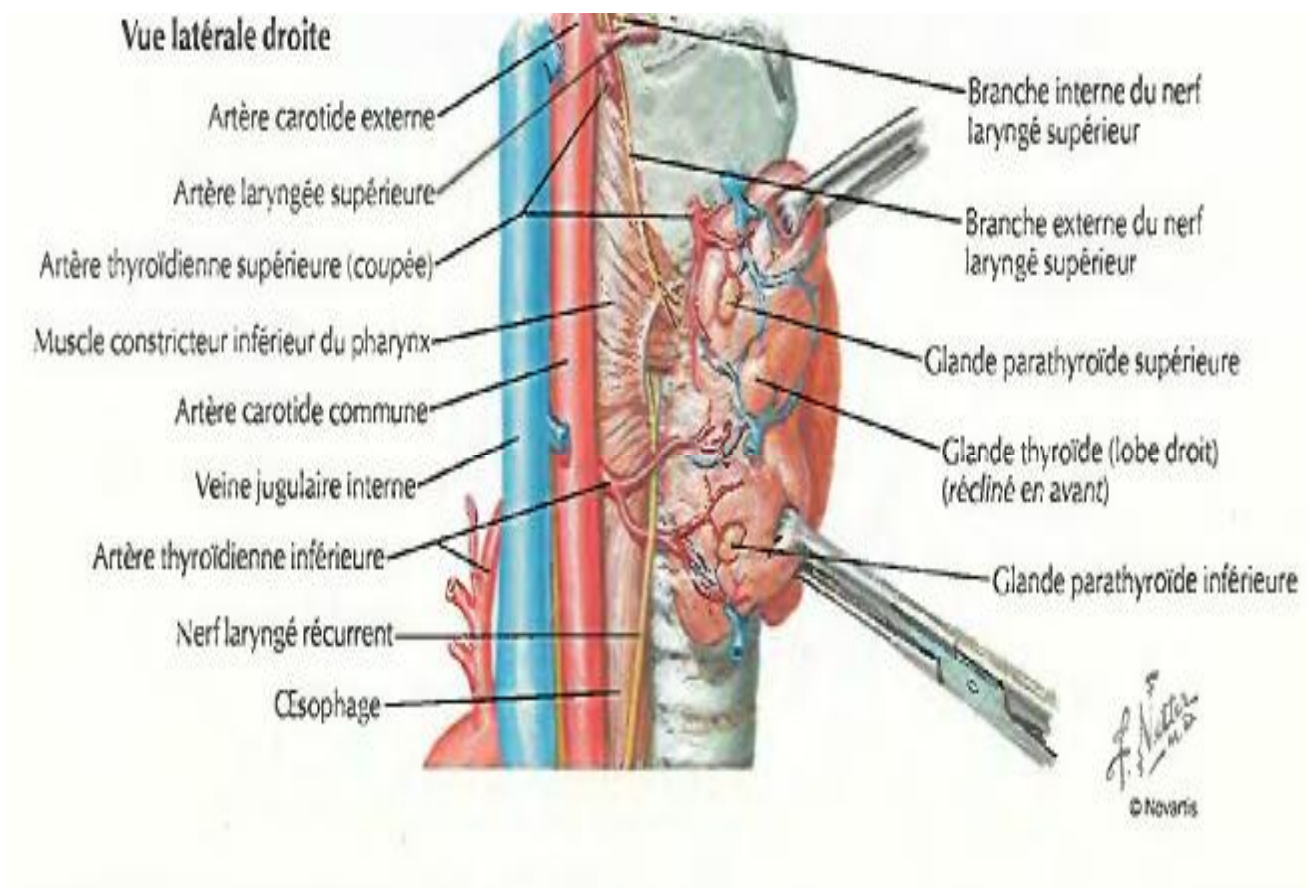


Figure 3 [15]: Vue latérale droite de l'axe viscéral du cou montrant les rapports des glandes parathyroïdes.

2. Ectopies :

Deux types d'ectopies sont rapportés [16,17]:

- Les ectopies congénitales, conséquences de migrations embryonnaires pathologiques, elles concernent le plus souvent les parathyroïdes inférieures.
- Les ectopies acquises par migration secondaire par un mécanisme de gravité. Elles concernent le plus souvent les parathyroïdes supérieures et sont favorisées par l'augmentation de leur poids liée à la pathologie.

✓ Localisations ectopiques des parathyroïdes supérieures :

Les localisations décrites sont :

- Rétro et sous-artérielles, par étirement du pédicule et descente de la glande parathyroïde sous l'artère thyroïdienne inférieure ;
- Rétro-œsophagiennes et intertrachéo-œsophagiennes ;
- Latéropharyngées ou rétropharyngées ;
- Intercricothyroïdiennes ;
- Artérielles thyroïdiennes supérieures, satellites du pédicule vasculaire ;
- Intrathyroïdiennes : classiques mais rares (1.5% des ectopies) [18].

✓ Localisations ectopiques des parathyroïdes inférieures :

Les localisations décrites sont :

- Thymiques : dans la lame thyro-thymique ou le thymus cervical (la plus fréquente) ;
- Pré trachéales (rares) ;
- Préthyroïdiennes : à la face antérieure du pôle inférieur thyroïdien ;
- Intrathyroïdiennes (rares) ;
- Sous-angulomandibulaires, par absence de migration (exceptionnelle) ;

- Médiastinales : dans le médiastin antérieur et moyen, elles se dispersent jusqu'à la limite de la face antérieure de la crosse de l'aorte (exceptionnelles).

3. Rapports : (fig 4 à 8)

- Rapport avec les muscles cervicaux [14] :

Le muscle le plus superficiel est le peaucier du cou, situé juste au dessous de la peau et du tissu sous-cutané. La thyroïde et les parathyroïdes sont protégées latéralement par les volumineux muscles sterno-cléido-mastoïdiens et, en avant par les muscles sous-hyoïdiens constitués superficiellement des muscles sterno-cléido-hyoïdiens et plus profondément des muscles sterno thyroïdiens. Les muscles sous hyoïdiens sont séparés sur la ligne médiane par la ligne blanche avasculaire.

- Rapport avec la thyroïde [19] :

Dans 80% des cas les parathyroïdes sont en contact étroit avec le corps thyroïdien dans l'espace thyroïdien entre la capsule propre de la thyroïde et la gaine fibro-musculaire. Elles restent habituellement extra capsulaire et sont clivables de cette capsule. Elles sont plus rarement intracapsulaires et exceptionnellement intra thyroïdiennes, postérieures pour P4 et antérieures pour P3.

Ainsi et à travers la thyroïde, les parathyroïdes répondent :

- En avant : au bord postéro-interne du corps thyroïde, elles sont généralement à proximité immédiate de la terminaison de l'artère thyroïdienne inférieure qui est un des repères les plus constants de leur découverte chirurgicale.
- En dedans : à la trachée et au bord latéral de l'œsophage, le récurrent parfois à leur contact, tend normalement à s'éloigner des parathyroïdes en montant et à pénétrer dans le larynx. Proche des parathyroïdes inférieures, il n'a aucun rapport avec les parathyroïdes supérieures quand celles-ci sont en position haute.

- En arrière et en dehors : elles répondent au paquet vasculo-nerveux du cou entouré de sa gaine vasculaire.

- Rapport avec les nerfs [14] :

Le nerf laryngé supérieur issu de l'extrémité inférieure du ganglion plexiforme se divise en deux branches : une branche supérieure entrant dans le larynx à travers la membrane thyro-hyoïdienne, et une branche inférieure (nerf laryngé externe), plus petite, descendant le long de l'artère thyroïdienne supérieure en avant du constricteur du pharynx jusqu'au muscle cricothyroïdien. Seule cette branche externe peut être lésée au cours de la chirurgie parathyroïdienne au moment de la ligature du pédicule vasculaire supérieur.

Le nerf laryngé inférieur (ou nerf récurrent) n'a pas la même origine des deux côtés :

- A droite ; il naît du nerf vague au niveau de son croisement avec l'artère sous-clavière qu'il contourne par en dessous, puis se dirige vers le haut et en dedans vers la gouttière que forment la trachée et l'œsophage.
- A gauche ; il naît sous la crosse de l'aorte, son trajet cervical est donc beaucoup plus interne, dans l'angle trachéo-œsophagien.

Les rapports des nerfs récurrents avec l'artère thyroïdienne inférieure et les parathyroïdes (surtout P3) sont variables :

- Ils sont le plus souvent profonds, en arrière de la terminaison de l'artère.
- Plus rarement ils sont antérieurs ou passent au milieu de ses branches de division.
- Enfin le nerf laryngé inférieur peut avoir un trajet non récurrent dans 1 à 5% des cas presque exclusivement à droite. Une paralysie du nerf récurrent est responsable d'une dysphonie par paralysie de la corde vocale homolatérale.

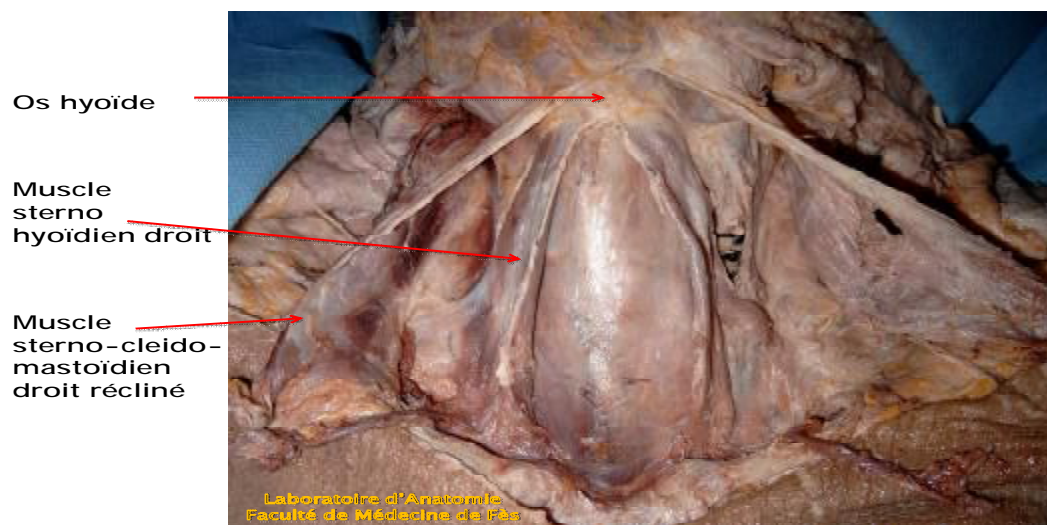


Figure 4 [20]: Photo d'une dissection cervicale. Vue antérieure du cou. Les muscles sterno-cléido-mastoiïdiens sont réclinés.

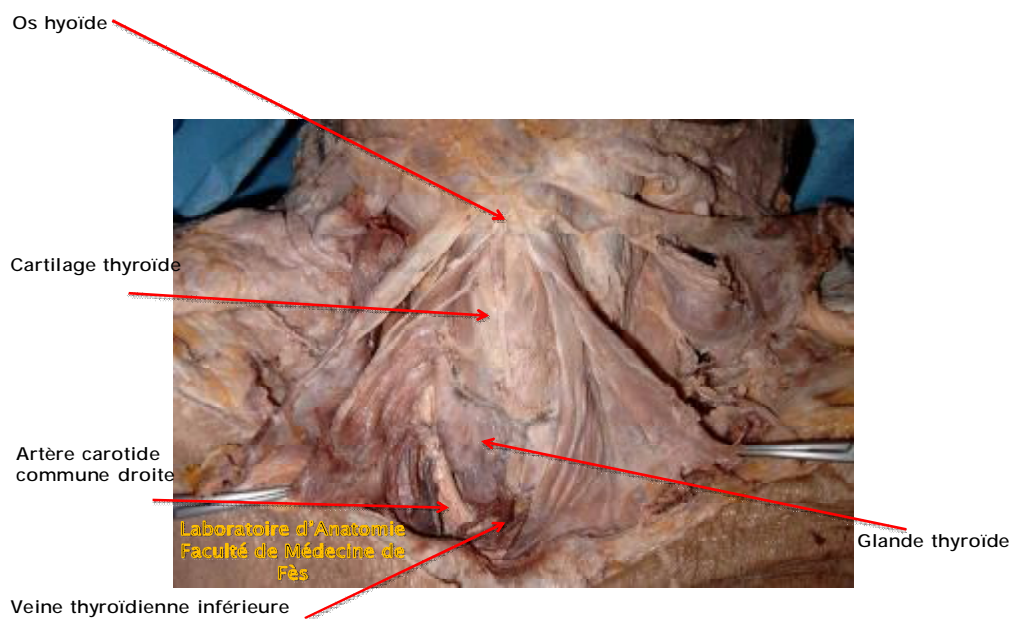


Figure 5 [20]: Photo d'une dissection cervicale .Vue antérieure du cou. Les muscles sterno-cléido-mastoiïdiens et sterno-hyoïdiens sont réclinés.

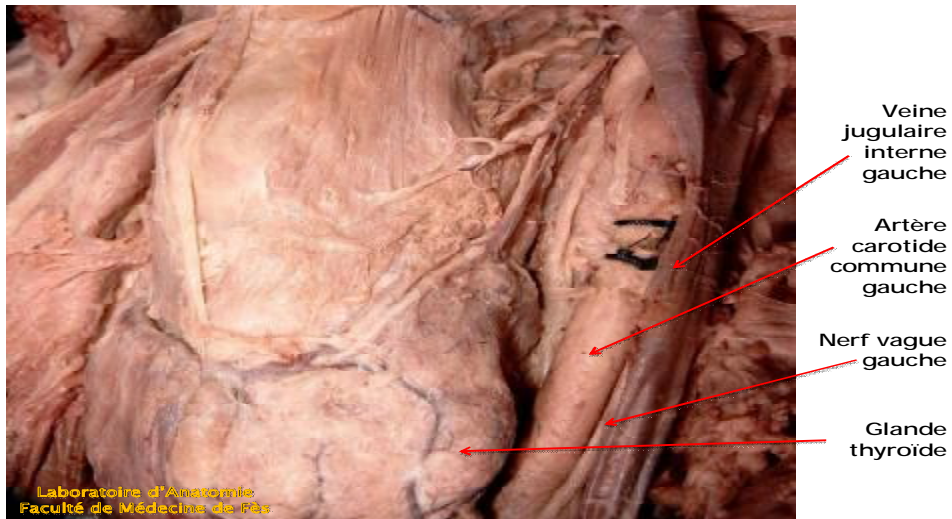


Figure 6 [20]: Photo d'une dissection cervicale. Vue antérolatérale gauche de la loge thyroïdienne disséquée.

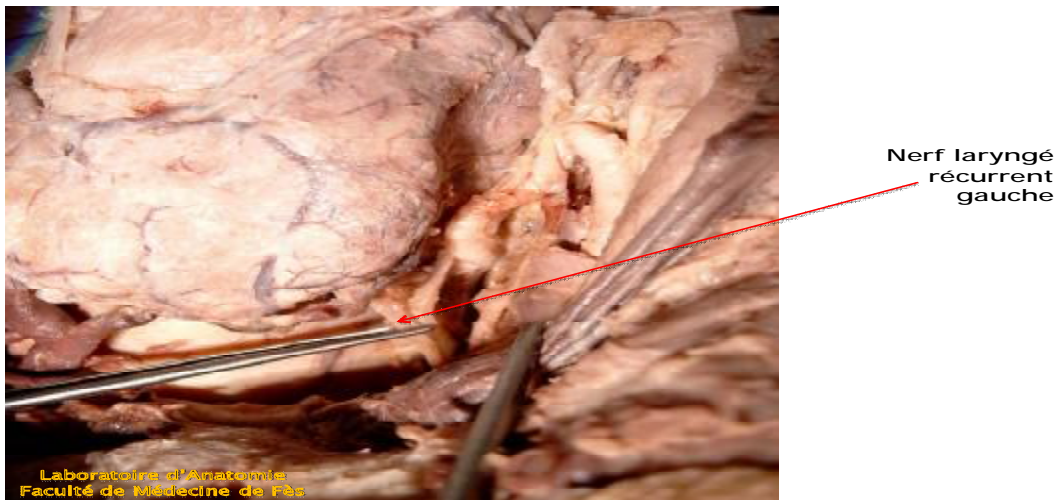


Figure 7 [20]: Photo d'une dissection cervicale. Vue antérolatérale gauche de la loge thyroïdienne disséquée, montrant le nerf laryngé récurrent gauche pris par la pince.

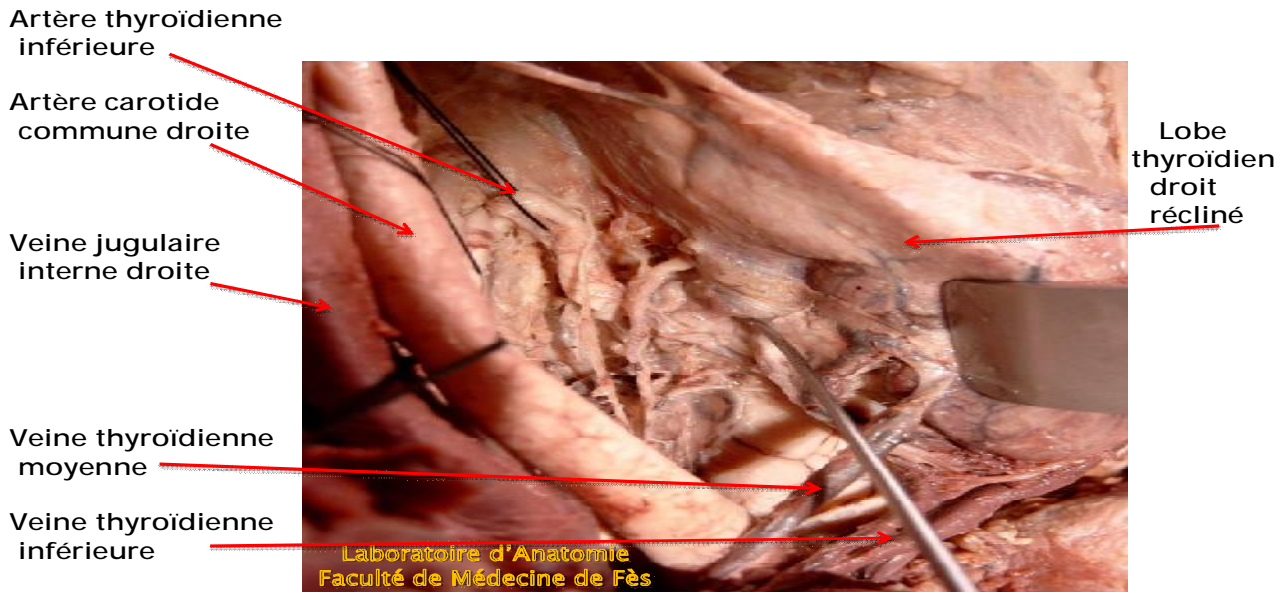


Figure 8 [20]: Photo d'une dissection cervicale. Vue antérolatérale droite du cou.

Dissection très profonde : la glande thyroïde est réclinée en avant.

C. Vascularisation et innervation :

1. Vascularisation artérielle [10] : (fig 9)

De façon synthétique et dans une optique chirurgicale, elle présente les particularités suivantes :

- Elle est de type terminal unique : l'artère glandulaire pénètre la glande au niveau d'un hile, où elle peut bifurquer ou trifurquer.
- La longueur de l'artère glandulaire est variable : courte ou flexueuse (1 à 40 mm).
- Le système de l'artère thyroïdienne inférieure est prépondérant dans la majorité des cas (80 à 90%) : l'artère glandulaire provient de l'artère thyroïdienne inférieure ou de l'arcade marginale postérieure d'Halsted et Evans, tendue au bord postéro-interne du lobe thyroïdien, entre l'artère

thyroïdienne inférieure et la branche de trifurcation postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure. Dans ce cas l'artère glandulaire naît de cette arcade près du tronc de l'artère thyroïdienne inférieure.

- Le plus souvent, l'artère glandulaire naît d'une branche de division de l'artère thyroïdienne inférieure ; quelque fois directement du tronc de l'artère thyroïdienne inférieure, elle est alors courte.
- La parathyroïde supérieure peut être vascularisée par la branche de division la plus postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure (5 à 10%) ; l'artère glandulaire dans ce cas est toujours très courte.
- La parathyroïde inférieure en situation basse peut être vascularisée par une branche venant de la crosse de l'aorte (artère thyroïdienne moyenne), du tronc artériel brachiocéphalique ou de l'artère mammaire interne homolatérale.

2. Drainage veineux [10] :

Il est assuré par un réseau superficiel sous capsulaire qui conflue vers le hile et un réseau profond de distribution plus variable, non systématisé.

Les parathyroïdes supérieures se drainent vers les veines thyroïdiennes moyennes, ou vers le corps thyroïde.

Les parathyroïdes inférieures se drainent le plus souvent dans les veines thyroïdiennes inférieures.

3. Drainage lymphatique [19]:

Il rejoint rapidement les lymphatiques thyroïdiennes.

4. Innervation [19]:

Provient du sympathique cervical et du récurrent soit directement, soit par l'intermédiaire des plexus periartériels.

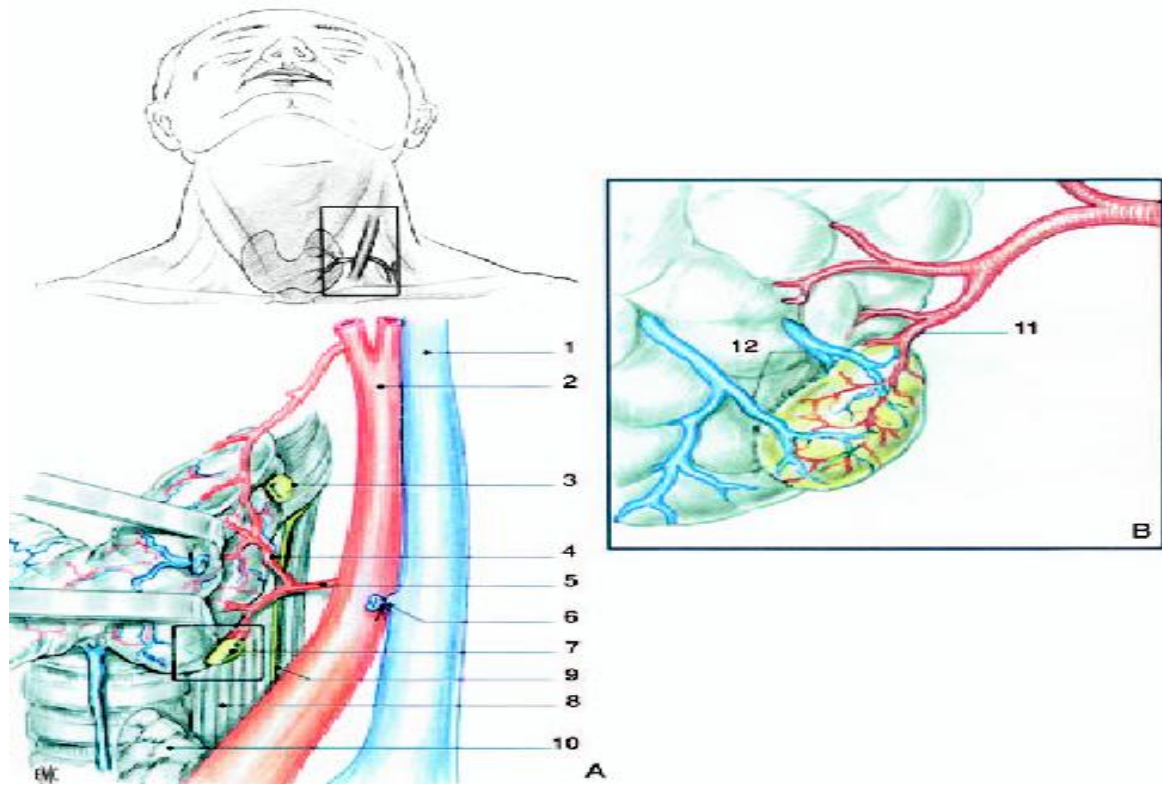


Figure 9 [10]: Schéma de la distribution vasculaire habituelle des glandes parathyroïdes.

A. Vue d'ensemble.

B. Vue rapprochée (parathyroïde inférieure).

1. Veine jugulaire interne ;
2. Artère carotide primitive ;
3. Parathyroïde supérieure ;
4. Arcade artérielle ;
5. Artère thyroïdienne inférieure ;
6. Veine thyroïdienne latérale ;
7. Parathyroïde inférieure ;
8. Œsophage ;
9. Nerve récurrent ;
10. Corne thymique ;
11. Artère parathyroïdienne ;
12. Veines parathyroïdiennes.

IV. HISTOLOGIE : (fig 10)

Chez l'adulte normal, La parathyroïde est entourée d'une fine capsule fibreuse et contient trois types cellulaires : les cellules principales, les cellules oxyphiles et les adipocytes [21].

A. Les cellules principales :

D'environ 8 à 10 μm de diamètre, les cellules principales sont grossièrement sphériques. Leur noyau est petit, arrondi, très chromatique et central, et leur cytoplasme est habituellement pale rose-pourpre.

On peut reconnaître deux types de cellules principales : les cellules claires et les oncocytaires. Les cellules claires correspondent à des cellules principales très chargées en glycogène et les cellules oncocytaires à des cellules principales dégénérées [22].

Les cellules principales sont les cellules hormono-sécrétantes de la parathyroïde, et leur ultrastructure varie selon leur activité (phase de repos ou phase d'excrétion hormonale).

Chez l'adulte, quand le bilan phosphocalcique est normal, près de 80% des cellules principales sont en phase de repos. En cas d'hypercalcémie, toutes les cellules peuvent devenir quiescentes ; à l'inverse, en cas d'hypocalcémie, le nombre de cellules actives augmente [21].

B. Les cellules oxyphiles :

Les cellules oxyphiles, dont le diamètre dépasse 10 μm , possèdent un cytoplasme abondant, très éosinophile et granulaire, du fait de la présence de nombreuses mitochondries ; leur noyau est petit, sphérique, fortement coloré [21].

Elles sont rares, atteignant une proportion de 4 à 5% du volume glandulaire chez le sujet âgé, elles sont dispersées dans le parenchyme.

C. Les adipocytes :

Ils apparaissent au sein de la parathyroïde à l'âge pubertaire, leur nombre augmente ensuite progressivement jusqu'à l'âge de 30 ans, à partir duquel ils constituent entre 10 et 25% du volume glandulaire. Cette proportion dépend également de la morphologie du sujet, les sujets obèses ayant proportionnellement plus d'adipocytes dans les parathyroïdes que les sujets maigres. Ils constituent un tissu de soutien au sein duquel se disposent les cellules principales et oxyphiles [23].

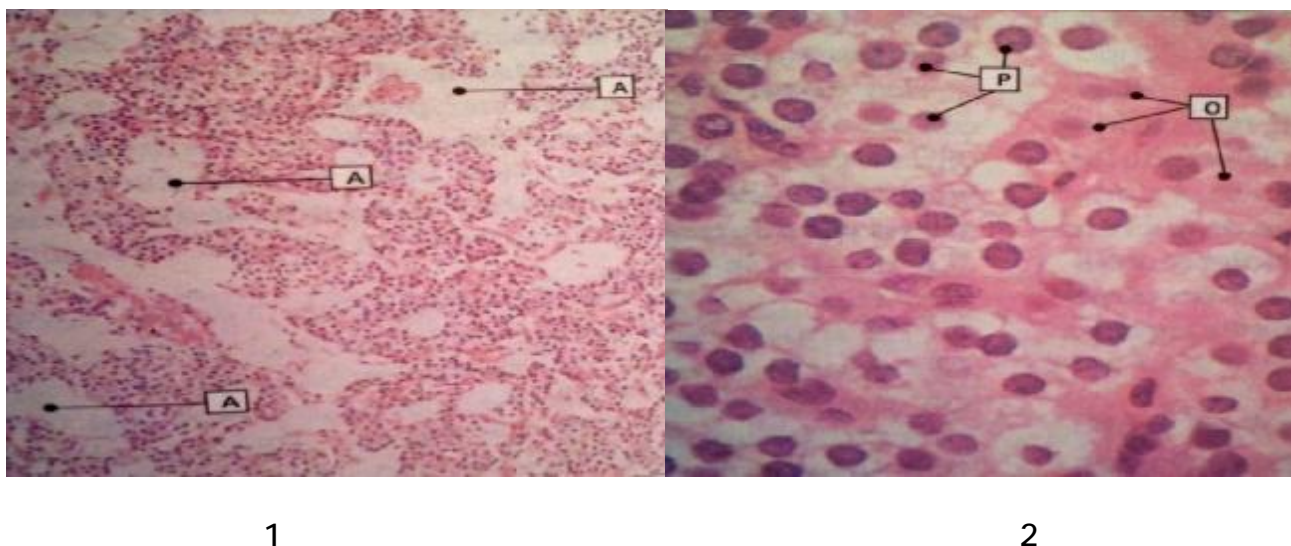


Figure 10 [21]: Coupes de la parathyroïde colorée à l'Hématéine-Eosine.

1. A faible grossissement. Noter les adipocytes (A) non colorés.
2. A fort grossissement, montrant des cellules principales (P) et des cellules oxyphiles (O).

V. PHYSIOLOGIE :

A. Biosynthèse de la PTH:

La parathormone est un peptide de 84 acides aminés d'un poids moléculaire de 9500 daltons, codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 11, synthétisé par la cellule parathyroïdienne [24, 25]. L'hormone mature (PTH 1-84) est stockée dans deux types de granules de sécrétion: le premier contenant uniquement la PTH totale (1-84) et le second contenant la PTH et des cathepsines, qui vont cliver la PTH 1-84 en PTH 37-84 (fragment carboxyterminal) plus un mélange de fragments N-terminaux [26].

La PTH stockée n'est toutefois pas intégralement sécrétée, une fraction est totalement dégradée sous l'effet d'enzymes lysosomiales, une autre fraction est clivée, sous l'action de cathepsines, en un fragment carboxyterminal qui est secondairement sécrété. Ce dernier processus apparaît dépendant de la concentration extracellulaire de calcium ionisé et participe ainsi à l'adaptation de la sécrétion de la PTH biologiquement active lors de variations de la calcémie [27].

Les cellules parathyroïdiennes (cellules principales) sécrètent, en plus de la PTH, deux autres hormones :

- La « protéine sécrétoire parathyroïdienne » cosécrétée avec la PTH, elle aurait un rôle de transport de la proPTH dans le réticulum endoplasmique.
- La « Parathyroïde hormone related protein (PHTrP) » qui aurait un rôle dans le métabolisme phosphocalcique chez le fœtus. Ce rôle disparaîtrait après la naissance [27].

B. Formes circulantes et métabolisme périphérique de la PTH:

La PTH circule dans le plasma sous forme d'hormone intacte et de fragments provenant de la protéolyse de la molécule entière. Cette protéolyse se produit, à la fois, dans les glandes parathyroïdes (en particulier lors des états d'hypercalcémie) et

dans les organes périphériques (catabolisme hépatique avec production de fragments C-terminaux, et catabolisme rénal). Le rein assure par ailleurs l'élimination par filtration glomérulaire de l'hormone intacte et surtout des fragments C-terminaux dont la concentration est élevée lors de l'insuffisance rénale [28, 29].

La molécule de PTH dite «intacte» correspond à la PTH 1-84. On a longtemps considéré que les fragments de PTH n'avaient pas d'activité biologique, ce qui est remis en cause actuellement [30]. Plusieurs fragments ont été décrits dont le plus abondant est le fragment 7-84. La PTH 7-84 antagonise les effets de la PTH 1-84. L'injection simultanée des deux hormones entraîne une stabilité de la calcémie, par un mécanisme de neutralisation [30]. La PTH 7-84 est également in vitro un inhibiteur de la résorption osseuse et du turnover osseux chez le rat parathyroïdectomisé et néphrectomisé: les fragments C-terminaux de la PTH agissent sur les cellules osseuses, en empêchant partiellement la différenciation de l'ostéoclaste, en augmentant les phosphatases alcalines [31] et l'ostéocalcine [32] et en agissant sur la synthèse de collagène des chondrocytes [33].

C. Effets biologiques de la PTHi [34, 35] :

La PTH, comme les autres hormones peptidiques, exerce ses différents effets biologiques en se liant à des récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G, qui active l'adénylate cyclase (avec production d'acide adénosine monophosphorique cyclique: AMPc), et la phospholipase C.

La PTH agit principalement sur trois organes cibles : sur l'os, sur le rein et, indirectement, sur le tube digestif (fig 11).

1. Actions de la PTH sur l'os:

La PTH provoque au niveau de l'os, une libération rapide de calcium à partir de la phase minérale osseuse récemment formée (ostéolyse ostéocytaire).

La PTH stimule la résorption osseuse ostéoclastique mais, en raison du couplage normal entre l'ostéorésorption et ostéoformation, la résorption osseuse nette est minime et le capital calcique osseux varie peu ou pas.

2. Actions de la PTH sur le rein:

La PTH agit directement sur le tube distal où elle augmente la réabsorption du calcium, et réduit au niveau du tube proximal la réabsorption du phosphore.

La PTH active par ailleurs au niveau des cellules tubulaires proximales la 1 α hydroxylase mitochondriale. Cette dernière va permettre l'hydroxylation de la 25(OH) vitamine D3 en position 1 et la formation de 1,25(OH)₂ vitamine D3 (calcitriol).

3. Actions de la PTH sur l'intestin :

L'absorption du calcium est favorisée par la PTH, soit directement, soit par l'intermédiaire de la vitamine D dont elle favorise l'hydroxylation au niveau du rein.

D. Régulation de la PTH: (fig 11)

La production de la PTH 1-84 est régulée à plusieurs niveaux:

1. Vitamine D :

La régulation transcriptionnelle de la PTH est assurée par la vitamine D. Sa forme active (calcitriol) et son récepteur membranaire VDR se lie à un récepteur nucléaire, le VDRE (vitamin D responsive element) pour diminuer la synthèse de PTH [36].

2. Calcémie :

La calcémie régule la sécrétion de PTH via le récepteur du calcium (CaR) de la cellule parathyroïdienne. Ce CaR régule négativement la PTH 1-84 en fonction de la calcémie [37]. L'augmentation du calcium intracellulaire entraîne l'inhibition de la sécrétion de PTH 1-84 et l'augmentation des fragments N-tronqués de la PTH [38]. En situation d'hypocalcémie, le mécanisme est inversé, avec une augmentation relative de la PTH 1-84 par rapport aux fragments C-terminaux. La calcémie

pourrait agir indépendamment de son récepteur en modulant l'activité cathepsine des granules de type 2, donnant lieu à la production de fragments courts de PTH. L'hypocalcémie induit également un contrôle transcriptionnel de la PTH en augmentant sa quantité d'ARNm [39]. La calcémie apparaît donc comme un régulateur majeur de la sécrétion de PTH 1-84, mais aussi des fragments dérivés de PTH [26].

3. Phosphatémie :

La phosphatémie est également un régulateur post-transcriptionnel de la sécrétion de PTH: en situation d'hyperphosphatémie, l'ARNm de la PTH est stabilisé [36].

4. Magnésémie :

La magnésémie modifie également la sécrétion de PTH, avec une intensité moindre. Le magnésium extracellulaire est un agoniste faible du CaR. L'hypermagnésémie réduit la sécrétion de PTH. En cas d'hypomagnésémie modérée, la PTH augmente. En revanche, si l'hypomagnésémie est sévère, la sécrétion de PTH est inhibée. L'association hypomagnésémie et hypocalcémie inhibe paradoxalement la sécrétion de PTH [26], expliquant des situations cliniques d'hypocalcémie réfractaire, malgré de fortes doses de calcium intraveineux.

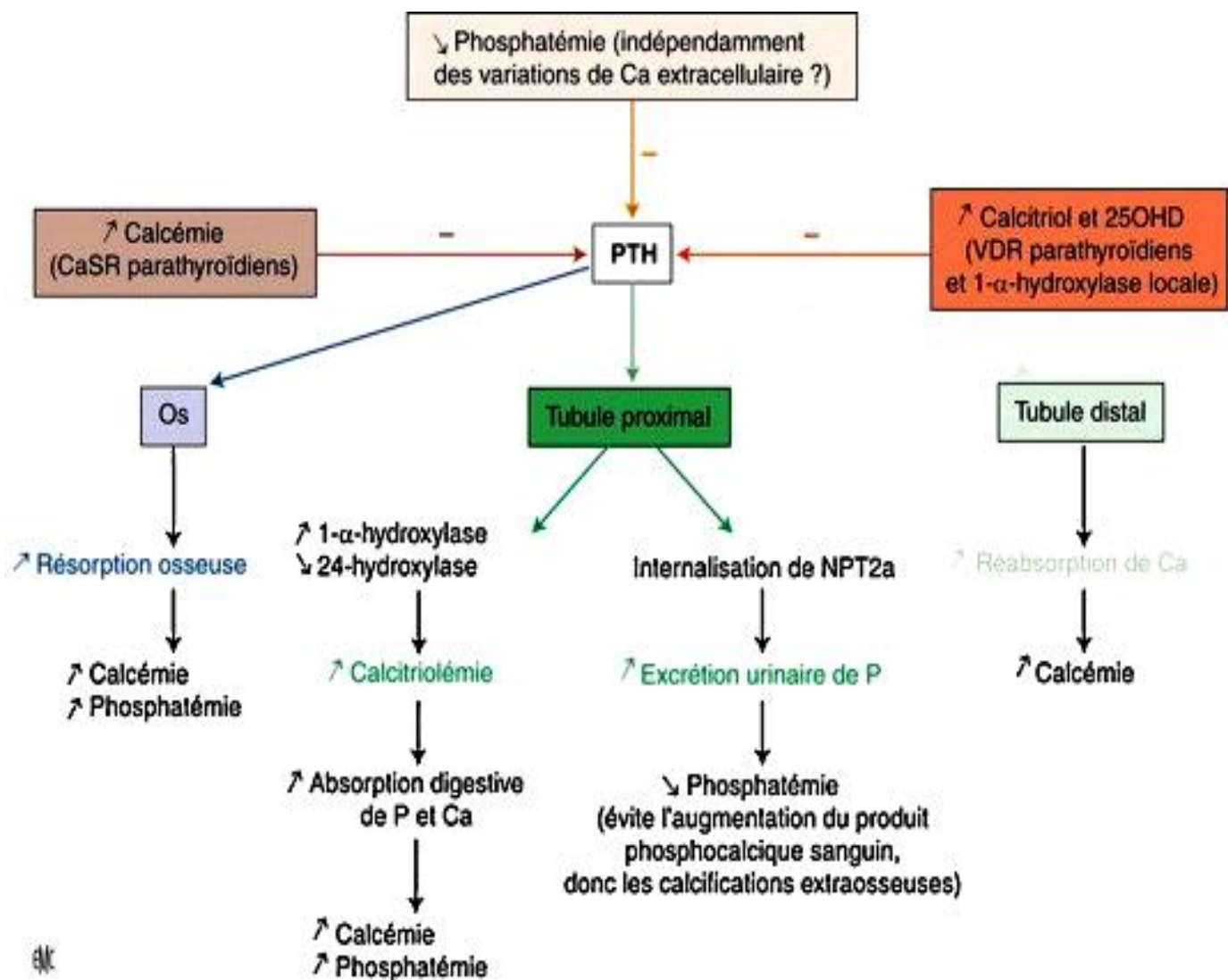


Figure 11 [40]: Principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH.

CaSR : Récepteur sensible au calcium ; 25OHD : 25-hydroxy-vitamine D ; VDR : Récepteur de la vitamine D ; P : Phosphate ; Ca : Calcium ; NPT2a : cotransporteur sodium/phosphate.

VI. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'hormone parathyroïdienne élève la calcémie, en augmentant le remodelage osseux et de façon prédominante l'ostéolyse, en favorisant la réabsorption tubulaire rénale du calcium et en majorant l'absorption intestinale du calcium ; cette dernière action est indirecte, s'effectue par l'activation de la 1α -hydroxylase rénale et la production de $1,25-(OH)_2$ cholécalciférol.

L'hormone parathyroïdienne est phosphodiurétique et réduit l'élimination rénale des ions H^+ . C'est pourquoi l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie primaire coïncide avec une hypophosphorémie, une tendance à l'acidose hyperchlorémique et l'alcalisation des urines. En dépit de la réabsorption tubulaire accrue de calcium, la calciurie est élevée, du fait de l'augmentation de la fraction filtrée par le glomérule.

La sévérité de l'hyperparathyroïdie primaire n'est pas simplement liée à l'augmentation de la masse parenchymateuse fonctionnelle. Elle est aussi fonction de la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au rétrocontrôle par la calcémie, et du degré à ce niveau de l'expression du récepteur du calcium. Au stade initial, l'hypercalcémie résulte d'abord de l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, et non de la résorption, comme au cours des autres situations d'hypercalcémie d'origine non parathyroïdienne. Enfin, un facteur important dans l'expression de l'hyperparathyroïdie primaire est constitué par la charge en vitamine D. La carence relative en vitamine D conduit en effet à un défaut d'absorption intestinale du calcium, favorise l'accroissement des taux de PTH, et globalement majore la sévérité de l'atteinte osseuse [41].

VII. ETIOLOGIES :

A. HPTP familiales:

1. Les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM1) [42,43] :

Les NEM1 (ou syndrome de Wermer) sont des maladies héréditaires autosomiques dominantes, avec développement d'une hyperplasie parathyroïdienne (90 à 97% des patients), de tumeurs du pancréas endocrine (30 à 80% des patients) et de la glande antéhypophyse (15 à 50% des patients).

Elles sont dues à une altération du gène *menin* (ou gène *MEN1*).

Le gène *menin* a été identifié en 1997, il est situé en position 11q13 et comporte 10 exons, sa fonction précise n'est pas encore élucidée. Des mutations variées sont observées au cours des NEM1 (22% de mutations non sens, 56% d'insertions ou de délétions, 17% de mutations faux sens) et réparties sur l'ensemble du gène.

En effet, les NEM1 sont transmis sur le mode autosomique dominant, mais la tumorigenèse est un événement récessif qui requiert l'inactivation des deux allèles.

2. Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) [44]:

La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est une maladie héréditaire autosomique dominante dont l'expression et la pénétrance varient selon les familles et les individus atteints. La NEM2 comporte toujours un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) associé dans des proportions variables à une hyperparathyroïdie et à un phéochromocytome.

L'identification de mutations du proto-oncogène *RET*, responsables des différentes formes de la maladie, permet d'identifier les sujets à risque au sein d'une famille et d'entreprendre chez eux les dépistages précoces des diverses atteintes endocriniennes, en tout premier lieu, celle du CMT.

3. HPTP familiale isolée : [41]

Si l'hyperparathyroïdie primaire est familiale, mais survient en l'absence de caractéristiques suggestives de NEM 1 ou 2, on est amené à évoquer une situation d'HPT familiale isolée (FIHP : Familial Isolated Hyperparathyroidism). La moitié d'entre elles sont liées à des anomalies des gènes HRPT1 et HRPT2 portés par le chromosome 1 en position q23-32.

B. HPTP non familiales par anomalie génétique:

Le caractère monoclonal des adénomes parathyroïdiens est maintenant bien établi [45], suggérant que ces tumeurs sont causées par des mutations, qui affectent directement la croissance des cellules parathyroïdiennes. Des modifications génomiques ont ainsi été décrites pour les tumeurs parathyroïdiennes non familiales :

1. Inversion péricentromérique du chromosome 11:

Elle place la région 5' régulatrice du gène de la PTH en amont d'un oncogène présent sur le bras long du chromosome 11 (cyclin D1/PRAD1) connu pour contrôler les mitoses. Ce nouveau complexe active les kinases cdk4 et cdk6 en phase G1 du cycle cellulaire, fournissant ainsi à ces cellules un avantage sélectif en terme de croissance [46].

Il n'existe pas de donnée indiquant précisément dans quelle proportion d'adénomes parathyroïdiens est retrouvé le réarrangement péricentromérique, mais 20 à 40% des adénomes et 50 à 90% des carcinomes parathyroïdiens surexpriment la protéine cyclin D1.

2. Autres anomalies génétiques :

En dehors des NEM1, des mutations somatiques du gène NEM1 ont également été observées dans une petite proportion (10 à 15%) de tumeurs parathyroïdiennes survenant sur un mode sporadique [47].

Des anomalies génétiques ont été décrites dans les cellules des adénomes parathyroïdiens, portant sur les chromosomes 1p, 1q, 6q, 9p, 11p, 13q et 15q : les gènes correspondant restent à identifier mais indiquent qu'un grand nombre de connaissances reste à acquérir dans le domaine du contrôle de la croissance et de la prolifération des cellules parathyroïdiennes.

Enfin, le génotype bb du gène codant pour le récepteur de la vitamine D est plus fréquent en post ménopause dans l'HPTP que chez les femmes normales, suggérant qu'une modification du rétrocontrôle de la vitamine D sur la synthèse parathyroïdienne puisse être en cause [48].

C. HPT secondaire à une radiothérapie ou au lithium :

L'augmentation de la fréquence des adénomes parathyroïdiens après radiothérapie cervicale est connue. Une irradiation supérieure à 300 Rad pendant l'enfance a été impliquée, un temps de latence de 30 à 40 ans et une prévalence de 0,4 à 1,1/1000 sont habituellement retrouvés dans cette situation [48], ceci est un autre argument en faveur de l'origine génétique des adénomes parathyroïdiens.

Le traitement prolongé par le lithium, peut également être à l'origine de lésions multiples des parathyroïdes. Le mécanisme n'est pas connu avec certitude : diminution de la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au calcium, stimulation directe de la sécrétion de PTH par le lithium, effet rénal ou effet de stimulation d'une HPT préexistante [49].

VIII. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. Adénomes [50]:

Ce sont des tumeurs bénignes responsables de près de 90% des hyperparathyroïdies primaires.

Le volume est variable : du microadénome enchâssé dans une parathyroïde jusqu'à l'adénome volumineux de 8 à 10 grammes.

1. Macroscopie (fig 12):

Consistance habituellement homogène, mais parfois kystique, couleur jaunâtre ou brunâtre avec foyers hémorragiques ; à noter l'atrophie relative des autres parathyroïdes.

2. Microscopie (fig 13):

Structure trabéculaire plus ou moins massive, avec capillaires sinusoides. Parfois rosettes pseudo-glandulaires (aspect cribriforme) et même cavités multiples à contenu «colloïde».

Les cellules sont habituellement polymorphes : proportion importante de cellules principales. Les cellules oxyphiles, théoriquement peu fonctionnelles, sont rares. Ainsi peut-on distinguer selon la prédominance de tel ou de tel type cellulaire, des adénomes à cellules principales ou rarement oxyphiles, avec contingent plus ou moins abondant de cellules claires.

B. Hyperplasies [50]:

Il s'agit d'une augmentation du volume des quatre parathyroïdes. On distingue deux types:

Les parathyroïdes peuvent être très volumineuses, dépassant chacune le gramme. Elles sont constituées de cellules claires (beaucoup plus rarement de cellules principales). Celles-ci sont soit diffuses, soit associées à un adénome.

1. Macroscopie (fig 14):

Aspect blond, brun, harmonieux, non nodulaire.

2. Microscopie (fig 15):

Structure tubulo-acineuse bien caractérisée.

Cellules homogènes, volumineuses et très claires, à limites nettes, cubiques ou même cylindriques, à noyau chromophile, ponctiforme.

C. Carcinomes : [51]

1. Macroscopie:

Le carcinome parathyroïdien peut être évocateur si la tumeur est :

- Volumineuse, mesurant dans sa plus grande dimension 2 à 3 cm [52], et multilobulée en surface et à la coupe [53];
- De consistance dure ;
- De couleur grisâtre ;
- Entourée d'une réaction inflammatoire inhabituelle ;
- Adhérente étroitement à la thyroïde.

2. Microscopie :

L'aspect histologique des cancers parathyroïdiens est très proche de celui des adénomes [54, 55, 56]. L'architecture est trabéculaire, avec toutefois des cloisons fibreuses denses responsable de l'aspect lobulaire et de la consistance dure.

D. Kystes parathyroïdiens :

Ce sont des lésions bénignes très rares et exceptionnellement à l'origine d'une hyperparathyroïdie primaire. Il pourrait s'agir d'adénomes parathyroïdiens nécrosés [10].

Figure 12 [57]: Aspect macroscopique d'un adénome parathyroïdien avec des hémorragies (→) et des zones de nécrose.

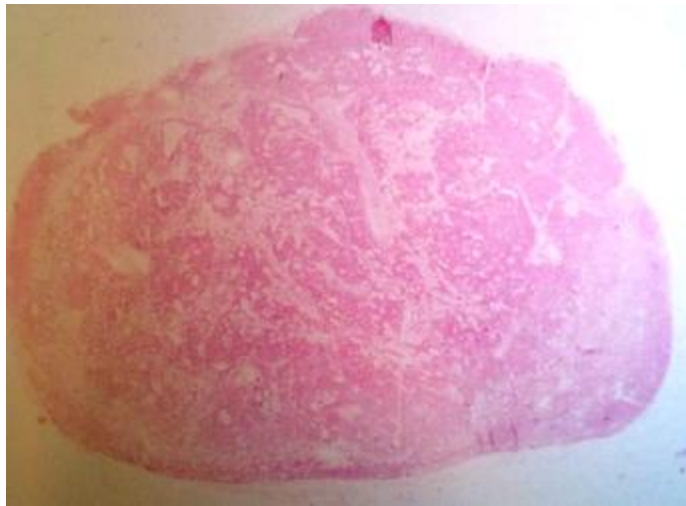


Figure 13 [58] : Aspect microscopique d'un adénome parathyroïdien qui remplace toute la glande.



Figure 14 [57]: Aspect macroscopique de l'hyperplasie parathyroïdienne dont on reconnaît la couleur fauve typique.

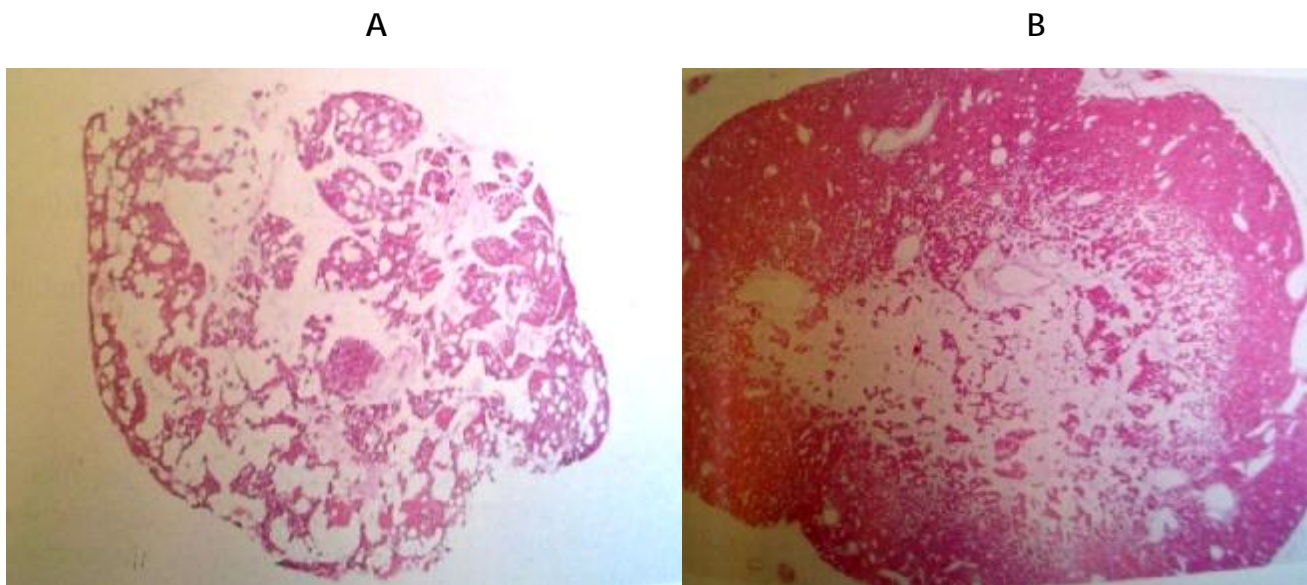


Figure 15 [58]: A : Aspect microscopique d'une glande parathyroïde normale.

B : Aspect microscopique d'une parathyroïde hyperplasique, la glande hyperplasique est plus volumineuse que la glande normale.

*MATERIELS
ET
METHODES*

I. Matériel d'étude

A. Etude

Notre étude est rétrospective. Elle se propose de faire le bilan de cinq observations, de patients opérés au service de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès, durant une période de 3 ans allant de janvier 2008 à décembre 2010, en se basant sur les données recueillies des dossiers cliniques des malades, et des registres des comptes-rendus opératoires.

B. Observations

1. Observation N°1

Il s'agit de madame L.R, âgée de 65 ans, originaire et habitant Fès, non mutualiste. Dans ses antécédents, on notait une ménopause depuis dix ans sans traitement hormonal substitutif et une hypertension artérielle évoluant depuis cinq ans bien contrôlée sous inhibiteur calcique.

Le début de la symptomatologie remontait à une année avant son hospitalisation par des lombalgies d'allure mécanique associés à des arthralgies d'allure inflammatoire intéressant les deux genoux, d'aggravation progressive, rebelles au traitement symptomatique. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique à l'admission a mis en évidence une douleur à la mobilisation passive des deux genoux, sans signes d'épanchement ni signes inflammatoires en regard. Le reste de l'examen somatique était sans anomalie.

Le bilan biologique réalisé révélait une hypercalcémie à 2,80mmol/l (normale de 2,25 à 2,62mmol/l), une phosphorémie normale à 0,90mmol/l (normale de 0,80 à 1,60mmol/l), une hypercalciurie à 309,40 mg/24h (normale de 100 à 300mg/24h), un taux de PTH élevé à 167pg/ml (normale de 15 à 65pg/ml), une

insuffisance en 25 (OH) vitamine D : 43,53 nmol/l (normale 75 à 250 nmol/l), PAL à 97 une fonction rénale normale.

L'exploration radiologique du rachis ainsi que des genoux était sans anomalie.

Le bilan topographie a été réalisé dans le cadre de l'hyperparathyroïdie :

- L'échographie cervicale mettait en évidence un nodule parathyroïdien gauche (fig 16).
- La scintigraphie parathyroïdienne au MIBI Tc99m mettait en évidence une fixation nodulaire assez caractéristique d'un adénome parathyroïdien sécrétant.

La patiente a été opérée après préparation médicale par réhydratation parentérale et furosémide. L'intervention a été menée sous anesthésie générale. La patiente était installée en décubitus dorsal, billot sous scapulaire. Une cervicotomie de Kocher, à deux travers de doigts au dessus du manubrium sternal, a été réalisée. Après dissection des deux lobes thyroïdiens, on a découvert un adénome parathyroïdien au niveau supérieur gauche en rétro thyroïdien. La résection de l'adénome a été réalisée après avoir fait une ligature/section de la veine thyroïdienne moyenne permettant de bien exposer le lobe thyroïdien gauche.

Le reste de l'exploration ne trouvait pas d'autres adénomes au niveau de la loge thyroïdienne, et l'examen extemporané de l'adénome réséqué était positif. L'intervention s'est terminée par la fermeture de la cervicotomie plan par plan.

Les suites post-opératoires immédiates, étaient marquées par l'apparition des signes cliniques d'hypocalcémie à type de paresthésies des extrémités et en péri-buccal avec un signe de Trousseau positif. La calcémie était basse à 2,15 mmol/l, corrigée par une supplémentation vitaminocalcique par voie orale. Par ailleurs, le taux de PTH s'était effondré après parathyroïdectomie.

La patiente est sortie à J+3 de l'opération.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a trouvé un fragment de résection mesurant 2,8x1,5x0,2 cm inclus en totalité dans un bloc.

L'étude histologique montrait un tissu parathyroïdien siège d'un adénome bien limité comportant des cellules claires régulières, agencées en amas et en cordons séparés par une vascularisation fine abondante de type endocrine, sans signe de malignité.

La patiente a été revue un mois après l'intervention. Elle ne souffrait plus de lombalgies, alors que les arthralgies s'étaient améliorées sans disparaître. Sa calcémie de contrôle était normale à 2,5mmol/l.

L'évolution au bout du 3^{ème} mois et du 6^{ème} mois suivant l'intervention était favorable sur le plan clinique et biologique.

Au 8^{ème} mois et devant la persistance des arthralgies des deux genoux, une radiographie, des deux genoux de face et profil, était réalisée, et montrait une gonarthrose fémorales-tibiales interne bilatérale (fig 17) pour la quelle la patiente fut suivie en rhumatologie.



Figure 16 : Echographie cervicale : Lésion tissulaire échogène en arrière du lobe thyroïdien gauche, mesurant 1,09x1,43 cm de diamètre, faisant évoquer un adénome parathyroïdien gauche.



Figure 17: Radiographie des deux genoux de face (A) et profil (B) montrant une gonarthrose fémoro-tibiale interne bilatérale.

2. Observation N° 2

Il s'agit de madame E.F âgée de 52 ans, mariée mère de deux enfants, femme au foyer, originaire et habitante Fès, de moyen niveau socio-économique, mutualiste, ménopausée depuis deux ans.

Le début de la symptomatologie remontait à trois ans avant son hospitalisation par l'installation de douleur de l'épaule gauche irradiant vers la nuque et le crâne non calmées par le traitement symptomatique, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique à l'admission était sans anomalie et retrouvait une patiente consciente, bien orientée dans le temps et l'espace. Stable sur le plan hémodynamique : tension artérielle à 120/70 mmHg, pouls à 80 battements/minute ; eupnéique, apyrétique.

L'exploration radiologique de l'épaule gauche était sans anomalie.

Le bilan biologique révélait une perturbation du bilan phosphocalcique : hypercalcémie à 2,80mmol/l (normale : 2,25 à 2,62mmol/l), phosphorémie normale à 0,94mmol/l (normale: 0,80 à 1,60mmol/l). Une hyperparathyroïdie : PTHi à 127pg/ml (normale : 15 à 65pg/ml), par ailleurs la fonction rénale était normale.

Un bilan topographique était réalisé dans le cadre de l'hyperparathyroïdie :

- L'échographie cervicale montrait un nodule inféro-latéral gauche faisant évoquer un nodule parathyroïdien gauche ainsi que deux nodules thyroïdiens isthmo-lobaire et lobaire droit (fig 18).
- La scintigraphie des parathyroïdes au technétium-thallium, avec image de soustraction, révélait une fixation anormale inféro-lobaire gauche en faveur d'un adénome de la parathyroïde inférieure gauche (fig 19).

La patiente a été opérée après préparation médicale par réhydratation associée au furosémide, sous anesthésie générale, avec réalisation d'une incision cervicale arciforme de Kocher était réalisée. A l'exploration chirurgicale et après

dissection du lobe thyroïdien gauche, on découvrait un nodule parathyroïdien isolé. L'ablation du nodule parathyroïdien était réalisée, en respectant le nerf récurrent gauche, associée à une isthmolobectomie droite. Un drain de Redon aspiratif était mis en place, puis une fermeture de l'incision plan par plan a complété l'intervention.

Les suites opératoires immédiates étaient marquées par une hypocalcémie à 1,95mmol/l (normale: 2,25 à 2,62mmol/l) asymptomatique, qui s'est normalisée au quatrième jour post opératoire, après supplémentation vitaminocalcique par voie orale, pour atteindre 2,40mmol/l. Le taux de PTHi s'est abaissé à 60pg/ml (normale: 15 à 65 pg/ml).

La patiente est sortie à J+2 de l'opération.

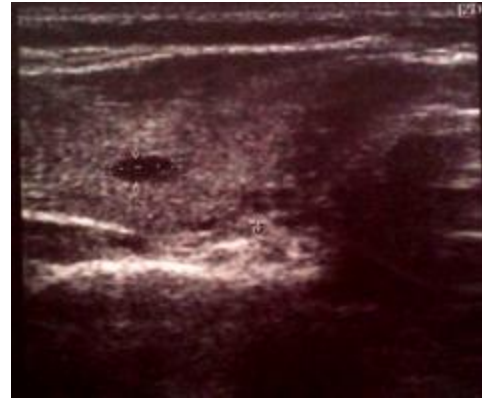
L'examen anatomopathologique des pièces opératoires était en faveur d'un adénome parathyroïdien et de deux adénomes microvésiculaires de la thyroïde.

Trois mois plus tard, l'état général de la patiente s'est amélioré. Elle ne souffrait plus de douleur de l'épaule gauche. Le bilan phosphocalcique, la 25(OH) vitamine D3 et la PTH se sont normalisés.

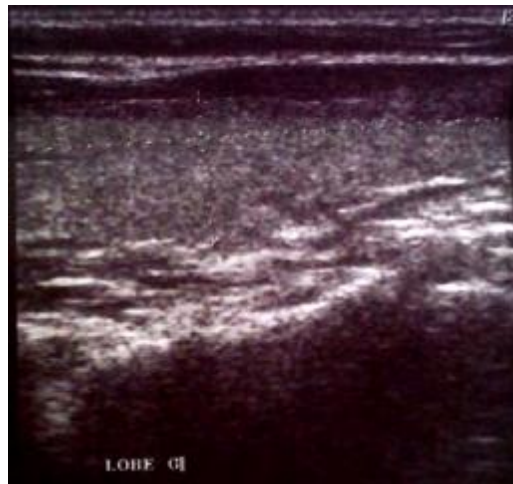
Le suivi à moyen et à long terme était sans particularités.



A



B



C

Figure 18: Echographie cervicale montrant :

- A. Une lésion isthmolobaire droite hypoéchogène bien limitée, faisant environ 15mm de diamètre.
- B. Une lésion anéchogène bien limitée siège au niveau lobaire droit, faisant 5 mm de diamètre.
- C. Une lésion hypoéchogène bien limitée, à grand axe vertical, faisant 08x15mm, siégeant au niveau de la portion inféro latérale gauche de la thyroïde ne semblant pas en continuité avec cette dernière, en rapport très probablement avec une lésion parathyroïdienne.

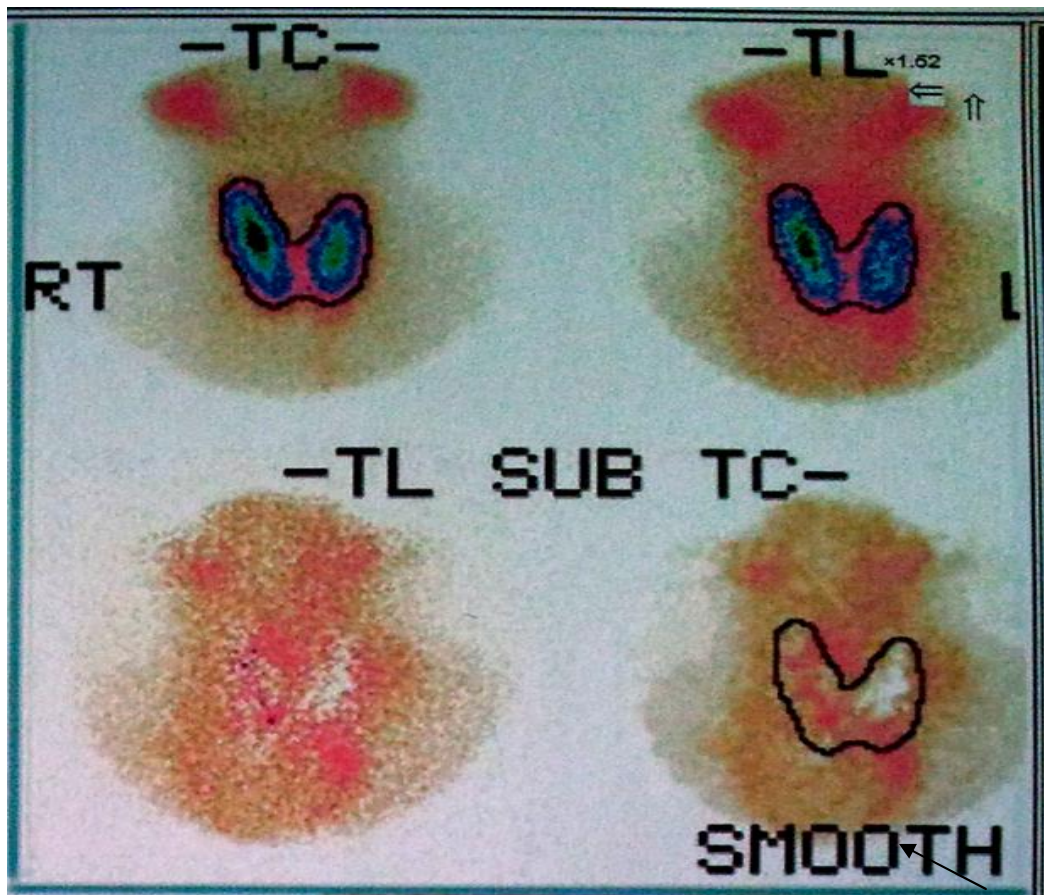


Figure 19: Scintigraphie parathyroïdienne double traceur technétium-thallium avec image de soustraction montrant une fixation anormale inféro-lobaire gauche faisant évoquer un adénome de la parathyroïde inférieure gauche.

3. Observation №3

Il s'agit de madame H.R âgée de 48 ans, mariée et mère de trois enfants, institutrice de profession, sans antécédents pathologiques notables.

Sa symptomatologie remontait à 1an avant son hospitalisation par l'apparition d'une tuméfaction cervicale, sans signes de dysthyroïdie, associée à des douleurs lombaires, évoluant depuis 16 ans, augmentant progressivement d'intensité, rebelles au traitement symptomatique. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique à l'admission retrouvait une glande thyroïde légèrement augmentée de taille, à surface irrégulière, avec individualisation d'un nodule à gauche mesurant environ 1cm. Par ailleurs les aires ganglionnaires étaient libres. Le reste de l'examen clinique était sans anomalie.

Le bilan biologique réalisé révélait:

- Une euthyroïdie biologique avec un taux de TSH μ s à 1,14mui/ml (normale de 0,34 à 5,60).
- Un bilan calcique perturbé avec une hypercalcémie à 2,83mmol/l (normale de 2,25 à 2,62mmol/l) et une hypercalciurie à 415,98mg/24h (normale de 100 à 400mg/24h).
- Un taux de PTHi élevé à 150,80pg/ml (normale de 11 à 62pg/ml).

L'exploration radiologique du rachis lombaire était normale.

La densité minérale osseuse révèle une ostéopénie au niveau lombaire.

L'échographie cervicale mettait en évidence un goitre multihétéronodulaire prédominant sur le lobe gauche, par ailleurs, elle n'était pas concluante quand à la présence de tumeur parathyroïdienne.

La scintigraphie parathyroïdienne au MIBI + technétium 99m et thallium 201, montrait la présence d'une zone d'hyperfixation thyroïdienne apicale latéro externe gauche évoquant une hyperplasie parathyroïdienne (fig 20).

La patiente a été opérée après préparation médicale par réhydratation associée au furosémide, le traitement chirurgical a consisté en une thyroïdectomie totale avec exérèse des parathyroïdes gauches sous anesthésie générale. La patiente a été installée en décubitus dorsal, billot sous scapulaire et une cervicotomie de Kocher a été réalisé. La dissection du lobe thyroïdien gauche était réalisée, suivie d'une thermofusion section successive de la veine thyroïdienne inférieure gauche puis du pédicule thyroïdien supérieur gauche. Puis l'exérèse d'une tumeur de 25mm de diamètre, après identification du nerf récurrent gauche, évoquant un adénome parathyroïdien inférieur gauche confirmé à l'extemporané. Ensuite une totalisation de la thyroïdectomie avec résection de la pyramide de Lalouette a été réalisée. Après mise en place de deux drains de Redons aspiratifs, une fermeture de l'incision plan par plan a complété l'intervention.

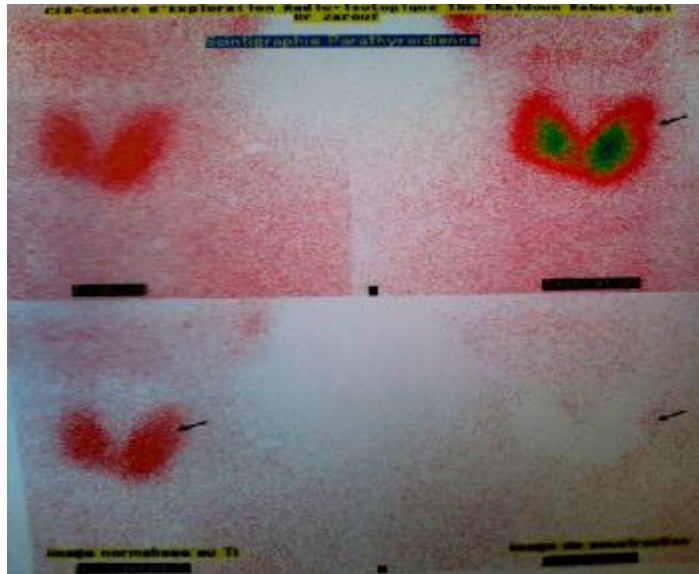
Les suites opératoires immédiates étaient marquées par une hypocalcémie asymptomatique à 2,14mmol/l (normale de 2,25 à 2,62mmol/l), corrigée par une supplémentation vitaminocalcique par voie orale, et un taux de PTHi effondré.

La patiente est sortie à J+2 de l'opération.

L'étude histologique de la pièce opératoire montrait un adénome parathyroïdien à cellules principales.

La patiente a été ensuite perdue de vue, et on n'a pas pu évaluer les résultats de l'intervention à moyen et à long terme.

A



B

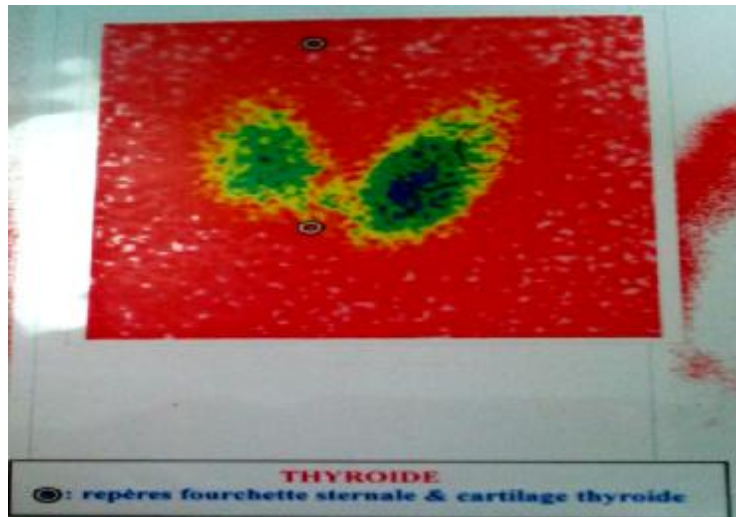


Figure 20: Scintigraphie parathyroïdienne de la patiente N°3 montrant une zone thyroïdienne apicale latéro-externe gauche, qui prend électivement le thallium et le MIBI et non le technétium. L'examen réalisé avec ce dernier (Tc99m) montre une encoche (flèche) au même endroit, laquelle est révélée faiblement à la soustraction.

A: Scintigraphie parathyroïdienne au technétium-99m et thallium 201.

B: Scintigraphie parathyroïdienne au MIBI.

4. Observation N°4

Il s'agit de madame Z.S âgée de 43 ans, mariée et mère de trois enfants, femme au foyer, non mutualiste. Ayant comme antécédents pathologiques une thyroïdectomie subtotale droite il y'a cinq ans, sans documents, pour laquelle elle a été mise sous traitement hormonal substitutif.

Le début de la symptomatologie remontait à cinq mois avant son admission, par l'installation de douleurs osseuses diffuses, rebelles au traitement antalgiques, évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique à l'admission était normal.

Le bilan biologique a objectivé :

- Une hypercalcémie à 2,75mmol/l (normale de 2,25 à 2,62mmol/l).
- Une phosphorémie normale à 1,20mmol/l (normale de 0,80 à 1,60mmol/l).
- Une hypercalciurie à 341,60mg/24h (normale de 100 à 300mg/24h).
- Un taux de PTHi élevé à 132,50pg/ml (normale de 11 à 62pg/ml).
- Une insuffisance en vitamine D : la 25 (OH) vitamine D à 35,80nmol/l (normale de 75 à 250 nmol/l).
- Un taux de phosphatases alcalines élevé à 138U/l (normale de 42 à 128U/l).

L'exploration radiologique de tout le squelette n'a pas objectivé d'anomalie.

Une échographie rénale a été réalisée et n'a pas objectivé d'anomalie, notamment pas de lithiase.

La patiente a bénéficié d'une échographie cervicale qui a montré l'existence d'un nodule hypoéchogène, vascularisé au doppler, siégeant au niveau de la loge thyroïdienne gauche ; associé à un autre nodule situé au dessus du dernier, pouvant être d'origine parathyroïdienne (fig 21).

La scintigraphie parathyroïdienne au MIBI-Tc99m a mis en évidence un foyer d'hyperfixation se projetant en regard du pôle inférieur de l'aire lobaire gauche, évoquant un processus lésionnel parathyroïdien gauche.

La patiente a été opérée après préparation médicale par réhydratation et furosémide. Elle a été installée en décubitus dorsal et sous anesthésie générale, une cervicotomie antérieure type Kocher a été réalisé. Après la dissection de la loge thyroïdienne gauche, on a découvert et réséqué un adénome parathyroïdien gauche inférieur d'environ 2,5cm de diamètre. Après mise en place d'un drain de redon aspiratif, on a complété l'intervention par la fermeture de la cervicotomie plan par plan.

Les suites opératoires immédiates, étaient marquées par une hypocalcémie asymptomatique à 2,00mmol/l (normale de 2,25 à 2,26mmol/l), corrigée par une supplémentation vitamino- calcique par voie orale. Un effondrement du taux de la PTHi a été objectifé

La patiente est sortie à J+2 de l'opération.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a objectivé une lésion blanchâtre mesurant 2, 5x0, 7x0, 5 cm.

L'étude histologique a montré une formation nodulaire bien limitée par rapport au parenchyme adjacent faites de cellules claires polygonales à limites cytoplasmiques nettes, dotées d'un noyau central et arrondi. Ces cellules sont regroupées en petits ilots ou en cordon séparés par une vascularisation fine. Cet aspect histologique correspond à un adénome parathyroïdien.

Le suivi à moyen terme a été marqué par l'amélioration des douleurs osseuses et la stabilisation du bilan biologique dans des valeurs normales.

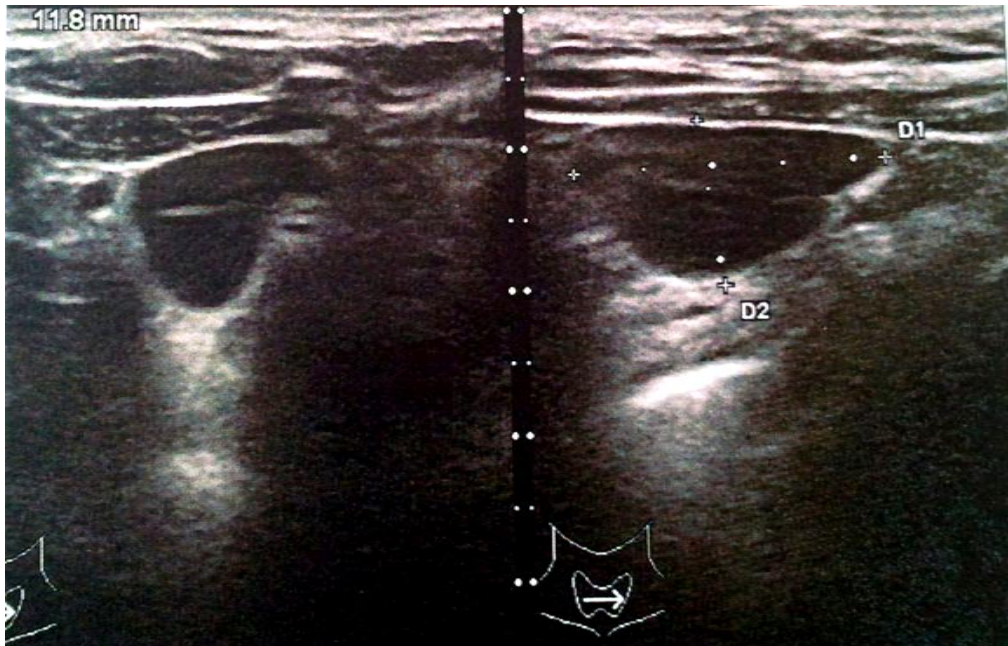


Figure 21 : Image d'échographie cervicale montrant :

- A gauche, une formation hypoéchogène ovale avec renforcement postérieur mesurant 22x12mm, de siège cervical bas au niveau de la loge thyroïdienne gauche, hypervascularisé au doppler.
- A droite, un autre nodule hypoéchogène, bien limité mesurant 5mm dans son grand axe, situé à 28mm du nodule sus décrit, pouvant être d'origine parathyroïdienne.

5. Observation N°5

Il s'agit de madame M.F âgée de 60 ans, mariée et mère de six enfants, mutualiste, originaire et habitant Ghafssay, ménopausée depuis cinq ans, ayant comme antécédents pathologiques une opération chirurgicale pour fibrome utérin en 2008 et une autre intervention chirurgicale pour un problème cervicale (non précisé) à l'âge de 13 ans.

Le début de la symptomatologie remontait à trois mois avant son admission par l'installation de douleurs des deux membres inférieures d'allure mécanique, aggravées d'une impotence fonctionnelle du membre inférieur droit, évoluant dans un contexte d'amaigrissement non chiffré et de sensation fébrile. Par ailleurs, la patiente rapportait la notion de tuméfaction cervicale sans signes de dysthyroïdie ni de compression locale.

Elle a bénéficié d'une radiographie du bassin de face qui a objectivé une fracture négligée du col fémoral droit pour laquelle elle a bénéficié d'une prothèse totale de la hanche.

L'examen physique à l'admission dans notre formation trouvait une patiente apyrétique, consciente, stable sur le plan hémodynamique avec une tension artérielle à 130/70mmHg, son pouls à 97 battements par minute, en euthyroïdie clinique.

L'examen cervical trouvait, à la palpation un nodule droit d'environ 2cm de diamètre, avec de multiples nodules à gauche, ascensionnant à la déglutition, de consistance molle, indolores, mobiles par rapport aux deux plans, sans signes de compression locale. Les aires ganglionnaires étaient libres.

L'examen ostéoarticulaire trouvait une douleur au niveau du membre inférieur droit (opéré).

Le bilan biologique objectivait :

- Une hypercalcémie à 3,02 mmol/l (normale de 2,25 à 2,62mmol/l).

- Une phosphorémie normale à 0,90 mmol/l (normale de 0,80 à 1,60mmol/l).
- Une hypercalciurie à 454mg/24h (normale de 100 à 300mg/24h).
- Un taux de PTHi élevé à 387,1pg/ml (normale de 12 à 88 pg/ml).
- Une hyperthyroïdie : taux de TSHµs à 0,19UI/ml (normale de 0,34 à 5,60UI/l), LT₄ à 2,19ng/dl (normale de 0,89 à 1,76ng/dl), LT₃ à 3,84pg/ml (normale de 1,80 à 4,20pg/ml).

L'exploration radiologique a montré :

- Sur la radiographie du bassin de face et du fémur gauche de face et de profil, une image lacunaire du tiers supérieur du fémur, d'environ 10cm d'étendue, homogène, à contours bien limitées amincissant la corticale sans la rompre (fig 22).
- Sur la radiographie de la main de face, une image fibro-kystique de la première phalange du 4^{ème} doigt droit (fig 23).

L'échographie rénale trouvait des calcifications fines intéressant les pyramides de façon bilatérale en rapport avec une néphrocalcinose médullaire (fig 24).

Un bilan topographique a été réalisé dans le cadre de l'hyperparathyroïdie qui a comporté:

- Une échographie cervicale, qui a montré un goitre multihétéronodulaire avec une formation tissulaire sous thyroïdienne gauche en rapport très probablement avec un nodule parathyroïdien (fig 25).
- Un scanner cervicothoracique qui a retrouvé un nodule rétrothyroïdien droit faisant évoquer un nodule parathyroïdien (fig 26).
- Une scintigraphie parathyroïdienne au MIBI-Tc99m qui a objectivé une fixation nodulaire inféro-lobaire droite avec un autre foyer de fixation nodulaire inféro-lobaire gauche assez caractéristique d'un adénome de la parathyroïde inférieure droite associé à un adénome de faible

intensité de la parathyroïde inférieure gauche, avec un goitre multihétéronodulaire plongeant (fig 27).

Au cours de son hospitalisation, la patiente a présenté une thrombose veineuse profonde du membre inférieure droit mise sous anticoagulants.

L'intervention chirurgicale a été réalisée sous anesthésie générale. Une cervicotomie de Kocher a été réalisé. Après libération des lobes thyroïdiens, on a réalisé l'exérèse d'une parathyroïde hypertrophiée en inféro-lobaire droit. Après dissection de la loge thyroïdienne gauche, on a repéré 2 formations ressemblant à des parathyroïdes, la plus volumineuse a été adressé à l'extemporané (avec la droite) alors que la plus petite a été préservée, celui-ci a retrouvé une hyperplasie parathyroïdienne dans le nodule droit mais pas à gauche (tissu thyroïdien). Une thyroïdectomie totale avec réimplantation de la parathyroïde gauche après division dans le muscle grand droit de l'abdomen ont alors été réalisées. On a complété l'intervention par la fermeture de la cervicotomie après mise en place de 2 drains aspiratifs dans chaque loge thyroïde.

Les suites opératoires immédiates étaient marquées par une hypocalcémie à 2,10mmol/l (normale de 2,25 à 2,62mmol/l) asymptomatique, corrigée par supplémentation vitaminocalcique par voie orale. Le taux de la PTHi était effondré à 53,1pg/ml (normale de 12,0 à 88,0 pg/ml).

La patiente est sortie à J+2 de l'opération.

L'étude anatomopathologique définitive était en faveur d'un adénome parathyroïdien droit et de trois adénomes thyroïdiens.

Un mois après l'intervention, le bilan biologique de contrôle était normal et la patiente s'est améliorée sur le plan clinique.

La patiente a été ensuite perdue de vue, et on n'a pas pu évaluer les résultats de l'intervention à long terme.



Figure 22 : A droite radiographie de bassin de face, à gauche radiographie du fémur gauche de face et profil, ces deux images montrent une image lacunaire du tiers supérieur du fémur, d'environ 10cm d'étendue, homogène, à contours bien limitées amincissant la corticale sans la rompre en rapport probablement avec une tumeur brune, avec une prothèse totale de la hanche droite.



Figure 23 : Radiographie des deux mains de face montrant une lésion lytique hétérogène, à contours polycycliques, soufflant la corticale sans la rompre, intéressant la première phalange du 4^{ème} doigt droit (flèche).

Figure 24 : Echographie rénale montrant la présence de quelques échos hypoéchogènes fines correspondant à des fins calcifications intéressant les pyramides en rapport avec une néphrocalcinose médullaire.



A



B



C

Figure 25 : Echographie thyroïdienne montrant :

- A. Au niveau lobaire gauche, une lésion nodulaire hyperéchogène, bien limité mesurant environ 15 mm de diamètre ;
- B. Au niveau isthmolobaire droit, une lésion nodulaire hyperéchogène hétérogène mesurant environ 11mm de diamètre ;
- C. En latéro thyroïdien droit, en regard du lobe droit, une lésion nodulaire hypoéchogène discrètement hétérogène mesurant 25 mm de grand axe en rapport probablement avec un nodule parathyroïdien.



Figure 26 : Scanner cervical en coupe transversale après injection du produit de contraste : nodule rétro thyroïdien droit (flèche), ovulaire de 24 mm de grand axe, à limites régulières, isodense, faisant évoquer un adénome parathyroïdien. Avec quelques adénopathies cervicales jugulocarotidiennes infracentimétriques bilatérales.

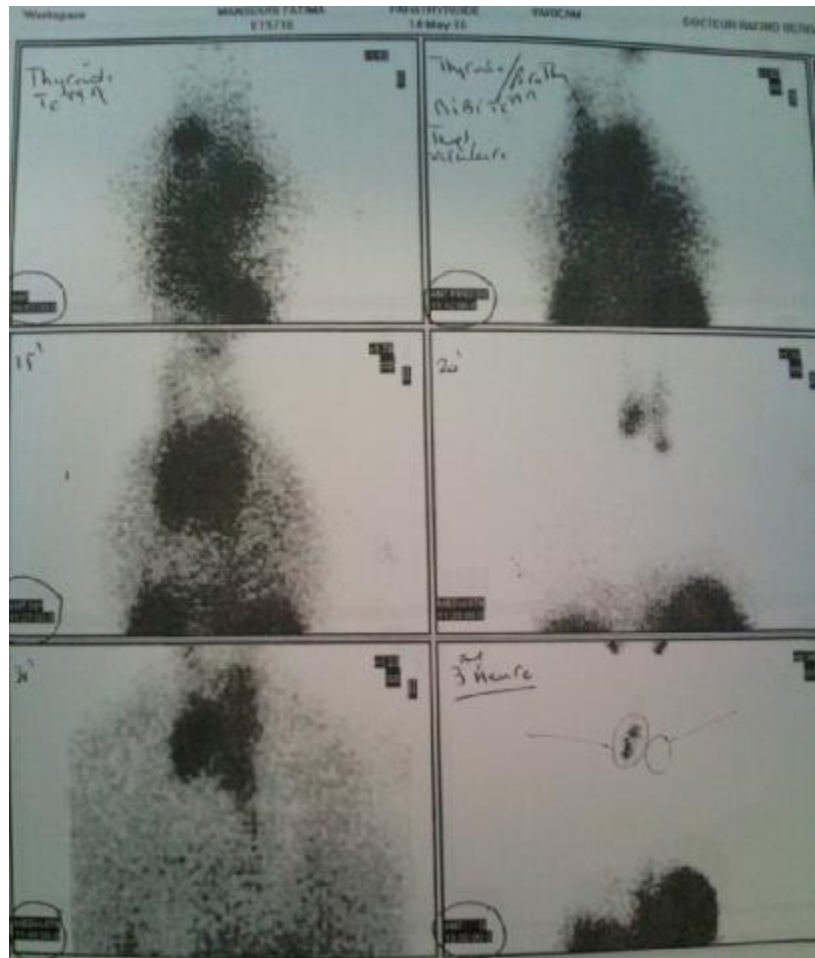


Figure 27 : Scintigraphie parathyroïdienne au MIBI Tc99m :

Fixation nodulaire inféro lobaire droite avec un autre foyer de fixation nodulaire inféro lobaire gauche, persistant au delà de la 2^{ème} heure, assez caractéristique d'un adénome de la parathyroïde inférieure droite associé à un adénome de plus faible intensité de la parathyroïde inférieure gauche.

Scintigraphie de la thyroïde : goitre multihétéronodulaire plongeant ; avec renforcement glandulaire non extinctif polaire supérieur droit.

II. Méthodes

Nous étudierons dans ce chapitre les observations de nos 5 patientes porteuses d'hyperparathyroïdie primitive en se basant sur les éléments ci-dessous recueillis sur une fiche d'exploitation:

A. Données sociodémographiques :

Nom, prénom, âge, sexe, statut familial, profession, niveau socio-économique et origine.

B. Antécédents :

Précisant les facteurs prédisposant à l'hyperparathyroïdie primitive ;

C. Diagnostic :

1. Les manifestations de l'HPTP

- Symptômes de l'hypercalcémie ;
- Atteintes ostéo-articulaires ;
- Atteintes rénales ;
- Atteintes cardio-vasculaires ;
- Atteintes digestives ;
- Atteintes neuropsychiques ;

2. Biologie

3. Densité minérale osseuse

4. Imagerie

- Radiologie standard ;
- Bilan de localisation :
 - Méthodes non invasives :
 - ü Echographie cervicale ;
 - ü Scintigraphie parathyroïdienne ;

ü Autres : scanner cervicothoracique, IRM cervicothoracique.

- Méthodes invasives :

ü Cathétérisme veineux étagé avec dosage immédiat de PTH ;

ü Artériographie.

D. Traitement :

- Traitement médical ;
- Traitement chirurgical ;
- Traitement par alcoolisation.

E. Suites opératoires :

- Immédiates ;
- A un mois ;
- A six mois ;
- Au delà de six mois.

Pour mener cette étude, nous avons utilisé la fiche d'exploitation suivante :

Fiche d'exploitation

I. Identité

- Nom :
- Prénom :
- Sexe : M F
- Age :
- Statut familial: Célibataire Marié Divorcé
- Profession :
- Niveau socio-économique : Bas Moyen Haut
- Couverture sociale : OUI NON
- Origine : Rurale Urbaine , ville :

II. Séjour

- Date d'entrée ;
- Date de sortie ;
- Durée de séjour.

III. Antécédents

A. Personnels

1. Médicaux

- Hypertension artérielle : OUI NON
- Diabète : OUI NON
- Néphropathie : OUI NON
- Insuffisance rénale : OUI NON
- Si oui ; durée :
- Néphropathie causale :
- Hyperthyroïdie : OUI NON
- Cardiopathie : OUI NON
- Tuberculose : OUI NON
- Prise médicamenteuse :
 - * Lithium : OUI NON
 - * Diurétiques thiazidiques : OUI NON
 - * Traitement hormonal substitutif : OUI NONType :
- * Autres :
- Irradiation ionisante cervicale : OUI NON

- Autres :
- 2. Chirurgicaux :
 - Opéré pour pathologie cervicale: OUI NON
 - Si oui, laquelle :
 - Quand :
 - Opéré pour pathologie ostéoarticulaire: OUI NON
 - Opéré pour autre pathologie: OUI NON
- 3. Gynéco-obstétricaux :
 - G ...P...EV...
 - Contraception : OUI NON
 - Type :
 - Ménopause : OUI NON
 - Depuis :
- 4. Habitudes toxiques :
 - Tabac : OUI NON
 - Si oui, nombre de paquets/année :
 - Alcool : OUI NON
 - Cannabisme : OUI NON

B. Familiaux

- Cas similaire : OUI NON
- NEM1 : OUI NON
- NEM2 : OUI NON
- Autre :

IV. DIAGNOSTIC :

A. Les manifestations évocatrices de l'HPTP

1. Symptômes de l'hypercalcémie :
 - Amaigrissement : OUI NON
 - Asthénie : OUI NON
 - Anorexie : OUI NON
 - Confusion : OUI NON

- Nausées : OUI NON
- Vomissements : OUI NON
- Epigastralgies : OUI NON
- Constipation : OUI NON
- Palpitation : OUI NON
- Tachycardie : OUI NON
- Myalgies : OUI NON
- Crampes : OUI NON

2. Atteintes ostéo-articulaires

- Douleur osseuse : OUI NON
- Fractures pathologique : OUI NON
- Déformation osseuse : OUI NON
- Boiterie : OUI NON
- Tumeurs brunes : OUI NON
- Arthropathies destructrices : OUI NON
- Arthralgies : OUI NON

3. Atteintes rénales

- Lithiase rénale : OUI NON
- Néphrocalcinose : OUI NON
- Insuffisance rénale : OUI NON
- Syndrome polyuropolydipsique : OUI NON

4. Atteintes cardio-vasculaires

- HTA : OUI NON
- Palpitation : OUI NON
- Tachycardie : OUI NON

- Anomalies à l'échographie cardiaque : OUI NON

Si oui laquelle :

5. Atteintes digestives

- Ulcère gastroduodénal : OUI NON
- Douleurs abdominales : OUI NON
- Pancréatite : OUI NON
- Lithiase biliaire : OUI NON

6. Atteintes neuropsychiques

- Trouble de conscience : OUI NON
- Sensation de faiblesse : OUI NON
- Emoussement intellectuel : OUI NON
- Syndrome dépressif : OUI NON

B. Biologie :

1. Bilan phosphocalcique :

- Calcémie (mmol/l) : Réalisée OUI NON

Résultat :

- Phosphorémie (mmol/l) : Réalisée OUI NON

Résultat :

- Calciurie (mg/24h) : Réalisée OUI NON

Résultat :

- Phosphaturie (mg/24h) : Réalisée OUI NON

Résultat :

2. PTHi (pg/ml): Réalisée OUI NON

Résultat :

3. PAL (U/l): Réalisée OUI NON

Résultat :

4. 25 (OH) Vitamine D3 (nmol/l): Réalisée OUI NON

Résultat :

5. Fonction rénale :

- Urée (g/l): Réalisée OUI NON

Résultat :

- Créatinine (mg/l) : Réalisée OUI NON

Résultat :

C. Densité minérale osseuse :

Réalisée : OUI NON

Résultat :

D. Imagerie :

1. Méthodes non invasives :

1.1 Radiologie standard :

- Examen réalisé :

- Lésion retrouvée :

1.2 Echographie cervicale :

Normale Hypertrophie parathyroïdienne diffuse

Nodule parathyroïdien Non réalisée

1.3 Scintigraphie cervicale :

Normale Foyer d'hyperfixation parathyroïdienne

Non réalisée

1.4 Scanner cervicothoracique :

Réalisé : OUI NON

Si oui, résultat :

1.5 IRM cervicothoracique:

Réalisée : OUI NON

Si oui, résultat :

2. Méthodes invasives :

2.1 Cathétérisme veineux étagé avec dosage immédiat de PTH :

Réalisé : OUI NON

Résultat :

2.2 Artériographie :

Réalisé : OUI NON

Résultat :

III. Traitement :

A. Traitement médical :

- Traitement de l'hypercalcémie :

- | | | |
|----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. Réhydratation : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 2. Diurétiques de l'anse : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 3. Plicamycine : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 4. Biphosphonates : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 5. Calcitonine : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

- Traitement à visée étiologique :

- | | | |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. Calcimimétiques : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 2. Immunothérapie anti-PTH : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

- Traitement à visée osseuse :

- | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. Œstrogènes et SERM : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 2. Biphosphonates : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| 3. Vitamine D : | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

B. Traitement chirurgical :

- Date d'intervention :

- Anesthésie :

Anesthésie générale Anesthésie locale

- Voie d'abord :

Cervicotomie transverse classique

Chirurgie parathyroïdienne mini-invasive

Stérnotomie

- Position des parathyroïdes :

Thyroïdienne

Récurrentielle

Thymique

Autre :

- Nombre des parathyroïdes :

- Technique d'exérèse :

Exérèse d'un adénome

Parathyroïdectomie subtotale (des 7/8^{ème})

Parathyroïdectomie totale

Parathyroïdectomie totale avec auto transplantation

- Techniques complémentaires :

ü Dosage peropératoire de PTH :

Réalisé OUI NON

Si oui résultat :

ü Gamma-caméra peropératoire :

Réalisée OUI NON

Si oui résultat :

- Gestes complémentaires :

ü La cryopréservation des parathyroïdes : OUI NON

ü Thymectomie : OUI NON

ü L'exérèse thyroïdienne associée : OUI NON

- Examen extemporané : Réalisé OUI NON

Si oui, résultat :

- Examen anatomopathologique des pièces opératoires :

Hyperplasie adénome carcinome

C. Traitement par alcoolisation :

OUI

NON

IV. Suites postopératoires :

A. Immédiate :

1. Clinique :

- Hématome de la loge thyroïde : OUI NON

Si oui, prise en charge :

- Paralysie récurrentielle : OUI NON

Si oui, prise en charge :

- Nausées et/ou vomissements: OUI NON

Si oui, prise en charge :

- Signes d'hypocalcémie aiguë :

ü Excitabilité neuromusculaire : OUI NON

ü Paresthésies : OUI NON

ü Signe de Chvostek positif : OUI NON

ü Crampes : OUI NON

ü Crise de téτανie : OUI NON

ü Troubles de conscience : OUI NON

ü Crises convulsives : OUI NON

ü Bronchospasmes : OUI NON

ü Laryngospasmes : OUI NON

Si oui, prise en charge :

- Autre complications :

2. Biologie :

Calcémie :

- J1 :
- J2 :

B. A un mois :

- Calcémie :
- Phosphorémie :
- PTHi :
- Fonction rénale :

C. A six mois :

- Signes cliniques :

Amélioration : OUI NON

- Signes biologiques :

Calcémie :

PTHi :

Normalisation : OUI NON

- Signes radiologiques :

Amélioration : OUI NON

- Densité minérale osseuse :

Amélioration : OUI NON

- Réintervention : OUI NON

Indication:

Délai entre la première intervention :

- Décès : OUI NON

Cause :

D. Au-delà de six mois:

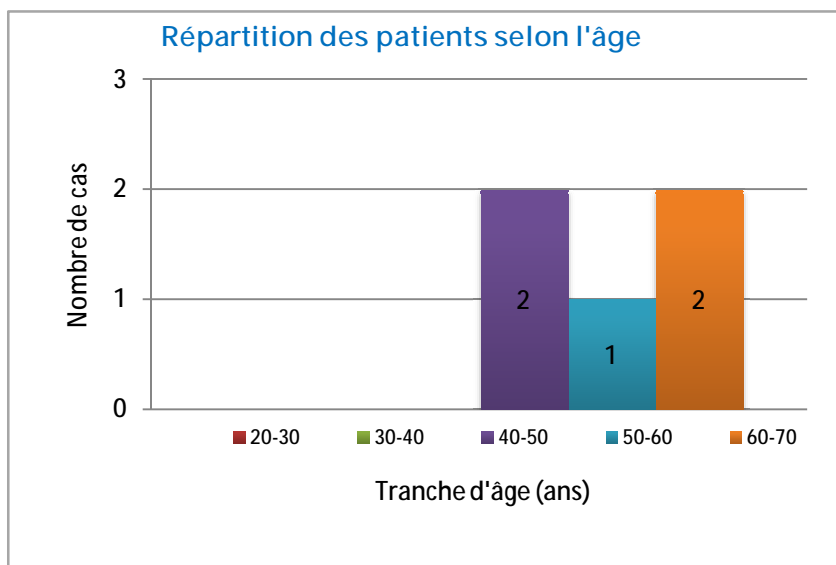
- Hyperparathyroïdie persistante : OUI NON
- Hyperparathyroïdie récidivante : OUI NON

RESULTATS

A. Données épidémiologiques

1. Age

La répartition de l'hyperparathyroïdie primitive selon l'âge dans notre série montre des extrêmes à 43 et 65 ans, avec une moyenne d'âge de 53 ans.



2. Sexe

La répartition de l'hyperparathyroïdie primitive selon le sexe, montre qu'elle se voit uniquement chez les femmes dans notre série.



Les autres paramètres sociodémographiques (statut familial, profession, niveau socio-économique, couverture sociale et origine) n'ont pas été étudiés, car on n'a pas pu les collecter correctement.

B. Séjour :

La durée moyenne de séjour, dans notre série, est de 4,2jr.

C. Antécédents:

- La ménopause est retrouvée dans 60% ;
- L'hypertension artérielle est retrouvée dans 20% des cas;
- Une prothèse totale de la hanche droite, pour fracture pathologique du col fémoral droit, dans 20% des cas ;
- Un antécédent de thyroïdectomie est retrouvé dans 20% dans cas.

Par ailleurs, aucune de nos patientes n'a rapporté les antécédents suivants :

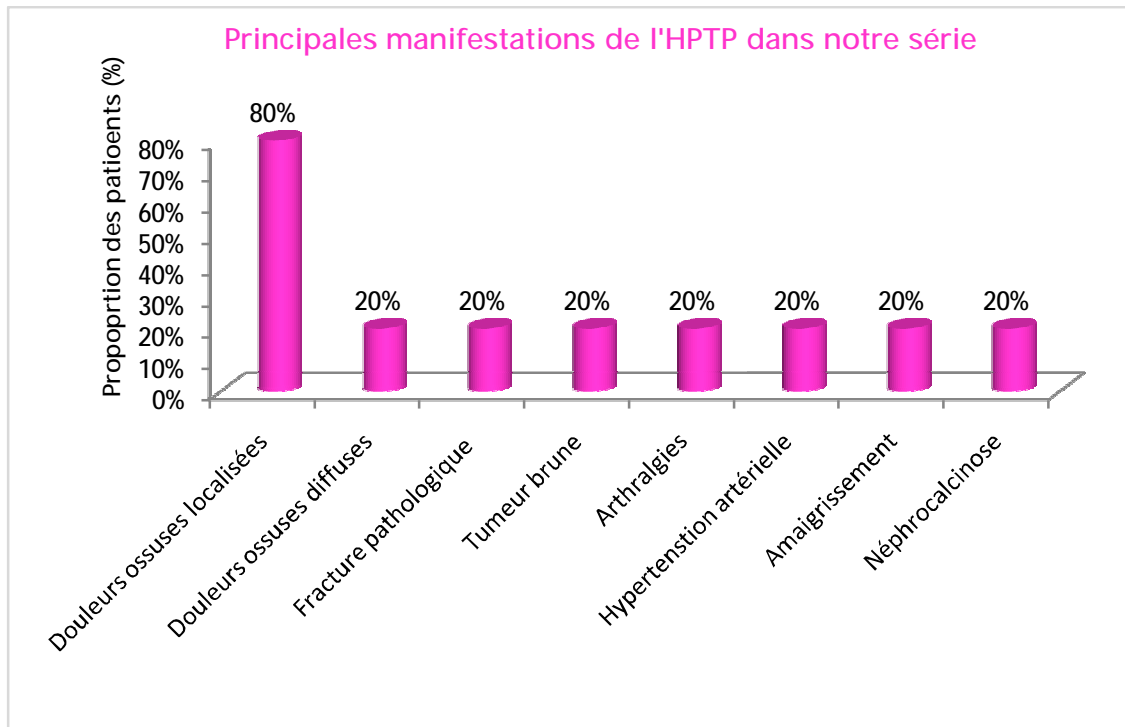
- Exposition aux radiations ionisantes au niveau de la région cervicale ou thoracique ;
- Prise de lithium ou de diurétiques thiazidiques ;
- Cas similaire dans la famille ;
- NEM1 ou NEM2.

D. Diagnostic

1. Manifestations de l'HPTP :

Les signes évocateurs d'hyperparathyroïdie primaire présentés par nos patientes étaient :

- Douleurs osseuses	100%
• Localisées	80%
• Diffuses	20%
- Fracture pathologique	20%
- Tumeur brune	20%
- Arthralgies	20%
- HTA	20%
- Amaigrissement	20%
- Néphrocalcinose	20%



2. Biologie : (tableau 1)

Le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primitive est biologique, et se pose devant une élévation simultanée de la calcémie et de la concentration sérique de PTHi, ou devant une concentration de PTHi qui n'est pas franchement élevée mais inappropriée par rapport à l'hypercalcémie. Dans notre série, toutes nos patientes (100%) présentent une élévation simultanée de la calcémie et de la PTHi avec une moyenne de la calcémie à 2,84mmol/l et de la PTHi à 192,88pg/ml.

Tableau 1 : les différents dosages réalisés dans notre série :

Patiente/ Dosages	1	2	3	4	5
Calcémie (mmol/l) (normale de 2,25 à 2,62mmol/l)	2,80	2,80	2,83	2,75	3,02
Phosphorémie (mmol/l) (normale de 0,80 à 1,60 mmol/l)	0,90	0,94	-	1,20	0,90
Calciurie des 24h (mg/24h) (normale de 100 à 300 mg/24h)	309,40	-	415,98	341,60	454
Phosphaturie (mg/24h)	-	-	-	-	-
PTHi (pg/ml) (normale de 15 à 65pg/ml)	167	127	150,80	132,50	387,10
PAL (U/L) (normale de 42 à 128U/l)	-	-	-	138	-
25(OH) Vitamine D3 (nmol/l) (normale de 75 à 250 nmol/l)	43,53	-	-	35,80	-
Urée (g/l) (normale de 0,15-0,40g/l)	0,45	0,27	0,21	0,23	0,32
Créatinine (mg/l) (normale de 7-13mg/l)	9	8,2	8	9	7

3. Densité minérale osseuse

La mesure de la densité minérale osseuse était réalisée chez une seule patiente (20%) et a révélé une ostéopénie au niveau lombaire.

4. Imagerie :

4.1 Radiologie standard

Les radiographies ciblées selon la symptomatologie objectivait chez une patiente (20%), l'association d'une fracture pathologique du col fémoral droit, une

lésion lytique du tiers supérieur du fémur gauche en rapport probablement avec une tumeur brune et une lésion lytique de la première phalange du quatrième doigt droit faisant évoquer une image fibrokystique.

Par ailleurs, le bilan radiologique dicté par les plaintes fonctionnelles était normal chez les autres patientes (80%).

4.2 Bilan de localisation préopératoire

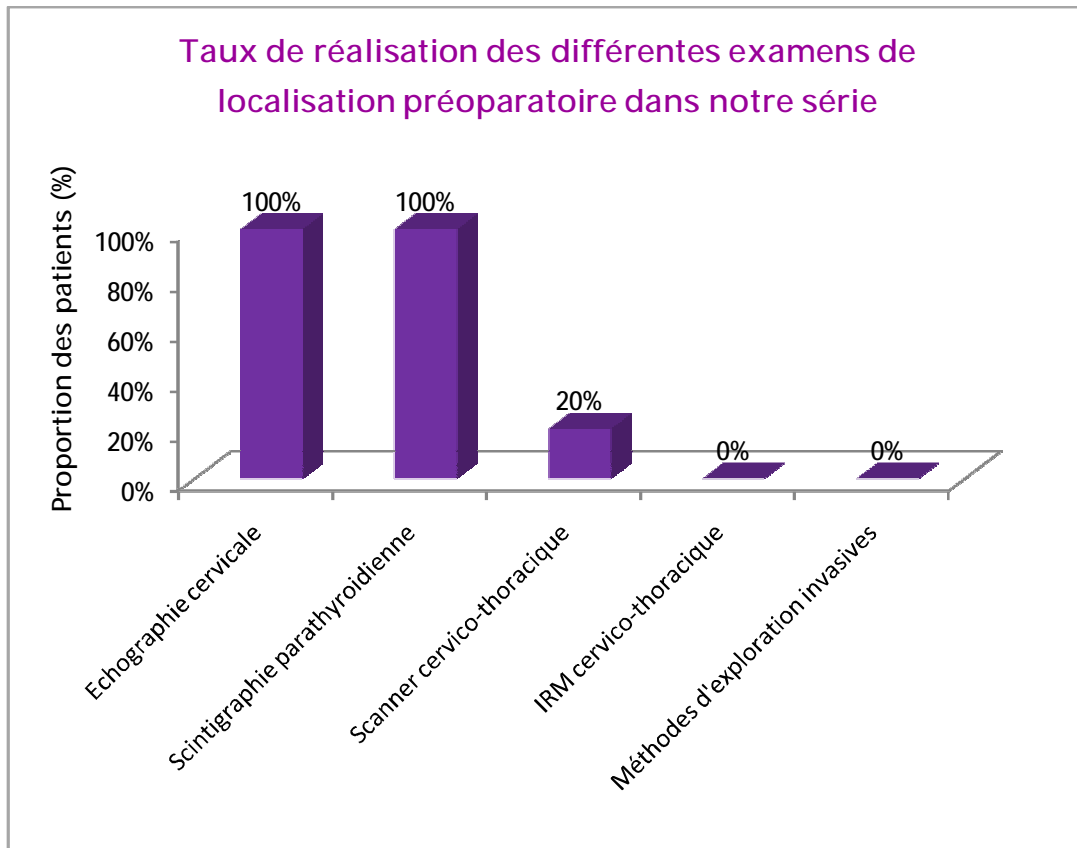
- Méthodes non invasives :

Dans le cadre du bilan de localisation d'une éventuelle lésion parathyroïdienne, toutes nos patientes ont bénéficiés d'une échographie cervicale et d'une scintigraphie parathyroïdienne (100%) : trois patientes ont bénéficiés d'une scintigraphie au MIBI-Tc99m (60%), une patiente a bénéficié d'une scintigraphie au MIBI-Tc99m-thallium201 (20%) et une patiente a bénéficié d'une scintigraphie au Tc99m-thallium201 avec image de soustraction (20%).

Le scanner cervicothoracique a été réalisé chez une seule patiente (20%).

L'IRM cervicothoracique ainsi que les méthodes de localisation invasives n'ont pas été réalisés dans notre série.

Dans un cas, l'échographie était non concluante, alors que tous les autres examens révélaient une lésion parathyroïdienne unique.



- Méthodes invasives :

Aucune des méthodes d'exploration invasives n'a été réalisée dans notre série.

E. Traitement

1. Traitement médical :

Toutes nos patientes (100%) ont bénéficiés d'un traitement de leur hypercalcémie, à base de réhydratation et furosémide, avant l'acte opératoire.

Par ailleurs, aucune de nos patientes n'a pris de traitement à visée étiologique ou à visée osseuse.

2. Traitement chirurgical :

Le traitement chirurgical a été réalisé par cervicotomie de Kocher sous anesthésie générale dans 100% des cas.

Pour chaque patiente, nous avons rapporté le nombre et la position des glandes parathyroïdes vues en peropératoire.

Pour les cinq patientes de notre série (100%), il a été identifié quatre glandes parathyroïdes dans la loge thyroïdienne sans préciser si elles étaient thyroïdiennes, récurrentielles ou thymiques.

L'intervention chirurgicale a consisté en une adénomectomie chez toutes nos patientes (100%) associée à une :

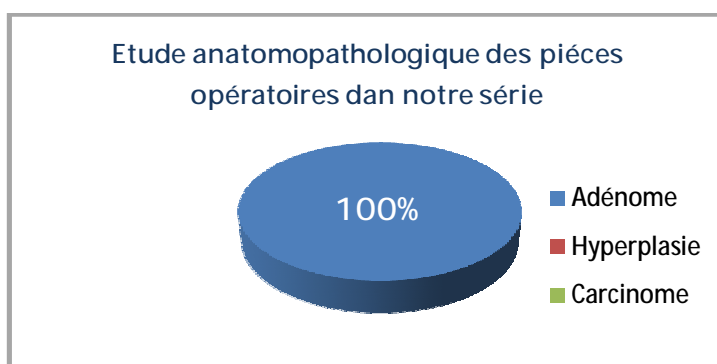
- Isthmolobectomie droite dans 20% des cas;
- Thyroïdectomie totale dans 20% des cas;
- Thyroïdectomie totale avec réimplantation parathyroïdienne au niveau sus ombilicale dans le muscle grand droit, dans 20% des cas.

Par ailleurs, dans aucun cas une thymectomie ou une cryopréservation des parathyroïdes n'ont été réalisés.

L'examen extemporané de la pièce d'exérèse a été réalisé chez trois patientes (60%), et a révélé un tissu de nature parathyroïdienne.

L'examen anatomopathologique des pièces d'exérèse retrouvait un adénome dans 100% des cas :

- A cellules claires dans 40% des cas ;
- A cellules principales dans 40% des cas;
- Par ailleurs, le type cellulaire n'a pas été précisé sur le compte rendu anatomopathologique d'une patiente (20% des cas).



Dans notre série, le dosage peropératoire de PTHi ainsi que la gamma-caméra, n'ont pas été réalisés.

3. Traitement par alcoolisation

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'un traitement par alcoolisation.

F. Suites postopératoires

1. Immédiates

La mortalité dans notre série est nulle.

Toutes nos patientes (100%) ont présenté une hypocalcémie postopératoire, avec une moyenne de 2,06mmol/l (1,95-2,15mmol/l), corrigée par une supplémentation calcique et vitaminothérapie D par voie orale. Une seule patiente a présenté des signes cliniques d'hypocalcémie à type de paresthésies des extrémités et en péri-buccal avec un signe de Trousseau positif.

Le suivi biologique au cours des deux premiers jours a révélé :

- à J1, la calcémie moyenne était de 2,06mmol/l (1,95-2,15mmol/l) ;
- à J2, la calcémie moyenne était de 2,02mmol/l (1,92-2,13mmol/l).

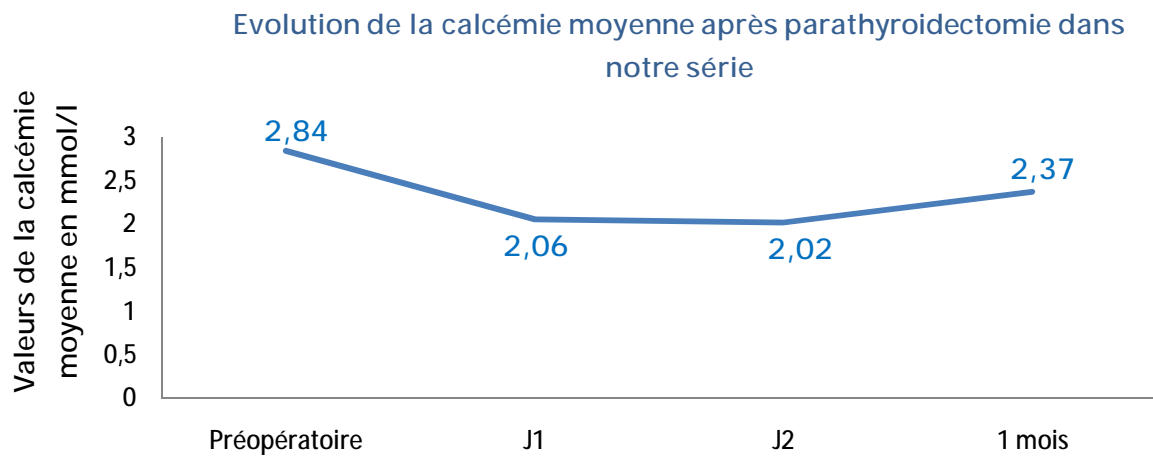
2. A un mois

Toutes les patientes ont été revues à titre systématique un mois après l'intervention.

L'évolution était favorable sur le plan clinique avec disparition des plaintes fonctionnelles sauf chez une patiente.

Sur le plan biologique :

- La calcémie était normale et en moyenne de 2,37mmol/l (2,30-2,50mmol/l).
- Le taux de PTHi était normal et en moyenne de 26,6pg/ml (16-45pg/ml).



3. A six mois

Trois patientes (60 %) ont réalisé le dosage biologique au sixième mois postopératoire. Les deux dosages manquants sont ceux de deux patientes perdues de vue (40 %).

Les résultats biologiques recueillis mettent en évidence une calcémie et un taux de PTHi normaux.

4. Au delà de six mois

Aucun cas de récurrence ou de persistance de l'hyperparathyroïdie n'a été rapporté chez les patientes suivies après six mois d'évolution.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE :

A. Prévalence :

L'épidémiologie apparente de l'HPTP a été radicalement transformée d'une maladie très rare en une maladie fréquente dont la prévalence instantanée est de l'ordre de 1/1 000 [59]. Actuellement, parmi les endocrinopathies, seuls le diabète sucré et l'hyperthyroïdie ont une prévalence plus élevée que l'HPTP. Le tournant s'est produit à la fin des années 1960 et au début des années 1970, principalement en raison de l'introduction et de la généralisation des analyseurs automatiques, qui ont permis de mesurer la calcémie de manière routinière [60].

Aux Etats-Unis et en Europe, la prévalence de la maladie dans la population générale est de l'ordre de 3/1000, mais elle atteint 21/1000 chez les femmes âgées de 55 à 75ans (1 femme sur 50) [61].

Dans notre pays, la prévalence et l'incidence de cette pathologie est inconnue. Nous n'avons pas retrouvé d'étude pouvant nous éclairer sur ces données.

B. L'incidence :

Entre la période 1965-1974 et la période 1974-1982, l'incidence de l'HPTP a plus que quadruplé [62]. L'expérience la plus démonstrative est celle de la Mayo Clinic à Rochester où l'incidence annuelle de la maladie est passée de 15,8 nouveaux cas/an/100 000 habitants à 82,5 nouveaux cas/100 000 habitants entre ces 2 périodes [62].

Si la prévalence reste actuellement stable, l'équipe de Rochester a décrit une diminution de l'incidence à 29,1 nouveaux cas/ an/ 100 000 habitants dans la période 1983-1992, et à 21,6 nouveaux cas/ an pour 100 000 habitants dans la période 1991-2001. Une explication vraisemblable en est l'effet catch-up: l'incidence apparente de la maladie est maximale juste après l'introduction du moyen de dépistage mis en œuvre (en l'occurrence, la mesure automatisée de la

calcémie) et diminue dans les années suivantes pour atteindre un état stable, reflet de la véritable incidence. Le rôle de l'augmentation de la ration calcique alimentaire, des traitements oestrogéniques lors de la ménopause et l'abandon de l'irradiation cervicale thérapeutique ont été évoqués, mais non formellement établi [62]. A l'opposé, l'augmentation de la proportion de sujets âgés dans la population pourrait contribuer à limiter cette tendance à la baisse de l'incidence : l'incidence de l'HPTP augmente avec l'âge et est également supérieure chez les sujets atteints de cancer, en particulier de gammopathie monoclonale maligne [63,64].

C. Age et sexe :

L'HPT primaire s'observe à tout âge, depuis la petite enfance jusque chez les sujets très âgés. Cependant, l'incidence de la maladie s'accroît progressivement à l'âge adulte, avec un âge moyen proche de 58 ans lors de l'établissement du diagnostic. La prédominance féminine est de 2 à 3/1 [41].

Dans notre série, la prédominance féminine et l'âge moyen de 53 ans (43-65ans), sont proches des données de la littérature. L'absence de patient de sexe masculin est probablement due au faible nombre de cas dans notre série.

II. DIAGNOSTIC :

A. Facteurs favorisants :

L'exposition aux radiations ionisantes prédispose à l'HPT primaire [41].

La coïncidence d'autres néoplasies (altération des gènes suppresseurs des tumeurs), d'une gammopathie monoclonale (stimulation par la PTH de la production d'IL6, favorisant l'émergence d'un clone plasmocytaire) a été soulignée, tout comme la prévalence accrue des adénomes parathyroïdiens au cours de la myotonie de Steinert et de l'exposition chronique au lithium [60].

La maladie est sporadique dans la très grande majorité des situations. On connaît mal les facteurs qui conditionnent la prolifération ordinairement monoclonale des cellules principales et la constitution d'adénomes : mutations ponctuelles responsables de la surexpression d'un proto-oncogène ou de l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, anomalies de méthylation de l'ADN, facteurs hormonaux ou liés à l'environnement [41].

- Dans 5 à 10 % des situations, l'HPTP est familiale [41]:

Ø La fréquence des hyperparathyroïdies primaires atteint 90 à 100 % des sujets atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

Ø L'HPT primaire est plus rare et tardive dans les NEM de type 2.

Dans notre série, aucun de ces facteurs favorisants n'a été retrouvés dans les antécédents de nos malades.

B. Circonstances de découverte [65]:

Le dosage systématique de la calcémie est le mode de découverte le plus fréquent de l'HPTP. L'introduction de la mesure automatique de la calcémie a en effet bouleversé la présentation clinique de la maladie au profil des formes asymptomatiques qui représentent actuellement plus de la moitié des cas. L'HPTP peut être diagnostiquée plus rarement devant des complications spécifiques de la maladie (lithiase rénale et manifestations ostéo-articulaires).

D'autres complications de la maladie peuvent être la circonstance de découverte (néphrocalcinose, insuffisance rénale...).

L'HPTP peut être diagnostiquée devant des signes d'hypercalcémie (digestifs, neuropsychiques, généraux).

L'HPTP peut enfin être découverte dans le cadre d'un dépistage familial de NEM.

Dans notre série, nos patientes se plaignent de douleurs ostéo-articulaires menant au diagnostic d'hypercalcémie.

C. Les différentes atteintes au cours de l'hyperparathyroïdie primaire

1. Symptômes de l'hypercalcémie [66]:

Ils sont rarement révélateurs de l'HPTP mais plutôt recherchés après le diagnostic d'HPTP. Ce sont les symptômes neuromusculaire et psychique (asthénie, dépression, confusion, pseudomyopathique...), les manifestations gastro-intestinales (anorexie, nausées, vomissements, amaigrissement, constipation), les manifestations cardio-vasculaires (palpitations, crise de tachycardie), calcifications...

Dans notre série, une seule patiente a présenté des signes d'hypercalcémie à type d'amaigrissement.

2. Atteintes ostéo-articulaires:

La classique ostéite fibrokystique ou maladie de Von Recklinghausen est devenue exceptionnelle, elle comporte [67] :

- Des douleurs osseuses au niveau des os longs du rachis et du bassin, atypiques et d'allure rhumatismales.
- Des fractures spontanées.
- Des tumeurs brunes, leur topographie peut être mono- ou polyostotique; les localisations les plus fréquentes sont les mandibules, le bassin, les côtes, les fémurs et les mains. Cliniquement, la symptomatologie est variable: asymptomatique, douleur ou fracture pathologique. Au niveau maxillo-facial, elle se présente comme une masse douloureuse, évidente à l'inspection, dure à la palpation, de croissance lente pouvant prendre un volume important déformant ainsi l'os et conduisant à des dysfonctionnements masticatoires [68].
- Des déformations osseuses à type de cyphose dorsale, de désaxation des membres (genu valgum, coxa vara).

- Une chute précoce des dents, signe évocateur d'une décalcification du rebord alvéolaire du maxillaire.

Néanmoins, le plus souvent, l'atteinte osseuse est asymptomatique cliniquement et radiologiquement, elle peut alors être évaluée par la mesure des indices biologiques du remodelage osseux et de la densité minérale osseuse :

- ✓ Les indices de formation osseuse (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses) et de résorption osseuse (déoxypyridinoline, télopeptides du collagène) sont habituellement augmentés au cours de l'HPTP [66].
- ✓ La mesure de la densité minérale osseuse [69]:

La plupart des études sur la DMO utilisaient l'absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA). Dans les études transversales, une réduction significative de la DMO était observée aux sites corticaux comme la portion proximale de l'extrémité distale du radius, alors que seule une déminéralisation modérée était observée aux sites proximaux composés d'os cortical et trabéculaire comme le col fémoral. Des résultats discordants ont été rapportés concernant la DMO vertébrale (site composé majoritairement d'os trabéculaire).

Néanmoins, la déminéralisation osseuse vertébrale, lorsqu'elle existe, est considérée comme un critère de sévérité par certains auteurs [69].

Dans notre série la mesure de la densité minérale osseuse a été réalisée chez une seule patiente et a révélé une ostéopénie au niveau lombaire.

Au cours de l'HPTP, l'atteinte articulaire peut également se voir sous forme de:

- Chondrocalcinose articulaire, survenant particulièrement chez les femmes de plus de 50 ans et évoluant pour leur propre compte.
- Arthropathies destructrices, avec pincement et géodes sous-chondrales des métacarpo-phalangiens, de la face postérieure de la rotule, et des sacro-iliaques.

- Arthralgies. [70]

Dans notre série, des douleurs osseuses localisées ont été rapporté dans 80% des cas, diffuses dans 20% des cas; une fracture pathologique du col du fémur droit associée à une tumeur brune au niveau du fémur gauche chez une patiente (20%) et des arthralgies des deux genoux chez une patiente (20%).

3. L'atteinte rénale :

La lithiase calcique : la relation entre hyperparathyroïdie et lithiase est très connue. Aussi l'étude des glandes parathyroïdes est nécessaire face à des rechutes lithiasiques [71]. Elle constitue une première manifestation classique de l'HPTP. Elle est, en réalité, beaucoup moins fréquente qu'il n'avait été initialement envisagé puisque la prévalence de la lithiase ne dépasse pas 20%. Néanmoins, il reste conseillé de rechercher l'HPTP chez tous les patients atteints de lithiase calcique, en particulier si celle-ci est récidivante. Les calculs sont, en règle, de nature oxalocalcique et /ou phosphocalcique. Le principal facteur de risque de lithiase est représenté par l'hypercalciurie, observée chez 40 à 50% des sujets atteints d'HPTP, et qui est la conséquence de l'augmentation de la charge filtrée de calcium qui dépasse la capacité de réabsorption par le tubule rénal. [60]

La seconde manifestation rénale de l'HPTP, plus rare que la lithiase, est la néphrocalcinose qui résulte du dépôt, dans le parenchyme rénal, de complexes de phosphate de calcium. Elle est également favorisée par une hypercalciurie, ainsi que par un pH urinaire alcalin et une hypocitraturie. Elle peut expliquer la survenue d'une insuffisance rénale au cours de l'évolution de l'HPTP. [60]

Dans notre série une néphrocalcinose médullaire a été retrouvé chez une patiente.

L'insuffisance rénale est fonctionnelle, (surtout en cas d'hypercalcémie importante) ou organique conséquence des lithiases rénales obstructives et surinfectées et des néphrocalcinoses. Une fois installée, cette insuffisance rénale

pose un problème de diagnostic différentiel entre HPT secondaire à une insuffisance rénale ou une HPTP compliquée d'insuffisance rénale [66].

Les troubles tubulaires sont également une des manifestations rénales de l'HPTP :

- ✓ Syndrome polyuropolydipsique, parfois véritable diabète insipide
- ✓ Acidose hyperchlorémique.

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a présenté d'insuffisance rénale ou de troubles tubulaires.

4. Atteintes cardiovasculaires :

L'hypertension artérielle a longtemps été considérée comme une complication de l'HPTP, car la prévalence de l'hypertension artérielle est plus élevée parmi les patients atteints d'HPTP que dans une population témoin [72]. Cependant la normalisation de la pression artérielle après correction chirurgicale de l'HPT est très inconstante [73]. Dans ces conditions, le lien physiopathologique entre ces deux affections fréquentes est incertain et ne constitue pas, en soi, un motif suffisant pour indiquer la nécessité du traitement chirurgical de l'HPTP [60].

Certains auteurs rapportent un dysfonctionnement ventriculaire gauche avec découverte à l'échographie cardiaque de calcifications au niveau des valves aortiques et mitrales ainsi qu'au niveau du myocarde.

Dans notre série une seule patiente présentait une hypertension artérielle.

5. Atteintes digestives [60]:

L'ulcère gastroduodéal : On ne sait pas avec certitude si l'HPTP expose à un risque accru d'ulcère peptidique. En réalité l'ulcère peptidique survient avant tout chez les patients atteints d'une NEM1 ayant une tumeur à gastrine et un syndrome de Zollinger-Ellison. Néanmoins, la possibilité d'un lien physiopathologique direct entre HPTP et ulcère gastroduodéal a été reconsidérée avec la découverte de la présence du récepteur du calcium dans les cellules G antrales normales et la

démonstration de l'effet stimulant de l'hypercalcémie sur la libération de gastrine et la sécrétion acide gastrique [60].

Les douleurs abdominales, habituellement mal définies et peu localisées, sont révélatrices chez un faible pourcentage de patients atteints d'HPTP. L'examen abdominal est souvent normal et il n'est pas exceptionnel que ces douleurs régressent après chirurgie.

Pancréatite aiguë ou chronique: En dehors des patients qui ont une hypercalcémie sévère, il n'a jamais été démontré qu'il existe un rapport direct entre HPTP et pancréatite.

Lithiase biliaire calcifiée: Une fréquence anormalement élevée a été retrouvée, en particulier chez les patients jeunes.

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a rapporté de manifestations digestives.

6. Atteintes neuropsychiques [60]:

Les manifestations neuropsychiatriques de l'HPTP font l'objet d'un large débat et de grandes incertitudes.

Les troubles de la conscience sont généralement proportionnels à la valeur de la calcémie ; cependant certains patients peuvent être lucides avec une calcémie supérieure à 4 mmol/L [60].

Un grand nombre de manifestations subjectives ont été décrites chez les patients atteints d'HPTP : sensations de faiblesse, de fatigabilité anormale, d'émoussement intellectuel ainsi que des troubles affectifs variés pouvant aller jusqu'au syndrome dépressif [74].

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a rapporté de manifestations neuropsychiques.

D. Biologie [75]

1. Le bilan phosphocalcique:

1.1 Calcémie: [75]

Quelque soit la présentation clinique, le diagnostic d'HPTP est évoqué devant la constatation d'une hypercalcémie. Celle-ci est très variable, mais le plus souvent modérée et stable pendant des années (2,6-3 mmol/l) (104 à 120 mg/l).

La calcémie doit être confrontée aux taux d'albuminémie:

$$\text{Calcémie c (mg/l)} = \text{Ca (mg/l)} + [40 - \text{albuminémie (g/l)}]$$

Chez 10 à 20% des patients, la calcémie peut être normale (hyperparathyroïdie normocalcémique), la mesure de la calcémie ionisée met alors en évidence une valeur supérieure à la normale dans 50% des cas.

Dans notre série, toutes nos patientes avaient une hypercalcémie avec une moyenne de 2,84mmol/l (2,75-3,02mmol/l).

1.2 Phosphorémie : [75]

La réabsorption tubulaire rénale du phosphate est fréquemment diminuée, en raison de l'hypersécrétion de PTH, provoquant une hypophosphatémie (> 25 mg/l) chez 30 à 40% des patients. La phosphorémie est normale plus fréquemment chez les femmes ménopausées ou en cas d'insuffisance rénale.

Dans notre série, on retrouve phosphorémie moyenne normale de 0,97mmol/l (0,9-1,2mmol/l).

1.3 Calciurie : [75]

Une hypercalciurie est observée chez 40 à 50% des patients.

Dans notre série, la calciurie de 24h a été réalisée chez quatre patientes et était élevée dans 100% des cas, avec une hypercalciurie moyenne de 403,86 mg/24h (309,40-454,00mg/24h).

1.4 Phosphaturie: [75]

Elle est souvent augmentée > 800mg/24 heures. Ce paramètre est toutefois peu fiable.

Dans notre série, la phosphaturie n'a pas été mesurée.

2. La PTH 1-84 ou PTH intacte: [75]

La concentration sérique de la PTH 1-84 est élevée chez 90% des patients. Ainsi, dans la majorité des cas le diagnostic est aisé à établir, en démontrant l'élévation simultanée de la calcémie et de la concentration sérique de PTH. Chez 10% des patients, la concentration de PTH n'est pas franchement élevée mais, dans la moitié supérieure des valeurs normales, inappropriée à l'hypercalcémie [76].

La PTH est mesurée par méthode immunoradiométrique (IRMA) ou par immunochimioluminescence (ICMA). Les différents systèmes de mesure de la concentration d'hormone parathyroïdienne ne fournissent pas de résultats équivalents. Des données récentes montrent que la plupart des systèmes commerciaux de mesure de la PTH dite « intacte », appelés de dosages de 2^{ème} génération, détectent, en réalité, au moins 2 formes de la molécule: la PTH 1-84 elle-même et une forme tronquée, probablement la forme 7-84. Cette dernière n'est pas dépourvue d'activité biologique mais exerce une action antagoniste de celle de l'hormone intacte [75].

Une nouvelle génération d'immunodosages, dits de 3^{ème} génération, ne détecte que la molécule complète. Ils ont permis d'établir que la forme tronquée représente entre 20 et 50% de ce qui est mesuré avec les troupes de 2^{ème} génération. Cependant, les évaluations réalisées n'ont pas permis de démontrer que les dosages de 3^{ème} génération avaient une performance supérieure dans le diagnostic des anomalies de la calcémie et, en particulier, dans celui de l'HPTP [75].

Aujourd'hui, plus que le choix entre dosage de 2^{ème} ou de 3^{ème} génération, la principale difficulté est l'absence de calibrant international qui permette d'obtenir

des résultats similaires quel que soit le système de dosage utilisé. Le résultat est tel que le résultat de la mesure dans un même échantillon par les différentes trousse commerciales peut varier considérablement [77], compliquant singulièrement la tâche du médecin.

Dans notre série, le taux de PTHi est élevé dans 100% des cas avec une moyenne de 192,88 pg/ml (127,00-387,10 pg/ml).

3. Autres paramètres et tests biologiques:[75]

Le dosage de la calcémie couplé à la PTH a beaucoup simplifié le diagnostic de l'HPTP et a rendu les autres investigations biologiques souvent inutiles.

3.1 L'AMP cyclique néphrogénique:

C'est un marqueur très sensible, mais non spécifique de la sécrétion de la PTH, il a été remplacé par le dosage de la PTH intacte [75].

3.2 Les marqueurs du remodelage osseux:

Les marqueurs de l'ostéoformation (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses) et de résorption osseuse (déoxypyridinoline, télopeptides du collagène) sont élevés, particulièrement chez les patients présentant une ostéite fibrokystique [75].

3.3 Le dosage de la 25 (OH) vitamine D3:

Peut être utile pour rechercher une carence en vitamine D en particuliers lors des formes osseuses sévères et dans la population âgée [75].

Le dosage de la 1,25 (OH)₂ vitamine D3 n'a pas d'intérêt dans la démarche diagnostique. En revanche, ce dosage a permis de proposer des hypothèses pathogéniques pour expliquer les différentes présentations cliniques de l'HPTP [75].

4. Les tests dynamiques:

Les explorations dynamiques (tant en ce qui concerne le test de freinage que le test de stimulation) ont pour objectif de mettre en évidence l'autonomie

fonctionnelle d'un éventuel adénome. Néanmoins elles sont de réalisation lourde et d'interprétation aléatoire, elles sont actuellement de plus en plus abandonnées [78].

4.1 Test de freinage par surcharge calcique :

Une calcémie normale associée à une valeur de PTH élevée pose la question du diagnostic entre une HPT primitive normocalcémique et une HPT secondaire. En l'absence de cause évidente d'HPT secondaire, un test de charge calcique peut être réalisé (la dose administrée est le plus souvent par voie orale est de 25 mg/kg ou intraveineuse 3 mg/kg) [75].

Lors de ce test, une augmentation de la calcémie ionisée de plus de 0,1 mmol/l et une suppression très incomplète de la sécrétion de la PTH, est très évocatrice d'une HPT [76].

4.2 Test de stimulation par perfusion d'EDTA :

Une hypercalcémie avec sécrétion de PTH normale pose le problème de diagnostic avec l'hypercalcémie familiale bénigne. La perfusion lente d'EDTA (éthylène diamine tétra acétique), abaisse progressivement la calcémie, elle permet de montrer au cours de l'HPT, une augmentation de la sécrétion de la PTH tandis que le calcium plasmatique est encore supérieur aux valeurs normales [76].

Dans notre série aucun de ces dosages n'a été réalisé.

E. Imagerie :

1. Radiologie standard : (fig 28 et 29)

Les signes radiologiques osseux sont représentés par:

- Une ostéolyse corticale avec résorption sous-périostée (encoches corticales en « coup d'ongle » sur le profil et lacunes sur la face), elle touche classiquement les deuxième et troisième phalanges moyennes et les houppes phalangiennes. Elle intéresse aussi classiquement la lamina dura. Plus rarement, elle est sous-chondrale (articulation acromioclaviculaires, aspect pseudoélargi des symphyses pubiennes et des sacroiliaques), voire intracorticales. [79,80]

- Des tumeurs brunes. Radiologiquement, il s'agit de lésions lytiques, à contours géographiques, généralement bien limitées, sans sclérose, excentrées ou corticales, avec parfois amincissement, soufflement, rupture de la corticale; l'aspect peut alors en imposer pour des lésions tumorales malignes et le scanner révèle alors une masse de densité tissulaire, prenant le produit de contraste, mais qui n'envahit pas les tissus mous et aucune réaction périostée n'est remarquée. [79]
- Des lésions kystiques: arrondies ou ovalaires, bien limitées.
- Une hypertransparence osseuse.
- Des fractures, des déformations.
- Une condensation rare et périostose.

Les lésions intéressent essentiellement :

- ✚ Les mains (résorption sous périostée des phalanges et houpes, images géodiques et kystiques) ;
- ✚ Le crâne (ostéoporose granuleuse : aspect « poivre et sel », aspect cotonneux pseudo-pagétique) ;
- ✚ Le maxillaire (disparition de la lamina dura) ;
- ✚ La clavicule (résorption de l'extrémité externe) ;
- ✚ Le bassin (lacunes, fissures de Looser-Milkman) ;
- ✚ Le rachis (tassements vertébraux, vertèbres en sandwich).

Dans notre série, l'exploration radiologique a objectivé chez une patiente, l'association d'une fracture pathologique du col fémoral droit, une lésion lytique intéressant le tiers supérieur du fémur gauche en rapport probablement avec une tumeur brune et une lésion lytique intéressant la première phalange du quatrième doigt droit faisant évoquer une image fibrokystique.



Figure 28 [81] : Lésions osseuses classiques de l'hyperparathyroïdie.

- (a) Radiographies des deux jambes : tumeurs brunes (lésions lytiques) des tibias ;
- (b) Radiographie du crâne de profil : ostéoporose vermoulue et disparition de la lamina dura ;
- (c) Radiographie de la main droite en 2001 (avant amputation) : lésion lytique du cinquième métacarpien, à contours polycycliques, soufflant la corticale, étiquetée tumeur à cellules géantes à l'examen anatomopathologique ;
- (d) Radiographies des deux mains en 2005: lésion lytique du troisième métacarpien gauche, analogue à celle du cinquième métacarpien droit avant amputation. Résorption osseuse sous-périostée des phalanges des deuxième et troisième rayons.

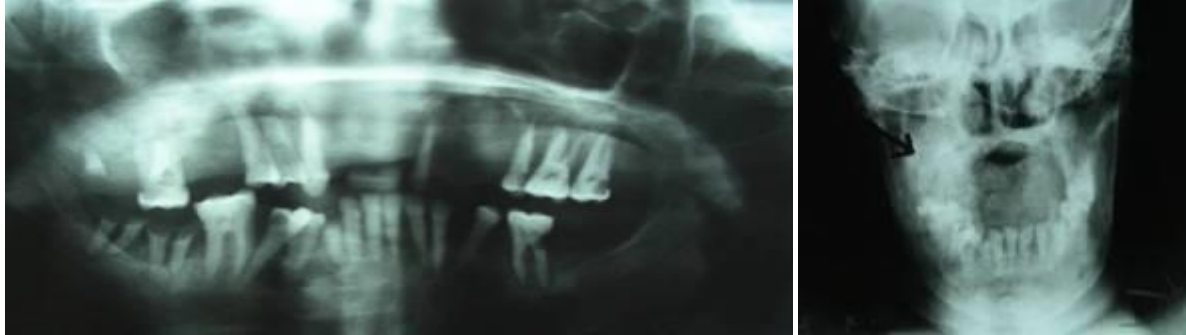
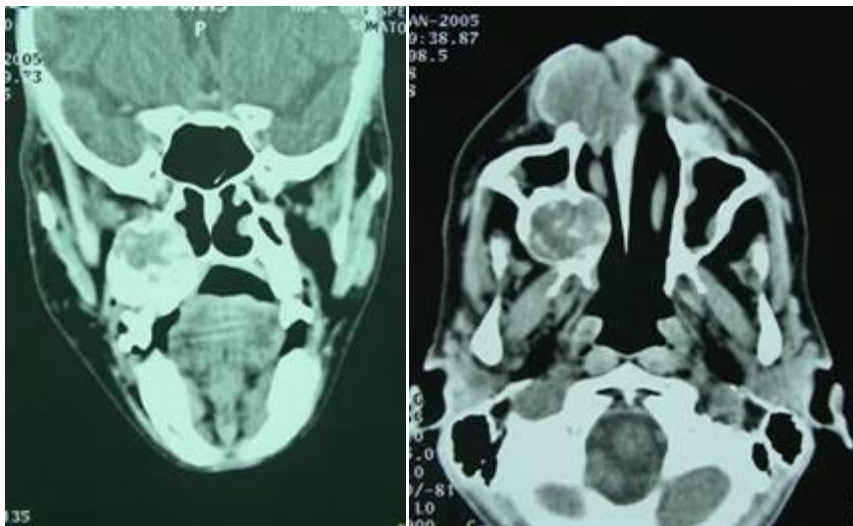


Figure 29 [82] : Radiographies et scanner d'une tumeur brune maxillaire

(a) Une radiographie panoramique et une incidence crâne de face qui objectivent une image mixte siégeant au niveau du maxillaire droit et érodant le plancher sinusien, correspondant à une tumeur brune maxillaire.



(b) Coupe tomodensitométrique coronale et axiale en fenêtre parenchymateuse qui objectivent une masse siégeant au niveau du maxillaire droit et la paroi postérieure du sinus maxillaire droit.

2. Bilan de localisation:

L'évolution technologique de ces dernières années a permis d'immenses progrès dans l'imagerie des parathyroïdes. Plusieurs techniques d'imagerie peuvent être utilisées pour localiser les parathyroïdes anormales. Certaines peu ou pas invasives (échographie, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, scintigraphie), d'autres invasives (artériographie et cathétérisme veineux étagés).

Ces examens n'ont pas pour objectif d'affirmer, et encore moins de réfuter, le diagnostic positif d'HPTP qui ne peut être obtenu que sur la base des examens biologiques appropriés et ils n'ont de sens que chez les patients pour lesquels un traitement chirurgical est envisagé [83].

2.1 Méthodes d'exploration non invasives.

2.1.1 Echographie cervicale : (fig 30 et 31)

C'est certainement le premier examen à envisager en raison de sa simplicité, de sa disponibilité et de son coût faible.

Elle permet l'examen simultané de la thyroïde, dont l'atteinte éventuelle va orienter la technique opératoire.

Sa sensibilité varie entre 63 à 83% chez les malades non opérés et varie de 32 à 80% chez les malades déjà opérés. La spécificité est comprise entre 94 et 100% [83].

- Aspect échographique [84]:

L'image à rechercher doit répondre à quatre critères principaux (fig 30 et 31) :

- De forme allongée ou aplatie ;
- Hypoéchogène;
- Séparée du parenchyme thyroïdien par une cloison, en général bien visible sous forme d'une ligne échogène;
- Mobile avec la déglutition.

On peut également rechercher la vascularisation de la lésion: les adénomes parathyroïdiens sont bien vascularisés, mais lorsqu'ils sont profonds, la sensibilité du Doppler couleur peut être mise en défaut.

- Les limites de l'échographie :

Elles sont liées aux propriétés physiques des ultrasons.

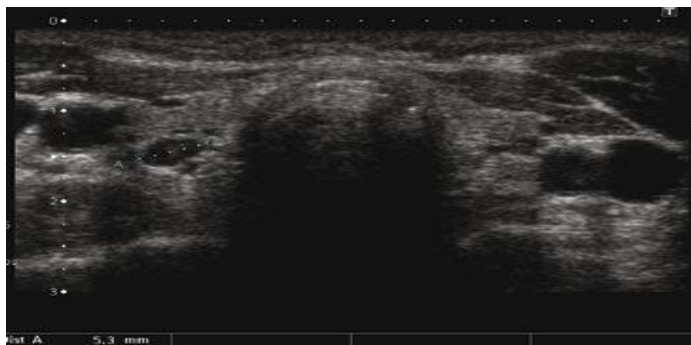
En effet ces derniers sont arrêtés par les structures osseuses et aériennes, ainsi les localisations intramédiastinales et rétrotrachéo-œsophagiennes qui représentent entre 5 et 15% des cas sont invisibles par cette méthode. Par ailleurs la présence de nodules thyroïdiens unique ou multiples qui se rencontrent dans 20% des HPTP représente une cause d'erreur importante [85]. Cet examen est par ailleurs opérateur dépendant.

Dans notre série, toutes nos patientes ont bénéficié d'une échographie cervicale ayant révélé une lésion parathyroïdienne unique, sauf pour une patiente où l'échographie a été non concluante.

(a)



(b)



(c)

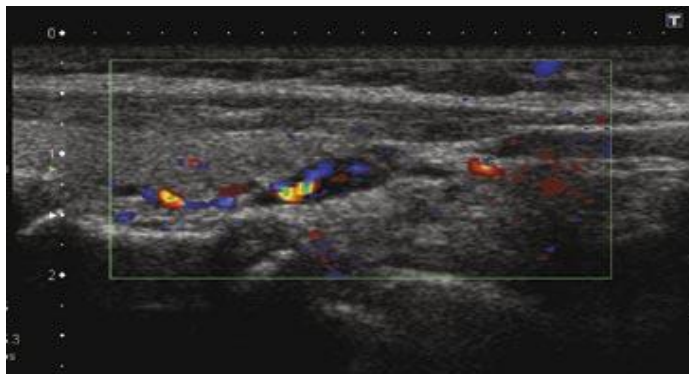


Figure 30 [84] : Echographie d'un adénome parathyroïdien P3 droit :

- (a) Coupe parasagittale au pôle inférieur du lobe droit : nodule hypoéchogène allongé, de plus de 10 mm de grand axe.
- (b) Coupe transversale : la lésion est séparée du parenchyme thyroïdien par une cloison.
- (c) Coupe parasagittale, doppler couleur : la lésion est bien vascularisée. Au cours de l'examen, on vérifie également la mobilité à la déglutition.

(a)



(b)

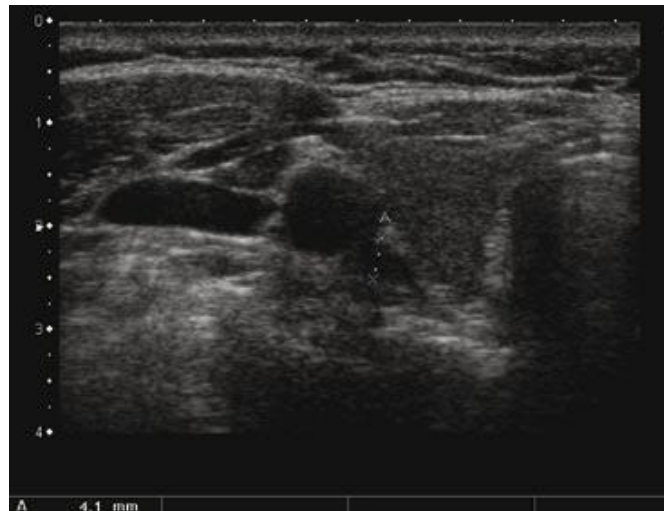


Figure 31 [84]: Echographie d'un adénome parathyroïdien P3 droit typique.

(a) Coupe longitudinale du lobe droit : l'adénome, hypoéchogène, a une forme allongée.

(b) Coupe transversale : l'adénome, de petite taille, est situé dans l'angle postéro-externe du pôle inférieur du lobe droit.

2.1.2 Scintigraphie cervicale :

Elle utilise des traceurs variés, le plus récent étant le MIBI (Méthoxy isobutylisonitrile).

- Scintigraphie au MIBI : [84]

Le MIBI se répartit dans les cellules en fonction du débit sanguin et demeure de façon prolongée dans les cellules riches en mitochondries. C'est donc un traceur de vascularisation et d'activité métabolique, qui est bien adapté à l'étude des adénomes parathyroïdiens, mais qui n'est pas spécifique de la parathyroïde et qui se fixe aussi, outre sur le myocarde, sur le tissu thyroïdien et sur divers types de tumeurs.

Deux types de protocoles sont utilisés :

- Double marquage : il utilise le MIBI, qui se fixe sur la thyroïde et les parathyroïdes, et l'iode 123, qui se fixe sur la thyroïde. Par soustraction d'image, on sépare les deux tissus (fig 32). Toutefois, l'existence fréquente de nodules thyroïdiens, qui peuvent être hypo ou hyperfixants, aussi bien à l'iode qu'au MIBI, complique l'interprétation ;



Figure 32 [86] : Scintigraphie parathyroïdienne de soustraction montrant un adénome parathyroïdien droit inférieur.

- Simple marquage : il repose sur la cinétique différente du MIBI dans le tissu thyroïdien et parathyroïdien. Le Wash out du MIBI hors de la thyroïde est plus rapide que pour la parathyroïde. En comparant une image précoce (5 minutes après l'injection) et une image tardive (1 h 30 à 2 heures après l'injection), on peut différencier la fixation de la thyroïde de la fixation d'un éventuel adénome parathyroïdien, dont le contraste par rapport à la thyroïde se renforce au cours du temps.

La scintigraphie sestamibi-TC99m est hautement spécifique de tissu parathyroïdien anormal, et sa sensibilité est plus de 90% dans l'adénome solitaire, mais dans la maladie multiglandulaire sa sensibilité est très faible (55%) [87]. La spécificité est de 95%. Elle détecte les adénomes ectopiques, en particulier médiastinaux, qui échappent à l'échographie, les faux positifs sont dus aux nodules thyroïdiens. Ses résultats sont optimisés par l'utilisation de techniques tomographiques (single photon emission computed tomography SPECT) avec une sensibilité allant de 66 à 90% et une valeur prédictive positive allant de 83 à 100% pour les glandes parathyroïdes pathologiques [88]. Récemment, une nouvelle génération d'appareils combinant tomographie d'émission scintigraphique et tomодensitométrie de transmission aux rayons X permet d'obtenir des images de fusion, aboutissant à une localisation anatomique inégalée (transmission-emission tomography TET).

Dans notre série, trois patientes ont bénéficié d'une scintigraphie au MIBI-Tc99m dont le résultat est en faveur d'une lésion parathyroïdienne unique.

- Scintigraphie au technétium-thallium :

La technique utilisée est la technique de soustraction, le thallium se fixe sur la thyroïde et la parathyroïde et le technétium (Tc99m) sur la thyroïde seule, la soustraction entre les deux images permet de mettre en évidence une fixation parathyroïdienne anormale.

La sensibilité est d'environ 60% et la spécificité est de l'ordre de 95% [89].

Dans notre série une seule patiente a bénéficié d'une scintigraphie au technétium-thallium qui a révélé une lésion parathyroïdienne unique.

- Scintigraphie par émission de positons :

La scintigraphie par émission de positons après injection de méthionine marquée au carbone, reste encore du domaine de la recherche clinique [90]. Sa sensibilité serait de 90% dans des cas sélectionnés pour la négativité ou la réponse douteuse de la scintigraphie au MIBI [90].

2.1.3 Le couplage échographie-scintigraphie [84] : (fig 33 à 35)

Dans un certain nombre de cas (10 à 15 %), la scintigraphie ne montre aucune fixation sur l'adénome parathyroïdien, même lorsque celui-ci est en position non ectopique et de bonne taille. Cette constatation, bien qu'inhabituelle, ne doit pas conduire à remettre en cause le diagnostic de localisation établi par l'échographie, si celui-ci est suffisamment sûr. À l'inverse, la scintigraphie peut montrer une image de fixation évidente qui ne correspond, à l'échographie, à aucune image précise : dans ce cas, il faut refaire l'échographie, en la centrant sur la région suspecte ; ceci permet souvent de retrouver une anomalie qui était passée inaperçue à la première échographie. Dans de nombreux cas enfin, l'échographie montre une image assez probable, mais non certaine et la scintigraphie montre une fixation discrète, insuffisante à elle seule pour conclure : si le siège de ces deux anomalies concorde, on peut affirmer avec une grande confiance qu'il s'agit bien de l'adénome parathyroïdien recherché et orienter ainsi un geste chirurgical localisé. Ainsi, l'association de l'échographie et de la scintigraphie permet de répondre, dans un grand nombre de cas, à la question de la localisation préopératoire des adénomes parathyroïdiens, avec une valeur prédictive positive proche de 100 %, lorsque les résultats des deux techniques sont concordants. Ce sont donc les examens de choix en première intention dans cette indication.

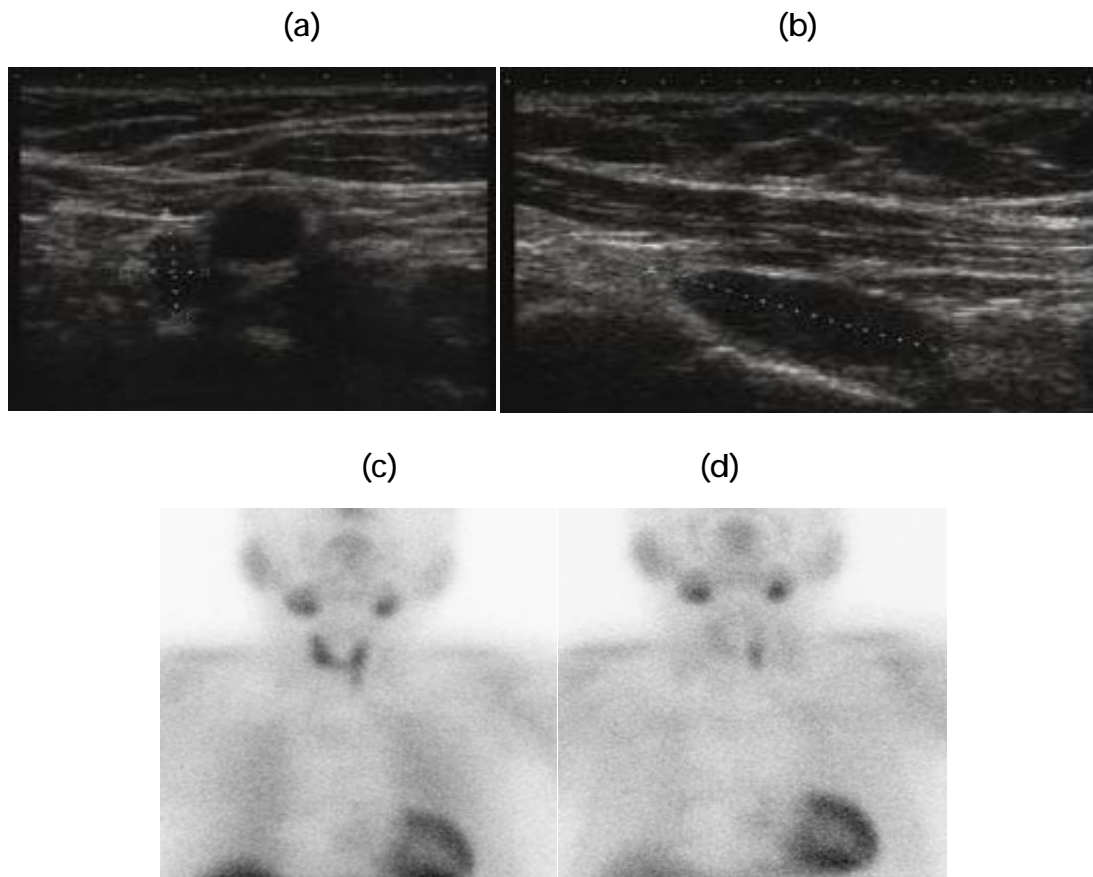


Figure 33 [84]: Couplage échographie-scintigraphie montrant un adénome inférieur gauche.

- (a) Échographie : coupe transverse, en dessous du pôle inférieur du lobe gauche : image hypoéchogène, aplatie transversalement, au contact de la paroi interne de la carotide primitive.
- (b) Échographie : coupe parasagittale inférieure gauche ; le nodule a une forme allongée.
- (c) Scintigraphie au MIBI : le cliché précoce 5 minutes après l'injection montre un prolongement de la fixation en dessous du lobe gauche, peu intense.
- (d) Scintigraphie au MIBI : le cliché tardif 1 h 30 après l'injection montre que cette image inférieure gauche est devenue la zone la plus fixante. Ce renforcement du contraste est caractéristique d'un adénome parathyroïdien.

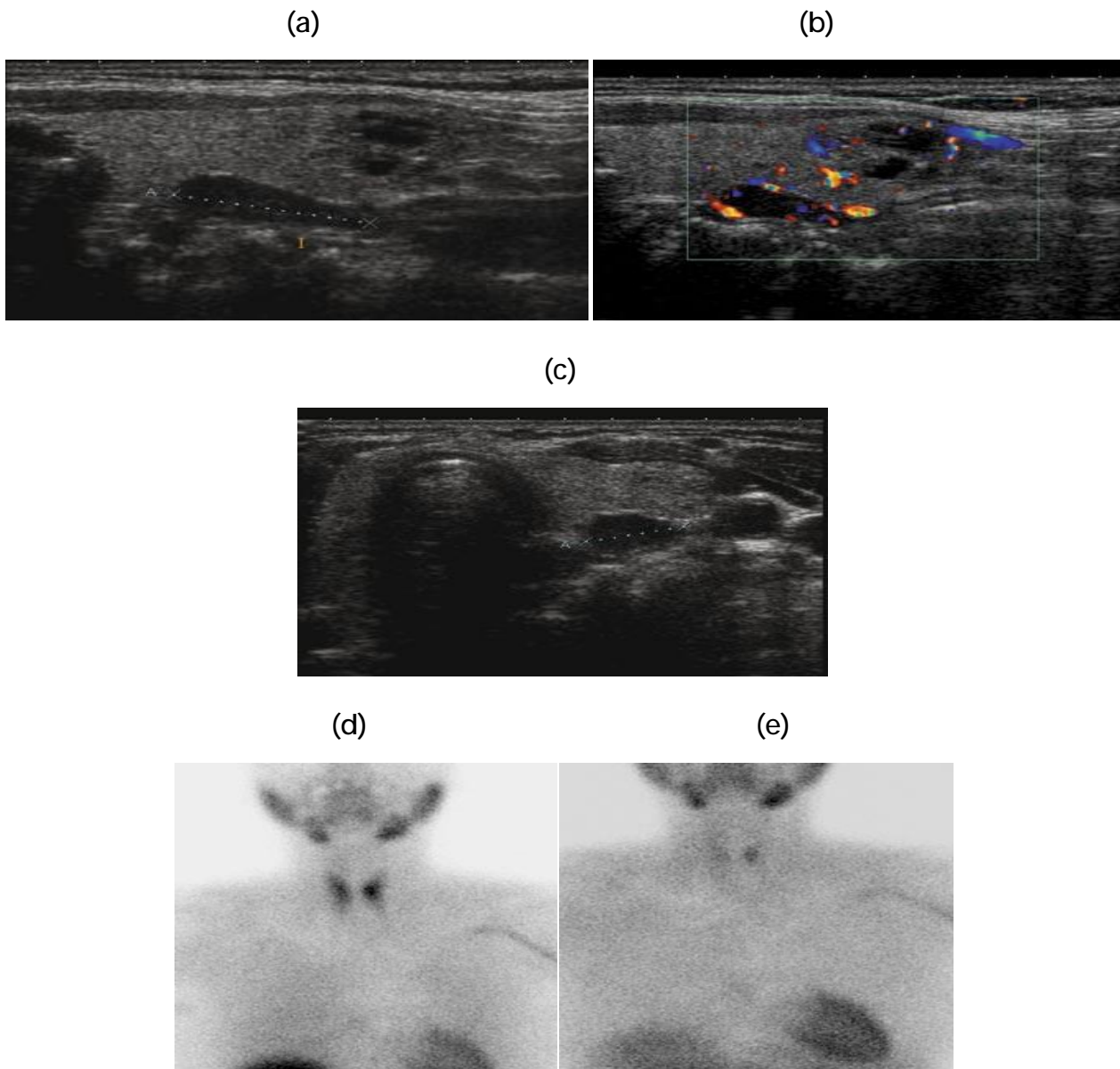


Figure 34 [84]: Couplage échographie-scintigraphie montrant un adénome parathyroïdien P4 gauche.

- (a) Echographie : coupe longitudinale du lobe gauche, montrant une lésion oblongue, en arrière de la partie moyenne du lobe gauche.
- (b) Echographie : coupe longitudinale en doppler couleur ; la lésion est bien vascularisée.
- (c) Echographie : coupe transversale : le nodule est extrêmement hypoéchogène.
- (d) Scintigraphie : le cliché précoce (5 minutes) montre un foyer à la partie moyenne et interne du lobe gauche.
- (e) Scintigraphie : sur le cliché tardif (1 h 30), seul ce foyer est encore visible.

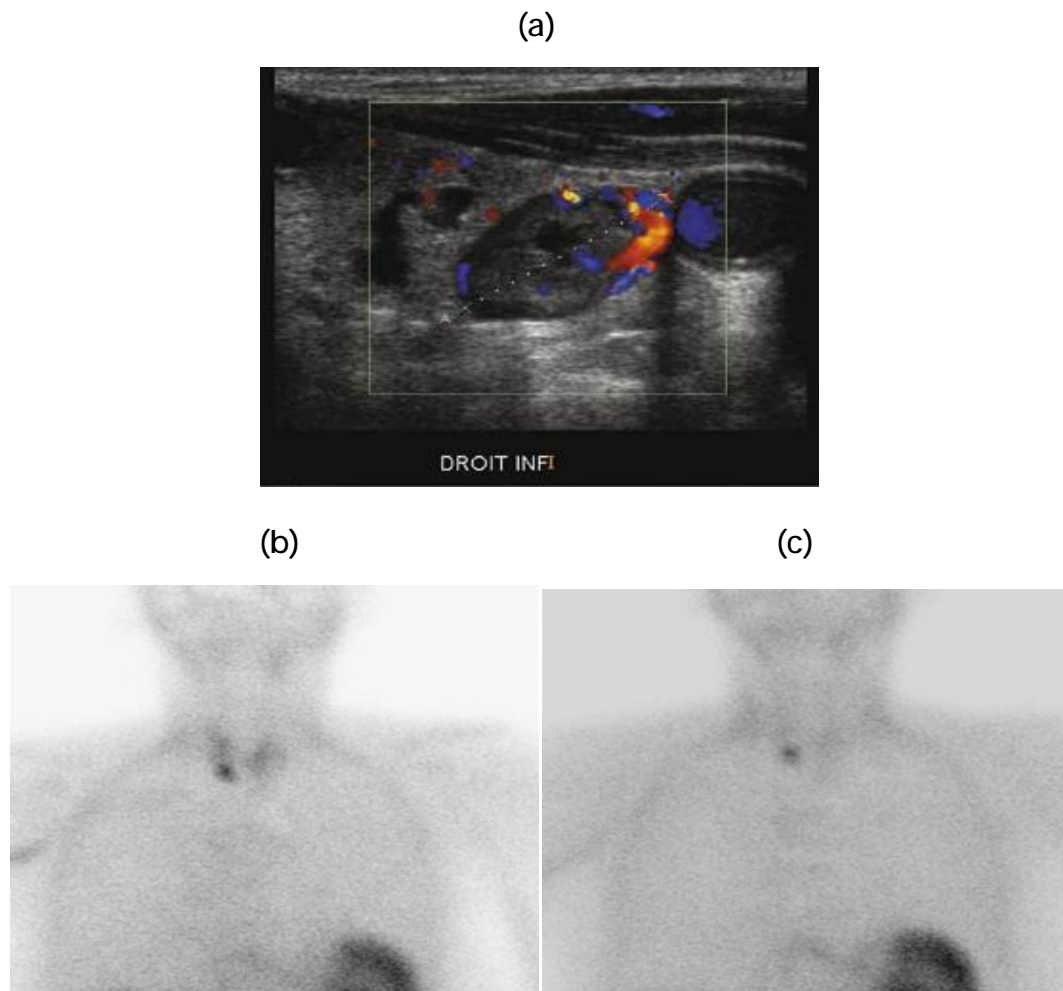


Figure 35 [84]: Couplage échographie-scintigraphie montrant un adénome P3 droit.

- (a) Echographie : coupe transversale au pôle inférieur du lobe droit. Cette lésion kystisée est de forme ovale, sa partie solide est hypoéchogène et elle est bien vascularisée. La séparation avec la thyroïde est difficile à voir et il existe des nodules thyroïdiens.
- (b) Scintigraphie, cliché précoce, qui montre un foyer inférieur droit intense.
- (c) Scintigraphie, cliché tardif: le contraste du foyer y est renforcé: la scintigraphie confirme qu'il s'agit bien d'un adénome P3 droit.

2.1.4 Tomodensitométrie (TDM): [90]

Il a longtemps été utilisé en deuxième intention, après une première chirurgie blanche ou en cas de discordance échographie-scintigraphie, principalement parce qu'il s'agit d'un examen irradiant qui nécessite l'injection de contraste. De plus, les images sont artefactées par les épaules, la présence de clips si l'examen est postopératoire et, dans un moindre degré, la respiration, la déglutition.

L'interprétation est fondée à la fois sur la différence de densité entre l'adénome parathyroïdien et le parenchyme thyroïdien sans injection. Il existe un gradient de densité spontané entre la thyroïde spontanément dense supérieure à 80 unités Hounsfield (UH) et la parathyroïde, et aussi sur les différences de cinétique de rehaussement entre parathyroïde, thyroïde et ganglions. Au temps tardif, les parathyroïdes présentent une diminution de densité qui les différencie des ganglions qui, eux, restent denses.

Les avantages du scanner sont la reproductibilité de l'examen qui est beaucoup moins opérateur-dépendant que l'échographie et l'accès facile à la technique (fig 36).

Les chiffres de sensibilité, 46 % à 80 %, sont anciens et devraient s'améliorer.

Le scanner est souvent l'examen de première intention en cas d'hématome médiastinal spontané, car il peut révéler une pathologie parathyroïdienne.

Dans notre série le scanner est réalisé chez une patiente et a révélé une lésion parathyroïdienne unique.

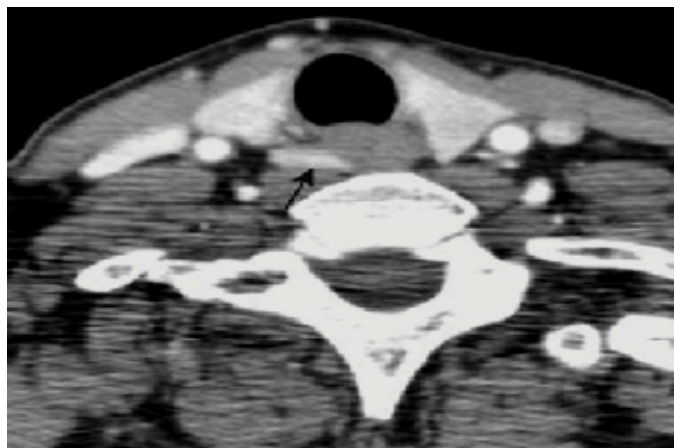


Figure 36 [90] : Scanner cervico médiastinal ; coupe transversale C+ : image hyperdense latéralisée à droite en latéro-œsophagien en rapport avec un adénome parathyroïdien (flèche noire).

2.1.5 Imagerie par résonance magnétique (IRM): [90]

Théoriquement, il s'agit d'une imagerie en coupes idéale, non irradiante.

Classiquement, l'adénome parathyroïdien est en hypo- ou isosignal T1 et surtout en hypersignal T2 ou T2 avec saturation de graisse. Dans 40 % des cas, le signal n'est pas typique, il devient hyposignal T1-T2 en cas de fibrose et hémorragie, hypersignal T1-T2 en cas d'hémorragie subaiguë, la lésion n'est alors reconnue que grâce à sa localisation.

Les séquences injectées en saturation de graisse n'apportent pas d'élément déterminant montrant un rehaussement de la lésion. Les ganglions ont le même aspect (fig 37).

La sensibilité n'est pas meilleure que celle des autres techniques, chiffrée environ à 65-80 %.

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une IRM cervico-thoracique.

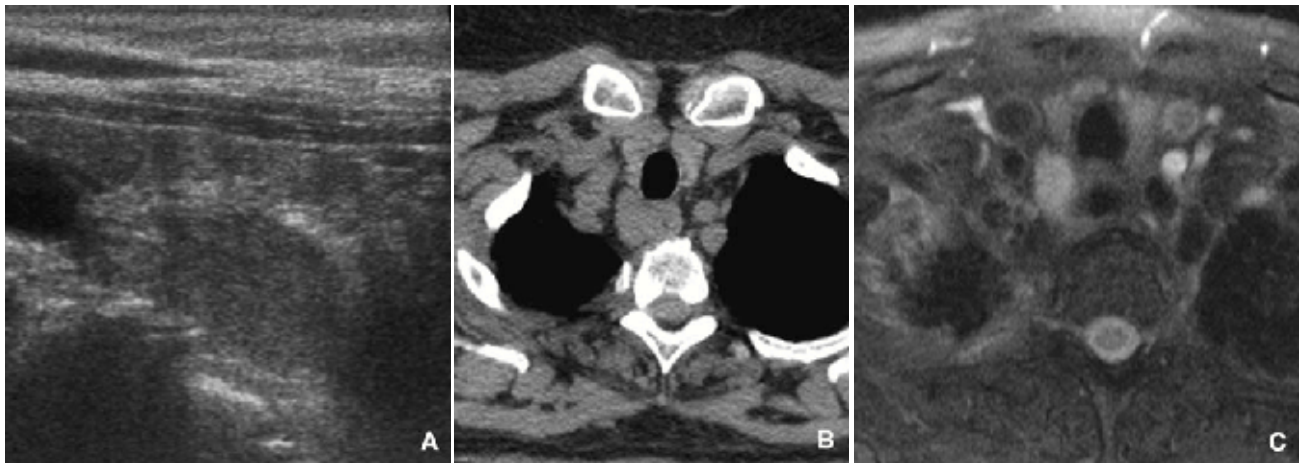


Figure 37 [90] : L'échographie (A), le scanner sans injection (B) et l'IRM (C) en pondération T2 montrent une image postérieure droite en ectopie latéro-œsophagienne correspondant à un adénome supérieur en ectopie basse.

2.2 Méthodes d'exploration invasives

2.2.1 Cathétérisme veineux étagé avec dosage immédiat de PTH : imagerie biologique [91]

La cartographie de PTH a été utilisée depuis les années 1970 comme technique d'exploration des adénomes parathyroïdiens, avant l'avènement de l'imagerie médicale moderne et a été décrite par de nombreux auteurs comme alors la plus performante des méthodes de localisation.

Technique

Les prélèvements de sang (sur tube EDTA, pour une meilleure conservation de la PTH) sont réalisés, après désinfection cutanée et anesthésie locale. Un cathétérisme cervicothoracique permet d'obtenir 15 à 20 prélèvements dans les veines jugulaires internes droite et gauche, du tronc brachio-céphalique (TBC) droit et gauche, des veines sous-clavières droite et gauche, et de la veine cave supérieure et inférieure jusqu'au niveau hépatique. À la fin de l'examen, la PTH est dosée immédiatement dans le plasma sur un automate d'immunoanalyse à délai de réponse court (environ 20-40 mn) et les résultats portés sur un schéma veineux, ou

mieux sur le veinogramme du patient réalisé pendant le cathétérisme. En pratique, il est plus délicat d'aborder les veines thyroïdiennes inférieures, pour réaliser un cathétérisme hypersélectif, qui a l'avantage de localiser plus précisément le foyer, mais qui comporte davantage de risque veineux.

Indications

Le cathétérisme veineux étagé est proposé comme un examen d'aide à la localisation par cartographie de PTH dans les cas suivants :

- Imageries en faveur d'un foyer ectopique médiastinal, avec gradient retrouvé souvent dans la veine cave supérieure , ou foyer ectopique cervical profond, avec gradient latéralisé dans une veine jugulaire interne droite ou gauche, en supérieur ou en inférieur, ou mieux dans une veine thyroïdienne .
- Persistance ou récurrence après échec chirurgical, avec cervicotomie blanche ou inefficace, en raison de la présence d'adénomes multiples.
- HPTP avérée avec imageries discordantes : une cartographie de PTH pourrait apporter un complément d'information à l'imagerie.
- HPTP persistante symptomatique à PTH normale, avec imageries négatives : la mise en évidence d'un gradient important apporterait un argument et une aide à la chirurgie.

Le cathétérisme veineux étagé est un examen peu invasif, présentant de rares complications: réactions mineures aux produits de contraste, risques de thrombose veineuse dans les 48 heures, douleurs thoraciques, risque exceptionnel d'embolie pulmonaire.

C'est un examen de localisation de moindre précision spatiale, mais plus fonctionnel et plus performant globalement, pouvant être utile au chirurgien

2.2.2 Artériographie :

L'artériographie par cathétérisme sélectif des branches nourricières (tronc thyro-cervical, artère sous clavière, artère mammaire interne, carotide externe),

montre un blush persistant au temps veineux alors qu'à l'état normal les glandes parathyroïdienne ne sont pas visible en artériographie. Sa sensibilité est de 60% à 75%, l'artériographie sélective numérisée paraît encore plus sensible.

L'artériographie permet, en cas de contre-indication chirurgicale, un traitement par voie endovasculaire en injectant une certaine quantité de produit de contraste, ce qui va entraîner un infarcissement de la glande. Néanmoins l'angiographie est un examen invasif pouvant être responsable d'accidents vasculaires cérébraux, ce qui limite son utilisation [85].

Dans notre série, aucun de ces examens d'explorations invasives n'a été réalisé.

2.3 La stratégie d'exploration : [83]

Elle ne fait pas l'objet d'un consensus.

En cas de chirurgie de 1^{ère} intention: certains auteurs recommandent la réalisation de l'échographie éventuellement couplée à la scintigraphie afin de réduire le nombre de réinterventions. D'autres auteurs, par contre, ne recommandent pas la réalisation d'examens de localisation préopératoire.

Il n'a en effet pas été établi que la localisation préopératoire réduit la durée de l'acte chirurgical ni même qu'elle augmente le pourcentage de succès [83], ce dernier dépend plus de l'expérience du chirurgien. Cette attitude ne s'applique évidemment pas dans les cas où une chirurgie dirigée sous anesthésie locale est choisie.

En cas d'hyperparathyroïdie persistante ou récidivante après chirurgie (10 à 15% des cas) il est nécessaire d'obtenir au moins deux examens positifs :

L'échographie et la scintigraphie seront systématiquement réalisées, complétées, en cas de négativité ou de discordance des résultats, par l'IRM qui est particulièrement efficace dans la localisation des adénomes médiastinaux et éventuellement par le

cathétérisme veineux avec dosages étagés de PTH. En utilisant cette séquence d'explorations, il est possible d'arriver à une sensibilité de l'ordre de 80% [92].

F. Formes cliniques particulières:

1. HPTP et grossesse:

L'hyperparathyroïdie est la troisième cause la plus fréquente d'endocrinopathie. Bien qu'elle survienne, généralement après la cinquantaine, elle peut être diagnostiquée à un âge plus jeune. Chez la femme jeune, la coexistence grossesse-hyperparathyroïdie est donc possible.

Le diagnostic est le plus souvent fortuit car les signes cliniques sont fréquemment mineurs (fatigue, vomissements, syndrome polyuropolydipsique modéré, dépression), confondus avec les signes sympathiques de la grossesse. Le diagnostic biologique est rendu difficile du fait de l'hypoalbuminémie induite par la grossesse qui peut masquer l'hypercalcémie maternelle. Une fois le diagnostic biologique établi, le seul examen morphologique réalisable pendant la grossesse est l'échographie et l'IRM cervicales. Le diagnostic peut aussi être posé rétrospectivement à l'occasion de convulsions du nouveau né secondaires à une hypocalcémie profonde par mise au repos des parathyroïdes fœtales au cours de la grossesse et à l'impossibilité pour le fœtus de mobiliser ses réserves osseuses après la naissance lors de l'interruption brutale des apports calciques maternels [93].

La morbidité et la mortalité de cette association est majeure tant pour la mère que pour le fœtus avec des risques importants d'avortements, de retard de croissance intra-utérin, d'éclampsie, de mort fœtale in utero, de tétanie néo-natale et de pancréatite. En l'absence de traitement le taux de grossesse avec une complication majeure est estimé à plus de 50% [94].

En cas de diagnostic pendant la grossesse, le traitement de référence est l'intervention chirurgicale au deuxième trimestre même si la femme est asymptomatique. Dans ce contexte, si l'adénome est bien localisé, il est possible

d'envisager une chirurgie sous anesthésie locale. Si cette chirurgie est refusée ou n'est pas possible, il semble possible de contrôler l'hypercalcémie maternelle par un traitement médical, mais cela ne met pas à l'abri des complications néonatales.

2. HPTP néonatale:

Le tableau clinique peut prendre toutes les formes. De la forme légère presque asymptomatique à la forme sévère avec hypotonie musculaire, anorexie, constipation, déformation du squelette et fractures spontanées [95].

3. HPTP sujet âgé :

Il existe avec le vieillissement une modification de la présentation clinique de l'HPTP, avec une diminution de la fréquence des formes rénales et une augmentation de la fréquence des formes osseuses, relevant vraisemblablement des modifications physiologiques du fonctionnement rénal et du métabolisme de la vitamine D ainsi que d'une sensibilité accrue du squelette à l'action de la PTH [96].

4. HPTP aiguë :

Se caractérise par une hypercalcémie très sévère, souvent rapidement progressive et mal tolérée avec état d'agitation puis de torpeur et d'obnubilation, des troubles du rythme cardiaque, le tout pouvant évoluer en l'absence de traitement rapide vers la déshydratation globale, le coma, et la mort. C'est le mode de présentation habituel du carcinome parathyroïdien, cependant un adénome de croissance apparemment rapide peut conduire à la même présentation [95].

5. HPTP normocalcémique :

Le maintien d'une calcémie normale malgré une hypersécrétion primitive de PTH, se rencontre chez 10 à 20% des patients atteints et peut persister pendant plusieurs années.

Chez la majorité de ces patients, la mesure de la concentration de calcium ionisée révèle une valeur anormalement élevée, soulignant l'intérêt de cette mesure.

Néanmoins certains patients ont indiscutablement une concentration de calcium ionisée sérique normale, même après avoir éliminé une carence profonde en vitamine D associée, une hypomagnésémie, une hypothyroïdie. Le diagnostic est alors porté devant une calcémie normale, une concentration élevée de PTH, et un freinage insuffisant de la sécrétion de PTH lorsque, au moyen d'une charge calcique le patient est rendu hypercalcémique [97].

Ces patients présentent probablement une résistance des organes cibles vis à vis de la PTH. Ces patients n'ont pas le même niveau de réabsorption tubulaire de calcium, ni de résorption osseuse pour des valeurs identiques de PTH [98]. Le mécanisme précis de cette résistance partielle aux actions de la PTH reste cependant inconnu [99].

6. HPTP et carence en Vitamine D :

L'association HPTP et déficit en vitamine D n'est pas rare [100]. Elle doit être particulièrement recherchée dans les pays où la carence en vitamine D constitue un problème de santé publique et dans les populations migrantes. La vitamine D est connue comme étant un inhibiteur de la sécrétion de la PTH.

Son déficit chez les patients avec HPTP est responsable d'une augmentation de la sécrétion de PTH et s'accompagne d'une plus grande sévérité de la maladie, avec aggravation de l'atteinte osseuse.

Ainsi une concentration basse de 25 OH vitamine D chez les patients avec HPTP est associée à des niveaux bas de DMO au niveau du col fémoral, de l'avant bras et de l'organisme entier par rapport aux patients sans carence en vitamine D [101]. Des signes cliniques et radiologiques d'ostéomalacie peuvent également se voir.

Le bilan biologique retrouve des niveaux plus élevés de phosphatase alcaline et de PTH par rapport aux sujets sans déficit en vitamine D [102]. La 25 OH vitamine

D est par ailleurs inversement corrélée au poids de l'adénome et aux mesures post opératoires de PTH sérique [103].

Le déficit en vitamine D, s'il n'est pas corrigé, sera responsable d'une hypocalcémie et d'une HPT secondaire après résection de l'adénome, voire d'un « hungry bone syndrome » [103].

7. HPTP familiales :

L'HPTP survient le plus souvent sur un mode sporadique, mais elle peut également survenir dans un contexte familial dans 15 à 20% des cas, dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiple de type 1 (NEM1), de type 2A (NEM2A), du syndrome d'HPT-Jaw tumour, et de l'HPT familiale isolée.

Dans ces variantes, l'HPT survient plus précocement que dans les formes sporadiques (âge moyen au diagnostic : 25 à 35 ans), elle est liée dans plus de deux tiers des cas à une hyperplasie diffuse des glandes parathyroïdes, y compris surnuméraires ou ectopiques, volontiers asymétrique et éventuellement nodulaire, cette hyperplasie peut en imposer pour un ou plusieurs adénomes. Dans un tiers des cas il s'agit d'adénomes parathyroïdiens.

7.1 La NEM1 (syndrome de Wermer)

Les manifestations cliniques de la NEM1 sont la classique triade : hyperplasie parathyroïdienne (90% à 97% des cas), tumeurs endocrines du duodéno-pancréas (30% à 80% des cas) et adénomes hypophysaires (15% à 50% des cas) [103].

D'autres atteintes plus rares sont possibles : tumeurs neuroendocrines bronchiques, thymiques, ou gastriques, tumeurs du cortex surrénalien, lipomes sous cutanés ou viscéraux [103].

L'HPTP est l'atteinte la plus fréquente au cours de la NEM1, touchant plus de 95% des sujets prédisposés ou génétiquement à risque. L'âge d'apparition se situe à la fin de la seconde décennie de la vie. L'HPT est souvent d'installation insidieuse et

reste longtemps silencieuse. Seuls 20 à 30% des patients ont des symptômes. L'évolution naturelle se fait dans le sens d'une lente aggravation [5].

La NEM 1 est évoquée quand deux des conditions suivantes sont présentes :

Tableau 2: Critères diagnostiques de base de la NEM1 établis lors de la conférence de consensus de Gubbio (1999 – publiés en 2001) [104] :

1. Hyperparathyroïdie primaire avec hyperplasie pluriglandulaire et/ou adénome et/ou récurrence d'hyperparathyroïdie primaire opérée.
2. Tumeurs endocrines duodénales et/ou pancréatiques, fonctionnelles ou non fonctionnelles.
3. Tumeurs de l'antéhypophyse fonctionnelles (que l'hypersécrétion hormonale soit unique ou multiple) ou non fonctionnelles.
4. Tumeurs endocrines de la corticosurrénale avec ou non hyperplasie, fonctionnelles ou non fonctionnelles
5. Tumeurs endocrines à localisation thymique et/ou bronchique.
6. Un apparenté au premier degré atteint d'au moins une des lésions cardinales.

L'enquête génétique consiste en une évaluation du caractère héréditaire de la maladie dans une famille donnée par l'anamnèse précise du collatéraux du propositus. L'enquête clinicogénétique, parfois délicate, reste malgré tout l'élément clé du diagnostic syndromique, et aucune étude moléculaire ne saurait être envisagée sans un minimum d'informations sémiologiques sur le propositus et les collatéraux du premier et du second degré [5].

Lors de la prise en charge initiale de la famille d'un patient atteint de NEM1 pour lequel la mutation du gène NEM1 n'est pas (encore) connue, des bilans lésionnels complets peuvent être réalisés chez les collatéraux au premier degré de ces patients NEM1, afin de définir le caractère familial ou non de la maladie [5].

En l'absence de suspicion clinique de NEM1, seule la mesure de la calcémie, couplée au dosage de la parathormone (PTH) est proposée à titre systématique [5].

Chez les patients génétiquement à risque ou en cas de forte suspicion clinique de NEM1, le bilan métabolique et hormonal comporte, le plus souvent [5]:

- Une mesure de la concentration plasmatique du calcium total, ou mieux du calcium ionisé, de la calciurie, de la phosphorémie, et un dosage de PTH ;
- La mesure de la glycémie couplée à celle de l'insulinémie, le dosage du glucagon, de la gastrine, et de la chromogranine A ;
- La mesure de la prolactine, de l'insuline-growth factor (IGF), de luteinizing hormone (LH), la FSH, la testostérone, la sous unité α des hormones glycoprotéiques (SU α), des hormones thyroïdiennes et de la thyroid stimulating hormone (TSH) ;
- Mesure de la kaliémie et du cortisol libre urinaire.

7.2 La NEM 2A (syndrome de Sipple):

La NEM2 associe un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dans 95% des cas, un phéochromocytome dans 50% des cas et une HPTP 30% des cas [105].

Dans la quasi-totalité des cas de NEM2A ou 2B, l'identification d'une mutation permet d'affirmer le caractère familial de la maladie. À l'inverse, chez un patient atteint de CMT isolé, l'absence de mutation sur les sept exons permet de faire le diagnostic de CMT sporadique non transmissible (donc ne faisant pas partie d'une NEM2) avec une certitude de 90 % [105].

Le diagnostic biologique et par imagerie de la NEM2 comporte la recherche de:

-Cancer médullaire de la thyroïde : le diagnostic biologique est basé sur le dosage de La calcitonine (CT) et le test à la pentagastrine

En terme du bilan d'extension, les recommandations du GTE 2006 sont, en présence d'une CT de base élevée (> 100 pg/ml, voire 250 pg/ml), de réaliser une échographie cervicale, un scanner ou une IRM médiastino-pulmonaire, une

échographie, un scanner ou une IRM hépatique, et une scintigraphie osseuse. Les autres techniques (cathétérismes de localisation) sont à recommander au cas par cas en raison de l'absence de résultats démontrés dans la stratégie de prise en charge [106].

-Phéochromocytome : Le diagnostic repose sur l'augmentation des dérivés méthoxylés des catécholamines urinaires totales et fractionnées (métadrénaline, normétadrénaline) sur les urines de 24 heures. Lorsque le diagnostic biologique de phéochromocytome est fait, les techniques d'imagerie permettent de localiser le ou les phéochromocytome(s) (tomodensitométrie [TDM], imagerie par résonance magnétique [IRM] et scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine ou MIBG). [44]

-Hyperparathyroïdie : C'est la constatation de calcémies et parathormonémies augmentées qui permet de faire le diagnostic d'HPT [44].

7.3 HPT-Jaw tumor syndrome :

Ce syndrome rare, comporte une HPTP associée à des tumeurs osseuses mandibulaires spécifiques des ostéoclastes [107], des tumeurs rénales et ovariennes.

L'HPT est progressive avec hypercalcémie maligne et prédisposition au carcinome parathyroïdien. Ceci justifie la réalisation d'un orthopantogramme lorsque l'HPT évolue dans un contexte familial.

Elle est liée à un gène localisé sur le chromosome 1q, codant la parafibromine dont la fonction n'est pas encore identifiée. Le test génétique du locus est justifié sur la base de critères cliniques évocateurs.

7.4 L'HPTP familiale isolée:

Ce diagnostic ne peut être retenu qu'après avoir éliminé une NEM1, en effet l'HPTP est une manifestation très fréquente, précoce et longtemps isolée des NEM1.

Les HPTP familiales peuvent alors être considérées comme la première étape (et souvent la seule) de ce type d'affection [95].

Il faut également savoir éliminer une NEM2 et l'HPT-Jaw tumor, ainsi que l'hypercalcémie hypocalciurique familiale qui a une transmission autosomique dominante due à une mutation inactivant le gène codant pour le récepteur sensible au calcium (CaSR) [108].

8. Carcinome parathyroïdien:

Le cancer primitif des parathyroïdes est rare. Il semble que la fréquence de ce cancer soit plus faible, entre 0,1 à 1 % [109, 110].

Le cancer parathyroïdien affecte autant l'homme que la femme. L'âge moyen de présentation est d'environ 10 ans inférieur à celui de l'hyperparathyroïdie primaire bénigne [51].

Les formes asymptomatiques sont rares, car plus de 90% de ces cancers sont des formes sécrétant en excès de la parathormone (PTH). Le tableau est dans la plus part du temps celui d'une hypercalcémie sévère, avec anorexie, amaigrissement, asthénie profonde, polyuropolydypsie, troubles neuropsychiques, douleurs osseuses et faiblesse musculaire [51].

D'après Lang et Lo [111], plus de 50% de ces patients présentent des lésions rénales et osseuses (déminéralisation, fractures pathologiques) au moment du diagnostic. Des signes digestifs sont possibles: ulcère peptiques ou pancréatite aiguë. La palpation d'une masse cervicale est retrouvée dans 50% des cas [112, 113, 114].

Les métastases ganglionnaires cervicale sont présentes dans 6 à 20% des cas au moment du diagnostic, et un tiers des patients présentent déjà des métastases osseuses ou pulmonaires, plus rarement les métastases sont hépatiques et exceptionnellement pleurales, rénales ou surrénaliennes.

La calcémie moyenne est supérieure à 3,2mmol/l chez 65 à 75% des malades [115]. Parallèlement le taux plasmatique de PTH plus élevé par rapport à un adénome de poids équivalent [116, 117]. Le diagnostic de localisation est de

difficulté variable, sauf lorsqu'une masse cervicale est palpable. En échographie, un certain nombre de critères évocateurs de malignité ont été décrits : taille supérieure à 2 cm, caractère hypoéchogène, présence de lobulations, limites irrégulières, infiltrations des structures de voisinage ou présences d'adénopathies cervicales suspectes [118].

Toutefois aucun de ces critères n'est spécifiquement associé au cancer parathyroïdien [119].

La scintigraphie au technétium-MIBI ou Tc99m-sestamibi ne permet pas de discriminer les adénomes des cancers [120].

Son intérêt réside dans la détection de foyers tumoraux ectopiques, de métastases à distance ou de métastases ganglionnaires lorsque le diagnostic de cancer parathyroïdien est évoqué. Le scanner et l'IRM ne sont pas spécifiques mais ont l'avantage, lorsque la tumeur est avancée, de préciser le degré d'extension locorégionale, la présence d'adénopathies cervicales ou médiastinales, ou encore de métastases à distance, en particulier pulmonaires [121].

G. Diagnostic différentiel

1. Hypercalcémies extraparathyroïdiennes : [122]

1.1 Hypercalcémies des cancers

La survenue d'une hypercalcémie au cours de l'évolution d'un cancer est un événement fréquent. Cependant toutes les néoplasies n'ont pas la même propension à se compliquer d'hypercalcémie : cet événement est fréquent dans les cancers bronchiques, les épithéliomas de la tête et du cou, le cancer du sein et certaines hémopathies malignes telles que le myélome multiple. Dans tous les cas, le mécanisme initial de l'hypercalcémie est une ostéolyse intense résultant d'un découplage entre l'ostéoformation et l'ostéorésorption.

- Hypercalcémie humorale des cancers (HHC) [122]

L'HHC est un syndrome survenant chez des patient atteints de néoplasies solides, le plus souvent, dû à la production tumorale d'un facteur humoral circulant (endocrine) qui cause l'hypercalcémie. Théoriquement, tout facteur endocrine hypercalcémiant sécrété par une tumeur maligne pourrait être responsable d'un syndrome d'HHC. En pratique, ce syndrome implique la sécrétion par la tumeur du peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne PTHrP.

- Ostéolyse locale maligne (OLM) [122]

L'OLM rend compte de 20% des hypercalcémies compliquant les cancers. Le mécanisme est une augmentation de la résorption ostéoclastique, activée selon un mécanisme paracrine par des cellules malignes infiltrant la moelle osseuse et sécrétant des cytokines. Certains types tumoraux se compliquent très volontiers de métastases osseuses : c'est le cas du cancer du sein, des bronches et de la prostate.

- Hypercalcémies au cours des hémopathies malignes [122]

Une hypercalcémie est un événement fréquent au cours de l'évolution du myélome, survenant dans 20 à 40% des cas ; elle peut également survenir au cours d'autres hémopathies malignes et, en particulier, au cours de certains lymphomes.

Au cours du myélome, l'augmentation de la résorption osseuse nette est principalement due à un accroissement du nombre et de l'activité des ostéoclastes sous l'influence de nombreux médiateurs sécrétés par les cellules myélomateuses.

- Hypercalcémie associée au phéochromocytome [122]

La découverte d'une hypercalcémie chez un patient porteur d'un phéochromocytome doit, avant tout, faire envisager leur association au sein d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 2. En dehors de cette situation, l'hypercalcémie peut être due à la sécrétion tumorale de PTHrP.

- Hypercalcémie associée aux tumeurs endocrines du pancréas [122]

Les tumeurs endocrines du pancréas peuvent, comme le phéochromocytome, s'associer à une hyperparathyroïdie primitive dans le cadre d'une NEM de type 1.

1.2 Sarcoïdose et autres granulomatoses [122]

Une majorité de patients atteints de sarcoïdose a une hypercalciurie et 10 à 20% développent une hypercalcémie au cours de l'évolution de leur maladie.

1.3 Endocrinopathies hypercalcémiantes [122]

Outre le phéochromocytome déjà cité, une hypercalcémie peut survenir au cours de l'évolution d'une hyperthyroïdie, d'une insuffisance surrénalienne.

1.4 Autres causes [122]

- Intoxication médicamenteuse :
 - Ø Par la prise de lithium;
 - Ø Par la prise de diurétiques thiazidiques.
- Immobilisation prolongée
- Syndrome des buveurs de lait
- Apport important en vitamine A
- Hypercalcémie familiale hypocalciurique.

2. Hypercalcémie familiale bénigne (HFB):

Ce syndrome est dû à une mutation inactivatrice du CaSR rendant les cellules (parathyroïdiennes et tubulaires rénales) résistantes à l'action du calcium. Une calcémie plus élevée est nécessaire pour inhiber la sécrétion de PTH et la réabsorption rénale du calcium.

Ce syndrome associe une hypercalcémie en règle générale bien tolérée avec PTH normale mais inadaptée compte tenu de l'hypercalcémie posant le problème de diagnostic différentiel avec l'HPTP. En faveur de HFB, on note la transmission familiale selon un mode autosomique dominant (mais il existe des HPTP familiales isolées), une hypercalcémie qui apparaît tôt, avant l'âge de 10 ans, l'absence

d'hypercalciurie (mais 50% des HPTP ne sont pas hypercalciuriques) et, surtout, l'identification d'une mutation du gène du récepteur sensible au calcium, trouvé dans plus de 90% des cas d'HFB.

Cette distinction est importante, dans la mesure où HFB est une contre indication à la parathyroïdectomie et ne nécessitant pas de traitement. De plus, elle permet chez les femmes de confirmer le diagnostic avant une grossesse, en raison du risque élevé pour l'enfant de développer une hypocalcémie extrêmement sévère à la période néonatale nécessitant une prise en charge rapide [123].

III. TRAITEMENT

A. Buts :

1. Traitement de la maladie;
2. Apporter un confort de vie au patient;
3. Prévenir la survenue des complications et les traiter le cas échéant.

B. Moyens :

1. Traitement médical

Il n'existe pas de traitement médical curatif de l'HPTP. Les traitements médicaux sont prescrits:

- Dans le but contrôler une hypercalcémie maligne en préparation à l'acte opératoire.
- Dans un but palliatif en cas d'échec ou d'impossibilité de chirurgie.

Ces derniers comportent:

- ü Les traitements à visée étiologique qui tentent d'abaisser la sécrétion de la PTH par l'utilisation de calcimimétiques ou bien de neutraliser cette hormone par l'immunisation anti-PTH.

ù Les traitements à visée osseuse, pour lutter contre l'ostéoporose de l'HPT en utilisant les inhibiteurs de la résorption osseuse: œstrogènes, selective estrogen receptor modulators (SERM), les biphosphonates, et la vitamine D. [124]

1.1 Traitement de l'hypercalcémie :

Les principes de base du traitement symptomatique d'une hypercalcémie sont la correction de la déshydratation associée dans la grande majorité des cas, l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium et la diminution de la résorption osseuse [125].

Ø Réhydratation [125]:

Elle sera réalisée au moyen de sérum salé isotonique. La baisse de la calcémie lors de la réhydratation ou des apports sodés est due à la dilution, mais aussi à l'augmentation de l'excrétion de calcium, dont d'une part la quantité filtrée est augmentée au niveau du glomérule et d'autre part l'absorption est inhibée au niveau du tube contourné proximal. Les volumes administrés seront fonction du niveau de la calcémie, de l'importance de la déshydratation mais aussi de l'âge et de la tolérance cardiaque. Ils sont habituellement compris entre 2,5 et 4,5l/24h. Une surveillance hémodynamique et de la diurèse est nécessaire chez les malades fragiles afin d'éviter une surcharge volémique.

Ø Diurétiques de l'anse [125]:

Utilisés après avoir commencé le traitement de la déshydratation, ces agents facilitent l'excrétion urinaire du calcium en inhibant sa réabsorption au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils représentent, de plus, l'avantage d'éviter une surcharge hydrosodée chez le sujet âgé ou lorsqu'il existe une insuffisance cardiaque. La surveillance des pertes hydriques et électrolytiques urinaires ainsi que de l'ionogramme sanguin permet les compensations régulières en particulier en

potassium, lorsque les doses utilisées sont importantes (100mg de furosémide ou 2 mg de bumétanide toutes les heures ou toutes les 2h).

- Traitements inhibiteurs de la résorption osseuse [125]:

Les mesures générales sont le plus souvent insuffisantes à contrôler une hypercalcémie sévère et une action sur le principal mécanisme physiopathologique de la plupart des hypercalcémies (la mobilisation excessive de calcium à partir de l'os) est nécessaire.

Ø Plicamycine [125]:

La plicamycine, autrefois mithramycine, est à l'origine un antibiotique possédant la propriété de bloquer la synthèse d'ARN dans l'ostéoclaste et ainsi inhiber la résorption osseuse en empêchant la formation d'ostéoclastes matures. Préconisée à des doses de 25µg/Kg par voie intraveineuse en 4 à 6 heures, elle permet une diminution de la calcémie à partir de la 12^{ème} heure, son effet persistant pendant plusieurs jours. Elle présente cependant une toxicité rénale et hépatique importante avec un risque de thrombopénie et de cellulite en cas d'extravasation. Elle n'est de ce fait plus recommandée actuellement et garde quelques indications limitées aux hypercalcémies très sévères ne répondant pas aux autres thérapeutiques.

Ø Biphosphonates :

Ce sont des analogues des pyrophosphates, inhibiteurs naturels de la calcification que l'on retrouve dans le plasma et dans les urines et qui sont hydrolysés par les phosphates. Ils sont administrés par voie intraveineuse (l'etidronate, le clodronate, mais surtout le pamidronate en perfusion intraveineuse de 4 heures de 30 à 90mg ou le zolédronate en perfusion intraveineuse de 15 minutes de 4 mg) [125]. Les biphosphonates de dernière génération ont prouvé leur efficacité dans le traitement aigu de l'hypercalcémie de l'HPTP, qui est corrigée après 1 à 2 jours, pour une durée de 2 à 4 semaines, le plus souvent [126].

Ø Calcitonine :

La calcitonine inhibe la résorption osseuse et augmente l'élimination rénale de calcium, employée à la dose de 4 unités MRC/Kg toutes les 12 heures par voie sous-cutanée ou intramusculaire, elle produit une baisse de la calcémie en quelques heures, avec un effet maximal obtenu en 12 à 24 heures. Cependant, l'effet de la calcitonine est en général modéré, et surtout transitoire. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire de l'associer à un traitement dont l'effet est plus prolongé [126].

- Les autres traitements antérieurement utilisés (nitrate de gallium, phosphate) ont une toxicité élevée, ce qui explique leur abandon [125].
- L'épuration extrarénale en dernier recours [125].

Dans notre série, toutes nos patientes ont reçu un traitement de leur hypercalcémie à base de réhydratation et furosémide. Par ailleurs, aucune patiente n'a reçu de traitements inhibiteurs de la résorption osseuse ou d'épuration extrarénale.

1.2 Traitements à visée étiologique [124]

1.2.1 Calcimimétiques:

Les hyperparathyroïdies primaires conservent une rétrorégulation négative de la sécrétion de la PTH par la calcémie, qui est, toutefois, pathologique. En effet, chez ces patients, seules des calcémies élevées inhibent (incomplètement) la PTH.

En 1993, le mécanisme d'action de la calcémie sur les parathyroïdes a été élucidé par la découverte du récepteur au calcium, situé sur la membrane plasmique des cellules parathyroïdiennes appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G [124].

L'étude de ces récepteurs a montré qu'ils sont diminués dans les cellules des adénomes et hyperplasies parathyroïdiennes, par rapport aux cellules normales, ce

qui pourrait expliquer la relative insensibilité au calcium des hyperparathyroïdies [126].

Au milieu des années 1990, on a découvert et synthétisé des substances qui miment l'action du calcium sur les parathyroïdes et que l'on nomma des calcimimétiques. Certains (type I) agissent même en l'absence de calcium, tandis que d'autres (type II) sont des activateurs allostériques du récepteur au calcium et augmentent sa sensibilité vis-à-vis de ce cation [127].

Ces derniers appartiennent à la classe des phénylalkylamines et ils se lient sur une des sept boucles transmembranaires du récepteur, loin du site de liaison du calcium, qui se trouve sur la partie aminoterminal extracellulaire. Un de ces calcimimétiques (R-568), administré en prise orale unique chez 20 femmes souffrant d'hyperparathyroïdie primaire, a provoqué une diminution dose-dépendante (4 mg à 160 mg) de la PTH plasmatique deux heures après la prise, durant 6 à 8 heures. La calcémie a diminué (et la calciurie augmenté) pour la dose la plus forte [127].

Deux études plus récentes [128, 129] ont rapporté les résultats de l'utilisation d'un autre calcimimétique, le AMG-073 (ou cinacalcet) dans l'hyperparathyroïdie primaire, contre placebo. La première concernait 22 patients (calcémies inférieures à 3,17 mmol/l) traités par des doses de 30 à 50 mg par jour (en deux prises orales) pendant 15 jours. La PTH a diminué de 50 % 2 à 4 heures après chaque prise et la calcémie a été normalisée en 24 heures, pour la durée du traitement. La tolérance a été très bonne.

La seconde a porté sur 78 patients pendant 12 semaines. La calcémie a été normalisée dans 73 % des cas, sans modification de la densité osseuse. Les effets secondaires étaient identiques à ceux du placebo.

Par ailleurs, le R-568 à la dose de 50 à 100 mg, quatre fois par jour, a été utilisé dans un cas de cancer parathyroïdien chez un homme de 78 ans. Le

traitement a diminué le taux de PTH et a calcémie pendant toute la durée du traitement (2 ans) sans toutefois les normaliser [130].

1.2.2 Immunothérapie anti-PTH :

Dans deux cas de cancer parathyroïdien avec hypercalcémie sévère et métastases pulmonaires, l'immunisation par des fragments de PTH bovine et humaine, mélangés à de la PTH humaine intacte et de l'adjuvant de Freund, a permis d'obtenir un taux élevé d'anticorps anti-PTH. Dans les deux cas, le taux de la PTH sérique a été pratiquement normalisé, probablement par la formation de complexes immuns. La calcémie est aussi devenue presque normale dans un cas et normale dans l'autre avec un recul de 6 à 24 mois. Par ailleurs, cette immunothérapie s'est accompagnée d'une nette régression des métastases pulmonaires (de 39 à 71 %) dans le second cas [131, 132]. Il s'agit là d'une approche thérapeutique connue en cancérologie, qui a pu être appliquée avec un succès considérable dans le cancer parathyroïdien.

1.3 Traitements à visée osseuse [124]

1.3.1 Œstrogènes et SERM :

- Œstrogènes:

Au début des années 1970, les œstrogènes, à doses relativement importantes (50 µg d'éthinyl-œstradiol ou 1,25 mg d'œstrogènes conjugués par jour), avaient démontré leur efficacité pour améliorer l'hypercalcémie dans les cas d'hyperparathyroïdie chez les femmes ménopausées. Il s'agit là d'un groupe de patients chez qui l'hyperparathyroïdie est la plus fréquente. Par la suite, ce type d'étude a été relativement délaissé, mais, récemment, un travail contrôlé contre placebo a repris le sujet [133]. Le traitement comportait 0,625 mg par jour d'œstrogènes conjugués et 5 mg par jour d'acétate de médroxyprogestérone pendant 4 ans. Le bénéfice osseux a été notable, avec une augmentation de 7,5 %

pour la colonne lombaire, 7,4 % pour le col fémoral, 8,2 % pour le trochanter et 7 % pour le radius, à la quatrième année, par rapport au groupe placebo.

Le traitement a aussi induit une diminution du taux de phosphatases alcalines sériques et de l'hydroxyproline urinaire, ainsi qu'une légère baisse de la calcémie ionisée, laquelle, toutefois, ne s'est pas normalisée. PTH et calciurie n'ont pas été modifiées.

Ainsi, en l'absence de contre-indications, le traitement hormonal substitutif de la ménopause apporte un bénéfice osseux certain chez ces patientes. Par ailleurs, combiné à la chirurgie parathyroïdienne, il produit des améliorations de la densité osseuse supérieures à celles de la chirurgie seule.

- SERM [126]:

Les SERM sont des analogues de l'œstradiol qui possèdent des propriétés antagonistes ou agonistes, selon les tissus. Les prototypes sont le tamoxifène et le raloxifène, utilisés dans le traitement du cancer du sein, en raison de leur effet antioestrogène sur la glande mammaire. Une étude récente a porté sur le raloxifène contre placebo [134] dans des cas d'hyperparathyroïdie chez des femmes ménopausées. Le traitement, durant 8 semaines, a provoqué une légère diminution de la calcémie et des marqueurs du métabolisme osseux. Des études sur des durées plus importantes sont, à l'évidence, nécessaires pour confirmer et compléter ces données.

1.3.2 Biphosphonates [124]:

L'administration d'alendronate per os à la dose de 5 à 10 mg par jour a été étudiée récemment contre placebo dans quatre publications dans des cas d'hyperparathyroïdie de gravité modérée (calcémies moyennes entre 2,65 et 2,84 mmol/l) pendant 2 ans.

Dans tous les cas, le traitement a été à l'origine d'une amélioration de la densité osseuse, prédominant au rachis lombaire (gain de 6,85 % à 8,6 %) à 2 ans.

Les marqueurs de remodelage osseux ont été abaissés, tandis que calcémie, calciurie et PTH ont subi des modifications transitoires (diminution de la calcémie, élévation de la PTH) pour retrouver leurs valeurs basales à 2 ans [135-138].

1.3.3 Vitamine D :

Elle est particulièrement intéressante dans les situations d'HPTP à forme ostéomalacique, s'associant à des carences en vitamine D. L'apport de doses physiologiques de vitamine D est capable d'abaisser la PTH, d'améliorer la masse osseuse, sans entraîner d'accroissement du niveau calcique [127].

2. Traitement chirurgical :

La chirurgie est actuellement le seul traitement curatif disponible pour hyperparathyroïdie primaire [139].

2.1 Installation

1.2.1 De l'opéré :

Le patient est installé de façon symétrique en décubitus dorsal, les bras le long du corps. L'intervention est menée sous anesthésie générale avec intubation oro ou naso-trachéale et assistance ventilatoire ; en cas de contre-indication à l'anesthésie générale, il est envisageable de réaliser une cervicotomie sous anesthésie locale. Un billot transversal est placé sous les épaules, de manière à obtenir une hyperextension du cou, associé à un anneau en caoutchouc sous la tête pour la surélever. L'hyperextension doit être modérée au niveau du rachis cervical supérieur pour éviter les séquelles douloureuses postopératoires et pour ne pas mettre en tension les muscles sous-hyôidiens. Le champ opératoire découvre les régions cervicales antérieures et latérales, et la partie antérieure et médiane du thorax afin de bien dégager les articulations sterno-claviculaires.

2.1.2 De l'opérateur

L'intervention pouvant être longue, l'opérateur doit se soucier de son propre confort. Il ne faut pas hésiter à adopter la position assise qui donne la meilleure vue latéro-cervicale et médiastinale supérieure plongeante.

Le premier aide fait face au chirurgien et le second se met à la tête de l'opéré.

2.2 Voies d'abord :

2.2.1 Cervicotomie transversale classique

- Incision et décollement cutané (fig 38)

a. Tracé de l'incision [10]

L'incision, dite de cervicotomie horizontale basse, doit être tracée de façon très rigoureuse, environ 2cm, ou un travers de doigt, au dessus du relief de la tête des clavicules. Son dessin au crayon est indispensable afin de la réaliser aussi symétrique que possible. Transversalement, elle déborde de 2 à 1 cm, de chaque coté, sur le relief des muscles sterno-cléido-mastoïdiens. Lorsqu'il existe un pli cutané, il est de bonne pratique de l'utiliser afin de diminuer encore la visibilité de la cicatrice à distance. Une erreur souvent réalisée est de tracer cette incision trop bas, sur un cou en hyperextension, et qui se retrouverait ensuite chez le sujet en position debout en situation présternale. Dans le contexte particulier de la chirurgie des glandes parathyroïdes, l'incision mesure habituellement de 6 à 8 cm, elle sera d'autant plus large que l'on suspecte l'existence d'un goitre multinodulaire associé qu'il faudra relever pour avoir un jour suffisant sur les aires parathyroïdiennes que l'on doit explorer. La peau est incisée au bistouri froid, qui traverse la peau et le tissu graisseux sous-cutané ; après mise en traction de la berge supérieure sur pince d'Allis, le décollement sous-cutanéograsseux est réalisé. [10]

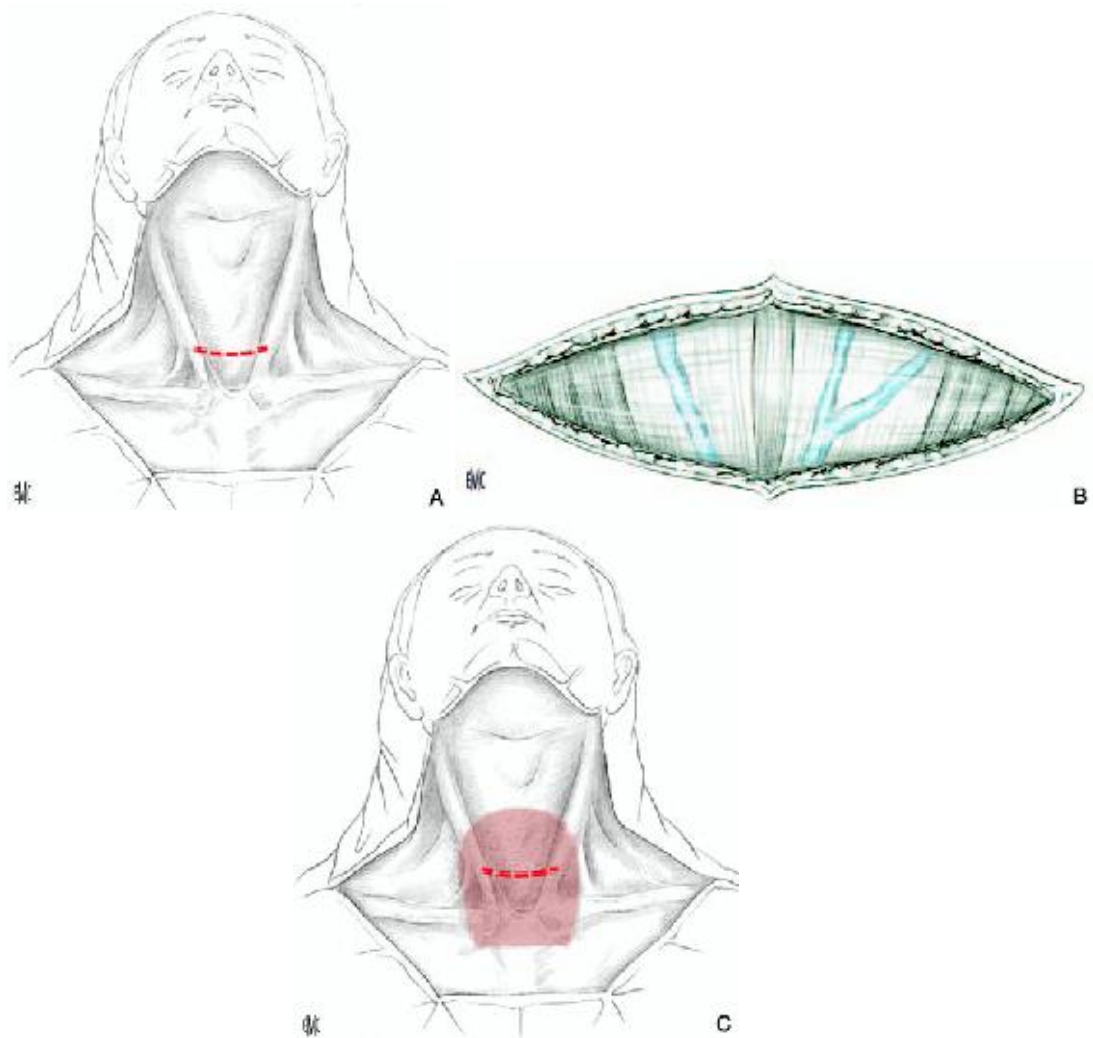


Figure 38 [10] : Incision et décollement cutané.

- A. Tracé de l'incision.
- B. Exposition du plan musculaire sous-cutané.
- C. Limites du décollement sous-cutané.

b. Relèvement des lambeaux cutanéograsseux [10]

Le lambeau supérieur est relevé avec sa couche grasseuse en monobloc; les veines jugulaires antérieures sont découvertes et laissées en place à la face superficielle des muscles sous hyoïdiens; ce décollement est mené jusqu'au bord supérieur du cartilage thyroïde.

L'écarteur de Joll est utilisé pour maintenir écartés de façon autostatique les lambeaux supérieurs et inférieurs, donnant à la plaie opératoire une forme losangique.

- Ouverture de la loge thyroïdienne (fig 39 et 40) [10]

En l'absence d'antécédents chirurgicaux thyroïdiens, la loge thyroïdienne est toujours ouverte par incision verticale de la ligne blanche ; cet abord médian permet de mener, à l'identique, la dissection de chaque hémilogé en débutant par le côté gauche ; pour ce faire le muscle stérnohyoïdien gauche (l'opérateur étant à droite) est saisi par deux pinces d'Allis et maintenu en traction ; sa face profonde est progressivement libérée soit au bistouri électrique ; soit aux ciseaux à disséquer, ce qui permet de découvrir la face antérieure de l'isthme thyroïdien ; en progressant latéralement, on découvre le deuxième plan plus profond des muscles sous-hyoïdiens représenté par le muscle stérnohyoïdien, ce dernier est à son tour saisi dans les pinces d'Allis et tracté ; la libération sur toute sa hauteur de la face profonde du muscle stérnohyoïdien met au jeu la totalité des faces antérieure et externe du lobe thyroïdien homolatéral.

Afin de poursuivre, dans de bonnes conditions d'exposition, l'ouverture latérale de la loge thyroïdienne, il faut s'aider d'écarteurs de Farabeuf qui sont positionnés l'un en dehors sur les muscles sous-hyoïdiens et l'autre en dedans sur le lobe thyroïdien ; entre les écarteurs, dans le fond du champ opératoire, on devine alors le paquet vasculaire jugulocarotidien. Au cours de cette progression, un seul

élément anatomique vient habituellement barrer le passage, il s'agit de la veine thyroïdienne moyenne ou latérale qui sera sectionnée et ligaturée.

A ce stade d'intervention, le lobe thyroïdien peut le plus souvent être mobilisé et extériorisé, il n'est pas rare que le muscle stérnohyoïdien vienne cravater la partie supérieure du lobe, masquant ainsi une partie de la loge ; il ne faut pas hésiter dans ces cas à sectionner, dans un but d'exposition, cet élément musculaire gracile et profond afin de baliser le mieux possible l'aire de dispersion des glandes parathyroïdes où va s'effectuer la recherche des glandes ; dans le même but un large effondrement du feutrage conjonctif qui recouvre le tronc artériel carotidien primitif est préconisé, ce dernier est exposé sur toute la hauteur de la loge thyroïdienne et va représenter la limite latérale de la zone de recherche première des glandes parathyroïdes.

Le tronc carotidien est également un repère extrêmement fiable pour la recherche du nerf récurrent (ce dernier abordant toujours la loge thyroïdienne à sa partie basse, après avoir croisé à sa face profonde le tronc artériel).

Ces différents gestes amènent donc à exposer un espace où se dispersent, dans l'immense majorité des cas, les glandes parathyroïdes ; les balises de cet espace sont en dedans le lobe thyroïdien et l'axe aérodigestif représenté par la trachée et, derrière elle, l'œsophage, en dehors par le tronc artériel carotidien primitif doublé sur sa face antéroexterne par la veine jugulaire interne, en haut par l'artère thyroïdienne supérieure (fig 41); en bas, la loge thyroïdienne est largement ouverte sur le médiastin antérosupérieur et la loge thymique.

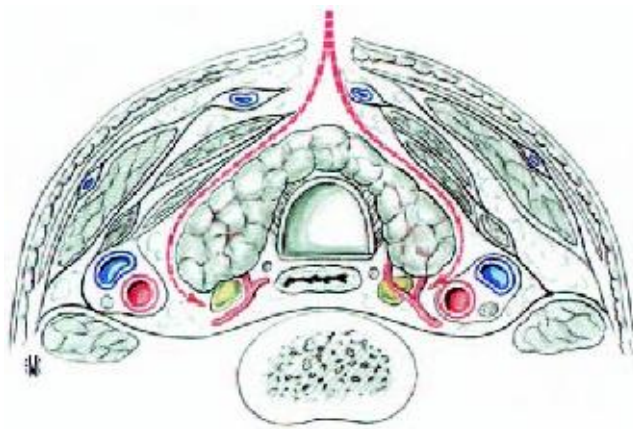


Figure 39 [10]: Ouverture de la loge thyroïdienne, coupe horizontale (les flèches montrent le plan de la dissection).

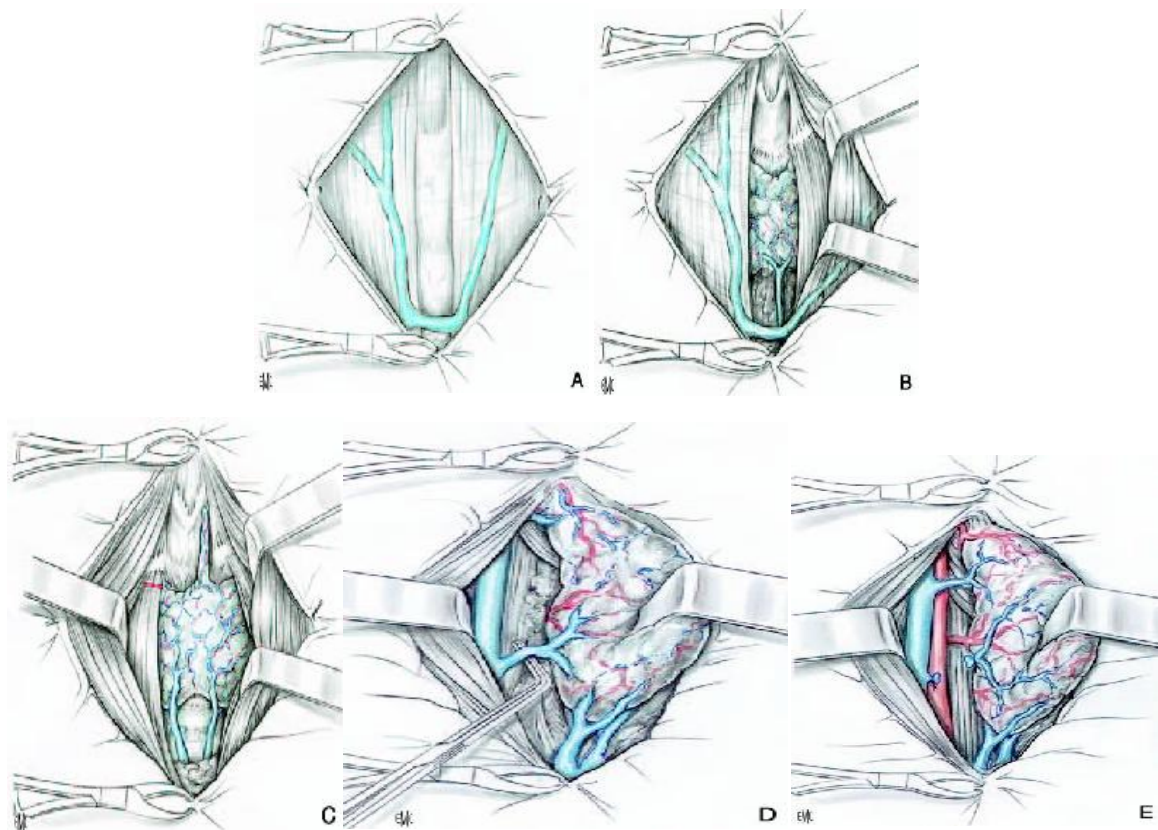


Figure 40 [10]: Ouverture de la loge thyroïdienne.

- A. Exposition du plan musculaire et de la ligne blanche médiane.
- B. Relèvement des plans musculaires et découverte du corps thyroïde.
- C. Section du muscle sterno thyroïdien.
- D. Ligature de la veine thyroïdienne latérale.
- E. Extériorisation du lobe thyroïdien: vue du pôle supérieur et d'une veine thyroïdienne latérale supérieure.

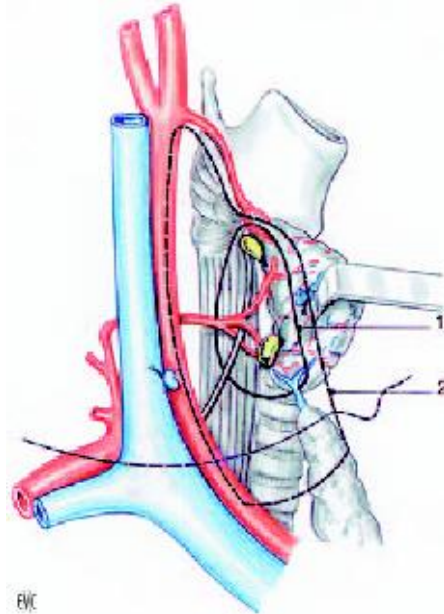


Figure 41 [10]: Aires de recherche des glandes parathyroïdes.

1. Limite de l'aire de recherche en première intention (environ 80% des glandes s'y trouvent);
2. Limite de l'aire de dispersion des glandes parathyroïdes (environ 98% des glandes s'y trouvent).

2.2.2 Chirurgie parathyroïdienne mini-invasive [140]

Au cours de ces dernières années plusieurs techniques de parathyroïdectomie mini-invasive (PMI) se sont développées. Ces techniques présentent plusieurs points communs.

Elles sont pratiquées au travers d'incisions limitées (8-30mm) et non plus par une classique cervicotomie transverse de 5 à 6 cm. Elles sont ciblées sur une seule glande. Dans la plupart des cas, elles ne permettent pas ou ne sont pas destinées à explorer les autres sites parathyroïdiens.

Le concept de ces explorations cervicales limitées est basé sur le fait que 85% des patients ayant un hyperparathyroïdisme primaire (HPTI) présente une seule glande pathologique. Ajoutons que la chirurgie parathyroïdienne est un très bon terrain d'application des techniques mini-invasives: il s'agit d'une chirurgie

d'exérèse sans temps de reconstruction, qui s'adresse à des tumeurs de petites tailles, en règle bénignes, dont l'abord par une cervicotomie transverse classique de 5 à 6 cm soulève parfois quelques réticences de la part de certaines patientes.

Tous les patients présentant un HPTI ne sont pas candidats à la chirurgie mini-invasive. Les patients présentant une suspicion de maladie multiglandulaire ou un HPTI familial doivent être opérés par chirurgie conventionnelle. L'existence d'un goitre nodulaire, des antécédents d'irradiation ou de chirurgie cervicale peuvent également contre-indiquer une PMI.

Bien évidemment, la suspicion ou l'évidence d'un carcinome parathyroïdien est une contre-indication absolue. Ces tumeurs réclament une exérèse étendue et en monobloc qui ne peut pas être pratiquée par un abord cervical limité.

Au total, les techniques mini-invasives ne peuvent être proposées qu'aux patients porteurs d'un HPTI sporadique, chez les quels un adénome unique a été parfaitement localisé par l'imagerie parathyroïdienne préopératoire. Environ 60% des patients présentant un HPTI peuvent bénéficier d'un abord focalisé et actuellement on peut estimer que plus de la moitié des chirurgiens endocriniens pratiquent des PMI.

En règle pratiquées sous anesthésie générale, certaines de ces interventions peuvent également être conduites sous anesthésie locale ou locorégionale ou sous hyposédation. [140]

2.2.2.1. Exploration unilatérale [140]

L'exploration unilatérale est fondée sur l'identification d'une glande pathologique et d'une glande normale du même côté. Depuis l'introduction de l'imagerie et des dosages rapides de la PTH, cette exploration est le plus souvent focalisée sur une seule glande.

2.2.2.2. Parathyroïdectomie ciblée minimale invasive sous anesthésie locale

[10]

Les objectifs de cette technique sont de diminuer la morbidité, le temps d'intervention, la durée d'hospitalisation, et la séquelle cicatricielle. Les indications sont réservées aux hyperparathyroïdies primaires sans pathologie nodulaire thyroïdienne diffuse associée, dont l'étiologie suspectée est un adénome parathyroïdien unique localisé à l'échographie haute résolution et à la scintigraphie MIBI, chez des patients non pusillanimes.

L'anesthésie locale est pratiquée à l'aide de Xylocaïne adrénalinée® à 2% par une infiltration sous-cutanée tout autour de la zone d'incision dessinée au préalable. Il faut éviter d'infiltrer trop en profondeur sous peine d'imprégner le nerf récurrent. Un bloc cervical superficiel peut être réalisé en injectant le point de réflexion des branches transverse et sus-claviculaire au niveau du bord postérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Un des avantages supplémentaires de l'anesthésie locale est de pouvoir contrôler la fonction du nerf récurrent pendant l'intervention en faisant parler le patient.

L'incision cutanée est pratiquée latéralement, elle mesure environ 3cm, elle est horizontale légèrement arciforme à mi-distance du cartilage cricoïde et de la fourchette sternale. Il n'ya pas de décollement sous-cutanéoplatysmal, la loge thyroïdienne est directement abordée latéralement en dehors du muscle sterno-cléido-hyoïdien le long de l'axe vasculaire jugulocarotidien (fig 42).

La zone d'incision et de dissection est maintenue ouverte par deux ou trois écarteurs de Farabeuf, lorsque la loge thyroïdienne est exposée l'un de ces écarteurs est utilisé pour charger le lobe thyroïdien.

A cet instant il faut se porter directement sur la zone où a été localisé l'adénome. Une fois repéré, il sera disséqué au contact de sa capsule, sans jamais la rompre jusqu'à libération complète.

Le nerf récurrent ne sera pas disséqué de façon systématique, il ne le sera qu'en cas de contact étroit avec l'adénome. L'endoscopie, par son effet de magnification, peut aider à la dissection de l'adénome.

L'hémostase doit être soignée, ce qui permet, du fait de l'absence de dissection extensive, la fermeture en deux plans sans drainage.

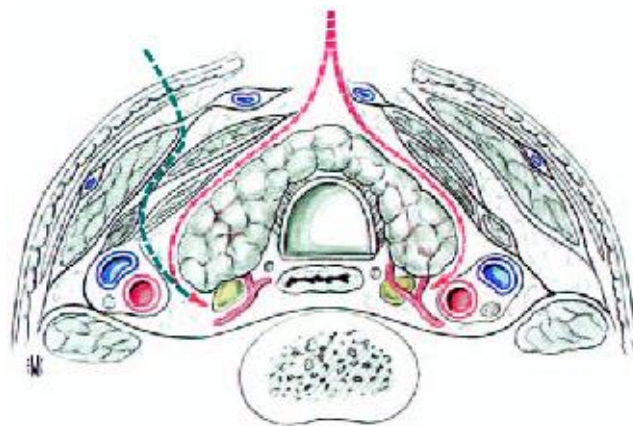


Figure 42 [10]: Abord de la loge thyroïdienne.

Abord traditionnel (rouge). Abord latéral réalisé pour la chirurgie minimale invasive (bleu).

2.2.2.3. Parathyroïdectomie mini-invasive radioguidée [140]

Elle s'appuie sur l'utilisation d'une sonde de radiodétection pour guider l'abord et la dissection en regard de l'activité isotopique. Les résultats sont satisfaisants mais pas supérieurs aux autres techniques mini-invasives, avec des contraintes d'organisation plus lourdes.

2.2.2.4. Parathyroïdectomie endoscopique [140]

Sous le terme de parathyroïdectomie endoscopique on peut Regrouper toutes les interventions parathyroïdiennes au cours des quelles le chirurgien fait appel à un endoscope; l'endoscope pouvant être utilisé durant toute ou une partie seulement de l'intervention. Les parathyroïdectomies totalement endoscopiques

nécessitent une insufflation de CO₂, comme en coelioscopie, pour maintenir la cavité de dissection.

L'intervention est donc pratiquée en chambre fermée, l'opérateur conduisant la dissection indirectement, à partir d'un écran de télévision.

Cette technique, entièrement endoscopique, a pour objectif d'explorer de façon bilatérale le cou dans le but de mettre en évidence une ou plusieurs glandes normales, en dehors de cet adénome parathyroïdien.

Cette attitude est destinée à minimiser le risque de méconnaître une lésion pluriglandulaire. Le principe est d'introduire l'optique sur la ligne médiane et de placer des trocarts latéraux de part et d'autre de la ligne médiane.

Les techniques qui ne font pas appel à l'endoscope durant toute l'intervention sont faites partiellement par vision directe et partiellement par vision sur le moniteur de contrôle; le terme de parathyroïdectomie vidéo assistée étant plus approprié pour décrire ces interventions (fig 43 à 51).

Entre des mains expérimentées, ces parathyroïdectomies sont aussi sûres que les interventions conventionnelles. Elles sont plus exigeantes sur le plan technique mais apportent certains avantages. L'endoscope procure à l'opérateur une vision agrandie et parfaitement éclairée des structures anatomiques cervicales, permettant ainsi une dissection aussi précise et aussi sûre que celle qui peut être réalisée en chirurgie ouverte conventionnelle.

Ces conditions optimales d'exploration sont beaucoup plus difficiles à obtenir par vision directe au travers de mini-incisions, même si le chirurgien dispose de lunettes agrandissantes et d'une lampe frontale pour améliorer l'éclairage de son champ opératoire.

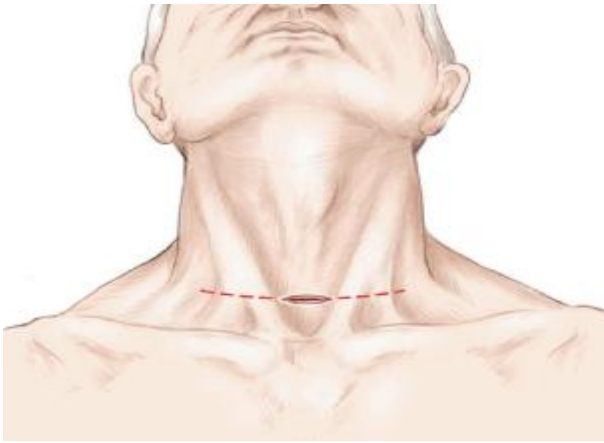


Figure 43 [8]: Incision médiane de 1,5 cm de long est réalisée sur le tracé virtuel d'une cervicotomie horizontale.

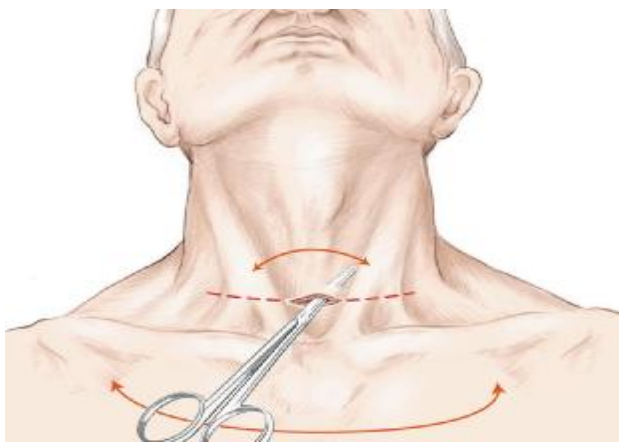


Figure 44 [8]: À l'aplomb de l'incision cutanée, l'aponévrose cervicale antérieure et la ligne blanche médiane du cou sont dissociées longitudinalement. Le décollement est amorcé à la pointe des ciseaux qui s'insinuent entre le plan superficiel et le plan profond des muscles sous hyoïdiens, tout au pourtour de l'incision.

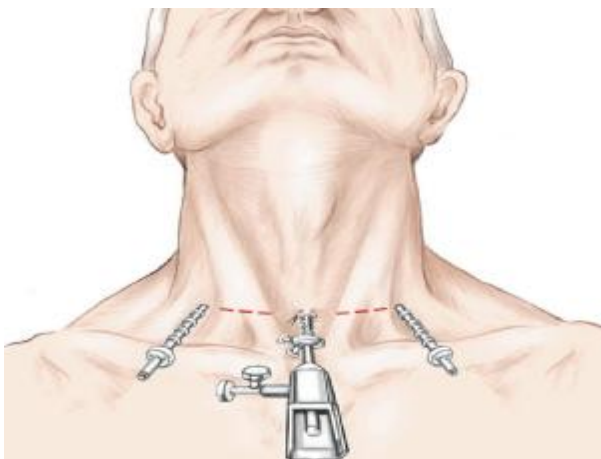


Figure 45 [8]: Un trocart de 5 mm est introduit par l'incision médiane. L'étanchéité autour du trocart est assurée par une bourse cutanée. L'insufflation de gaz est faite à faible pression, inférieure à 10 mm de mercure et à faible débit, de l'ordre de 3 litres/min. L'espace gazeux est complété à la pointe de l'optique de 5 mm à 0° sous contrôle vidéoscopique. Dès qu'il est jugé suffisant, 2 trocars de 3 mm sont placés de part et d'autre de la ligne médiane, en repérant, par transillumination, le trajet des veines jugulaires antérieures pour ne pas les blesser.

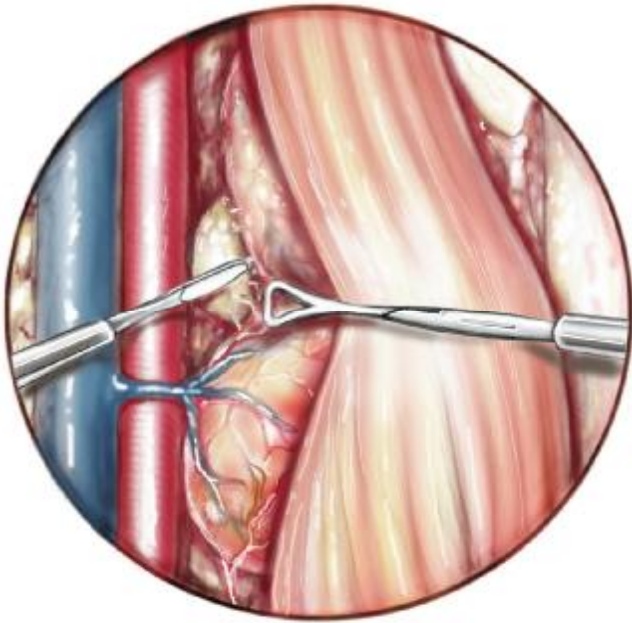


Figure 46 [8]: La recherche de l'adénome se fait par dissociation, à l'aide d'instruments à bout mousse, des éléments fibreux situés au contact du lobe thyroïdien, qui est récliné en dedans. La présence d'une veine thyroïdienne moyenne peut gêner la luxation du lobe thyroïdien. Elle doit être coagulée puis sectionnée.

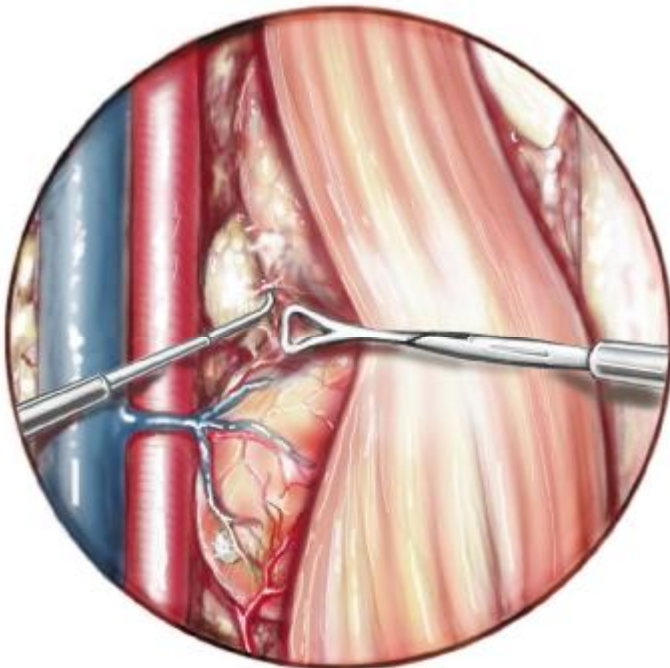


Figure 47 [8]: L'adénome repéré, la dissection et les hémostases sont faites au crochet coagulateur, après s'être assuré que le nerf récurrent n'est pas dans le champ de vision.

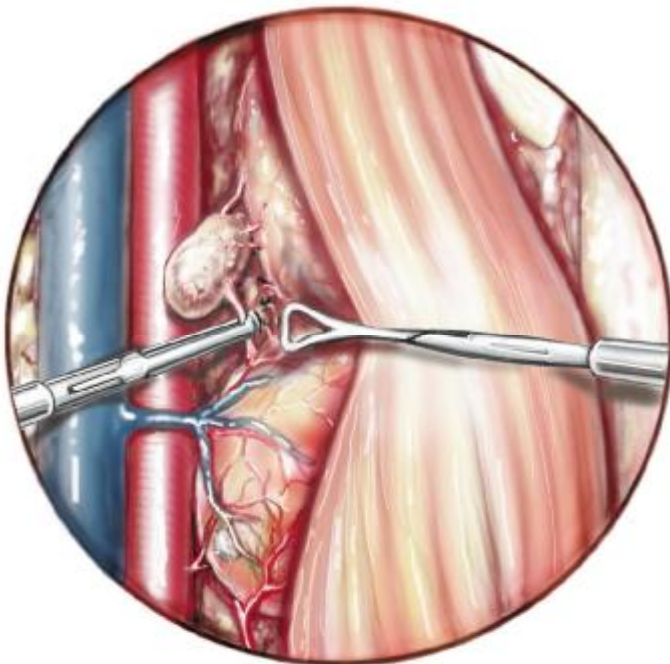


Figure 48 [8]: Les hémostases des pédicules principaux de l'adénome sont effectuées à la pince bipolaire.

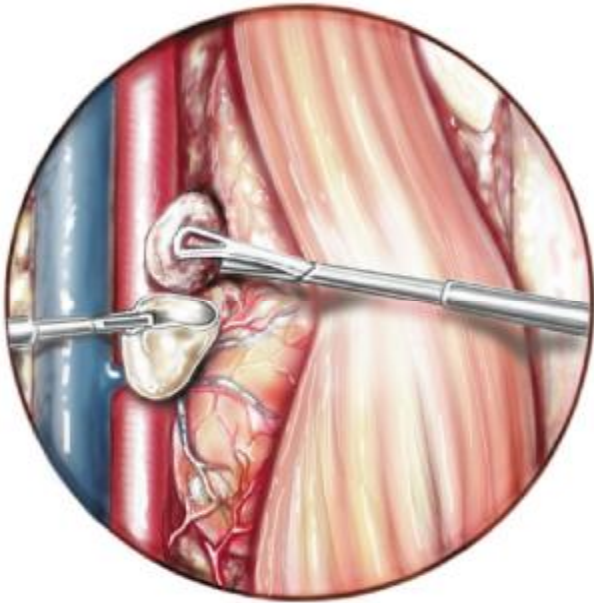


Figure 49 [8]: L'adénome, libéré de toutes ses attaches, est placé dans un bout de doigt de gant, introduit au préalable par le trocart de 5 mm. Ainsi encapuchonné, il est laissé dans un premier temps in situ.

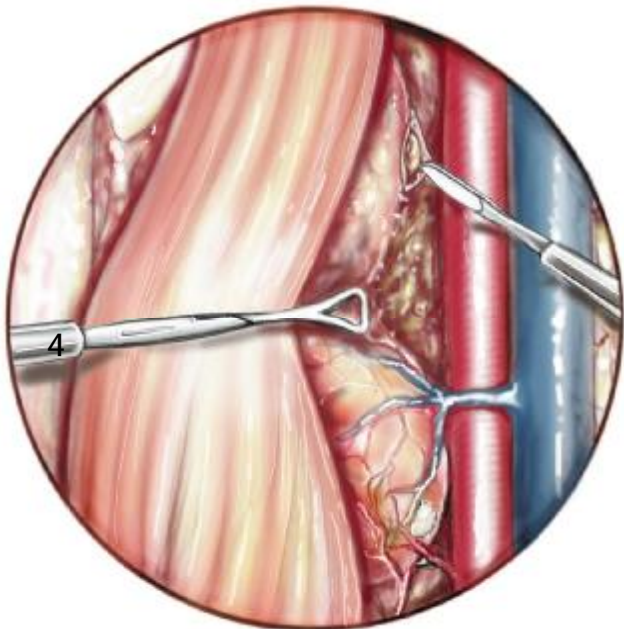


Figure 50 [8]: Si les conditions s'y prêtent, une exploration bilatérale des gîtes parathyroïdiens est entreprise avec pour objectif d'essayer de visualiser les 3 autres glandes. En pratique, ce temps de dissection risque de prolonger durablement l'intervention et peut se résumer à identifier au moins une autre glande normale, de manière à éliminer quasi formellement une hyperplasie parathyroïdienne.

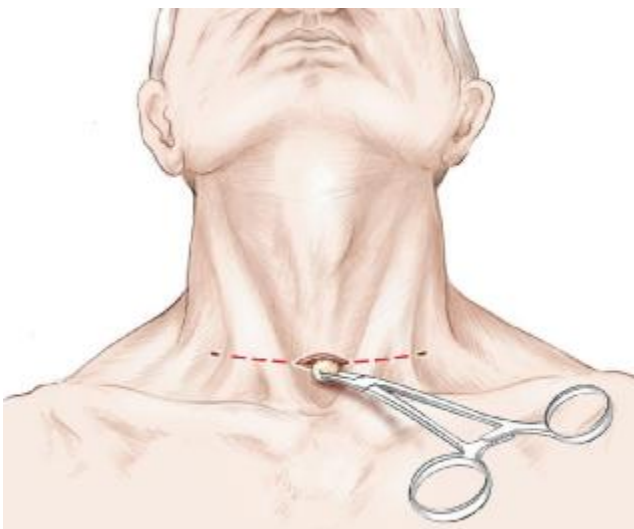


Figure 51 [8]: L'adénome est extériorisé par l'incision médiane après avoir enlevé le trocart. Les trois incisions sont simplement encollées. Il n'y a généralement pas d'emphysème sous-cutané résiduel.

2.2.3 Stérnotomie

Le premier cas, historique, d'adénome parathyroïdien médiastinal traité par stérnotomie est celui du capitaine Charles opéré en 1932 après 6 interventions cervicales négatives. Il fut opéré par Edward Churchill et Olivier Cope qui trouvèrent facilement un gros adénome du médiastin antérieur [141].

L'indication de la stérnotomie doit être retenue si les examens de localisation préopératoire mettent en évidence une lésion médiastinale inaccessible par voie cervicale ou en cas de contre indication à la thoracoscopie [142]. La stérnotomie comporte en effet un taux de complications postopératoires de 21% et un pourcentage d'échecs de 33% à 40% en l'absence d'imagerie de localisation préopératoire.

Dans notre série, toutes nos patientes ont été opérées par cervicotomie transversale sous anesthésie générale.

2.3 L'exploration: [10]

La recherche des glandes parathyroïdes (fig 52 à 54) ne pourra démarrer que si l'on a obtenu un champ opératoire complètement exsangué.

Celle-ci est indissociable de celle des autres éléments contenus dans la partie profonde de la loge thyroïdienne et qui croisent la face postérieure du lobe thyroïdien, à savoir le nerf récurrent et l'ATI ; les autres éléments de la loge (ganglions lymphatiques, tissu graisseux, éléments veineux, corne thymique) sont importants à reconnaître ne serait-ce que pour les distinguer du tissu glandulaire parathyroïdien.

Il n'y a pas de stratégie univoque de recherche des glandes parathyroïdes, et la conduite adoptée varie selon les opérateurs mais aussi, et pour beaucoup, selon les conditions anatomiques propres du patient ; de façon pratique, il est possible de découper schématiquement et virtuellement l'aire de recherche en trois zones qui

vont être successivement explorées et qui sont :

- ü La face postérieure du lobe thyroïdien;
- ü Le trajet du nerf récurrent;
- ü La loge thymique.

L'immense majorité des glandes parathyroïdes sera découverte au niveau de l'une ou l'autre de ces zones, et l'on parle ainsi de parathyroïde «thyroïdienne», de parathyroïde «récurrentielle», ou de parathyroïde «thymique» (fig 52). [10]

- Recherche des glandes parathyroïdes « thyroïdiennes»

Elle se fait sur la face postérieure du lobe thyroïdien après extériorisation, et il faut rechercher les glandes parathyroïdes pathologiques au niveau de leurs sites anatomiques habituels tels que nous les avons rappelés.

Les glandes parathyroïdes pathologiques sont, de façon logique, plus facilement reconnues que les glandes normales du fait de leur augmentation de volume. Cependant, l'existence de suffusions hémorragiques sous-capsulaires ou de phénomènes de nécrose, qui accompagnent souvent les adénomes quand ils augmentent rapidement de volume, leur donne quelquefois une coloration proche de celle du corps thyroïde, ce qui peut compliquer leur discernement ; lorsque le doute persiste pour ces lésions juxtathyroïdiennes, c'est l'existence d'un plan de clivage entre la formation nodulaire et le reste du corps thyroïde qui permet le plus souvent de porter, dès l'examen macroscopique réalisé par le chirurgien, le diagnostic d'adénome parathyroïdien. [10]

- Recherche des glandes parathyroïdes «récurrentielles»

Dans les cas où l'on n'a pas reconnu de glandes parathyroïdes lors de l'exploration de la face postérieure du corps thyroïde, il faut engager la dissection de l'espace cellulograisieux qui entoure le trajet du nerf récurrent, cette dissection est balisée par la découverte et la reconnaissance de deux éléments anatomiques essentiels (ATI, nerf récurrent lui-même).

L'ATI est habituellement très facilement retrouvée, se présentant sous la forme d'un élément transversal, globalement perpendiculaire au tronc artériel carotidien primitif, qu'elle croise à sa face profonde. L'identification de l'ATI amène au chirurgien deux types d'informations : elle permet d'une part de découper, dans un but de systématisation de l'exploration, l'espace retrothyroïdien en un étage sus-artériel et un étage sous-artériel ; elle peut d'autre part être utilisée comme un fil conducteur menant aux glandes parathyroïdes qu'elle vascularise dans l'immense majorité des cas.

L'exploration complète et attentive de l'espace cellulograisieux latérotachéal ne peut se faire sans le repérage du nerf récurrent, aussi est-il hautement recommandé de réaliser, dès le début de cette dissection, l'identification et la découverte de ce nerf ; sa recherche est tout à fait classique, et le plus simple est de reproduire la méthode utilisée dans toute chirurgie thyroïdienne qui consiste à découvrir le nerf au niveau de la partie basse de la loge, en arrière du pôle inférieure du corps thyroïde, dans l'angle ouvert en bas et en dehors que forme l'ATI et le bord latéral de la trachée; de façon schématique, mais très souvent vérifiée en pratique, le nerf récurrent est dans la position de la bissectrice de cet angle du côté droit, alors qu'il est beaucoup plus vertical à gauche, globalement parallèle au bord latéral de la trachée. [10]

L'exploration de l'espace latérotachéal va se poursuivre de façon progressive, du bas vers le haut avec la découverte du nerf récurrent comme fil d'Ariane.

A la partie basse, sous-artérielle, il est fréquent de retrouver une glande parathyroïde au bord postérieur du nerf venant se mouler sur elle et qui doit donc en être séparée avec beaucoup de précaution, il s'agit là d'un site privilégié pour les glandes parathyroïdes supérieures (P4) qui, alourdies par l'existence d'un adénome, viennent se ptoser sur cet espace cellulaire qui offre peu de résistance. En l'absence de glande reconnaissable à ce niveau, il est utile de réaliser un palper digital

explorant à la fois le bord latéral de l'œsophage et la face postérieure de l'artère carotide primitive. [10]

La poursuite vers le haut de la découverte du nerf récurrent amène à disséquer la zone de croisement du nerf et de l'ATI ; pour bien mener ce temps, souvent plus difficile en raison des risques hémorragiques, il est indispensable de visualiser et d'identifier les branches de division de l'ATI, avant de réaliser, si cela s'avère indispensable à la dissection, des ligatures ultra sélectives de ses branches. Lorsqu'elle est située à ce niveau la glande parathyroïde, le plus souvent une glande P3, se trouve à la face profonde du plan artériel, il faudra donc très progressivement l'accoucher et l'extérioriser, ce qui se fait soit en l'amenant à contourner les branches artérielles par le bas, soit en l'extériorisant progressivement entre deux branches de l'artère. [10]

La dissection de la partie supra-artérielle du trajet du récurrent se fait en dernier ; dans cette portion, le nerf se rapproche habituellement de la capsule thyroïdienne à laquelle il peut adhérer, il est très souvent longé par l'arcade artérielle qui, du fait des manœuvres d'expositions réalisées, vient se placer au dessus de l'élément nerveux. Les éléments anatomiques à identifier à ce moment de la dissection sont : la corne inférieure du cartilage thyroïde et le muscle cricothyroïdien, et en arrière d'eux, l'œsophage et le muscle constricteur inférieur du pharynx. Une glande parathyroïde supérieure (P4) est souvent retrouvée à ce niveau, se projetant à la face latérale du muscle constricteur inférieur du pharynx, représenté ici par son faisceau cricopharyngien, au dessus et/ou en arrière de la pénétration du nerf récurrent. [10]

▼ Recherche des glandes parathyroïdes « thymiques»

L'absence de découverte des deux glandes parathyroïdes au niveau des zones que nous venons de décrire amène le chirurgien à explorer la partie basse de la loge thyroïdienne et son prolongement vers le médiastin supérieur ; cet espace

péritrachéal est occupé par du tissu graisseux, contient de nombreux éléments ganglionnaires des chaînes lymphatiques récurrentielles, et est traversé par les veines thyroïdiennes inférieures et de façon inconstante par l'artère thyroïdienne moyenne. [10]

Les deux nerfs récurrents représentent les limites à la fois postérieures et latérales de cet espace au niveau duquel se retrouvent des reliquats thymiques. On prendra un grand soin à isoler et à identifier d'éventuelles cornes thymiques, car c'est à leur contact que sont retrouvées les glandes parathyroïdes ectopiques les plus fréquentes. L'examen doit être attentif et le chirurgien doit prendre un soin particulier à ne pas traumatiser les tissus afin de ne pas gêner l'identification d'une éventuelle glande parathyroïde, qui se fait par la reconnaissance d'une petite zone de coloration différente, orangée pour la glande parathyroïde qui tranche sur un aspect grisâtre ou rosé pale du thymus ; la parathyroïde est également individualisée grâce à l'existence d'une capsule qui permet de la mobiliser et de la séparer du tissu avoisinant, thymique ou graisseux ; on peut souvent reconnaître à sa surface son réseau vasculaire superficiel en forme de nervure de feuille. [10]

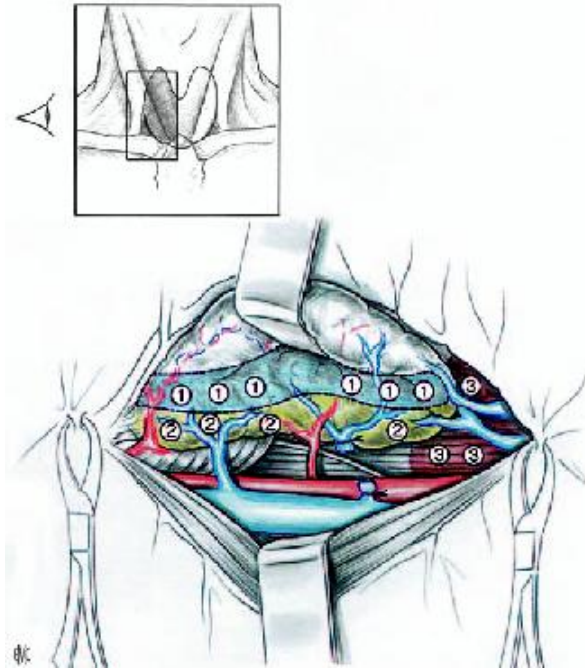


Figure 52 [10]: Stratégie de recherche des glandes parathyroïdes.

1. Parathyroïdes «thyroïdiennes» (en bleu); 2. Parathyroïdes «récurrentielles» (en jaune); 3. Parathyroïdes «thymiques» (en rouge).

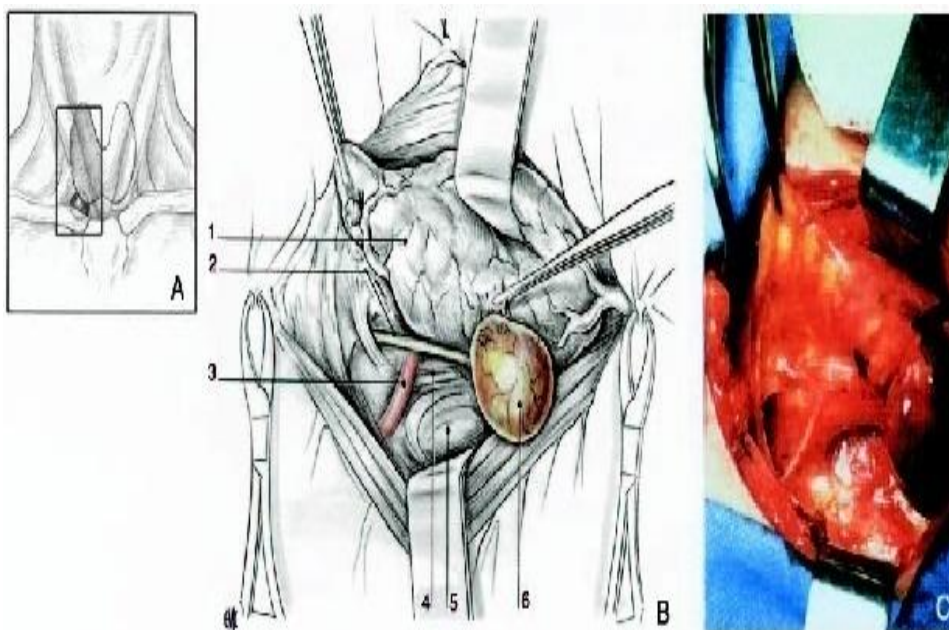


Figure 53 [10]: illustrations (A et B) et vue opératoire latérale droite (C) d'un adénome inférieur droit en ectopie acquise (P4).

1. Thyroïde; 2. Nerf récurrent; 3. Artère thyroïdienne inférieure; 4. Œsophage; 5. Plan vertébral; 6. Adénome extériorisé.

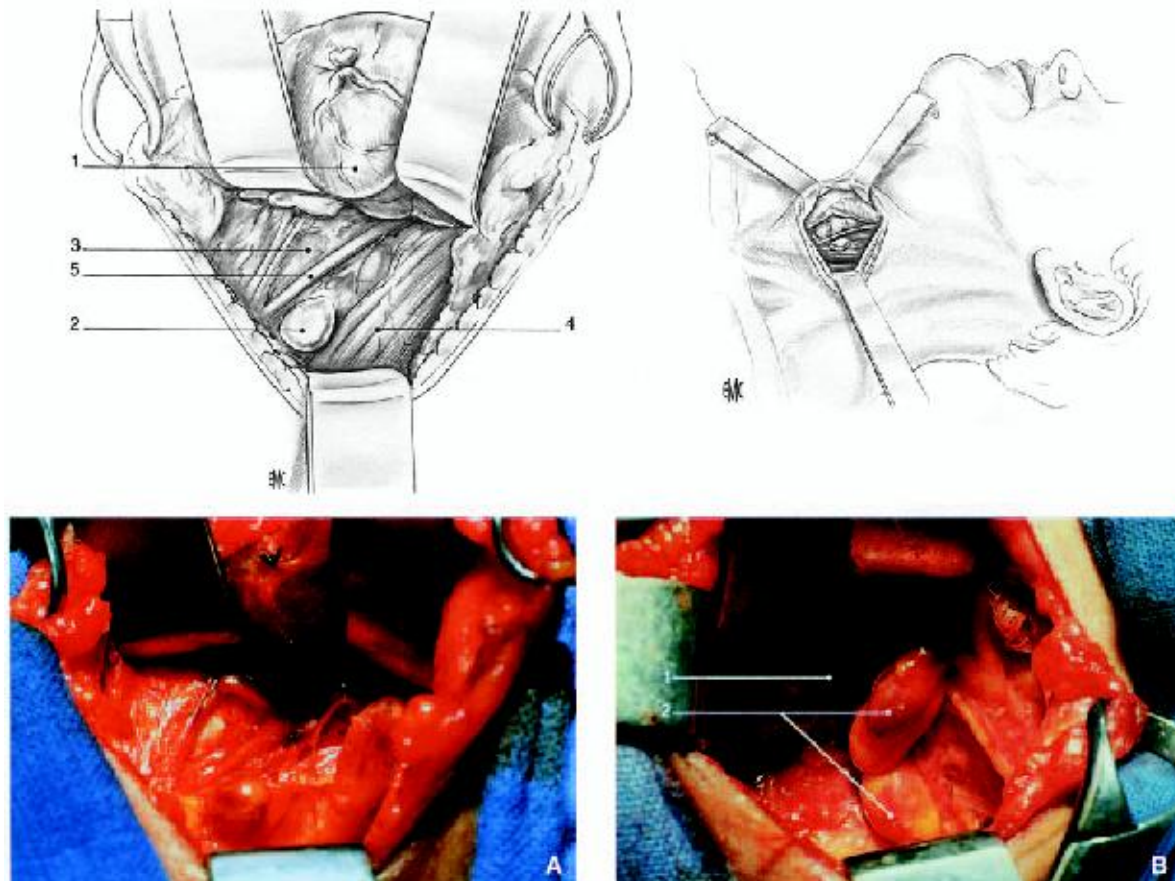


Figure 54 [10] : Illustrations et vues opératoires d'hyperplasie parathyroïdienne :

A. Parathyroïde inférieure gauche. B. Deux glandes en position moyenne.

1. Thyroïde; 2. Parathyroïde; 3. Trachée; 4. Œsophage; 5. Nerf récurrent

2.4 L'exérèse parathyroïdienne [10]

✚ En cas d'hyperparathyroïdie primaire par adénome

L'exérèse d'une ou de plusieurs glandes parathyroïdes ne peut démarrer qu'au terme d'une exploration complète qui aura permis de réaliser un bilan précis des lésions, et de faire autant que possible le diagnostic de la forme d'hyperparathyroïdie à laquelle on est confronté : adénome ou hyperplasie primaire.

Dans les cas les plus simples qui sont aussi heureusement les plus fréquents, l'adénome parathyroïdien a été reconnu, nous en réalisons alors l'exérèse pour une étude histopathologique extemporanée. Le principal piège à éviter est celui d'une exérèse partielle qu'entraînerait la poursuite de la dissection dans un faux plan de clivage ; il est donc particulièrement important de ne pas traumatiser cette glande

pathologique, et d'identifier sa capsule au contact de laquelle se fait la dissection qui doit être particulièrement prudente au niveau des zones de contact entre l'adénome et le nerf récurrent.

Cette libération de proche en proche aboutit à la mobilisation de l'adénome qui reste pédiculé sur son hile vasculaire qui sera sectionné ; lors de cette libération il est nécessaire de réaliser la coagulation des veines parathyroïdiennes qui se drainent souvent vers des capsulaires thyroïdiennes. Outre cette glande nous adressons au laboratoire un fragment ou la totalité d'une deuxième glande homolatérale dans le but de discerner adénome et hyperplasie primaire. L'association d'une glande macroscopiquement tumorale à une glande macroscopiquement normale autorise, de façon très simple, le chirurgien de porter le diagnostic d'adénome ; il est des cas douteux, ne serait-ce que parce que le volume de l'adénome est modéré, où seule l'analyse histopathologique confirmant la coexistence de tissu pathologique et de tissu normal, permet le diagnostic. La mise en évidence du tissu normal pourra se faire au niveau de la glande malade où une collerette de glandes normales a pu être préservée, c'est ce que l'on appelle le «clocheton». En l'absence de ce dernier au niveau de la glande pathologique, c'est au niveau de l'autre glande parathyroïde qu'il faudra rechercher du tissu parathyroïdien normal. [10]

✚ En cas d'hyperparathyroïdie primaire par hyperplasie

Le geste chirurgical réalisé dans ces indications diffère quelque peu de celui habituellement réalisé dans le traitement des hyperparathyroïdies par adénome.

La différence porte sur le temps d'exploration et sur le temps d'exérèse. L'exploration de la loge thyroïdienne et la recherche des glandes parathyroïdes se doivent d'être, dans tous les cas, très larges lorsqu'on traite ou lorsque les constatations peropératoires font suspecter le diagnostic d'hyperparathyroïdie par hyperplasie primaire. La découverte des quatre glandes parathyroïdes est ici

systematique, et il est recommandé d'identifier précisément les glandes et leur système vasculaire avant tout geste d'exérèse.

Dans les cas favorables, où l'on a pu mettre en évidence les quatre glandes parathyroïdes, le premier choix à faire pour le chirurgien est celui de la glande que l'on souhaite conserver, ce choix se fait sur trois types de critères :

1. L'analyse de la vascularisation qui doit pouvoir être conservée afin d'assurer la viabilité de la glande et sa fonctionnalité ;
2. La situation et les rapports de cette glande, qui doit être à distance du nerf récurrent, en situation la plus superficielle possible, et ce afin de simplifier une éventuelle réintervention ;
3. L'aspect macroscopique de la glande que l'on veut conserver, il est toujours préférable de choisir une glande aussi peu modifiée que possible par la pathologie et que l'on pourra soit garder en totalité (ce qui est assez rare) soit réséquer dans une proportion variable(schématiquement de un tiers à deux tiers).

La viabilité du fragment conservé sera attentivement observée dans les minutes qui suivent. Nous réalisons de plus, chaque fois que cela est possible, une fixation de la glande à la capsule du lobe thyroïdien homolatéral dans le but de la maintenir à distance du nerf récurrent.

Les trois autres glandes pathologiques sont enlevées en totalité, en prenant ici particulièrement garde à ne pas les fragmenter pour ne pas risquer de laisser du tissu hyperplasique en place, et sont adressées au laboratoire avec une double demande : d'une part de confirmation de nature du tissu parathyroïdien hyperplasique, d'autre part de mise en réserve et en cryopréservation d'un fragment du tissu glandulaire. [10]

Trois techniques ont été décrites:

a. Parathyroïdectomie subtotale (des 7/8^{ème}):

Il faut d'abord bien explorer la totalité des lésions, enlever largement les deux débris thymiques qui peuvent contenir une cinquième glande puis choisir celle des glandes dont on conservera une partie. Parfois la glande choisie est réséquée en laissant en place un fragment qui doit rester appendu au pédicule artériel et être bien vascularisé. On le voit à sa couleur et au fait qu'il saigne. L'opérateur procédera ensuite à l'exérèse complète des trois autres glandes, le fragment restant est repéré par un fil coloré, non résorbable, sa situation est soigneusement notée sur le compte rendu opératoire [143].

Si l'on ne trouve que trois glandes, il est impossible de savoir si ce sont toutes les glandes existantes ou si la quatrième n'est pas cachée quelque part. Le mieux serait d'enlever les trois glandes, d'en cryoconserver un fragment, quitte à en réimplanter ultérieurement une partie en cas d'aparathyroïdie.

b. Parathyroïdectomie totale :

Consiste à enlever les 4 glandes, exposant à la tétanie chronique, difficile à traiter à long terme. Elle paraît très invalidante [144].

c. Parathyroïdectomie totale avec auto-transplantation :

La parathyroïdectomie totale avec autotransplantation selon Wells [145] d'une dizaine de petits fragments glandulaire (de 2mm de côté), sans remaniements nodulaires ou hémorragiques, dans un site receveur musculaire.

Le tissu glandulaire à auto-transplanter est choisi au niveau d'une glande hyperplasique dont la nature aura préalablement été vérifiée histopathologiquement et que l'on aura choisi du fait de l'absence de remaniement nodulaire ou hémorragique. Une dizaine de petits fragments, d'environ 2mm de côté, sont enfouis dans des logettes musculaires réalisées par simple séparation des fibres musculaires. Une hémostase soignée est indispensable pour éviter des suffusions hémorragiques qui empêcheraient la prise du greffon. Les logettes sont ensuite

refermées par un fil de couleur non résorbable qui pourrait être repéré en cas de nécessité de réintervention pour récurrence de l'hyperparathyroïdie. La masse totale transplantée correspond à celle de deux glandes parathyroïdes normales, soit environ 60mg. D'autres sites musculaires peuvent être utilisés, notamment au niveau de la paroi abdominale ou du cou.

Dans les cas des hyperplasies primaires [10], l'atteinte glandulaire est souvent plus limitée avec une hétérogénéité et une asymétrie dans les glandes touchées et l'on peut tout à fait voir coexister des glandes relativement volumineuses et des glandes macroscopiquement subnormales. Il est souhaitable de laisser un petit peu plus de tissu glandulaire quand on a affaire à une hyperparathyroïdie primaire, car le potentiel de croissance et donc les risques de récurrences sont ici bien moindre alors que le risque d'hypoparathyroïdie postopératoire n'est pas du tout négligeable.

Dans les cas moins favorables où l'exploration standard n'a pas permis la mise en évidence des quatre glandes parathyroïdes, il faut [10]:

1. Laver et réviser de façon très minutieuse le champ opératoire ;
2. Faire le point sur les glandes trouvées et confirmées histologiquement ;
3. Adresser au laboratoire toutes les lésions douteuses qui auraient pu être initialement identifiées comme du tissu ganglionnaire, thyroïdien ou thymique ;
4. Reprendre la dissection pour rechercher la quatrième glande du côté où elle manque et dans son aire de dispersion, en adoptant une attitude probabiliste (fig 55).

Si la première glande identifiée est une P4, l'exploration se poursuit à la recherche d'une glande P3, et l'on explore successivement le médiastin supérieur et la loge thymique, le pôle supérieur de la glande thyroïde et la gouttière vasculaire, le lobe thyroïdien.

Si la glande manquante est une P4, on va à la recherche d'une parathyroïde supérieure qui aurait migré, et on explore successivement la gouttière vasculaire, l'axe viscéral et le défilé cervicothoracique en direction du médiastin postérieur.

Quelle que soit la glande manquante on pourra être amené à réaliser une lobectomie thyroïdienne lorsque, au terme des manœuvres déjà décrites, seules trois glandes parathyroïdes ont pu être identifiées, et que le corps thyroïde est augmenté de volume.

Toutes les informations recueillies au cours de ce geste chirurgical doivent être notés dans le compte rendu opératoire, et nous avons l'habitude d'y associer un schéma synthétique qui facilite l'interprétation de cette première intervention dans l'optique d'une éventuelle reprise chirurgicale.

L'absence de découverte des quatre glandes ne fait jamais pratiquer une stérnotomie ou une médiastinoscopie dans le même temps, son indication est toujours remise à plus tard et ne sera posée qu'après confirmation de l'hyperparathyroïdie résiduelle (certains patients peuvent ne posséder que trois glandes parathyroïdes) et la réalisation de nouvelles explorations d'imagerie. [10]

Dans notre série, l'intervention chirurgicale a consisté en une adénomectomie chez toutes nos patientes (100%).

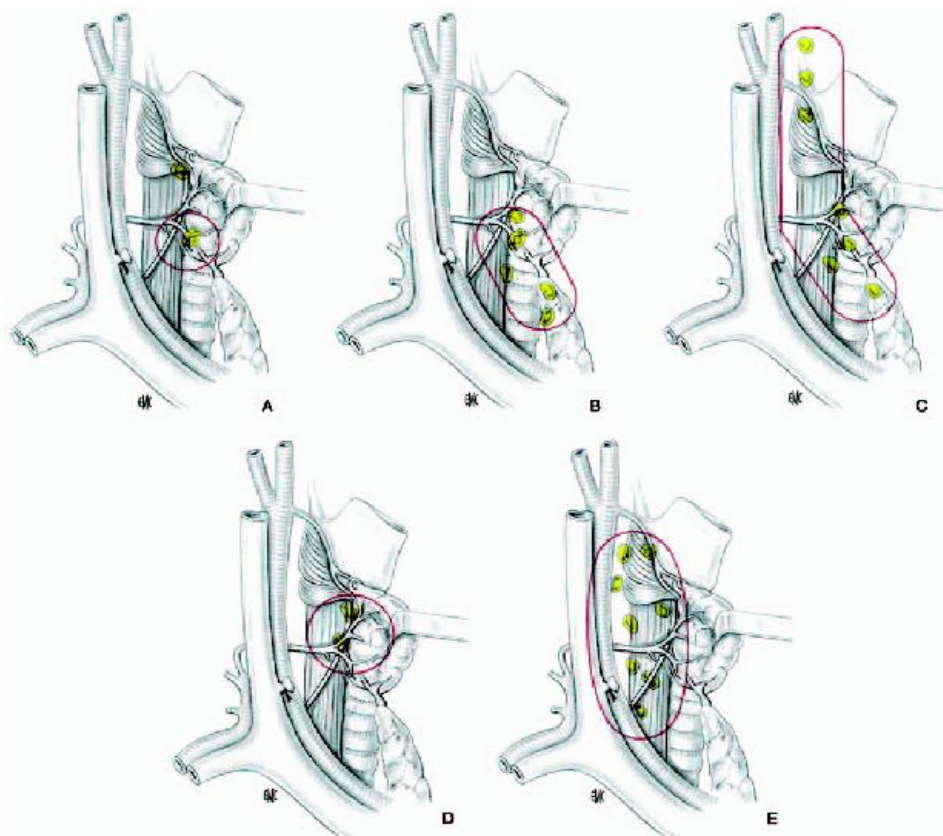


Figure 55 [10] : Stratégie de recherche de la parathyroïde inférieure (P3) (A, B, C) et (P4) (D, E).

A. Aire habituelle (80% des glandes).

B. Aire incluant les ectopies classiques (98% des glandes).

C. Aire incluant les ectopies exceptionnelles (100% des glandes).

D. Aire habituelle.

E. Aire incluant les localisations ectopiques.

✚ En cas d'hyperparathyroïdie primaire sur carcinome parathyroïdien [10]: (fig 56)

L'intervention d'exérèse réalisée est une intervention élargie de façon modérée, sans être jamais mutilante [146, 147, 148].

Très souvent, dès l'ouverture de la loge thyroïdienne, on remarquera l'adhérence du plan musculaire profond à la face latérale du lobe thyroïdien et à la masse rétrothyroïdienne qui correspond au cancer ; le muscle sera donc laissé

adhérent et l'on choisira un plan de dissection plus superficiel ou un abord latéral. L'extériorisation de la masse tumorale peut être difficile, elle vient le plus souvent adhérer au lobe thyroïdien homolatéral et il ne faut pas réaliser de clivage entre la thyroïde et le cancer parathyroïdien. La principale difficulté est de repérer le nerf récurrent ; afin de faciliter sa découverte, nous réalisons deux gestes qui vont faciliter la mobilisation du complexe tumoral thyroïde-parathyroïde et qui sont : la ligature du pédicule thyroïdien supérieur et l'isthmectomie.

A ce stade de l'intervention, la masse est le plus souvent mobilisable et on va donc rechercher le nerf récurrent à la partie basse du cou pour le disséquer ensuite de proche en proche ; si l'individualisation du nerf n'est pas possible selon ce procédé, on aura recours soit à une dissection rétrograde du haut vers le bas, soit à une dissection menée du dedans vers le dehors au contact de la trachée.

L'ablation de la masse tumorale parathyroïdienne en monobloc avec le lobe thyroïdien est systématique, un plan de clivage existe toujours dans notre expérience avec l'œsophage, mais il peut être difficile à initier et la dissection à ce niveau doit être particulièrement prudente.

Un évidement ganglionnaire latérotachéal médiastino-récurrentiel homolatéral à la lésion est associé de façon systématique; un évidement ganglionnaire cervical latéral jugulocarotidien est indiqué lorsqu'il existe des adénopathies à ce niveau.

En dehors du risque de paralysie laryngée, qui est ici plus important, les suites opératoires sont peu différentes de celle des autres chirurgies pour hyperparathyroïdie.

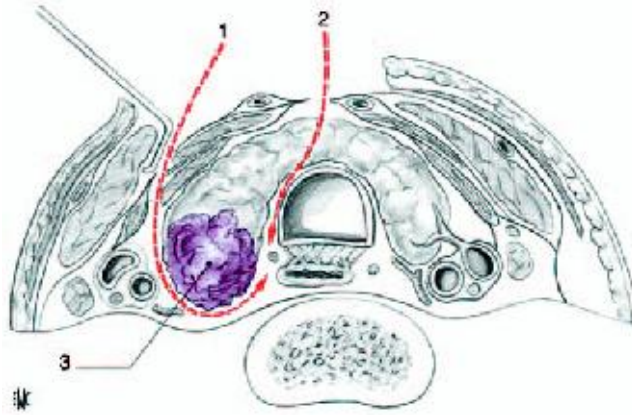


Figure 56 [10] : Chirurgie du cancer parathyroïdien.

1. Abord latéral de la région rétrothyroïdienne ;
2. Abord paramédian, transisthmique, du nerf récurrent ;
3. Cancer parathyroïdien.

2.5 Fermeture et drainage [10]

Le temps d'exploration et d'exérèse étant terminé, la plaie opératoire va être largement lavée au sérum tiède afin de pouvoir vérifier la qualité de l'hémostase qui doit être parfaite. Un ou deux drains de Redon sont mis en place dans la loge thyroïdienne, sortis dans la région supra claviculaire latérale après une courte tunnelisation sous-cutanée, assurant un drainage aspiratif. Les muscles sous-hyoïdiens sont suturés sur la ligne médiane par un fil résorbable de monobrin de diamètre 3/0. Cette suture est menée de haut en haut et respecte une zone triangulaire, d'environ 3cm de hauteur, dite triangle de sécurité qui fait donc communiquer la loge thyroïdienne avec le plan de décollement sous-cutané. L'intérêt de cette communication est d'éviter d'enfermer un hématome dans la loge profonde. La fermeture cutanée se fait en deux plans : profond au fil résorbable et superficiel par un surjet intradermique avec un fil nylon de diamètre 4/0, qui sera retiré le cinquième jour postopératoire. On met en place un pansement occlusif, non compressif, qui doit permettre une surveillance cervicale. [10]

Dans notre série, toutes nos patientes (100%) ont été drainées.

2.6 Les techniques complémentaires [10]

2.6.1 Rôle du dosage peropératoire de PTH [10]

La PTH rapide est la mesure rapide du taux sanguin de PTH.

Cette technique est réalisable pour deux raisons :

- L'existence des tests fiables et rapides de mesure ;
- La très courte demi-vie de la PTH sanguine (entre 3 et 10 minutes selon les séries).

Son utilisation a été développée en parallèle des nouvelles approches chirurgicales dans le traitement des hyperparathyroïdies primaires. Il est considéré notamment par certains auteurs anglo-saxons comme une technique indispensable pour réaliser une chirurgie ciblée. C'est l'unique manière de savoir s'il existe encore, après l'exérèse d'une lésion, du tissu parathyroïdien hyperfonctionnel (hyperplasie asymétrique, double adénome).

Le temps nécessaire pour obtenir une réponse du laboratoire est compatible avec le protocole chirurgical, sans rallonger l'intervention de façon inadaptée (sous réserve de la disponibilité d'un laboratoire à proximité réalisant cette technique de dosage rapide).

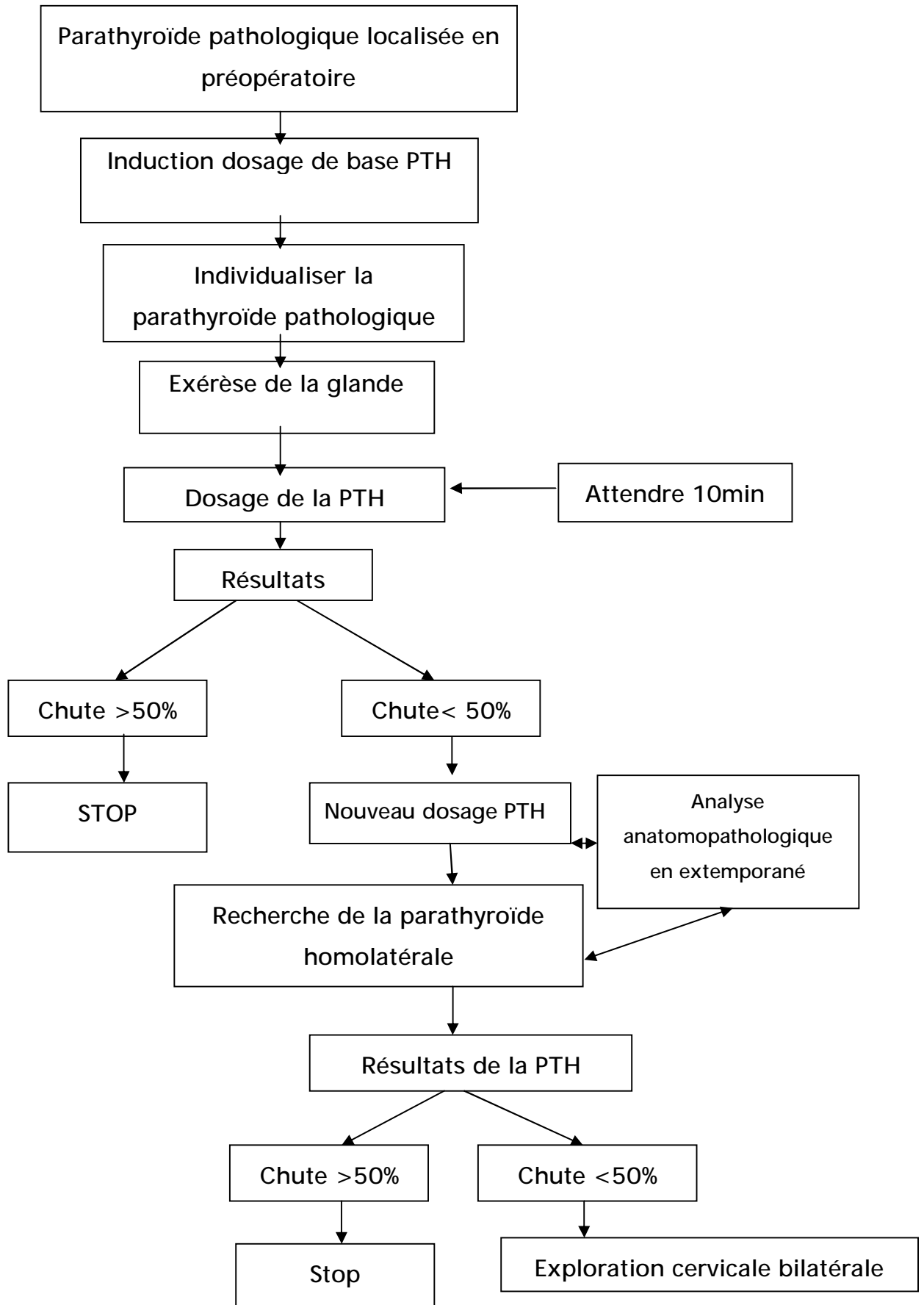
Plusieurs méta-analyses récentes ont démontré une efficacité certaine. La première publiée en 2005 [149] proposait une revue de la littérature concernant [225] références et 20 parathyroïdectomies [225]. Seules 30 études concernant le rôle de la PTH rapide étaient analysables. Les résultats ont montré une hypercalcémie persistante après chirurgie dans 1,34% des cas utilisant la PTH rapide contre 5 à 8% des cas sans utilisation. [10]

La stratégie d'exploration unilatérale n'a pas été modifiée par cette technique dans 94,5% des cas. Cependant, elle a permis dans 5,46% des cas de convertir une chirurgie unilatérale a priori satisfaisante (lésion localisée en préopératoire, adénome ou hyperplasie découverte en peropératoire) en une exploration bilatérale

avec une efficacité de 60% (chute du taux de PTH de plus de 50%) pour les patients «convertis». L'utilisation de la PTH rapide a permis de retrouver 98,4% de vrais positifs, 3,37% de faux positifs (chute du taux de PTH de 50% mais persistance d'une hypercalcémie en postopératoire) et 1,94% de faux négatifs (patients guéris mais la PTH rapide n'ayant pas diminuée de 50%). [10]

Aucune étude ne compare la PTH rapide versus l'analyse extemporanée afin de dépister une éventuelle hyperplasie parathyroïdienne. L'avantage théorique de la PTH rapide concernerait la présence d'un double adénome où l'analyse extemporanée serait dans tous les cas prise en défaut.

Une seconde méta-analyse [150] a proposé un algorithme décisionnel intégrant la PTH rapide dans la chirurgie ciblée minimale invasive.



Arbre décisionnel [10]: Algorithme Intégrant la parathormone (PTH) rapide dans la chirurgie ciblée minimale invasive.

2.6.2 Rôle de la gamma-caméra peropératoire [10]

De nombreuses équipes utilisent de façon régulière la gamma-caméra pour localiser en peropératoire la glande pathologique.

Cette technique est réalisable si l'adénome fixe à la scintigraphie Sestamibi. L'injection du produit radioactif est pratiquée deux heures avant la chirurgie et une sonde portable est utilisée en peropératoire pour guider le chirurgien. Les principaux avantages de son utilisation sont de détecter rapidement en peropératoire l'adénome, notamment ceux qui sont localisés dans une position ectopique ou dans une région profonde du cou, de permettre le contrôle de l'exérèse complète de l'adénome par l'absence de radioactivité résiduelle et de mesurer directement in vivo sur la pièce opératoire la radioactivité. Bien que certaines équipes utilisent cette technique de façon systématique, la plupart des chirurgiens de la loge thyroïdienne considèrent que ce procédé apporte peu d'informations par rapport à une scintigraphie MIBI préopératoire de qualité. Elle pourrait, en revanche, présenter un intérêt qui reste à évaluer en cas d'échec d'une première chirurgie. [10]

Dans notre série, aucune de ces techniques complémentaires n'a été réalisé.

2.7 Les gestes complémentaires [10]

2.7.1 La cryopréservation des parathyroïdes

Les parathyroïdectomies totales avec autotransplantation et les chirurgies des récidives d'hyperparathyroïdie font courir un risque important d'aparathyroïdie définitive. C'est dans l'optique de couvrir partiellement ce risque que l'on réalise dans ces situations une cryopréservation de tissu parathyroïdien. On utilise la technique la plus simple de congélation instantanée dans de l'azote liquide; le fragment est congelé dans un cryotube après immersion dans un milieu protecteur (diméthyl-sulfoxyde, DMSO 10%) [10]. L'objectif du processus de congélation est de préserver la fonction cellulaire en maintenant l'intégrité cellulaire à travers le

changement de température. Pour atteindre cet objectif, les flacons sont refroidis lentement, avant d'être transféré dans le stockage à long terme [151]. La demande de cryopréservation est faite au laboratoire d'histopathologie en même temps que celle de l'examen extemporané, et c'est donc le pathologiste qui choisit, après identification. Le fragment glandulaire qui sera conservé. La réimplantation se fait, selon la technique habituelle, dans les mois qui suivent le prélèvement. Le taux de réussite est difficile à chiffrer du fait du petit nombre de patients qui finalement font l'objet de cette thérapeutique, mais il serait de plus de 50%.

2.7.2 Thymectomie cervicale bilatérale (fig 57)

Les thymus contiennent une cinquième parathyroïde microscopique chez 30% des patients qui pourrait être une source de récive d'autant plus que la parathyroïde inférieure est en ectopie dans le ligament thyro-thymique ou dans le thymus dans environ 25% des cas. Ceci impose l'association d'une thymectomie cervicale bilatérale à la parathyroïdectomie. [10]

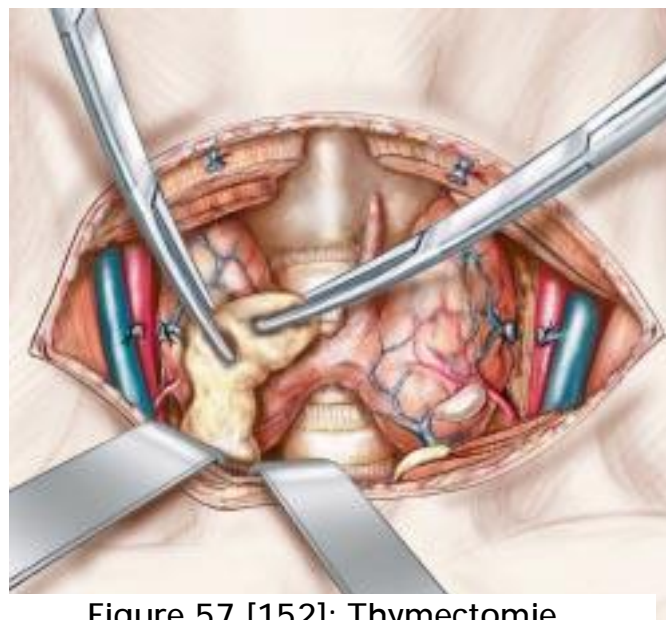


Figure 57 [152]: Thymectomie

Ils apparaissent comme une formation jaune, plus dense, lisse, claire et homogène que la graisse environnante, d'environ 5 cm de long. Leur extrémité

supérieure est en dessous du pôle inférieur de la thyroïde, juste en arrière des muscles sous-hyoïdiens. Si on les visualise mal à ce niveau, il faut récliner vers le haut les muscles sous hyoïdiens contre le manubrium, où l'on peut les trouver. Leur dissection se fait par traction progressive à la pince de Kelly, avec électrocoagulation des vaisseaux au contact. [10]

2.7.3 L'exérèse thyroïdienne associée

L'association d'un goitre ou nodule thyroïdien, sécrétant ou non, suggère une exérèse thyroïdienne associée. Lorsque les examens préopératoires (échographie, scintigraphie, TDM, IRM) sont en faveur d'une localisation intra thyroïdienne, une lobectomie thyroïdienne s'impose [153].

Dans notre série, 60% de nos patientes ont subies une exérèse thyroïdienne associée à l'adénomectomie parathyroïdienne, pour goitre multihétéronodulaire dont une thyroïdectomie totale dans 40% des cas et une isthmolobectomie droite dans 20% des cas.

Par ailleurs, aucun cas de cryopréservation des parathyroïdes ou de thymectomie n'a été rapporté.

2.8 Examen extemporané

Cet examen est fondamental car il permet de répondre à trois questions importantes :

- Les tissus prélevés correspondent-ils à du tissu parathyroïdien ?
- Ce tissu est-il normal ou pathologique ?
- S'agit-il d'une hyperplasie, d'un adénome ou d'un carcinome ?

Dans notre série, l'examen extemporané a été réalisé chez toutes nos patientes prouvant que le tissu pathologique réséqué est bien d'origine parathyroïdienne.

L'étude anatomopathologique définitive a objectivé un adénome dans 100% des cas, dont 40% à cellules claires, 40% à cellules principales. Par ailleurs, le type cellulaire de l'adénome n'a pas été mentionné dans 20% des cas.

3. Traitement par alcoolisation : [154]

Cette méthode a été mise au point au Centre hospitalier Universitaire de Dijon et, par la suite, elle a été utilisée par d'autres équipes.

Elle s'adresse à des patients qui ont des contre-indications opératoires, chez qui l'imagerie a détecté un adénome indiscutable. L'injection d'éthanol (de 0,5 à 1ml à 95°) se fait sous échographie. Il est parfois nécessaire de répéter l'injection à une, voire deux reprises, en respectant un délai d'au moins 48 heures entre chaque alcoolisation.

Les résultats sur 31 cas rapportent 64,5% de succès, 29% d'améliorations et 6,5% d'échecs. Il a été observé une récurrence tardive quatre fois sur les 20 succès initiaux. Les effets secondaires décrits ont été des douleurs modérées chez cinq patients et une dysphonie transitoire chez trois autres. [154]

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a bénéficié d'un traitement par alcoolisation.

C. Indications :

Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire:

1. Traitement médical :

1.1 Traitement de l'hypercalcémie : [155, 156, 157]

Ø Dans l'hypercalcémie modérée et bien tolérée (<120 mg/l), les boissons abondantes et la réhydratation avec rééquilibrage hydroélectrolytique pourront être suffisantes pour maintenir la calcémie à un niveau rassurant en attendant la chirurgie.

Ø Dans l'hypercalcémie moyenne (entre 120 et 140 mg/l), de nombreuses modalités thérapeutiques sont proposées: réhydratation avec diurèse forcée, biphosphonates.

Ø Dans l'hypercalcémie grave (>140 mg/l), véritable urgence, traitée en unité de soins intensifs: le traitement symptomatique utilisera en première ligne la réhydratation puis la diurèse forcée, les biphosphonates parfois associés à la calcitonine. La plicamycine dont la toxicité potentielle reste un inconvénient majeur. L'épuration extrarénale peut être employée en cas d'inefficacité des autres traitements et pour faire face à une situation particulièrement menaçante, en permettant alors la réalisation d'un geste chirurgical.

1.2 Traitement médical de l'HPTP :

Chez les patients n'ayant pas bénéficié de traitement chirurgical, il est nécessaire d'éviter les situations pouvant aboutir à une augmentation de la calcémie (immobilisation, déshydratation, y compris celle induite par les diurétiques, consommation de vitamine D à dose pharmacologique) et celle favorisant une déminéralisation osseuse accélérée (régime appauvri en calcium, carence en vitamine D).

Lorsque le traitement chirurgical n'est pas possible ou en cas d'échec de la chirurgie, l'utilisation d'agents anti-ostéoclastiques (œstrogènes, SERM, biphosphonates) est discutée en fonction de la situation clinique.

Les calcimimétiques semblent extrêmement prometteurs pour le contrôle de l'hypersécrétion de la PTH et de l'hypercalcémie dans l'hyperparathyroïdie primaire. Ils pourraient trouver leur place dans les échecs du traitement chirurgical et les très rares cas de cancer des parathyroïdes [124].

2. Traitement chirurgical :

Au cours des années 1990, la constatation du fait que la plupart des patients atteints d'HPTP étaient exempts des manifestations classiques de la maladie a

conduit un groupe d'experts américains à développer, sous l'égide du National Institute of Health, un consensus quant à la prise en charge thérapeutique de cette affection [158]. Un nouveau consensus américain a été publié en 2002 [159], et un consensus français en 2006 [160] qui diffèrent assez peu :

✚ Le traitement chirurgical reste le traitement curatif qui est indiqué aux patients ayant des complications « classiques » de la maladie (ostéite fibrokystique, lithiase calcique récidivante, complications gastro-intestinales sévères, syndrome neuromusculaires).

✚ Le traitement chirurgical est formellement recommandé aux patients asymptomatiques atteints de formes apparemment plus sévères de la maladie (Les critères retenus sont détaillés dans le tableau 3).

✚ Le traitement chirurgical est également recommandé qu'elle que soit la forme clinique, pour les sujets dont la surveillance médicale risque d'être difficile ou impossible à mettre en œuvre, ainsi que chez les sujets jeunes (âgés de moins de 50 ans au moment du diagnostic) parce que l'évolution naturelle de l'HPTP pendant plusieurs décennies est inconnue et que le coût de la surveillance sur une aussi longue période est élevé.

De plus, une tendance à l'élargissement des indications opératoires se dessine récemment, suscitée par les constatations suivantes:

- Environ un quart des patients non opérés et suivis pendant 10 ans ont acquis un ou plusieurs des critères opératoires du consensus [161].
- Des symptômes non spécifiques, qui ne font pas partie des critères du consensus (asthénie, problèmes psychologiques ou socioprofessionnels...) ont été améliorés après parathyroïdectomie, par rapport à un groupe témoin.
- Les progrès de la localisation des adénomes par imagerie non invasive préopératoire ont rendu possibles des techniques opératoires minimalistes, en particulier sous anesthésie locale.

Tableau 3: Critères d'indication chirurgicale formelle en présence d'une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique:

	Workshop Asymptomatic primary hyperparathyroidism (2002)	Société Française d'endocrinologie (2006)
Calcémie	> 0,25 mmol/l au dessus de la limite supérieure du laboratoire	≥ 2,75 mmol/ (110mg/l) avec protides sériques normaux
Calciurie	> 10 mmol (400 mg)/24h	> 10 mmol (400 mg)/24h
Fonction rénale	Clairance de la créatinine diminuée de 30%	Diminution du débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73m ²
Age	< 50 ans	< 50 ans
Densité minérale osseuse	T-score < - 2,5 quel que soit le site	T-score < - 2,5 quel que soit le site

Dans notre série :

- La calcémie est ≥ 2,75 mmol/ dans 100% des cas ;
- La calciurie est > 400mg/24h chez deux patientes ;
- La fonction rénale est normale chez toutes nos patientes;
- L'âge est <50 ans chez deux patientes ;
- La densité minérale osseuse a été faite chez une seule patiente, dont le résultat était <-1 mais >-2,5.

3. Traitement par alcoolisation :

Il s'agit d'une technique qui évite l'anesthésie générale, mais qui pourrait être à l'origine d'une fibrose gênante pour une reprise chirurgicale éventuelle, d'après l'expérience de l'alcoolisation des nodules thyroïdiens. Elle est à mettre en balance avec l'approche unilatérale, sous anesthésie locale, pour des cas sélectionnés [154].

Cas particuliers :

- NEM1 : le traitement de la NEM1 doit être fait dans des centres expérimentés dans ce domaine très particulier de la pathologie endocrine [5].

- Hyperparathyroïdie de la NEM1: La parathyroïdectomie subtotale est l'intervention de référence même si il n'y a apparemment qu'une glande d'atteinte. Une thymectomie de principe est réalisée ainsi qu'une cryopréservation systématique d'un fragment glandulaire. Des dosages per-opératoires de la parathormone peuvent être utiles, notamment en cas de réintervention. La chirurgie des parathyroïdes est faite avant celle du pancréas si celle-ci est nécessaire. Le suivi après parathyroïdectomie est annuel et à vie [162].
- NEM2: Le traitement des NEM2 ne peut être que chirurgical [44] :
 - ü CMT: Le seul traitement efficace du CMT est une thyroïdectomie totale avec exploration et curage bilatéral ganglionnaire du compartiment central du cou (chaînes récurrentielles). La thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire (au minimum central) doit être obligatoirement effectuée dès que le test à la pentagastrine met en évidence une réponse de la CT supérieure à 10 pg/ml [44].
 - ü HPT [163,164] : le traitement repose sur la résection sélective des parathyroïdes adénomateuses ou hyperplasiques. Les parathyroïdes (ou fragments de parathyroïde) laissées en place pour éviter l'hypoparathyroïdie doivent être repérées car elles peuvent être à l'origine de récurrences de l'HPT.
 - ü Phéochromocytome: nécessite une surrénalectomie. La surrénalectomie sera bilatérale si l'imagerie démontre que l'atteinte est bilatérale. En cas de phéochromocytome unilatéral, le choix entre surrénalectomie unilatérale ou bilatérale est d'emblée conditionné par l'analyse du risque individuel: risque d'insuffisance surrénale par non-observance du traitement substitutif par hydrocortisone et difficulté de surveillance au long cours dans le but de dépister l'apparition éventuelle d'un phéochromocytome

controlatéral [44]. La préparation médicale et le monitoring peropératoire sont indispensables pour éviter des complications lors de l'exérèse de la tumeur (crise hypertensive, troubles du rythme, collapsus) ou en postopératoire (hypotension artérielle) [165]. Dans le cas où un phéochromocytome et un cancer thyroïdien seraient diagnostiqués en même temps, les médecins proposent en règle générale d'opérer le phéochromocytome en premier, avant de pratiquer la chirurgie de la thyroïde [166].

- Cancer parathyroïdien [51]: Le traitement chirurgical est le seul susceptible d'obtenir une guérison définitive. La radiothérapie adjuvante semble avoir un rôle important dans le contrôle local de la maladie. Les études montrent une réduction très significative des récidives locales postopératoires après radiothérapie externe. Elle permet d'augmenter la période de rémission et ce quel que soit le type de chirurgie initiale. La chimiothérapie adjuvante n'a à l'heure actuelle aucune indication. En cas de métastases, des protocoles variés de polychimiothérapie ont été proposés sans amélioration notable de la survie.

D. Résultats

1. Mortalité :

La mortalité opératoire est extrêmement faible, moins de 1% dans toutes les grandes séries de la littérature [167].

Dans notre série, aucun décès n'a été rencontré.

2. Morbidité :

2.1 Complications postopératoires précoces

2.1.1 hypocalcémie aiguë postopératoire [1]

Elle est constante. Son absence met en doute la résection complète du tissu tumoral. Les signes cliniques les plus fréquents sont une excitabilité

neuromusculaire avec des paresthésies, des crampes et/ou des crises de tétanie. A un stade plus évolué apparaissent des troubles de conscience, des crises convulsives et des bronchospasmes ou laryngospasmes [168]. Elle est en règle modérée chez les patients opérés pour hyperparathyroïdie primitive ou tertiaire. Elle ne doit être traitée que si elle devient symptomatique puisque la calcémie se normalise en règle au 4^{ème} ou 5^{ème} jour. En dessous de 1,9mmol/l et avec des symptômes musculaires ou électrocardiographiques, des perfusions de calcium sont administrées durant 24 à 48 heures (gluconate de calcium 100 mg en 15minutes puis 1 à 2mg/kg/h). La persistance de l'hypocalcémie au-delà est due le plus souvent à une avidité de l'os pour le calcium nécessitant une supplémentation phosphocalcique et une vitaminothérapie D [169]. L'hypocalcémie est plus marquée après chirurgie pour hyperparathyroïdie secondaire mais reste en général asymptomatique.

Elle nécessite des perfusions de calcium dès la 6^{ème} heure relayées par un traitement associant calcium oral et vitamine D si elle est symptomatique.

L'hypocalcémie peut être associée à une hypomagnésémie.

Cette dernière doit être recherchée et traitée parce qu'elle entraîne une hypoparathyroïdie relative. De plus, l'association majore le risque de troubles du rythme cardiaque et la survenue de manifestations neuromusculaires.

L'hypocalcémie aiguë menaçante est traitée par gluconate de calcium 100 mg en injection intraveineuse lente puis si nécessaire perfusion de calcium.

Dans notre série, toutes nos patientes ont présentés une hypocalcémie postopératoire, avec une moyenne de 2,06mmol/l (1,95-2,15mmol/l), corrigée par une supplémentation calcique et vitaminothérapie D par voie orale. Une seule patiente a présenté des signes cliniques d'hypocalcémie à type de paresthésies des extrémités et en péri-buccal avec un signe de Trousseau positif.

2.1.2 Hématome de la loge thyroïde [1]:

La surveillance postopératoire immédiate est réalisée avec le souci de diagnostiquer un éventuel hématome de la loge thyroïdienne, qui peut évoluer vers un hématome compressif et nécessiter une évacuation en urgence. La surveillance porte sur les éléments généraux: pouls, tension artérielle, état respiratoire, douleur, agitation, et sur des éléments locaux (drains et la région cervicale antérieure).

Les drains sont enlevés le deuxième jour postopératoire.

2.1.2 Paralysie récurrentielle

Son incidence est de 1 à 5%. Le mécanisme est une section accidentelle, une contusion ou une dessiccation peropératoire du nerf récurrent. Les facteurs de risque sont les réinterventions et les dissections difficiles. [1]

La paralysie unilatérale est le cas le plus fréquent et ne comporte aucun risque vital. La corde vocale opposée compense la paralysie par une hyper adduction. La paralysie bilatérale en adduction est rare et grave (1/10000). Elle se traduit par une détresse respiratoire immédiate lors de l'extubation nécessitant une réintubation. La paralysie bilatérale en abduction est rare. Elle expose au risque de fausses routes et d'inhalation. [1]

La laryngoscopie directe au réveil est préconisée par certains auteurs. La visualisation fibroscopique en phase de réveil au travers d'un masque laryngé décrite récemment est une technique élégante, peu stimulante et fiable [170]. Dans tous les cas, s'il existe une dysphonie le lendemain de l'intervention, les cordes vocales doivent être visualisées (nasofibroscopie ou laryngoscopie).

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a présenté de paralysie récurrentielle.

2.1.3 Nausées et vomissements postopératoires [1]

C'est une complication peu grave mais fréquente de ce type de chirurgie. Son incidence est diminuée par l'utilisation du propofol par rapport aux halogénés

[171]. Les mesures usuelles de prévention (éviter le protoxyde d'azote, utilisation du propofol, épargne morphinique en postopératoire, éviter la néostigmine) et l'application d'un protocole strict de prophylaxie médicamenteuse en fonction du score d'Apfel doivent permettre de réduire leur fréquence à moins de 5% [172].

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a présenté de nausées ou de vomissements.

2.1.4 Autres complications

Des complications rares à type de pneumothorax ont été décrites lors de la chirurgie mini-invasive avec insufflation gazeuse cervicale [1].

2.2 Complications postopératoires retardées

2.2.1 Insuffisance rénale postopératoire et pancréatites aiguës [1]

Elles sont observées en cas d'hypercalcémie sévère préopératoire. Les pancréatites aiguës sont généralement peu sévères.

L'insuffisance rénale est le plus souvent due à un défaut d'apport sodé préopératoire (insuffisance rénale fonctionnelle).

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a présenté une de ces deux complications.

2.2.2 Échec de l'intervention [1]

Elle se traduit par l'absence d'hypocalcémie en période postopératoire ou la réapparition d'une hypercalcémie à distance (de quelques jours à quelques semaines). Elle impose une réintervention après réalisation d'examen de localisation tumorale (échographie, scintigraphie au Sestamibi, imagerie par résonance magnétique). On recherche alors un adénome ectopique (cervical ou médiastinal), une cinquième glande anormale, ou une hyperplasie passée inaperçue.

2.3. Autres complications [1]

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la susceptibilité aux infections est majorée par altération des fonctions leucocytaires: l'élévation du

calcium intracellulaire diminue les capacités de phagocytose des neutrophiles [173]. Plusieurs pistes de traitement comportant la vitamine 1,25(OH)₂ D3 et les anticalciques sont en cours d'évaluation afin de diminuer le calcium intracellulaire. Les complications cardiovasculaires sont évitées au moyen d'une bonne évaluation préopératoire de la structure et de la fonction cardiovasculaire.

E. Evolution:

1. En absence de traitement chirurgical :

Lorsqu'il n'existe pas de critère formel de traitement chirurgical au moment du diagnostic, une surveillance médicale peut être envisagée, qui doit être semestrielle jusqu'à ce que l'absence d'évolutivité de la maladie soit établie (soit 1 à 3 ans de surveillance) puis annuelle (Tableau 4):

L'apparition d'un déficit neuromusculaire, de troubles de l'humeur ou de comportement, de symptômes gastro-intestinaux, rénaux, osseux et d'une hypertension artérielle doit être recherchée à chaque consultation.

Les mesures de la calcémie et de créatininémie sont nécessaires. Enfin, il est recommandé de mesurer la densité minérale osseuse tous les 2 à 3 ans (recommandations françaises).

Tableau 4: Modalités de surveillance médicale des hyperparathyroïdies primitives asymptomatiques.

	Workshop Asymptomatic primary hyperparathyroidism (2002)	Société Française d'endocrinologie (2006)
Tous les 6 mois	Calcémie	Calcémie et albuminémie
Tous les ans	Créatinine sérique	Créatinine sérique
Tous les 2 à 3 ans	Densité minérale osseuse	Densité minérale osseuse

Les patients qui réunissent les critères d'un suivi médical ont dans trois quarts des cas sur un suivi de 10 ans, une évolution satisfaisante, tant en termes de calcémie, de fonction rénale et de densité osseuse, qu'en termes de surveillance globale [174]. Le un quart restant va acquérir un ou plusieurs des critères opératoires du consensus, et devra bénéficier d'un geste chirurgical.

2. Evolution après traitement chirurgical :

Lorsque le traitement chirurgical est effectué par un chirurgien expérimenté, le taux de succès thérapeutique est très élevé (supérieur à 90%).

2.1 Evolution de la calcémie et de la PTH:

Après la chirurgie, la calcémie se normalise dans les 48 heures et les concentrations de PTH décroissent et sont habituellement indétectables 4 heures après l'ablation de la ou des glandes responsables. Elles reviennent à des valeurs normales dans les 24 heures.

Cependant à un mois, jusqu'à 30% des patients présentent une hyperparathormonémie avec calcémie normale voire basse. Celle-ci peut être en rapport avec :

Ø Une HPT réactionnelle à une hypocalcémie en rapport avec une insuffisance rénale ou une carence en vitamine D associée. Il faut savoir toutefois que l'HPTP dans les formes graves et évoluées, peut elle-même se compliquer d'insuffisance rénale et de carence en vitamine D et donc se doubler d'une HPT réactionnelle normocalcémique en post opératoire.

Ø Une HPT réactionnelle à une hypocalcémie due à un phénomène reminéralisation osseuse, connu sous le nom de « hungry bone syndrome » (HBS) : le calcium est mobilisé du compartiment sanguin vers l'os pour réparer une déminéralisation sévère, générant ainsi une hypocalcémie malgré des apports majeurs de calcium exogène.

La prévalence du HBS est peu connue. Une étude rétrospective réalisée par une équipe de Boston analysant 218 cas d'HPT l'estime à 12,6% [175].

Plusieurs facteurs favorisant la survenue de ce syndrome sont à considérer : la taille de l'adénome, une évolution longue de l'HPT, l'âge avancé, la sévérité de l'atteinte osseuse (particulièrement au cours de l'ostéite fibrokystique), une carence associée en vitamine D et l'activité des PAL reflet de l'intensité du remodelage osseux sous jacent.

Pour établir le diagnostic du HBS, il convient de doser la PTH, les PAL qui se trouvent élevées, la calciurie et la phosphorémie qui sont à des valeurs basses. Le traitement de ce syndrome est prolongé et difficile, reposant sur une supplémentation majeure en calcium et en vitamine D [176].

Ø L'HPT post opératoire peut également être réactionnelle à une prise préopératoire de biphosphonates qui entraînent une diminution de la calcémie, de la calciurie, de la phosphatémie et de la phosphaturie.

Ø Lorsqu'en post opératoire, il n'est pas découvert de cause réactionnelle à une hyperparathormonémie, et que la calcémie est normale ou élevée.

Celle-ci est due à un échec de chirurgie, soit en rapport avec une résection incomplète en cas d'hyperplasie soit en rapport avec la présence d'un adénome en position ectopique, voire liée à l'inexpérience du chirurgien.

Une nouvelle intervention peut être nécessaire. Il est alors indispensable de localiser la/ou les glandes anormales avant la seconde intervention en combinant plusieurs techniques d'imagerie.

2.2 Evolution de la masse osseuse après chirurgie :

L'évolution de la masse osseuse après parathyroïdectomie commence à être mieux connue grâce au suivi densitométrique des patients opérés. Dans l'ensemble une récupération partielle de la masse osseuse est observée, dont l'importance est fonction du type d'os (plus importante au niveau vertébral que périphérique), de la

gravité de l'HPT (taux de la PTH et des phosphatases alcalines) et de l'importance de l'atteinte initiale [177].

L'augmentation du risque fracturaire chez les patients ayant une HPTP, s'estomperait rapidement après la parathyroïdectomie, le risque redevenant comparable à celui lié à l'âge dans un délai de 2 à 10 ans [178].

2.3 Evolution des autres paramètres:

La parathyroïdectomie améliore les symptômes neuromusculaires et la qualité de vie, elle réduit l'activité des lithiases rénales. Elle améliore aussi certains paramètres cardiovasculaires [179].

Mais une hypertension artérielle ancienne, une chondrocalcinose, des calcifications des tissus mous, ou une insuffisance rénale ne sont pas généralement pas réversibles.

Dans notre série, l'évolution à long terme a été favorable chez trois patientes, alors que deux ont été perdu de vue et on n'a pas pu estimer l'évolution.

Cas particuliers:

- Cancer parathyroïdien: Le suivi thérapeutique est facilement réalisé par le dosage de la calcémie et de la parathormonémie. Un taux de 30 à 70 % de récurrences locales, le plus souvent tardives, quelquefois après plus de 20 ans, a été rapporté dans la littérature [180,181]. Les métastases ganglionnaires cervicales ou à distance, principalement poumons et os, peuvent apparaître dans plus de 30 % des cas [182]. L'échographie est le premier examen de choix en cas de récurrence cervicale, tandis que le scanner ou l'IRM sont plus sensibles pour localiser une récurrence médiastinale ou des métastases pulmonaires. Une scintigraphie au Tc99m-sestamibi sera associée à l'un de ces examens afin d'améliorer la sensibilité du bilan de localisation [183].

- NEM1 : une proposition de programme de suivi à la recherche d'une tumeur chez un patient porteur d'une NEM1 (recommandations du groupe d'étude des tumeurs endocrines GTE) [184] est représentée dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Proposition de programme de suivi à la recherche d'une tumeur chez un patient porteur d'une NEM1 (recommandations du groupe d'étude des tumeurs endocrines GTE) [184] :

Tumeur	Age au premier bilan	Tests hormonaux annuels	Imagerie à faire tous les 3 à 5 ans
Parathyroïdes	5 ans	Calcémie, parathormone	Aucun
Pancréas	10 ans	Gastrine Glycémie et insulïnémie à jeun Chromogranine A, glucagon	Scanner et/ou IRM
Hypophyse	5ans	Prolactine, insuline growth factor 1	IRM
Surrénales	20 ans	Kaliémie, cortisol libre urinaire	Scanner
Thymus et bronches	20 ans	Aucun dosage	Scanner thoracique

- NEM2 [185]: Lorsque le CMT est guéri, un contrôle de la calcitonine en base est suffisant. En cas d'hypercalcitoninémie résiduelle postopératoire, seul le dosage de la calcitonine en base est indiqué, et ce de manière annuelle. Après chirurgie parathyroïdienne ou surrénalienne la surveillance annuelle doit se poursuivre pour dépister les récives de l'HPT (rares) et l'apparition possible du phéochromocytome controlatéral. Pour les sujets génétiquement à risque, quel que soit le génotype, un dépistage biologique annuel du phéochromocytome et de l'HPT doit être instauré chez tous les sujets porteurs de la mutation ou atteints de la maladie. L'âge où doit débuter ce dépistage chez les sujets à risque n'est pas encore consensuel : dès l'âge de 15 ans quel que soit le génotype pour certains [186], dès dix ans pour les NEM2B et les NEM2A avec mutation de RET au codon 634 après 20 ans pour les autres génotypes [187].

CONCLUSION

L'hyperparathyroïdie primitive (HPTP) peut être définie par une sécrétion de la parathormone (PTH) généralement élevée, et toujours inappropriée par rapport à la calcémie.

Notre série étudie les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients opérés pour hyperparathyroïdie primaire au service de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès, durant une période de 3 ans allant de janvier 2008 à décembre 2010.

Aux Etats-Unis et en Europe, la prévalence de la maladie dans la population générale est de l'ordre de 3/1000, mais elle atteint 21/1000 chez les femmes âgées de 55 à 75ans (1 femme sur 50).

Dans notre pays, la prévalence et l'incidence de cette pathologie est inconnue. Nous n'avons pas retrouvé d'études pouvant nous éclairer sur ces données.

Elle affecte plus de femmes que d'hommes, avec un âge moyen proche de 58 ans lors de l'établissement du diagnostic.

Dans notre série, la prédominance féminine et l'âge moyen de 53 ans (43-65ans), sont proches des données de la littérature. L'absence de patient de sexe masculin est probablement due au faible nombre de cas dans notre série.

Les manifestations de l'HPTP sont variées (atteinte ostéo-articulaire, atteinte rénale, atteinte digestive, atteinte neuropsychique..).

Dans notre série, c'est surtout des douleurs ostéo-articulaires.

Le diagnostic positif de l'hyperparathyroïdie primitive est biologique, et se pose devant une élévation simultanée de la calcémie et de la concentration sérique de PTHi, ou devant une concentration de PTHi qui n'est pas franchement élevée mais inappropriée par rapport à l'hypercalcémie.

Dans notre série, toutes nos patientes (100%) présentent une élévation simultanée de la calcémie et de la PTHi avec une moyenne de la calcémie à 2,84mmol/l et de la PTHi à 192,88pg/ml.

Le bilan en imagerie est un examen de localisation qui ne doit être réalisé que devant une hyperparathyroïdie biologiquement confirmée. L'imagerie n'intervient pas dans le diagnostic, mais pour orienter le choix de la technique chirurgicale à employer. Parmi toutes les techniques disponibles, le couple scintigraphie-échographie a clairement émergé.

Dans notre série, toutes nos patientes ont bénéficiés d'une échographie cervicale et d'une scintigraphie parathyroïdienne (100%).

Il n'existe pas, actuellement, de traitement médical spécifique de l'HPTP. Le traitement chirurgical reste le seul traitement curatif.

On distingue deux principales techniques de parathyroïdectomie :

- La chirurgie conventionnelle par une incision cervicale transverse ;
- La chirurgie parathyroïdienne mini-invasive.

Dans notre série, seule la technique conventionnelle a été utilisée.

L'hypocalcémie aiguë postopératoire est constante. Son absence met en doute la résection complète du tissu tumoral. Dans notre série, toutes nos patientes ont présenté une hypocalcémie postopératoire.

Sur le plan anatomopathologique, l'adénome parathyroïdien unique est l'étiologie la plus importante de l'hyperparathyroïdie primitive dans les séries chirurgicales comme la notre.

Il n'y a aucun paramètre prédictif fiable de la progression de l'hyperparathyroïdie primaire. Donc les patients souffrant de l'HPTP n'ayant subi aucune intervention chirurgicale doivent être régulièrement contrôlés. La concentration sérique de calcium doit être dosée deux fois par an, et son excrétion urinaire une fois par an avec la créatinine. Une densitométrie osseuse en trois points doit être effectuée tous les 12-18 mois.

Les perspectives avenir concernant la prise en charge des hyperparathyroïdies sont : les progrès de l'imagerie par échographie et scintigraphie au MIBI, le dosage

de la parathormone peropératoire, la gamma-caméra, la cryopréservation des parathyroïdes, l'approche mini-invasive et le traitement médical à visée physiopathologique cherchant à tarir ou à neutraliser l'hypersécrétion de la PTH qui a été récemment enrichi par la découverte de composés calcimimétiques, très prometteurs, et par l'utilisation, dans le rare cancer parathyroïdien, de l'immunothérapie anti-PTH.

RESUME

Résumé

L'hyperparathyroïdie primitive (HPTP) peut être définie par une sécrétion de parathormone (PTH) généralement élevée et toujours inappropriée par rapport à la calcémie. L'introduction des analyseurs automatiques a bouleversé l'épidémiologie de l'hyperparathyroïdie (HPT). Celle-ci occupe actuellement le 3^{ème} rang des endocrinopathies, survenant généralement après la cinquantaine et le plus souvent de manière asymptomatique. Le développement dans le même temps de l'échographie cervicale et les progrès réalisés en médecine nucléaire avec l'apparition de marqueurs spécifiques du tissu parathyroïdien, ont doté le clinicien d'outils permettant une localisation préopératoire précise des lésions parathyroïdiennes. De même, la miniaturisation des instruments de vidéo-chirurgie a permis l'essor de l'approche vidéoscopique. La chirurgie est actuellement le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïdisme primaire

L'objectif de l'étude, est d'évaluer les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et thérapeutiques ainsi que l'évolution à court, moyen et long terme de cette pathologie.

Patients et méthodes : Ce travail est basé sur une étude rétrospective. Elle se propose de faire le bilan de cinq observations, de patients opérés pour hyperparathyroïdie primaire au service de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès, durant une période de 3 ans allant de janvier 2008 à décembre 2010, en se basant sur les données recueillies, sur une fiche d'exploitation, des dossiers cliniques des malades, et des registres des comptes-rendus opératoires.

Résultats : Au travers de cette étude, nous avons tenté d'évaluer notre stratégie opératoire, consistant en la réalisation d'une adénomectomie pour nos cinq patientes. Les suites opératoires ont été simples. L'évolution à moyen et à long terme est satisfaisante, pour trois patientes alors que deux ont été perdues de vue.

Conclusion : Le nombre de cas d'hyperparathyroïdie primaire pris en charge dans notre pays demeure faible par rapport à la fréquence de cette pathologie (3^{ème} endocrinopathie). Ceci est probablement dû la faible connaissance de l'hyperparathyroïdie primaire par les cliniciens, cette pathologie étant dans la majorité des cas asymptomatique et le plus souvent de découverte fortuite. La prise en charge chirurgicale adoptée dans notre formation semble satisfaisante et gagnerait à réduire le nombre de perdu de vue pour une meilleure évaluation.

Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) may be defined by a secretion of parathyroid hormone (PTH) generally high and always inappropriate in relation to serum calcium. The introduction of automated analyzers has revolutionized the epidemiology of hyperparathyroidism (HPT). This is currently the 3rd largest endocrinopathy, usually occurring after middle age and most often in asymptomatic manner. Development at the same time of cervical ultrasound and progress in nuclear medicine with the birth of specific markers of parathyroid tissue, have provided the clinician tools for accurate preoperative localization of parathyroid lesions. Also, the miniaturization of videosurgery instruments has allowed the development of the videoscopic approach. Surgery is currently the only treatment for primary hyperparathyroidism.

The objective of the study is to assess the epidemiological, clinical, paraclinical, and therapeutic sides as well as changes in the short, medium and long term for this condition.

Patients and methods: This work is based on a retrospective study. It proposes to make statement of accounts of five patients operated for primary hyperparathyroidism in visceral surgery department at the Hassan II University Hospital of Fez, during a period of 3 years from January 2008 to December 2010, based on data collected on a farm, patient's clinical records, and records of operative report.

Results: Through this study, we attempted to evaluate our operating strategy, consisting the realization of adenectomy for our five patients. The postoperative course was uneventful. The evolution in the medium and long term was good for three patients while two were overlooked.

Conclusion: The incidence of primary hyperparathyroidism supported in our country remains low compared to the frequency of this pathology (3rd endocrinopathy). This probably due to deficient knowledge of primary hyperparathyroidism by clinicians, this disease is in most cases most often asymptomatic and discovered incidentally. The surgical management adopted in our service appears to be satisfactory and would benefit from reducing the number of overlooked for a better assessment.

ملخص

يمكن تعريف فرط جانب الدرقية الأولي بارتفاع إفراز حائة ملحقات الدرق، والذي يكون دائما غير مناسب بالنسبة إلى تكلس الدم.

أحدث إدخال المحللات الآلية ثورة في علم الأوبئة فيما يخص فرط جانب الدرقية، هذا الأخير يحتل حاليا المرتبة الثالثة في أمراض الغدد الصماء. والذي يحدث عادة بعد الخمسينات، وبصفة لا عرضية في معظم الأحيان.

وفرت التنمية في التصوير بالموجات فوق الصوتية والتطورات التي عرفها مجال الطب النووي إضافة إلى ظهور علامات محددة لنسيج الغدة جانب الدرقية، أدوات للطبيب تمكنه من تحديد موقع آفات الغدد جانب الدرقية قبل الجراحة. في نفس الوقت ، مكنت نممة أدوات الجراحة بواسطة الفيديو ، انطلاق منهج الكشف الشعاعي بواسطة الفيديو .

الجراحة هي العلاج الوحيد فرط جانب الدرقية في الوقت الراهن.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مختلف المظاهر الوبائية ، السريرية و العلاجية إضافة إلى التطور على المدى القريب ، المتوسط و البعيد لهذا المرض.

المرضى والطرق: يستند هذا العمل على دراسة بطريقة رجعية، هذه الدراسة تعتمد على تقييم ملفات خمس مرضى خضعوا للجراحة من أجل فرط جانب الدرقية الأولي بمصلحة الجراحة الباطنية بالمركز الإستشفائي الحسن الثاني بفاس، وذلك في الثلاث سنوات الممتدة من يناير 2008 إلى دجنبر 2010 إستنادا إلى البيانات التي تما جمعها على ورقة العمل، ملفات المرضى وسجلات تقارير العمليات .

النتائج: من خلال هذه الدراسة، حاولنا تقييم إستراتيجيتنا الجراحية والتي تنطوي على استئصال الورم الغدي لكافة المرضى الذين شملتهم الدراسة. الفترة ما بعد الجراحة من دون مضاعفات. التطورات على المدى المتوسط والبعيد كانت جيدة بالنسبة إلى ثلاث

مريضات بينما اختفت اثنتان عن الأنظار.

خلاصة: لايزال عدد حالات فرط جانب الدرقية الأولي المعالج في بلدنا ضعيفاً، مقارنةً بتردد هذا المرض (ثالث مرتبة في أمراض الغدد الصماء)، يعزو هذا ربما إلى قلة معرفة الأطباء لفرط جانب الدرقية الأولي نظراً لأنه في معظم الحالات يكون عرضياً ويكتشف بالمصادفة .

العلاج الجراحي المعتمد في مصلحتنا يبدو مرضياً، وسيستفيد من تخفيض عدد المختفين عن الأنظار من أجل تقييم أفضل .

BIBLIOGRAPHIE

1. S.Rousseau, M.Leone, C.Martin.
Anesthésie-réanimation dans la chirurgie des parathyroïdes.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Anesthésie-Réanimation, 36-590-A-50, 2009.
2. Kearns AE. And Thompson G.B.
Medical and surgical management of hyperparathyroidism.
Mayo Clin Proc 2002; 77: 87-91.
3. Shoback D.M., Bilezikian IP., Turner S.A, Mac Cary L.C., Guo M.D., and Peacock M.
The calcimimetics cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88: 5644-5649.
4. Ph. Bonnichon.
Histoire de la chirurgie des glandes parathyroïdes.
J Chir 2006,143, N°2.
5. P. Chanson, A. Murat, G. Cadiot, A. Calender.
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) 10-036-A-05, 2009.
6. Sipple JH.
The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid.
Am J Med 1961; 31: 163-166.
7. Ph. Bonnichon.
Exérèse des adénomes parathyroïdiens sous anesthésie locale.
J Chir 2006 ; 143 :109-110.
8. P.Cougard, P.Goudet.
Technique d'exérèse vidéo-endoscopique d'un adénome parathyroïdien.
J Chir 1999; 136:264-267.
9. Caroline Silve.
Traité d'endocrinologie: développement des glandes parathyroïdiennes.
Philippe Chanson et jaques Young. Médecine-science. 2007; 67: 495-498.

10. N. Guevara, L. Castillo, J. Santini
Chirurgie des glandes parathyroïdes.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 46-465, 2006.
11. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R.
Surgical anatomy of human parathyroid glands.
Surgery 1982; 95: 14-21.
12. Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M.
Les variations des parathyroïdes. Nombre, situation et vascularisation artérielle.
Etude anatomique et applications chirurgicales.
J Chir (Paris), 1982;199 :633-41.
13. Rouvière H. and Delmas A.
Anatomie Humaine 14^{ème} édition. Tome I, 506-507.
14. Gillot JC, Cannoni M, Charpentier P, Zanaretm, Triglia JM, Derome P.
Anatomie chirurgicale des glandes parathyroïdes : à propos de 200 cas. Implications pratiques.
Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1995; 112:91-7.
15. Frank H. Netter, John T. Hansen.
Atlas d'anatomie humaine, 3^{ème} édition, section tête et cou: Glandes parathyroïdes et pharynx. Edition 2007.
16. Pyore C.
Hyperparathyroïdies primaires: les ectopies majeures, la 5^{ème} glande.
Lyon Chir 1990 ; 86 :136-9.
17. Safarti E, DE Ferron P, Gossot D, Assens P, Dubost CL.
Adénomes parathyroïdiens de siège inhabituels, ectopiques ou non.
J Chir (Paris) 1987; 124:24-9.
18. Demard F, Santini J, Serra C, Etorre F, Vaille G.
Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire.
J Fr ORL, 1990; 39:27-35.

19. Menegau F, Chigot J.P.
Glandes parathyroïdes: anatomie, histologie et chirurgie.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 10-011-A10, 1994.
20. Pr Chakour .K, Pr Daouidi.A,
Ateliers de dissection. Année universitaire 2006/2007.
Laboratoire d'anatomie, Faculté de Médecine de Fès.
21. A.Stevens, J.Lowe.
Human histology.
Second Edition, 1997, pp. 262-263.
22. P. Ureña.
Glandes parathyroïdes, récepteur du calcium et calcimimétiques.
J.Néphrologie Vol. 23 n° 4.2002, pp. 151-164.
23. Grimeli L, Akerstrom G, Bondeson L et al.
The role of the pathologist in diagnosis, and surgical decision making in hyperparathyroidism.
World J Surg. 1999; 15: 698-705.
24. Torres P.U.
The need for reliable serum parathyroid hormone measurements Kidney Int.
2006; 70 (2): 240-243.
25. Divieti P., John M.R., Juppner H., Bringhurst F.R.
Human PTH 7-84 inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor.
Endocrinology. 2002; 143 (1): 171-176.
26. Friedman P.A., Goodman W.G.
PTH 1-84/7-84: a balance of power Am.
J. Physiol. Renal Physiol. 2006; 290 (5): F975-F984.

27. Ikeda K, Weir EC; Mangin M. et al.

Expression of messenger ribonucleic acids encoding a parathyroid hormone-like peptide in normal human and animal tissues with abnormal expression in humans parathyroid adenomas.

Endocrinal.1998; 2: 1230-1236.

28. Berson S.A, Yalow R.S.

Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma.

J. Clin. Endocrinol. Metab.1998; 28:1037-1047.

39. Silvermanl R, Yalow R.S.

Heterogeity of parathyroid hormone: clinical and physiological implications.

J C. Ivest.1983; 5: 1958-197.

30. Nguyen-Yamamoto L., Rousseau L., Brossard J.H., Le page R., D'amour P. Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor.

Endocrinology. 2001; 142 (4): 1386-1392.

31. Murray T.M., Rao L.G., Muzaffar S.A., Ly H.

Human parathyroid hormone carboxyterminal peptide (53-84) stimulates alkaline phosphatase activity in dexamethasone-treated rat osteosarcoma cells in vitro.

Endocrinology 1989; 124 (2): 1097-1099.

32. Sutherland M.K., Rao L.G., Wylie J.N., Gupta A., Ly H., Sodek J., et al.

Carboxyl-terminal parathyroid hormone peptide (53-84) elevates alkaline phosphatase and osteocalcin mRNA levels in SaOS-2 cells.

J. Bone Miner. Res. 1994; 9 (4): 453-458.

33. Erdmann S., Muller W., Bahrami S., Vornehm S.I., Mayer H., Bruckner P., et al.

Differential effects of parathyroid hormone fragments on collagen gene expression in chondrocytes.

J. Cell Biol. 1996; 135 (4): 1179-1191.

34. Parfitt A.M.

Equilibrium and disequilibrium hypercalcemia; new light on an old concept.

Metab, bone dis. Rel. 1999; 1: 279-293.

35. Parfitt A.M.

The action of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone diseases. II: PTH and bone cells: bone turnover and plasma calcium regulation.

Metabolism.1996; 25: 279-239.

36. Torres P.U., Prie D., Beck L., Friedlander G.

New therapies for uremic secondary hyperparathyroidism

J. Ren. Nutr. 2006; 16 (2): 87-99.

37. Gennero I., Moulin P., Edouard T., Conte-Auriol F., Tauber M.T., Salles J.P.

Bone mineral metabolism: recent data and perspectives related to osteogenesis.

Arch. Pediatr. 2004; 11 (12): 1473-1483.

38. D'Amour P., Rakel A., Brossard J.H., Rousseau L., Albert C., Cantor T.

Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH 1-84 ratios derived from three generations of PTH assays.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91 (1): 283-289.

39. Marx S.J.

Hyperparathyroidism and hypoparathyroid disorders.

N. Engl. J. Med. 2000; 343 (25): 1863-1875.

40. Marie Courbebaisse, Jean-Claude Souberbielle.

Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations ; Néphrologie et Thérapeutique.

J. Nephro.2011.

41. J-L Wémeau.

Le point sur hyperparathyroïdie primaire.

Journal de Radiologie. Vol 90, N° 3-C2 - mars 2009, pp. 392-396.

42. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR ET Al.
Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 2.
Science.1997; 276: 404-407.
43. Limmens I, Ven WV, Kas , Zhang C, Giraud S, Wautot V et al.
Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1(NEM1) gene. The European Consortium on NEM1.
Hum Mol Genet.1997; 6: 1177-1183.
44. Conte-Devolx B et Niccoli-Sire P.
Néoplasies endocriniennes multiples de type 2.
EMC (Elsevier, Paris), *Endocrinologie-Nutrition*, 10-036-A-08, 1999, 6 p.
45. Arnold A, Staunton C, Klim H, Gaz R, Kronenberg H.
Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenoma.
N Engl J Med.1998; 318: 658-662.
46. Mallya S.
Amold A Cyclin D1. In parathyroid disease.
Front biosci. 2000; S: D367-D371.
47. Hppner C, Keste M, Agarwal S, Delbeleno LV, Emmert-Buck M, Guru S et al.
Somatic mutation of the NEM1 gene in parathyroid tumors, *Nat Genet*.
1997; 16: 375-378.
48. Carling T, Ridelelt P, Rastad J, Akerstrom G.
Vitamin D receptor polymorphisms correlate to parathyroid cell function I, primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinal Metab.1997; 82: 1772-1775.
49. Schneider AB , Gierlowski TC, Shore-Fredman E, Stovall M, Ron E, Lubi J.
Dose-repose relation ships for radiation-induced hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metabol.
1995; 80: 254-257.

50. G.Chomette, M.Auriol, Y. Le charpentier, J.-P. Le clerc, Y.Tereau, P.Tranbaloc.
Anatomie pathologique spéciale tome1.
1982, pp.276-279.
51. Trésallet C., Royer B., Menegaux F.
Cancer parathyroïdien.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-012-D-10, 2008.
52. Kraimps P, Levillain P, Barbier J.
L'hyperparathyroïdisme primaire. Rapport du 93^{ème} congrès français de chirurgie.
Paris: Springer-Verlag; 1991. p. 131-8.
53. Fyle ST, Hoover LA, Zuckerbraun L, Goodman MD.
Parathyroid carcinoma: clinical presentation and treatment.
Am J Otolaryngol 1990; 11:268-73.
54. De Micco C.
Aspects anatomo-pathologiques des hyperparathyroïdismes primaires. In: Barbier J, Henry JF, editors. L'hyperparathyroïdisme primaire. Rapport du 93^{ème} congrès français de chirurgie.
Paris: Springer-Verlag; 1991. p. 15-28.
55. DeLellis RA.
Parathyroid carcinoma: an overview.
Adv Anat Pathol 2005; 12: 53-61.
56. Kameyama K, Takami H.
Proposal for the histological classification of parathyroid carcinoma.
Endocr Pathol 2005; 16: 49-52.
57. Carlos Thomas, H. Kalbfleisch, H.D.Mennel, Ch.Mittermayer et P.Schmitz-Moormann.
Anatomie pathologique macroscopique, Manuel et atlas, 2^{ème} édition.
1985, p. 239.

58. H.G. Burkitt, A.Stevens, J.S.Lowe, B.Young.
Wheater Anatomie pathologique. 3^{ème} édition.
1996, p.233.
59. Melton L.
Epidemiology of primary hyperparathyroidism.
J Bone Miner Res 1991; 6 (suppl 2): S25-S30.
60. Houillier P, Maruani G, Eladari D, Paillard M.
Hyperparathyroïdie primitive.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-012-B-10, 2002,
9 p.
61. Lundgren E, Rastad J, Thrufjell E, Akerstrom G, Ljunghall S.
Population based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium
and parathyroid hormone values in menopausal women,
Surgery. 1997; 121: 287-294.
62. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon.
WM, Melton LJ 3rd. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-
based study in Rochester,
Minnesota, 1965-1992.
Ann Intern Med 1997; 126:433-440.
63. Admin S, Marcocci C, Gatti D.
Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe.
J Bone Miner Res. 2002; 17: N18-23.
64. Arnulf B, Bengoufa D, Safati E, et al.
Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary
hyperparathyroidism; a prospective study.
Arch intern Med. 2002; 162; 464-7.
65. Wémeau JL, Gilliot-Valtille E, Bizard JP et al.
Current concepts in primary hyperparathyroidism.
Horm Res.1989; 32:93-6.

66. Silverberg S, Bilezian J.

Primary hyperparathyroidism: still evolving.

J Bone Mineral Res. 1997; 12 : 256-62.

67. P.Boissel, C.Proye

Chirurgie générale vasculaire et endocrinienne

Elsevier Masson, 1991, p339.

68. Aoune S, Khochtali H, Dahadouh C, Turki A, Mokni M et Bakir A.

Lésion à cellules géantes des maxillaires révélatrices d'hyperparathyroïdie primaire.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2000; 101: 86-89.

69. Christine Chappard a, Christian Roux b, Pascal Laugier c, Michel Paillard, Pascal Houillier.

Statut osseux au cours de l'hyperparathyroïdie primitive mesurée par densité minérale osseuse régionale par densitométrie corps entier et ultrasonographie quantitative au calcaneum.

Revue du Rhumatisme 73 (2006) 83-92.

70. Vestergaard P, Mollerup CI, Frojaer VG, Christansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L.

Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism.

BMJ. 2000; 321 : 598-602.

71. Valle Díaz de la Guardia F, Arrabal Martín M, Arrabal Polo MA, Quirosa Flores S, Miján Ortiz JL, Zuluaga Gómez A.

Renal lithiasis in patients with primary hyperparathyroidism. Evolution and treatment.

2010 Jan-Feb; 63 (1):32-40.

72. Rapado A.

Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. Incidence and follow-up after parathyroidectomy.

Am J Nephrol. 1986; 6: 49-50.

73. Sancho JJ, Rouco J, Riera-Vidal R, Sitges-Serra A.
Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension.
World J Surg. 1992; 16: 732-5.
74. Solomon B, Schaaf M, Smallridge R.
Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery.
AmJMed1994; 96 : 101-106.
75. Souberbielle JC.
Traite d'endocrinologie : Exploration biologique du métabolisme phosphocalcique et osseux.
Philippe Chanson et jaques Young, médecine-science. 2007; 73: 534-540.
76. Ljunghall S, Larsson K, Lindh E, Lindqvist U, Rastad J, Aerstrom G et al.
Disturbance of basal and stimulated serum levels of intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism.
Surgery. 1991; 110: 47-53.
77. Duh QY, Arnaud CD, Levin KE, Clark OH.
Parathroid hormone: before and after parathroidectomy.
Surgery. 1986; 100: 1021-1031.
78. Mchenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Pollard A.
Oral calcium load test: diagnostic and physiologic implications in hyperparathyroidism.
Surgery. 1990;108 : 1026-1032.
79. Azria A, Beaudreuil J, Juquel JP, et al.
Brown tumor of the spine revealing secondary hyperparathyroidism. Report of a case.
Joint Bone Spine, 2000; 67:230-3.
80. Ashebu SD, Dahniya MH, Muhtaseb SA, et al.
Unusual florid skeletal. Manifestations of primary hyperparathyroidism.
Skeletal Radiol. 2002;31:720-3.

81. Anne Jouan, Laurent Zabraniecki, Véronique Vincent, Elsa Poix, Bernard Fournié.
Un mode de découverte inhabituel d'hyperparathyroïdie primitive:
Hypercalcémie majeure et tumeurs brunes multiples.
Revue du Rhumatisme 75 (2008) 289-291.
82. A. Chkoura, B. El abdi, W. El wady.
Faculté de Médecine dentaire, Rabat, Maroc.
Tumeur brune maxillaire révélatrice d'une hyperparathyroïdie primitive: à propos
d'un cas. Mars 2009.
83. Hindie Elif.
Traite d'endocrinologie: Imagerie des parathyroïdes.
Philippe Chanson et Jaques Young. Médecine-science. 2007. 72, 528-533.
84. B Richard.
Le point sur hyperparathyroïdie primaire : échographie et scintigraphie.
Journal de Radiologie Vol 90, N° 3-C2-mars 2009 pp. 397-408.
85. Belin X, Cyna-Corse F, Lacombe, Foseter DW, Barre O, Souiss M, Moreau JF.
Imagerie de l'hyperparathyroïdie primaire.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) ,1998; 32: 700G10.
86. Elisabeth Moerschel, Jean-Paul Dillenseger.
Guide des technologies de l'imagerie médicale et de la radiothérapie.2009 p 93.
87. Yousof Alabdulkarim and Edgard Nassif
Sestamibi (99mTc) scan as a single localization modality in primary
hyperparathyroidism and factors impacting its accuracy.
Indian J Nucl Med. 2010 Jan-Mar; 25(1): 6-9.
88. Bergman JA.
Thallium/technetium subtraction scanning for primary hyperparathyroidism; scan
sensitivity effect on operative time.
Ear Nose and Throat Journal. 1999; 77: 404-407.

89. Fayet P, Hoeffel C, Fulla Y and Coll.

Technitium-99m sestamibi scintigraphy magnetic resonance imaging and venous blood sampling in persistent and recurrent hyperparathyroidism.

Br Radiol. 1997; 70: 459-64.

90. C.Billotey, J, L. Peix.

Imagerie normale et pathologique des glandes parathyroïdes.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 32-710-A-10, 2009.

91. Y Fulla, P Bonnichon, F Tissier, T Delbot, B Richard, X Bertagna, P Legmann.

Le point sur biologie de l'hyperparathyroïdie primaire : prélèvements veineux étagés.

Journal de Radiologie, Vol 90, N° 3-C2- mars 2009 pp. 413-421.

92. Carnaille B, Oudar C, Combemale F, Huglo D, Noel C, Wambergue F.

Limites de la scintigraphie parathyroïdienne avant chirurgie pour hyperparathyroïdisme primitive.

Ann Chir. 1998; 52: 374-378.

93. Hosking DJ.

Calcium homeostasis in pregnancy.

Clin Endocrinol OXF. 1996; 45: 1-6.

94. Iqbal N, Steinberg H, Aldasouq S, Edmondson JW.

Nephrolithiasis during pregnancy secondary to primary hyperparathyroidism.

Urology. 2001; 57 : 554.

95. Linquette M, Proye C, Cappoen JP.

L'endocrinologue praticien et les hyperparathyroïdies primaires atypiques.

Rev Franc Endocrinol .1988 ; 29 : 429-436.

96. Bauters C, Bizard JP, Wemeau JL, Carnaille B, Lerebvre J. Particularités de l'hyperparathyroïdie primaire du sujet âgé.

Ann Endocrinol. 1994; 55: 35.

97. Cadiot G, Houillier P; Allouch A, Paillard M, Mignon M.
Oral calcium tolerance test in the early diagnostic of primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type1 in patient with the Zollinger-Ellisonsyndrome.
Gut. 1996; 39 : 273-278.
98. Dent C, Jones P, Mullan D.
Masked primary hyperparathyroidism.
Lancet. 1995; 1: 1161-1164.
99. Willis MR.
Normocalcaemic primary hyperparathyroidism.
Lancet. 1997; 1: 849-852.
100. Shonni SJ, Shane E, Dempsterjp.
The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism.
Am J Med. 1999; 107: 561-567.
101. Moosgaard B, Vestrgaard P, Heicendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L.
Vitamin D status, seasonal variation, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism.
Clin Endocrinol. 2005; 63: 506-513.
102. Tood V, Gacad MA, Seeger LL, Adams JS.
Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 3541-3543.
103. Zoe P, Gardin JP, Prigent A, Pillard M.
Marked direct suppression of primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica by administration intravenous of a 1,25-dihydroxycholecalciferol.
Miner Electrolyte Metab. 2002; 15: 321-325.

104. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al.
Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.
J Clin Endocrinol Metab (2001) 86: 5658-71
105. Jessica Moline, Charis Eng,
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2.
GeneReviews May 4, 2010.
106. R. Cohen, H. Bihan, B. Franc.
Cancer médullaire de la thyroïde.
EMC (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition, 10-008-B-10, 2008
107. Thaker RV, Bouloux P; Wooding C, et al.
Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia with loss of alleles on chromosome 11.
N Engl J Med. 1998; 321: 216-224.
108. Ubetagoyena Arrieta M, Castaño González L, Pérez de Nanclares Leal G, Arruebarrena Lizarraga D, Imaz Murguiondo M, Areses Trapote R.
Familial hypocalciuric hypercalcemia: a new mutation.
An Pediatr (Barc). 2011 Jan; 74 (1):47-50.
109. Obara T, Fujimoto Y.
Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review.
World J Surg 1991; 15: 738-744
110. Vetto JT, Brennan MF, Woodruff J, Burt M.
Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical history.
Surgery 1993; 114: 882-892
111. Lang B, Lo CY.
Parathyroid cancer.
Surg Oncol Clin N Am 2006; 15: 573-84.

112. Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS.
Parathyroid carcinoma: a collective review.
Ann Surg 1969; 169: 631-40.
113. BeusKS, Stack Jr. BC.
Parathyroid carcinoma.
Otolaryngol Clin North Am 2004; 37: 845-54.
114. Mittendorf EA, McHenry CR.
Parathyroid carcinoma.
J Surg Oncol, 2005; 89: 136-42.
115. Obara T, Fujimoto Y.
Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review.
World J Surg, 1991; 15: 738-44.
116. Mózes G, Curlee KJ, Rowland CM, Van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, and al.
The predictive value of laboratory findings in patients with primary hyperparathyroidism.
J Am Coll Surg 2002; 194: 126-30.
117. Robert JH, Trombetti A, Garcia A, Pache JC, Herrmann F, Spiliopoulos A, and al.
Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and review of the literature.
Ann Surg Oncol 2005; 12: 526-32.
118. Edmonson GR, Charboneau JW, James EM, Reading CC, Grant CS.
Parathyroid carcinoma. High-frequency sonographic features.
Radiology, 1986; 161: 65-7.

119. Tamler R, Lewis MS, Livolsi VA, Genden EM.
Parathyroid carcinoma: ultrasonographic and histologic features. *Thyroid* 2005; 15: 744-5.
120. Kitapci MT, Tastekin G, Turgut M, Caner B, Kars A, Baristal I, et al.
Preoperative localization of parathyroid carcinoma using Tc-99m MIBI.
Clin Nucl Med, 1993; 18: 217-9.
121. Clark P, Wooldridge T, Kleinpeter K, Perrier N, Lovato J, Morton K.
Providing optimal preoperative localization for recurrent parathyroid carcinoma: a combined parathyroid scintigraphy and computed tomography approach.
Clin Nucl Med, 2004; 29: 681-4.
122. P.Houillier, G.Maruani, M.Briet.
Hypercalcémies extraparathyroïdiennes.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 10-012-C-10, 2006.
123. Koeger AC, Oberlin F.
Familial benign hypocalcaemia or familial hypocalciuric hypocalcaemia
Ann Med Interne. 1993; 144 : 188-97.
124. P. Thomopoulos.
Nouveautés thérapeutiques dans l'hyperparathyroïdie primitive.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 10-012-B-20, 2005.
125. C. Guidon.
Hypercalcémies sévères.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 36-860-A-30, 2005.
126. Leboff M, Miulec K.
Hypercalcemia: clinical manifestation, pathogenesis, diagnosis and management In:
Favus M, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*.
Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins. 2003, p, 225-30.

127. Grey A, Lucas J, Horne A, et al.

Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistence vitamin D insufficiency.

J Clin Metab. 2005; 90: 2122-2126.

128. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD.

Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism.

J Clin Endocrinol Metab. 2003; 58: 5644-9.

129. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA.

Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 135-41.

130. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ.

Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent.

J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 1083-8.

131. Bradwell AR, Harvey TC.

Control of hypercalcemia of parathyroid carcinoma by immunisation.

Lancet, 1999; 353: 370-3.

132. Betea D, Bradwell AR, Harvey TC, Mead GP, Schmidt-Gayk H, Ghaye B, et al.

Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma.

J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89: 3413-20.

133. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR.

Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. Four year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women.

Arch Intern Med, 2000; 160: 2161-6.

134. Rubin MR, Lee KH, McMahon J, Silverberg SJ.
Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88: 1174-8.
135. Rossini M, Gatti D, Isoria G, Sartori L, Braga V, Adami S.
Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism.
J Bone Miner Res, 2001; 16: 113-9.
136. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ.
Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study.
J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87: 4482-9.
137. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MN, Ko GT, et al.
Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88: 581-7.
138. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, and al.
Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized placebo-controlled study.
J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89: 3319-25.
139. E. Ypsilantis, H. Charfare, and W. S. Wassif
Intraoperative PTH Assay during Minimally Invasive Parathyroidectomy May Be Helpful in the Detection of Double Adenomas and May Minimise the Risk of Recurrent Surgery.
J Endocrinol. 2010.
140. J.F. Henry, F. Sebag, S. Van Slycke.
Chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire en 2008.
Médecine Nucléaire 33 (2009) 28-32.

141. Dubost C. Bouteloupp P.
Explorations médiastinales par sternotomie dans la Chirurgie de l'hyperparathyroidie (paris).
1988, 125, 11, p: 631-637.
142. Kraimps JL, Margerit D, Barbier J.
Conduite à tenir en cas de cervicotomie blanche pour hyperparatyroidie primaire.
Ann Clin. 1995 ; 49 : 138-142.
143. Pachman KS. Demeure MJ.
Indications for parathyroidectomy and extent of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism.
Surg clin North Am, 1995, 75: p 465-482.
144. Courant O. Letessier E.
Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie secondaire des insuffisants rénaux chroniques. J Chir 1993, 130, 327
145. Henry Jfr, Denizot A, Audiffert J.
Results of reoperative for persistant or recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients.
World J. Surg.1990, 14, 303-310.
146. Schantz A, Castelman B.
Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases.
147. Castillo L, Poissonnet G, HaddadA, Guevara N, Santini J, Demard F.
Carcinome parathyroïdien: diagnostic et traitement.
Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord), 2000; 121: 169-73.
148. Obara T, Fulimoto Y.
Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review.
World J Surg, 1991; 15: 738-44.

149. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack Jr. BC.

A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003.

Otolaryngol Head Neck Surg, 2005; 132: 359-72.

150. Carter AB, Howanitz PJ.

Intraoperative testing for parathyroid hormone. A comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature.

Arch Pathol Lab Med, 2003; 127: 1424-42.

151. Marlon A. Guerrero.

Cryopreservation of Parathyroid Glands.

J Endocrinol. 2010.

152. N. Munoz-Bongrand, H. Bothereau, E. Sarfati.

Localisation opératoire des glandes parathyroïdes et stratégie d'exérèse pour hyperparathyroïdie.

J Chir 2004, 141, N°5.

153. Zacharion Z., Buhr H.

Preoperative diagnostics and surgical management of tertiary hyperparathyroidism after chronic renal failure.

Eur. J. pediatr surg 5, 1995, p288-291.

154. Vergès B, Cercueil JP, Jacob D, Vaillant G, Brun JM.

Traitement des adénomes parathyroïdiens par alcoolisation sous contrôle échographique.

Ann Chir 2000;125:457-61.

155. Paillard M, Gardin J, Borensztein P, Houillier P.

Abnormalities in calcium metabolism.

In: DHAINAULT J, PINSKY M. EDITORS. Pathophysiologic foundation of critical care, Baltimore: Williams and Wilkins. 1993; p; 925-44.

156. Bilezikain J.

Management of acute hypercalcemia.

N Engl J Med .1992; 326:1196-203.

157. Leboff M, Miulec K.

Hypercalcemia: clinical manifestation, pathogenesis, diagnosis and management In: Favus M, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins. 2003, p, 225-30.

158. Kohri K, Tozawa K, Hayashi Y, and al.

Clinical features of primary hyperparathyroidism: preoperative localization and parathyroidectomy. Biomed Pharmacother. 2000; 54: 69s-71s.

159. Bilezikian JP, Polts JT, Fuleihan Gel-H, and al.

Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prespective for the 21 century.

J clin Endocrinol Metab. 2002; 87 : 5353-61.

160. Calzada-Nocaudie M, Chanson P, Conte-Devolx B, et al.

Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptotique. Consensus d'experts de la SFE,

Ann Endocrinol (Paris). 2006 ; 67 : 7-12.

161. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shobock D.

Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism.

J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 : 135-41.

162. Alain Calender, Guillaume Cadiot, Arnaud Murat, Patricia Niccoli-Sire.

Conseil Scientifique du GTE: Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1)
Livret de recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique
Edition mai 2006.

163. Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, Henry JF, Proye C, Bacourt A and al.
Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: a retrospective french multicentric study. *World JSurg* 1996; 20: 808-813
164. O’Riordan DS, O’Brien T, Grant CS, Weaver A, Gharib H, Van Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Surgery* 1993 ; 114 : 1031-1039.
165. C. Oliver.
Phéochromocytome.
EMC (Elsevier Masson SAS), AKOS (Traité de Médecine), 3-0580, 2009
166. Régis Cohen et le Arnaud Murat et al.
Brochure d’information La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2) GTE 2009.
167. Proye C, Dubost C.
Endocrinologie chirurgicale. In: Parathyroïdes.
Paris: Medsi/McGraw-Hill; 1991. p. 55-96.
168. Tohme JF, Bilezikian JP.
Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 363-75.
169. Schomig M, Ritz E.
Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 2. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl5): 25-9.
170. Pott L, Swick JT, Stack Jr. BC.
Assessment of recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery with laryngeal mask airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 266-9.
171. Sonner JM, Hynson JM, Clark O, Katz JA.
Nausea and vomiting following thyroid and parathyroid surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9: 398-402.

172. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N.
Asimplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
173. Hörl WH.
The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl5):V2-V8.
174. Silverbeg SJ, Loker F, Bilezikian JP.
Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 4007-12.
175. Janson S, Tisel LE, Lindstedt G and al.
Disodium pamidronate in the preoperative treatment of hypocalcaemia in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1991; 110: 480-6.
176. Brasier AR, Wang CA, Nussbaum SR.
Recovery of parathyroid hormone secretion after parathyroid adenectomy. *J Clin Metab.* 1988; 66: 495-500.
177. Adbdelhadi M, Nordenstrom.
Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3845-3851.
178. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, et al.
Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Br Med J.* 2000; 321: 598-602.
179. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L.
Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2005; 141: 885-91.

180. Shortell CK, Andrus CH, Phillips Jr. CE, Schwartz SI.
Carcinoma of the parathyroid gland: a 30-year experience.
Surgery 1991; 110: 704-8.
181. Clayman GL, Gonzalez HE, El-Naggar A, Vassilopoulou-Sellin R.
Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management.
Cancer 2004; 100: 900-5.
182. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, Schultz PN, El-Naggar AK, Clayman GL, et al.
Parathyroid carcinoma: a 22-year experience.
Head Neck 2004; 26: 716-26.
183. Iacobone M, Ruffolo C, Lumachi F, Favia G.
Results of iterative surgery for persistent and recurrent parathyroid carcinoma.
Langenbecks Arch Surg 2005; 390: 385-90
184. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al.
Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.
J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658-71.
- 185 P. Niccoli-Sire, B. Conte-Devolx
Néoplasies endocriniennes multiples de type 2.
Annales d'Endocrinologie. Vol 68, N° 5-octobre 2007.
186. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al.
Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia
type 1 and type 2.
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-5671.
187. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen H, et al.
Codon-specific involvement of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia
type 2.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3999-400.