



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+045601+ | +015115+ A +0.0X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N°: 194/19

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT (A propos de 85 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/11/2019

PAR

M. REDOUANE EL – KIRI

Né le 30 décembre 1992 à Afourar Azilal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Hyperparathyroïdie – Adénome parathyroïdien – Hypercalcémie – Parathormone
Parathyroïdectomie

JURY

Mme. ISMAILI ALAOUI NADIA PRÉSIDENT

Professeur agrégé de médecine nucléaire

Mme. OUAHABI HANAN RAPPORTEUR

Professeur agrégé d'endocrinologie et maladies métaboliques

M. ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF..... } JUGES

Professeur agrégé de radiologie

Mme. TOUGHRAI IMANE..... }

Professeur agrégé de chirurgie générale

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	6
INTRODUCTION.....	11
RAPPELS.....	13
I. Les parathyroïdes	14
II. Physiopathologie de l’hyperparathyroïdie primaire	36
MATERIELS ET METHODES.....	39
I. Matériels de l’étude	40
II. Méthodes	41
III. Etude statistique	45
RESULTATS	46
DISCUSSION	77
I. EPIDEMIOLOGIE	78
II. Les facteurs favorisants	79
III. Diagnostic	81
1. les Circonstances de découverte.....	81
2. Clinique	81
3. Biologie	85
4. Imagerie.....	90
5. Formes cliniques	95
6. Diagnostic différentiel	101
IV. Traitement	106

A. But	106
B. Moyens	106
C. Les Indications	126
V. Anatomie pathologique	135
VI. Evolution	139
CONCLUSION	142
RESUMES	145
ANNEXES.....	16250
BIBLIOGRAPHIE.....	162

LISTE DES 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
HBS	: Hungry bone syndrom
HFB	: Hypercalcémie familiale bénigne
HPT	: Hyperparathyroïdie
HPTP	: Hyperparathyroïdie primitive
IR	: Insuffisance rénale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MIBI	: Méthoxyisobutylisonitrile
NEM	: Néoplasie endocrinienne multiple
P3	: Parathyroïde inférieur
P4	: Parathyroïde supérieur
PHTrP	: Parathyroid hormone related protein
PMI	: Parathyroïdectomie mini-invasive
PSP	: Protéine sécrétoire parathyroïdienne
PTH	: Parathormone
SERM	: Selective estrogen receptor modulators
SPECT	: Single photon emission computed tomography
TBC	: Tronc brachiocéphalique

Tc	: Technétium
TDM	: Tomodensitométrie
TEMP	: Tomographie par émission monophotonique
TET	: Transmission–emission tomography
VDRE	: Vitamin D responsive element
VD	: Vitamine D

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

I. FIGURES :

Figure 1 : Représentation schématique de l'origine branchiale entoblastique des parathyroïdes.

Figure 2 : Représentation schématique de l'anatomie des glandes parathyroïdes.

Figure 3 : Anatomie macroscopique: Vues opératoires des glandes parathyroïdes normales.

Figure 4 : Variations topographiques des parathyroïdes supérieures.

Figure 5 : Variations topographiques des parathyroïdes inférieures.

Figure 6 : Photo d'une dissection cervicale. Vue antérieure du cou. Les muscles sterno-cléido-mastoïdiens sont réclinés.

Figure 7: Photo d'une dissection cervicale. Vue antérieure du cou. Les muscles sterno-cléido-mastoïdiens sont réclinés.

Figure 8: Photo d'une dissection cervicale .vue antéro latérale gauche de la loge thyroïdienne disséquée.

Figure 9 : Photo d'une dissection cervicale. Vue antérolatérale droite du cou. dissection très profonde : la glande thyroïde est réclinée en avant.

Figure 10 : Anatomie, vascularisation et rapports des glandes parathyroïdes.

Figure 11 : Coupes de la parathyroïde colorée à l'hématéine-Eosine.

Figure 12 : Structure de la molécule de la PTH.

Figure 13 : Relation sigmoïde liant la sécrétion de parathormone (PTH) à la concentration plasmatique de calcium.

Figure 14 : Principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH.

Figure 15 : Régulation du calcium au niveau du tube digestif, des reins et des os.

Figure 16 : Rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique.

Figure 17 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'hyperparathyroïdie primaire.

Figure 18 : Répartition des patients selon l'âge de découverte de l'HPTP.

Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 20 : Répartition des patients en fonction de la calcémie moyenne.

Figure 21 : Répartition des patients en fonction de la sévérité de l'hypercalcémie.

Figure 22 : Répartition des patients selon le statut vitaminique D.

Figure 23 A,B: **A.** Coupe longitudinale d'un adénome parathyroïdien typique, interface fine. **B.** Coupe transversale.

Figure 24 : Répartition des patients en fonction d'anomalies thyroïdiennes objectivées au cours de l'échographie cervicale.

Figure 25 : Répartition des patients selon le résultat de la scintigraphie parathyroïdienne.

Figure 26 : TEMP TDM : l'hyperfixation correspond à une lésion nodulaire inférieure gauche.

Figure 27 : Scintigraphie planaire double phase : hyperfixation ectopique en regard du médiastin supérieur.

Figure 28 : TEMP TDM : l'hyperfixation correspond à une lésion nodulaire située dans le médiastin antéro supérieur au niveau de l'espace rétro sternal correspondant un adénome parathyroïdien ectopique en intra-thymique.

Figure 29 : Images scannographiques en coupe sagittale(A) et coronale (B) objectivant un volumineux adénome parathyroïdien de 57 x 45 x 29 mm de diamètre au niveau de la loge parathyroïdienne droite.

Figure 30 : Images IRM en coupe coronale (a) et sagittale (b) objectivant un adénome parathyroïdien de 36 x 20 mm de diamètre au niveau de la loge parathyroïdienne gauche.

Figure 31 : Image de tomographie par émission de positons objectivant une hyperfixation non spécifique au niveau de colon droit.

Figure 32 : La TEMP TDM a permis de localiser un adénome en prévertébral (à hauteur de T2) et en rétrotrachéal.

Figure 33 : Scintigraphie osseuse en faveur de lésions osseuses secondaires diffuses.

Figure 34 : Radio de face de l'avant-bras objectivant la déformation des 2 os de l'avant-bras siégeant de multiples lacunes osseuses au niveau de leurs extrémités inférieures.

Figure 35 : Image radiologique objectivant une néphrocalcinose médullaire bilatérale

Figure 36 : Répartition des patients en fonction des modalités de traitement médical.

Figure 37 : Répartition des patients selon la nature du geste chirurgical.

Figure 38 : Cinétique des calcémies chez une patiente ayant un syndrome des os affamés.

Figure 39 : Coupe histologique d'un adénome parathyroïdien géant.

Figure 40A : Principe général de la méthode de soustraction appliquée à la détection des glandes parathyroïdiennes.

Figure 40 B : Mise en évidence par la méthode de soustraction avec acquisition simultanée d'un adénome inférieur droit.

Figure 41 : Position de la cicatrice de cervicotomie médiane pour une exploration bilatérale des parathyroïdes.

Figure 42 : Stratégie de recherche des glandes parathyroïdes.

Figure 43 : Schéma synthétique d'une parathyroïdectomie subtotale.

Figure 44 : Chirurgie du cancer parathyroïdien.

Figure 45 : Incision d'une cicatrice d'abord mini-invasif à ciel ouvert.

Figure 46 : Installation d'un abord vidéoscopique cervical avec la camera au centre et les 2 trocarts opérationnels en haut et en bas.

Figure 47 : Aspect macroscopique d'un adénome parathyroïdien.

II. TABLEAUX :

Tableau 1 : Valeurs normales de la phosphorémie ; PTH et calciurie de 24H.

Tableau 2 : Répartition des patients selon les antécédents.

Tableau 3 : Fréquence des manifestations cliniques chez les patients de notre série.

Tableau 4 : Répartition des paramètres biologiques.

Tableau 5 : Association HPTP et grossesse.

Tableau 6 : Indications chirurgicales de l'HPTP normocalcémiante.

Tableau 7 : Comparaison en fonction de la fréquence des signes cliniques de l'HPTP selon les séries internationales.

Tableau 8 : Comparaison des données biologiques de l'HPTP selon les séries internationales.

Tableau 9 : Les hypercalcémies d'origine néoplasique.

Tableau 10 : Pourcentage des cas d'exérèse thyroïdienne associée.

Tableau 11 : Recommandations d'indication chirurgicale formelle en présence d'une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique.

Tableau 12 : Modalités de surveillance médicale des hyperparathyroïdies primitives asymptomatiques.

Tableau 13 : La fréquence des types histologiques selon la littérature.

Tableau 14 : Pourcentages des principales causes d'une HPTP récidivante selon Proye.

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPT1) est la cause la plus fréquente d'anomalies du bilan phosphocalcique [1]. Elle regroupe l'ensemble des hyperparathyroïdies liées à une lésion initiale parathyroïdienne, responsable d'une sécrétion autonome de PTH, elle-même responsable des altérations du métabolisme phosphocalcique et de ses conséquences dont la résultante la plus caractéristique est l'hypercalcémie [2]. Elle est souvent diagnostiquée de manière fortuite comme maladie asymptomatique en présence d'une hypercalcémie relativement discrète.

Cette pathologie a été décrite pour la première fois dans les années 1930 par Mr Albright [3] aux Etats-Unis. Ce diagnostic est de plus en plus fréquent.

Elle correspond actuellement à la 3^{ème} endocrinopathie la plus fréquente après le diabète et les dysthyroïdies.

Elle peut être isolée ou être une composante d'une néoplasie endocrinienne multiple (NEM), maladie héréditaire de transmission autosomique dominante.

Elle est en rapport dans 80% à un adénome bénin solitaire, 10 à 20 % à une hyperplasie de plusieurs glandes et 1 % à un carcinome parathyroïdien.

La chirurgie, le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïdie primaire est recommandé plus fréquemment pour les patients symptomatiques ; elle permet généralement une normalisation du calcium et de la PTH et d'augmenter durablement la densité osseuse [4]. Toutefois ; d'autres moyens thérapeutiques peuvent être discutés au cas par cas.

A travers une étude de 85 cas d'HPTP suivis au service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU Hassan II colligés sur une période de 10 ans allant du mois d'Octobre 2009 jusqu'au mois de Mars 2019 nous voudrions :

- ✓ Etudier son profil clinique ;
- ✓ Evaluer et préciser l'apport diagnostique des nouvelles techniques d'imagerie qui ont considérablement amélioré la localisation des lésions parathyroïdiennes ;
- ✓ Et enfin discuter la stratégie thérapeutique et l'approche chirurgicale.

RAPPELS

I. Les parathyroïdes:

1. Embryologie [5] :

Elle permet de comprendre les variations dans le siège des glandes parathyroïdiennes. Celles-ci sont d'origine endodermique et dérivent des 3ème et 4ème poches branchiales (P3 et P4). La 3ème poche conduit à la formation de la parathyroïde inférieure et du thymus, tandis que la 4ème donne les parathyroïdes supérieures (P4) et les corps ultimo branchiaux (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.

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.

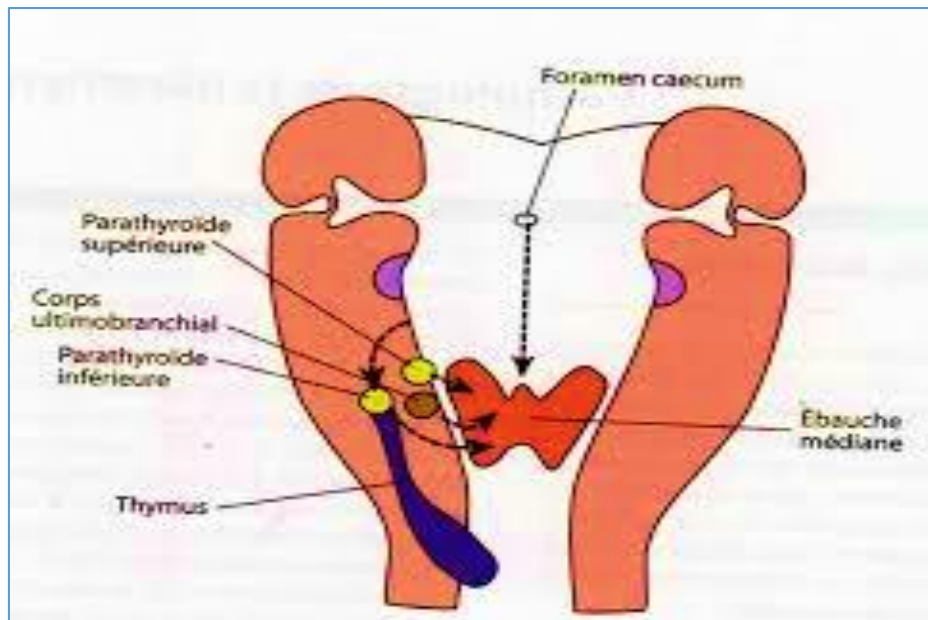


Figure 1 [5] : Représentation schématique de l'origine branchiale entoblastique des parathyroïdes

2. Anatomie :

2.1. Anatomie descriptive des glandes parathyroïdes: (fig 2 ;3)

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.

En général, l'homme possède 2 paires de glandes parathyroïdiennes. Des glandes surnuméraires, qui peuvent porter le nombre total des glandes jusqu'à 8, existent chez 2 à 5% des sujets. Dans 3 à 13% des cas, il n'existe que trois parathyroïdes [6].

Chaque glande a souvent la forme d'une ellipse aplatie, de couleur ocre ou rougeâtre bien distincte du rose violacé de la thyroïde. Elle mesure 4 à 6 mm de long, 2 à 4 mm de large et pèse chacune 30 à 50 mg. Chaque glande est entourée d'une capsule fibreuse mal individualisée et est alimentée par un riche réseau capillaire.

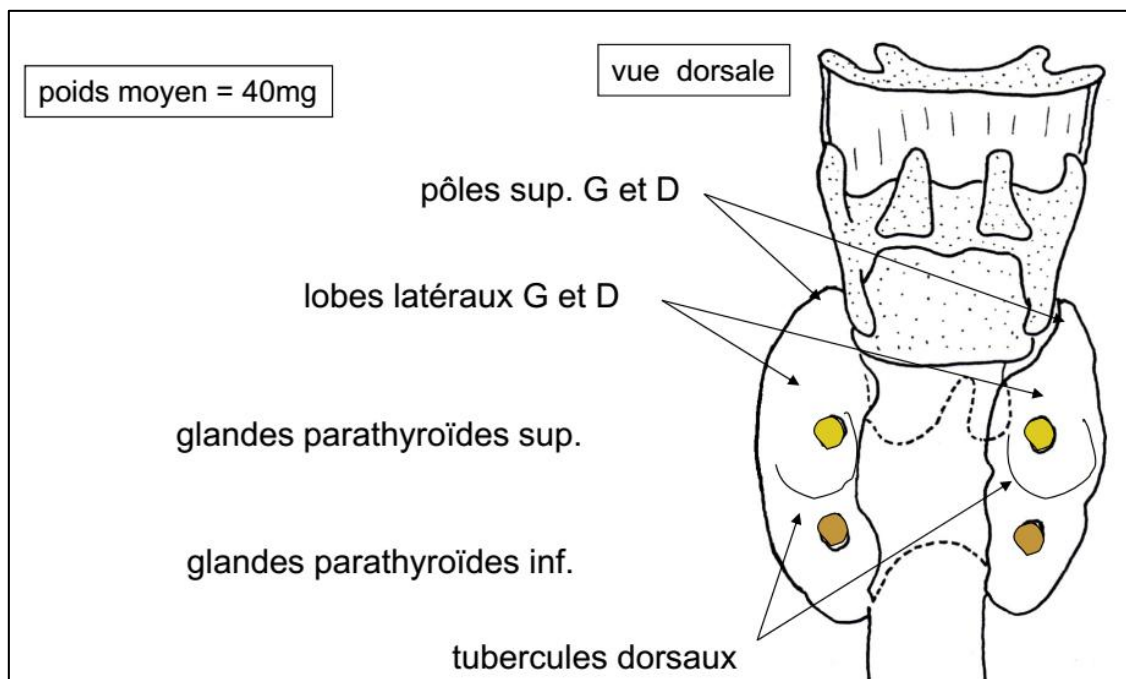


Figure 2 [6] : Représentation schématique de l'anatomie des glandes parathyroïdes

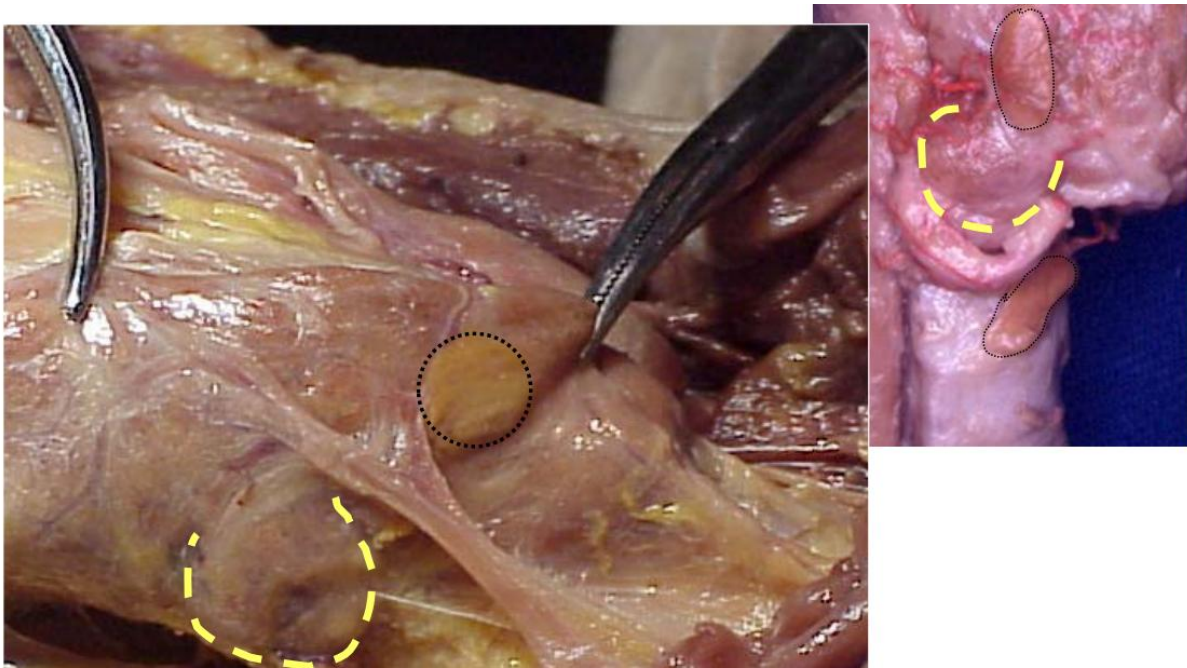


Figure 3 [6]: Anatomie macroscopique: Vues opératoires de glandes parathyroïdes normales.

2.2. Anatomie topographique des glandes parathyroïdes :

2.2.1 Siège :

Comme il a été démontré plus tôt, leur topographie est variable, cependant dans 75% des cas leur disposition est symétrique ce qui facilite leur localisation lors d'une cervicotomie. Elles peuvent être ectopiques.

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 [7].

c. Ectopies :

Deux types d'ectopies sont rapportés [8]:

- Les ectopies congénitales, conséquences de migrations embryonnaires pathologiques, elles concernent le plus souvent les parathyroïdes inférieures (**Figure 4**).
- 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 (**Figure 5**)

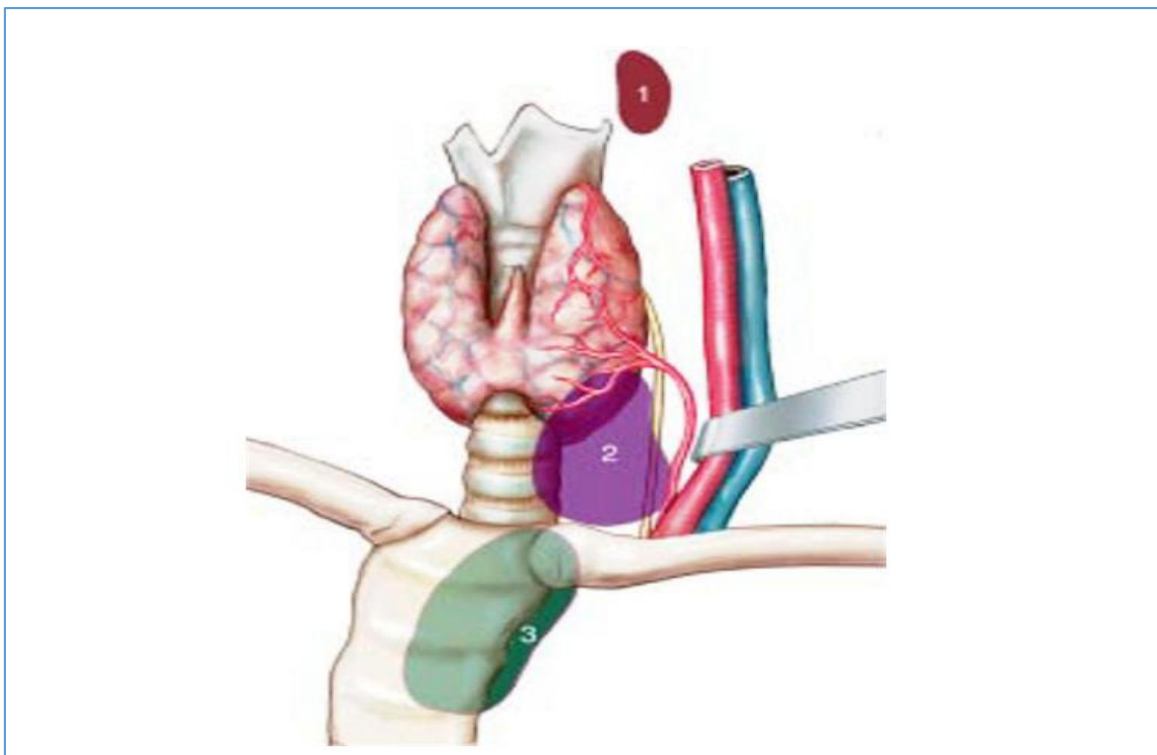


Figure 4 [8] : Variations topographiques des parathyroïdes inférieures :

1. Ectopie haute
2. Au-dessous du pôle inférieur du lobe thyroïdien
3. Médiastinales et intrathymiques

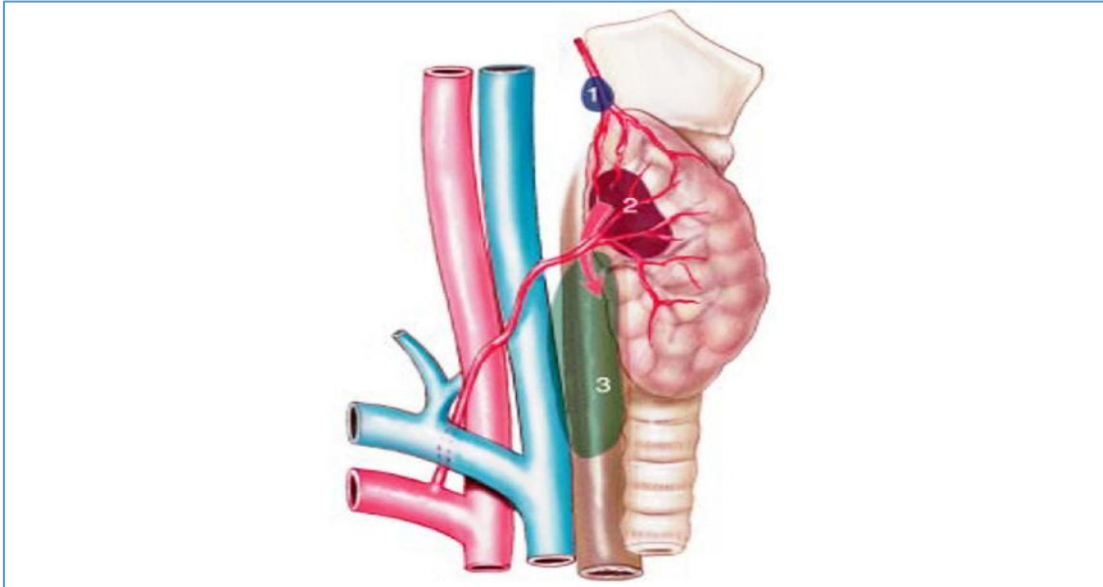


Figure 5 [8] : Variations topographiques des parathyroïdes supérieures :

1. au-dessus des branches de l'artère thyroïdienne inférieure
2. la face latérale du pharynx
3. médiastin postérieur

2.2.2 Rapports :

Les rapports des parathyroïdes varient considérablement avec leur situation. Nous n'envisagerons bien entendu que les rapports des parathyroïdes en situation rétro lobaire.

a. Rapport avec les muscles cervicaux [8] :

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 ; sont séparés sur la ligne médiane par la ligne blanche avasculaire.

b. Rapport avec la thyroïde [8] :

Dans 80% des cas les parathyroïdes sont en contact étroit avec le corps thyroïdien.

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

- **En dedans :**

A 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.

- **En arrière et en dehors :**

Elles répondent au paquet vasculo-nerveux du cou entouré de sa gaine vasculaire.

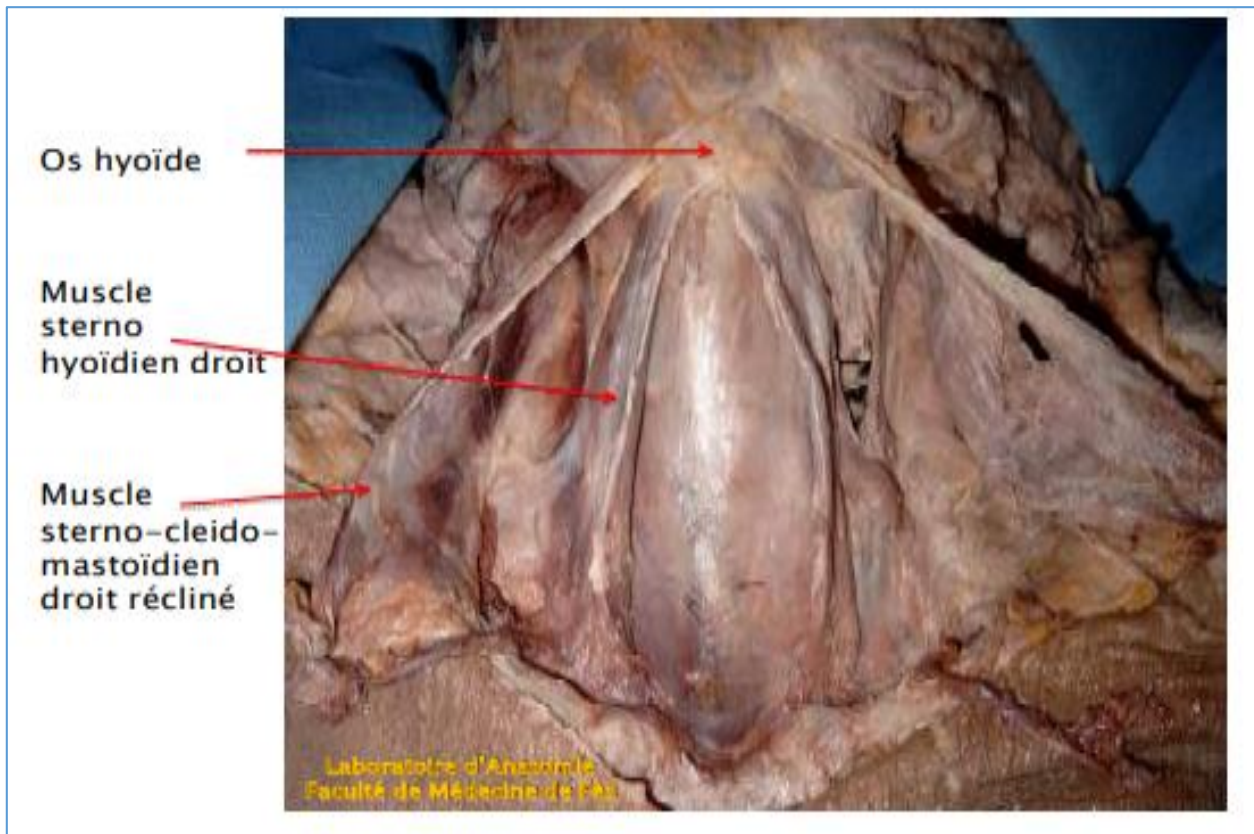


Figure 6 [9] : Photo d'une dissection cervicale. Vue antérieure du cou. Les muscles sterno-cléido-mastoïdiens sont réclinés



Figure 7[9] : photo d'une dissection cervicale. vue antérieure du cou.les muscles sterno-cléido-mastoïdiens sont réclinés.

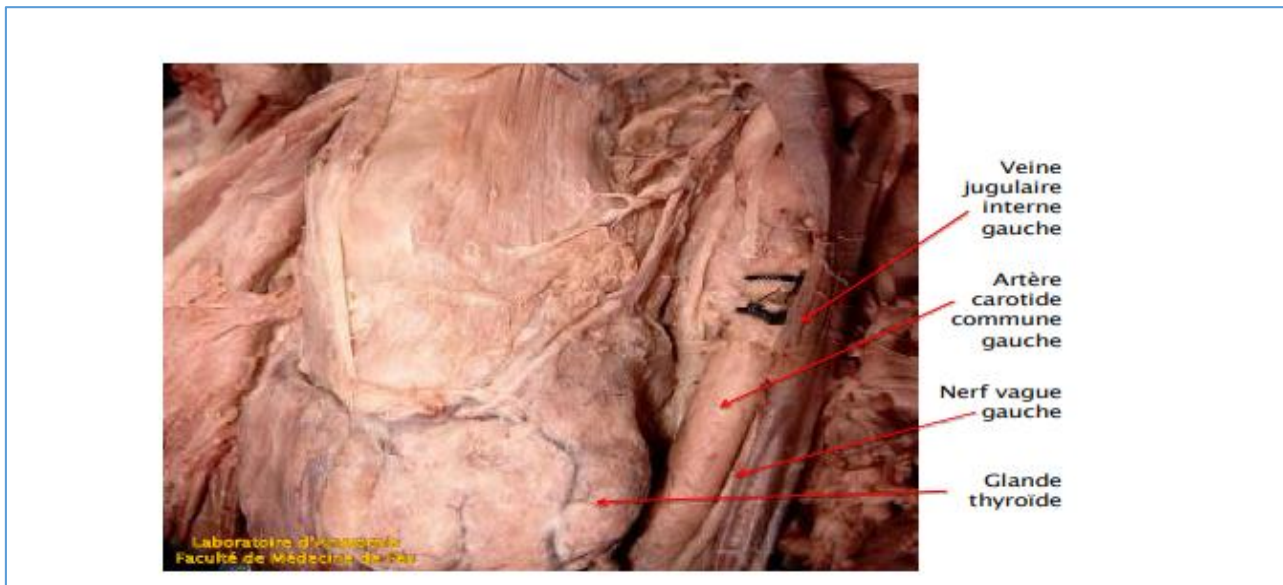


Figure 8[9] : photo d'une dissection cervicale . vue antéro latérale gauche de la loge thyroïdienne disséquée.

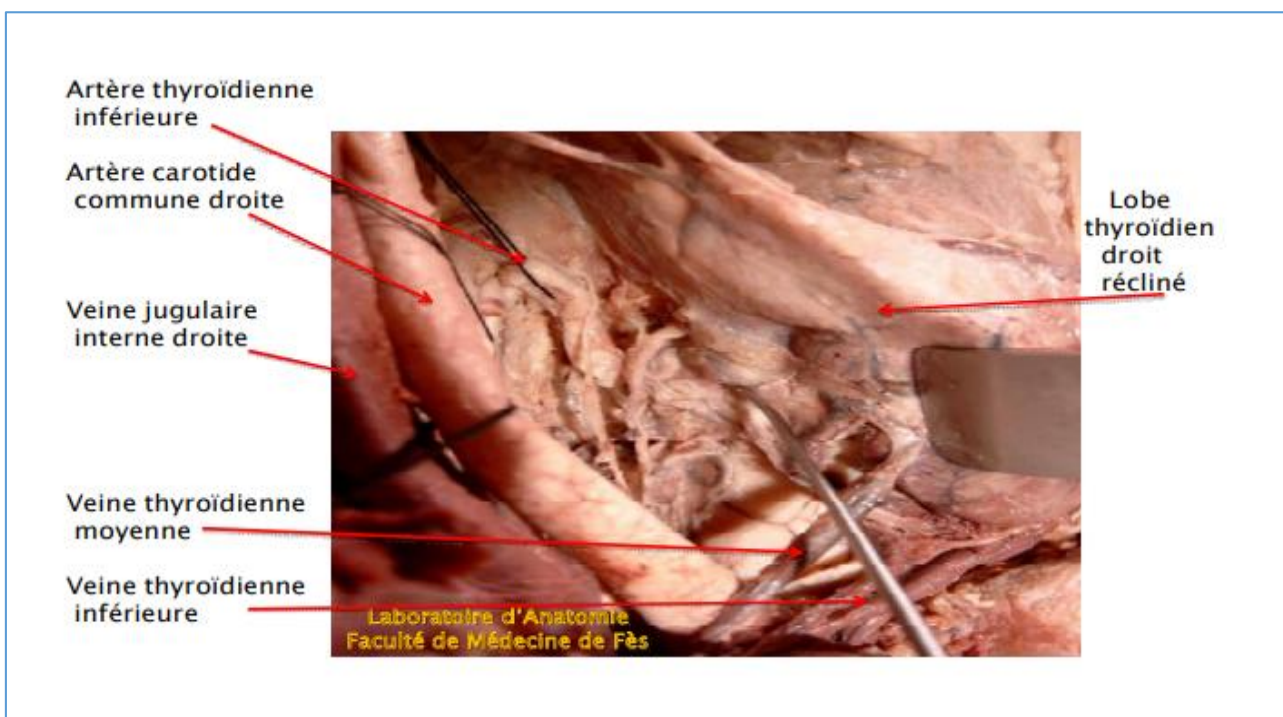


Figure 9[9] : photo d'une dissection cervicale. Vue antérolatérale droite du cou. Dissection très profonde : la glande thyroïde est réclinée en avant

2.2.3 Vascularisation et innervation :(fig 10)

a. Vascularisation artérielle [10] :

La vascularisation artérielle des parathyroïdes est extrêmement riche. Elle est de type terminale. Les artères thyroïdiennes inférieures vascularisent les parathyroïdes inférieures et 88% des parathyroïdes supérieures; dans 12% des cas, les parathyroïdes supérieures sont vascularisées par l'artère thyroïdienne supérieure ou par l'anastomose longitudinale postérieure entre ces deux artères.

b. Drainage veineux [10] :

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.

c. Drainage lymphatique [10]:

Il rejoint les lymphatiques thyroïdiennes.

d. Innervation [10]:

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

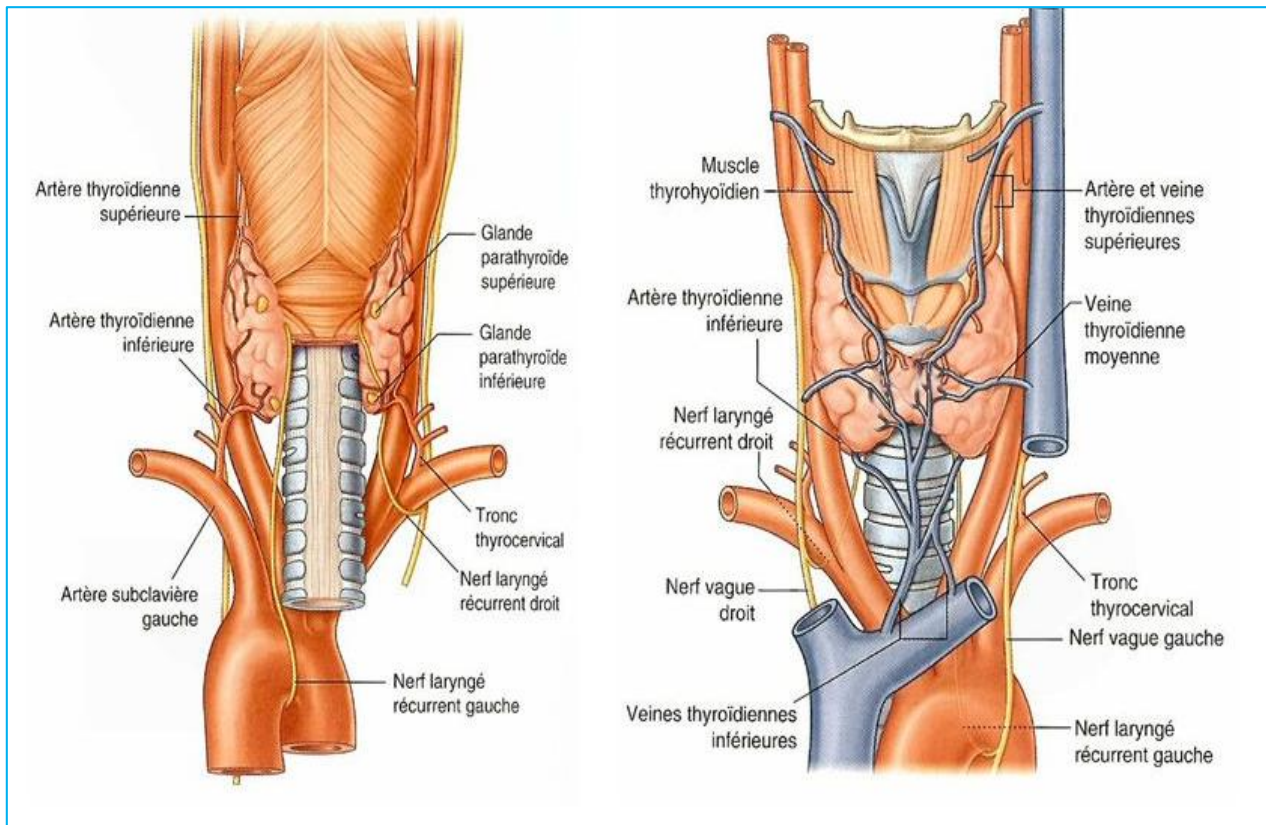


Figure 10 [8] : Anatomie, vascularisation et rapports des glandes parathyroïdes

3. Histologie : (fig 11) :

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 [11].

A. Les cellules principales :

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 [11].

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).

B. Les cellules oxyphiles :

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 constituent un tissu de soutien au sein duquel se disposent les cellules principales et oxyphiles[11].

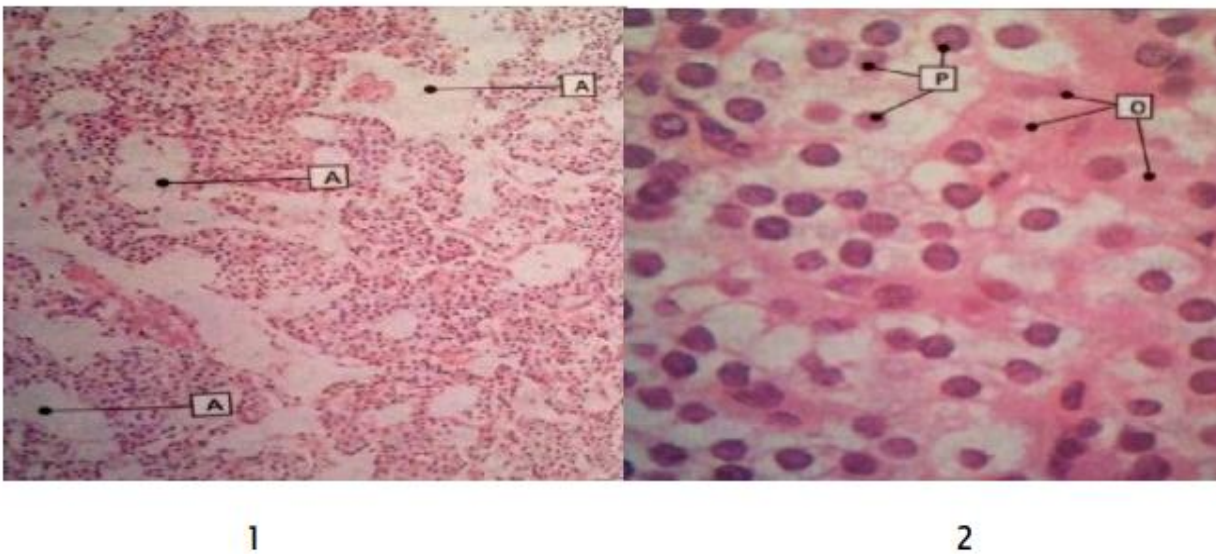


Figure 11 [11] : coupes de la parathyroïde colorée à l'hématéine-Eosine.

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

4. Physiologie :

4.1. PTH :

4.1.1. Biosynthèse de la PTH [12] :

La PTH est un polypeptide composé d'une seule chaîne de 84 acides aminés (aa).

Chez l'homme le gène situé sur le bras court du chromosome 11, code pour un peptide de 115 aa: la pré pro-PTH qui est rapidement clivée en un peptide de 90 aa : la pro-PTH puis enfin la PTH. L'ensemble du processus de synthèse dure 15 à 20 min. La PTH stockée et libérée dans les granules sécrétoires est la forme hormonale la plus présente dans les cellules parathyroïdiennes.

Dans le sang périphérique, l'hormone est clivée en deux fragments : le principal carboxyl-terminal inactif, le deuxième amino-terminal biologiquement actif. Sa demi-vie est brève : environ 30 minutes.

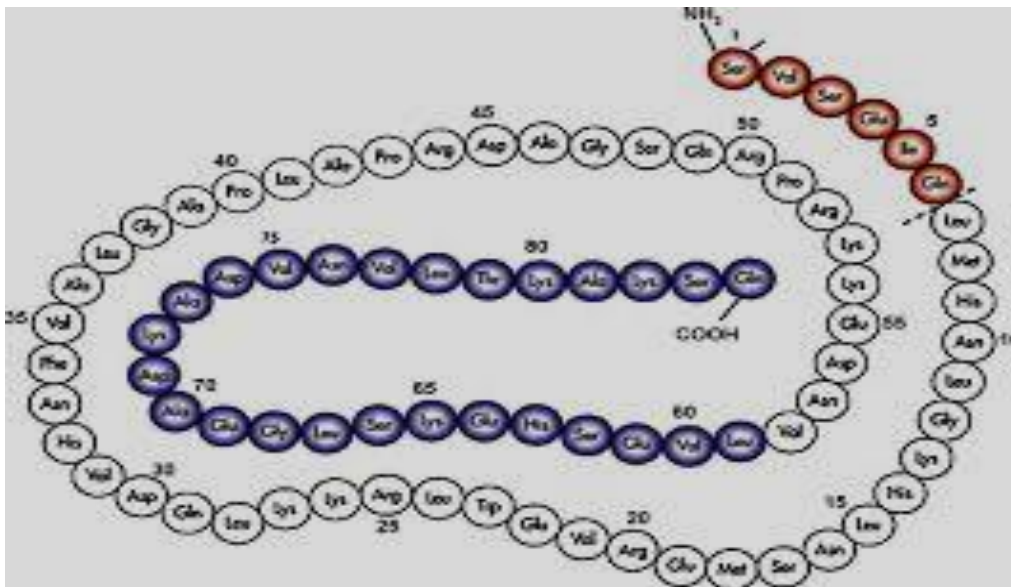


Figure 12: Structure de la molécule de la PTH [12]

4.1.2. La sécrétion de la PTH :

En situation physiologique, une élévation de la calcémie entraîne une augmentation de la protéolyse de l'extrémité amino-terminale de la PTH et aboutissant à la sécrétion de la PTH (7-84), biologiquement inactive.

Il existe une étroite corrélation entre la valeur de la calcémie ionisée extracellulaire et la sécrétion de PTH, démontrée in vitro et in vivo dans la littérature.

Cela peut être décrit par trois paramètres distincts :

- Les valeurs de sécrétions minimales et maximales
- Le set-point correspondant à la concentration de calcium pour laquelle la concentration de PTH est la moitié de la valeur maximale. Ce paramètre est primordial pour le maintien de la calcémie dans des valeurs normales.
- La pente maximale de cette courbe (proche du set-point)

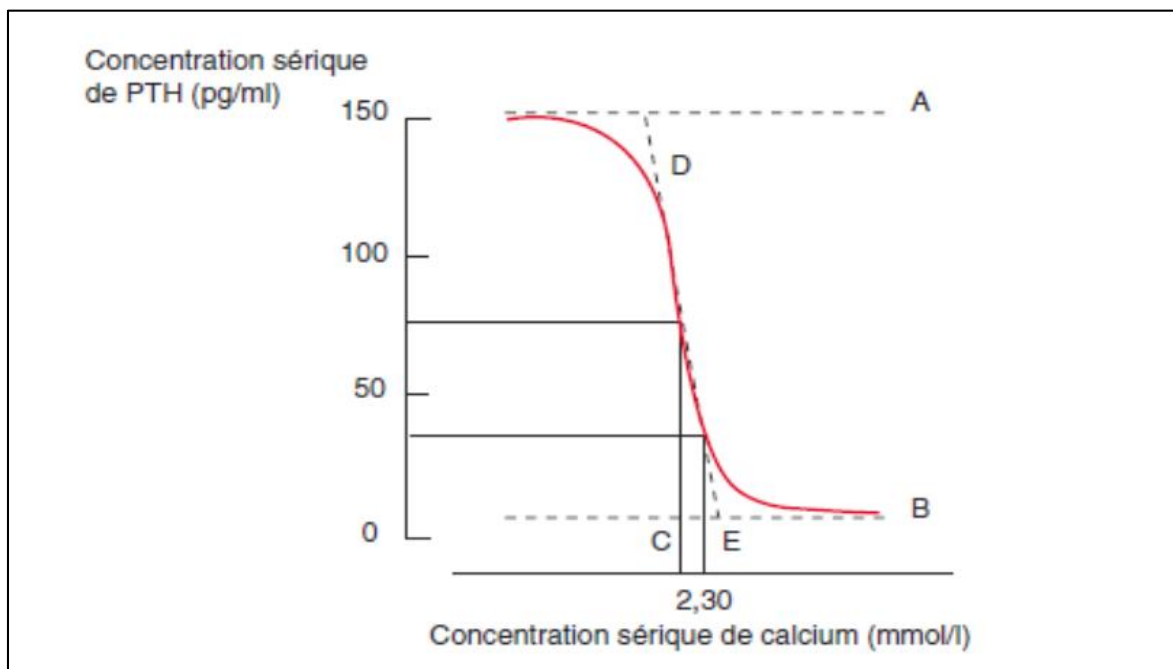


Figure 13 [12] : Relation sigmoïde liant la sécrétion de parathormone (PTH) à la concentration plasmatique de calcium.

A : sécrétion maximale ; B : sécrétion minimale ; C : set-point ;

D : pente maximale ; E : Calcémie à jeun.

- Cette adaptation de la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdiennes en réponse à une variation de la calcémie se produit rapidement, de l'ordre de quelques secondes.
- 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.

4.1.3. Régulation de la sécrétion de la PTH :

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

a. Régulation par le calcium extracellulaire :

La concentration de la PTH est régulée directement par la fraction ionisée de calcium (Ca^{2+}) plasmatique. Une diminution de cette dernière entraîne une augmentation de la sécrétion de la PTH, alors qu'une augmentation induit l'effet contraire [12].

b. Régulation par les métabolites de la vitamine D :

De nombreux arguments suggèrent que le calcitriol ou $1,25(\text{OH})_2$ Cholécalciférol a un effet direct sur la synthèse et la sécrétion de PTH. En effet les cellules parathyroïdiennes possèdent des récepteurs cytosoliques ayant une forte affinité pour le calcitriol [13]. Ce dernier inhibe la synthèse de l'ARNm codant pour la pré pro-PTH et réduit la croissance de cultures de cellules parathyroïdiennes.

c. Régulation par le phosphore :

Les parathyroïdes répondent aux variations de la phosphatémie en terme de sécrétion de PTH, d'expression du gène de l'hormone et de prolifération cellulaire [13]. Ainsi l'hypophosphatémie s'accompagne d'une importante diminution de l'abondance de l'ARNm de la PTH et l'inhibition de la prolifération des cellules parathyroïdiennes, l'effet contraire s'observe au cours d'une hyperphosphatémie.

d. Régulation par le magnésium extracellulaire :

Il existe une relation inverse entre la concentration plasmatique de magnésium et la sécrétion de PTH [14,15] Cependant, le magnésium apparaît n'être qu'un déterminant accessoire de cette sécrétion.

e. Autres déterminants de la sécrétion de PTH :

Les agonistes B adrénergiques augmentent transitoirement la sécrétion de PTH, en particulier lorsque celle-ci est préalablement stimulée par une hypocalcémie. La progestérone et le 17β œstradiol produisent, à doses physiologiques, in vitro, une augmentation rapide de la sécrétion de la PTH [15] Cet effet n'est pas reproduit par la testostérone, l'estrone ou l'estriol et son rôle physiologique n'est pas connu. La vasoactive intestinal polypeptide (VIP) stimule in vitro la libération de PTH par des cellules parathyroïdiennes bovines.

4.1.4. Effets biologiques de la PTH :

La PTH joue un rôle clé dans la régulation phosphocalcique. C'est une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant. Certains de ces effets sont dus à l'action directe de la PTH, d'autres sont médiés par la vitamine D. elle entraîne plusieurs effets au niveau de l'os, duodénum jéjunum et du rein.

a. Actions de la PTH sur le rein:

La PTH exerce à ce niveau 3 actions principales :

- Stimulation de la transformation de la 25-OH cholécalférol en 1,25(OH)₂ cholécalférol. Ce dernier agit sur la cellule intestinale pour augmenter l'absorption du calcium et du phosphore et sur les ostéoclastes pour augmenter la résorption osseuse.
- Stimulation de la réabsorption rénale de calcium.
- Inhibition de la réabsorption tubulaire proximale de phosphate.

b. Au niveau de l'os :

La PTH est avec le calcitriol, la principale hormone activant la résorption osseuse ce qui permet la libération de Ca dans le sang. Les cellules cibles de la PTH dans l'os sont les ostéoblastes et leurs précurseurs. Les effets dépendent de la concentration de la PTH [16].

c. Au niveau de l'intestin :

La parathormone favorise l'absorption intestinale du calcium. Il n'y a pas d'effet direct. La PTH potentialise les effets du calcitriol dont l'action est de promouvoir la synthèse du transport calcique.

d. Au niveau du pancréas :

La parathormone stimule la sécrétion de gastrine par les cellules delta du pancréas. Il y a donc augmentation de la sécrétion acide dans le suc gastrique entraînant des ulcères récidivants.

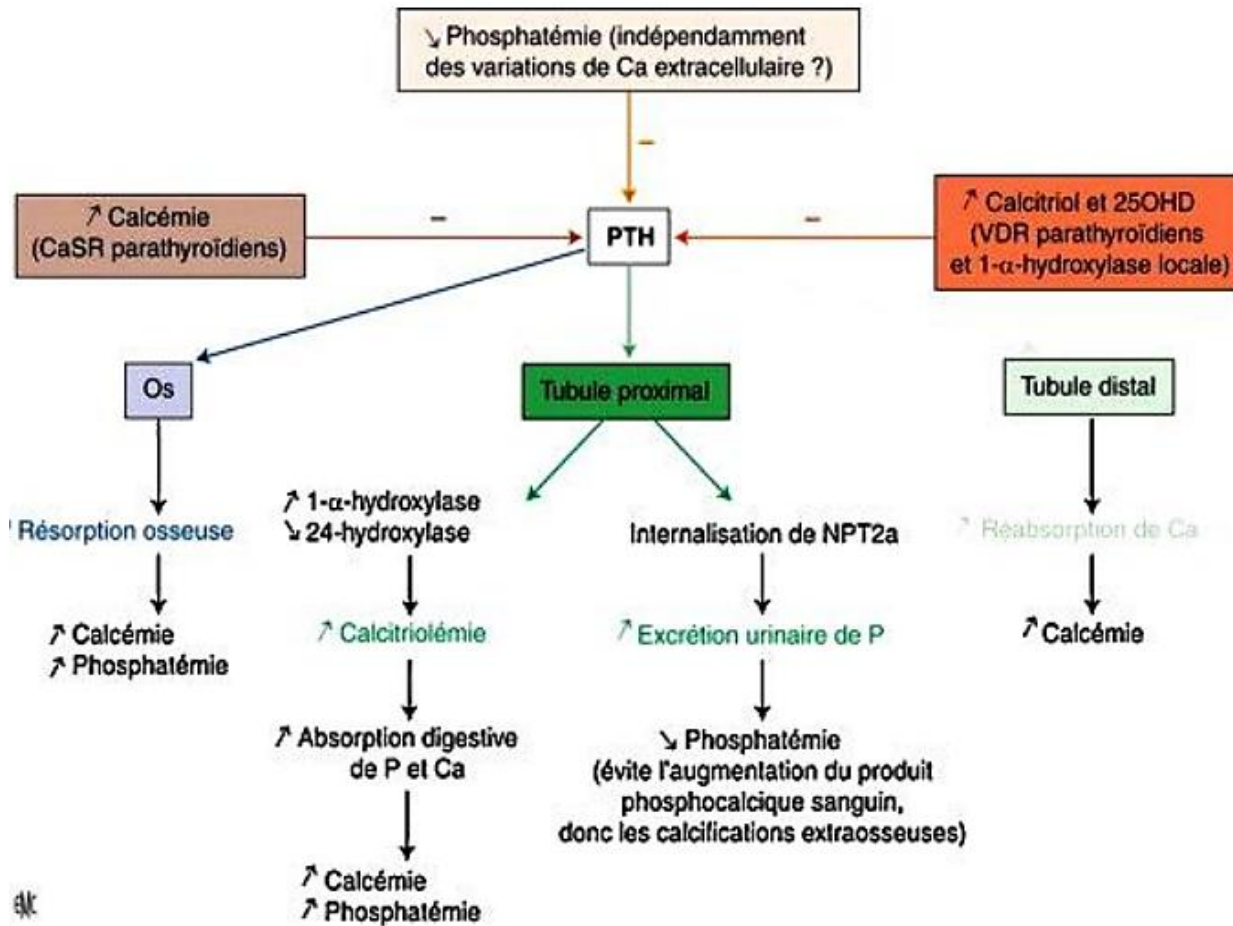


Figure 14 [12] : Principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH.

CaSR : Récepteur sensible au calcium ; 25OHD : 25-hydroxy-vitamine D ;

VDR : Récepteur de la vitamine D ; P : Phosphate ; Ca : Calcium ;

NPT2a : cotransporteur sodium/phosphate.

4.2. Calcium [17] :

4.2.1. Distribution du calcium :

Calcium osseux : Le calcium osseux représente près de 99,9 % du calcium total du corps humain adulte (1 kg soit 25 moles). Environ 99 % de ce calcium est déposé autour de la trame osseuse protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite.

Calcium extracellulaire :

Le calcium extracellulaire représente seulement 0,1 % du calcium de l'organisme.

Ce calcium est réparti en une phase ionisée (45 %), la seule physiologiquement active, une phase liée aux protéines du plasma (45 %), essentiellement à l'albumine, et une phase liée à de petits anions (10 %) tels que phosphates, citrates et sulfates.

Calcium intracellulaire :

Le calcium intracellulaire représente environ un millionième du calcium total. De fait, le fort gradient de concentration transmembranaire (1 / 1000) favorise l'entrée cellulaire de calcium.

4.2.2. Métabolisme :

Entrées = apports alimentaires

Sorties = fécales et urinaires

a. Apports alimentaires et absorption intestinale :

- L'apport alimentaire de calcium varie largement en fonction des habitudes alimentaires et des régions du monde. Les produits laitiers sont la source principale de calcium en Europe, mais certaines eaux (embouteillées ou de réseau) peuvent apporter une fraction notable de la ration quotidienne de calcium.
- L'absorption intestinale du calcium est incomplète. La plupart des ouvrages de référence indiquent une absorption moyenne de 20 % de l'apport

alimentaire de calcium

b. Excrétion rénale :

Lors de la filtration glomérulaire, seul le calcium ionisé ou complexé est filtré (soit 55 à 60 % de la calcémie totale). Pour une filtration glomérulaire normale de 180 litres par jour, la quantité de calcium filtrée quotidiennement représente environ 10 g (240 mmol). La totalité du calcium ionisé extracellulaire est donc filtrée plusieurs fois par jour.

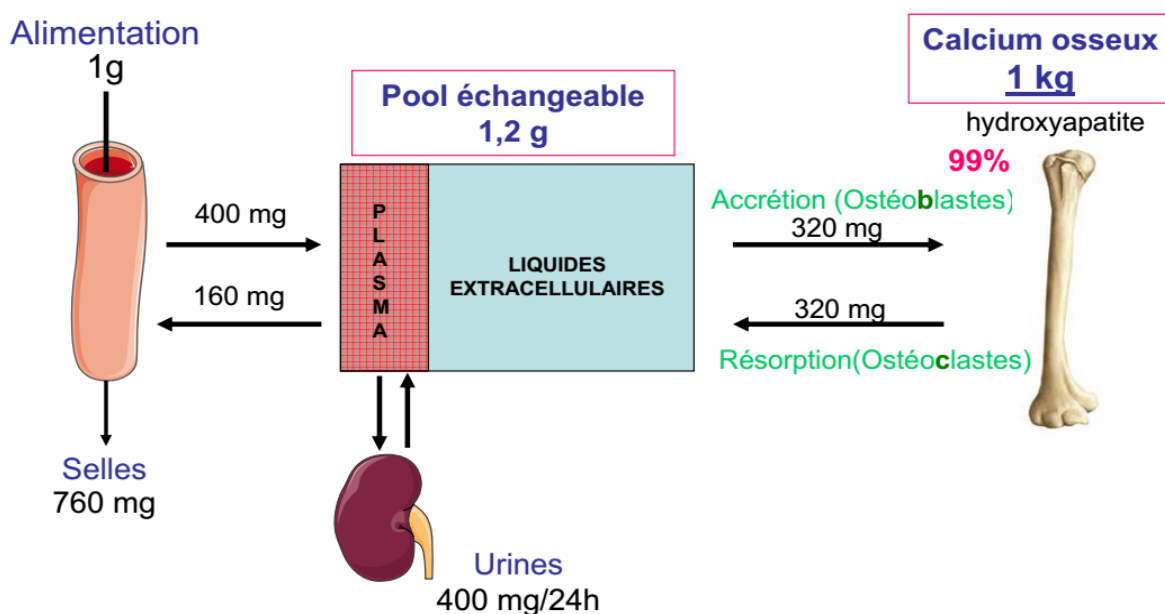


Figure15 [17]: Régulation du calcium au niveau du tube digestif, des reins et des os

c. Rôles du calcium :

- 99 % du calcium est localisé dans l'os, assurant la solidité du squelette et la dureté des dents :
 - ✓ Chez les enfants et les adolescents, il favorise la croissance osseuse.
 - ✓ chez les jeunes adultes, il participe à l'entretien du capital osseux.
 - ✓ chez les seniors, il contribue à la prévention de l'ostéoporose.
- Le calcium extra-osseux a de multiples fonctions : il contribue à la contraction musculaire, à la conduction nerveuse, à la coagulation sanguine, à l'activation de certaines enzymes.

4.3. Vitamine D : [18] :

4.3.1. Origine et métabolisme :

Le terme de « vitamine » est en réalité inapproprié, la vitamine D doit être considérée comme une pro-hormone ; En effet, la peau peut synthétiser de la vitamine D3 à partir du 7 dehydrocholestérol sous l'action des rayonnements UVB et il s'agit là de la source naturelle principale de vitamine D ; arrivent ensuite quelques différentes sources alimentaires (principalement les poissons gras pour la vitamine D3) ou des suppléments médicamenteux sous forme de vitamine D3 ou vitamine D2. Elle doit ensuite être transformée au niveau hépatique puis au niveau rénal pour devenir pleinement active.

4.3.2. Effets de la vitamine D :

- **Effets osseux :**

Le rôle le mieux connu de la 1,25(OH) 2D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

- **Effet anti-fracturaire :**

Plusieurs études d'observation suggèrent une relation positive entre les apports en vitamine D et la densité minérale osseuse. L'association de 700 à 800 unités de vitamine D à 1000 mg de calcium versus placebo réduit significativement le risque de fracture de la hanche et de fractures non vertébrales.

- **Effets musculaires :**

Le déficit en vitamine D pourrait favoriser par ailleurs les douleurs musculaires non spécifiques ou de fibromyalgie dans certaines populations, avec régression du tableau douloureux après traitement du déficit vitaminique dans 90 % des cas.

- **Effets immuno-modulateurs :**

La 1,25(OH) 2D est un puissant immun modulateur in vitro, avec de possibles

conséquences sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité in vivo.

- **Effet anti-infectieux :**

Concernant l'immunité innée et le risque infectieux, l'expression des peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et les macrophages en présence d'un agent infectieux est dépendante de la présence de vitamine D.

- **Vitamine D et système cardiovasculaire :**

Des souris déficientes pour le récepteur pour la vitamine D, ou de l'enzyme clé, le 1-alpha-hydroxylase, développent une hypertension artérielle avec un taux élevé de rénine puis une hypertrophie cardiaque. De plus, ils ont un risque accru de thrombose.

- **Effet de la vitamine D sur le périodonte :**

La périodontite est une affection chronique inflammatoire du périodonte fréquente chez les sujets âgés, responsable de la perte des dents. Payne et al ont montré un lien entre l'ostéoporose, une faible densité de l'os alvéolaire et la perte des dents [19]

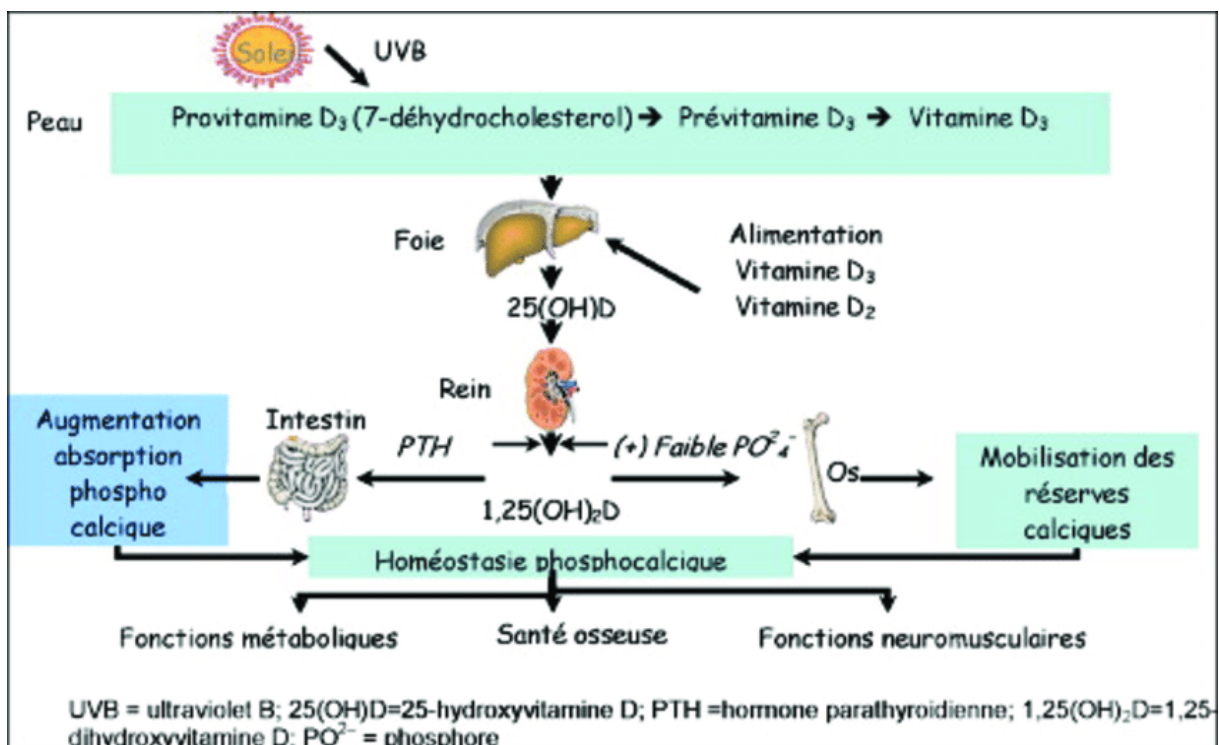


Figure 16 [19] : Rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique

II. Physiopathologie de l'hyperparathyroïdie primaire:

1. Mécanisme de l'hypersécrétion de parathormone et ses conséquences:

Dans l'hyperparathyroïdie primaire ; il existe une anomalie d'une ou plusieurs glandes parathyroïdes ; une ou plusieurs cellules parathyroïdes prennent le contrôle de l'homéostasie du calcium et élèvent le calcium extracellulaire. La sécrétion maximale de la parathormone est environ 2 fois supérieure à celle des sujets normaux. Ceci est dû d'une part à l'augmentation de la masse du tissu parathyroïdien et d'autre part à la diminution de la sensibilité des cellules parathyroïdiennes au calcium plasmatique.

L'hypercalcémie résulte d'abord de l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium et non de la résorption osseuse [20]. La charge en vitamine D constitue elle aussi un facteur déterminant dans l'expression de l'hyperparathyroïdie primaire; en effet une carence relative en vitamine D entraîne un défaut d'absorption intestinale du calcium, favorise l'accroissement de PTH et majore la sévérité de l'atteinte osseuse [21].

La PTH est phosphodiurétique et réduit l'élimination rénale de l'ion H⁺. C'est pourquoi l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie coïncide avec une hypophosphatémie, 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.

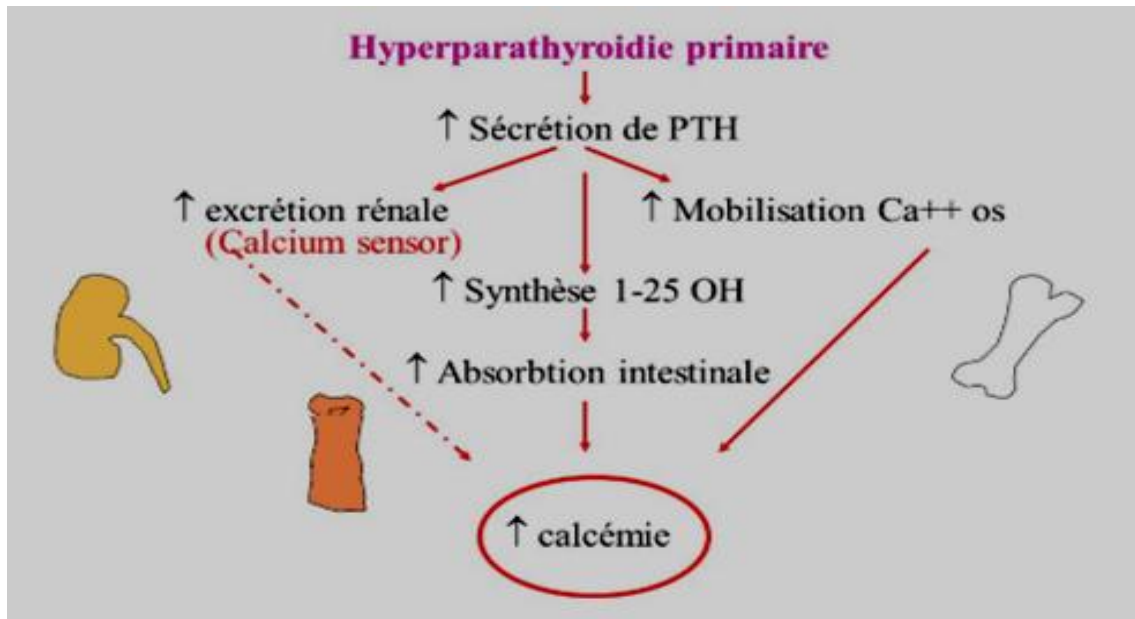


Figure 17 [20] : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'hyperparathyroïdie primaire

2. Déterminants de la présentation clinique de la maladie :

La présentation clinique de l'hyperparathyroïdie primaire diffère d'un patient à un autre alors que la pathogénie semble univoque. La réponse à ce problème fait appel au concept de maladie bihormonale [22].

Les patients ayant une lithiase rénale sont relativement jeunes (âge moyen : 41ans), ont une masse néphrotique élevée par rapport à leur âge et des réserves en vitamine D élevées [23,24]. Dans ces conditions, l'hypersécrétion de PTH permet une synthèse rénale plus importante de calcitriol, ce qui entraîne une augmentation importante de l'absorption digestive du calcium, et donc une hypercalciurie [22].

A l'opposé, les patients ayant une ostéite fibrokystique ont une 1,25-dihydroxyvitamine D plutôt diminuée en raison d'une carence associée en vitamine D [23]. La survenue de cette carence s'explique par un apport exogène et une synthèse endogène de vitamine D diminués Ce qui explique la baisse de l'absorption intestinale de calcium, l'hypersécrétion de PTH non freinée par le calcitriol et les lésions osseuses.

Entre ces deux formes, la plupart des patients, ont une diminution physiologique de la masse fonctionnelle rénale en rapport avec l'âge, ce qui limite l'augmentation du 1,25 dihydroxy vitamine D circulant et donc de l'hypercalciurie et le risque de lithiase rénale. Ainsi, à côté de l'hypersécrétion de PTH, l'âge et la masse rénale fonctionnelle d'une part, et les réserves en vitamines D d'autre part, semblent déterminer la présentation clinique de la maladie.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels de l'étude :

A. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono centrique ayant pour objectif d'étudier les caractéristiques clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives de l'hyperparathyroïdie primaire.

Notre étude s'est étalée sur une période de 10 ans : du mois d'Octobre 2009 jusqu'au mois de Mars 2019.

B. Population de l'étude :

L'étude a concerné des patients suivis pour hyperparathyroïdie primaire dans le service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition du centre hospitalier Hassan II de Fès.

1. Taille de l'échantillon :

Nous avons recensé 85 cas d'hyperparathyroïdie primaire.

2. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans notre étude rétrospective tous les dossiers de patients :

- De plus de 18 ans
- Présentant une anomalie du bilan phosphocalcique avec suspicion d'hyperparathyroïdie primaire correspondant à :
 - ❖ Calcémie dans les valeurs normales avec PTH augmenté
 - ❖ Hypercalcémie avec PTH augmentée

3. Critères d'exclusion :

- Les patients âgés de moins de 18 ans.
- Les patients qui présentent une hyperparathyroïdie secondaire.
- Insuffisance rénale chronique sévère (définie par une clairance <45ml/mn en MDRD).

- Dossiers manquants
- Patients perdus de vue au cours du suivi.

II. Méthodes :

- Pour la réalisation de notre travail nous avons établi une fiche d'exploitation comprenant les différentes variables nécessaires à notre étude (**annexe 1**)
- Ces fiches ont été remplies en faisant recours aux dossiers des malades ce qui nous a permis d'obtenir les résultats présentés dans le chapitre suivant.

Les éléments recueillis :

A. Données épidémiologiques :

- Age : l'âge des patients au moment du diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.
- Le sexe.
- Le statut familial, la profession, le niveau socio-économique et l'origine géographique.

B. Les Antécédents :

Précisant les facteurs prédisposant à l'hyperparathyroïdie primitive.

C. Diagnostic positif :

1. Circonstances de découverte de l'hyperparathyroïdie primaire répertoriées de la façon suivante :

- ✓ Biologie standard : découverte fortuite
- ✓ Manifestations cliniques : osseuses (ostéoporose-ostéopénie, fractures pathologiques-tassements vertébraux, arthralgies..) ; urinaires (colique néphrétiques, lithiases urinaire..), neuropsychiatriques (dépression, asthénie, irritabilité, céphalées...), digestifs ...
- ✓ Suivi d'une pathologie thyroïdienne (surveillance biologique ou

échographique)

- ✓ Dépistage familial : dans le cadre d'un néoplasie endocrinien multiple.

2. Bilan de confirmation :

✚ **Bilan phospho-calcique** : répertorié de la façon suivante :

- **Calcémie maximale** : il s'agit de la calcémie maximale retrouvée dans les dossiers d'archives des patients depuis leur première évaluation endocrinologique.
- La calcémie a été mesurée corrigée à l'albuminémie selon la formule suivante :

Calcémie corrigée = calcium mesuré + 0.8 x (40 - albumine).

- ***Calcémie corrigée*** :

- ❖ Calcémie normale : 2,2-2,6 mmol/l soit 90 à 105 mg/l
- ❖ Hypercalcémie légère : 2.6 - 3 mmol/l soit 105mg/L à 121.15mg/l
- ❖ Hypercalcémie modérée : 3 -3,5 mmol/l soit 121.13mg/l à 141.34mg/l
- ❖ Hypercalcémie sévère : >3,5 mmol/ l soit >141.34mg/l
- **Phosphorémie, PTH, calciurie des 24 heures** : en regard de la calcémie maximale.
- Les unités et les normes figurent dans le tableau ci-dessous

Tableau 1 : Valeurs normales de la phosphorémie ; PTH et calciurie de 24H

	Unités	Normes
Phosphorémie	mg/l	(25–45)
PTH	pg/ml	En fonction de la technique utilisée
Calciurie de 24h	mg/24h	inf à 250 chez la femme inf à 300 chez l'homme

- **La vitamine D :**
 - Les données de la littérature sont cependant controversées concernant les valeurs de référence de 25OHD :
 - De nombreux experts considèrent qu'une concentration inférieure à 10ng/ml (soit 50 nmol/L) correspond à une carence en vitamine D et qu'une concentration de 10 à moins de 30 ng/ml (soit 50–75 nmol/L) correspond à une insuffisance en vitamine D (67–69).
 - Une valeur supérieure à 30ng /ml est considérée comme normale.
- ➔ Ces mêmes valeurs ont été adoptées dans notre étude pour la définition du statut vitaminique D de nos patients.

3. Bilan de localisation :

- Afin de repérer la lésion et guider le geste chirurgical. Tous nos patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'une échographie, d'une scintigraphie parathyroïdienne ou de scanner cervico-médiastinal (IRM cervico-médiastinale en cas de contre-indications à la scintigraphie ou à la tomодensitométrie ou en cas d'imagerie discordante).
- La tomographie par émission de positons (PET-Scan) a été également réalisée dans les cas difficiles dont le diagnostic topographique n'était pas établi par les imageries sus -cités.

4. Bilan de retentissement :

Évaluant le retentissement de l'hyperparathyroïdie primaire sur le plan :

- Cardiaque : ECG ; Echographie trans-thoracique
- Rénale : Fonction rénale (urée ; créatinine) ; AUSP ; échographie rénale
- Osseux : PAL ; ostéodensitométrie

D. Traitement :

Les détails de la prise en charge adopté chez tous nos patients ont été recueillis dans ces 2 versants :

- Médical
- Chirurgical

E. Suivi :

Pour apprécier le taux de réussite de la chirurgie, nous avons :

- Comparé la PTH préopératoire, la PTH à H1 ; J1 ; J5 de l'exérèse de la lésion ce qui permet d'attester de l'exérèse du tissu hyperfonctionnel.
- Comparé la calcémie maximale avec la calcémie à la sortie du service : ce qui permet d'attester de la normalisation de la calcémie
- Recensé le résultat anatomopathologique de chaque pièce opératoire : ce qui permet de confirmer le caractère pathologique de la pièce d'exérèse.
- Les rechutes ou les récives ont été évalué par le suivi des PTH, et des calcémies à 1 mois ; 6 mois du post-opératoire puis annuellement

III. Etude statistique :

Les résultats sont exprimés soit avec la moyenne \pm écart-type soit sous forme de médiane ou de pourcentages pour les variables numériques et avec les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Le codage et le traitement des données collectés ont été réalisés par le logiciel Excel et l'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS version 21 pour Windows.

RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1. Répartition selon l'âge :

- Dans notre série l'âge s'échelonnait entre 21 ans et 83 ans avec une moyenne d'âge de 56 ans.
- La tranche d'âge la plus touchée se situait entre 50-60 ans avec un pourcentage avoisinant 35%.
- 61 % des patients ont plus de 50 ans.

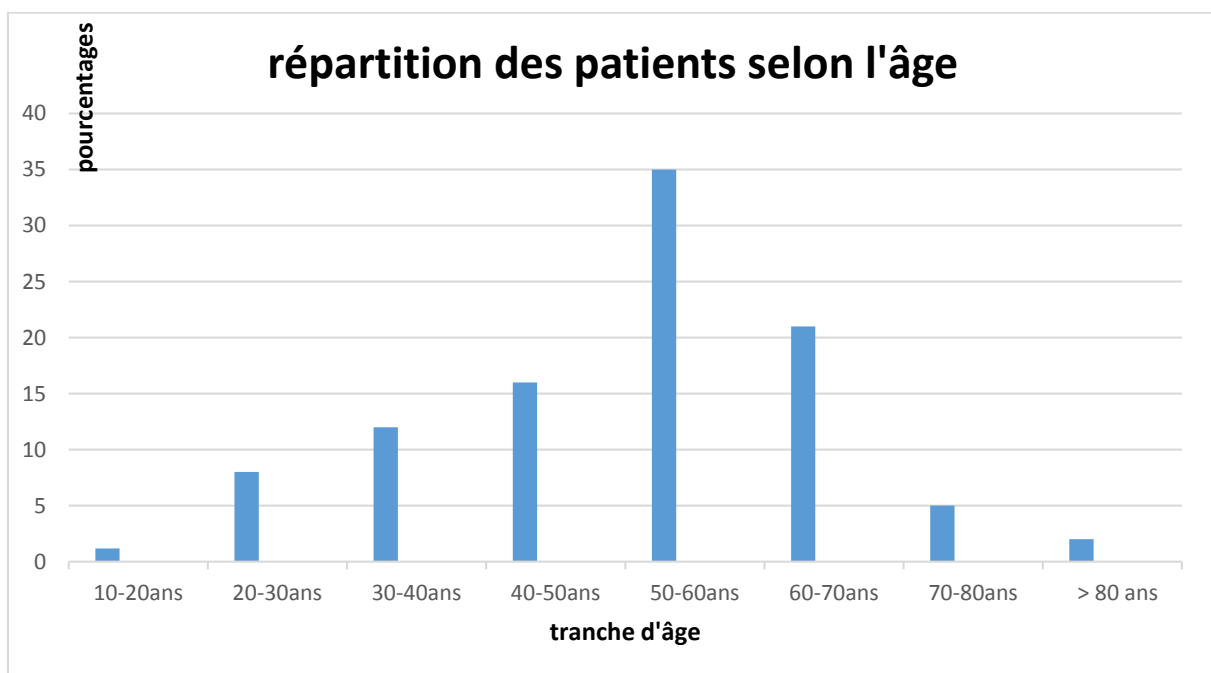


Figure 18 : Répartition des patients selon l'âge de découverte de l'HPTP.

2. Répartition selon le Sexe :

- Dans notre population, une nette prédominance féminine a été observée (68% des femmes) avec un sexe ratio de 2.1 F/H.

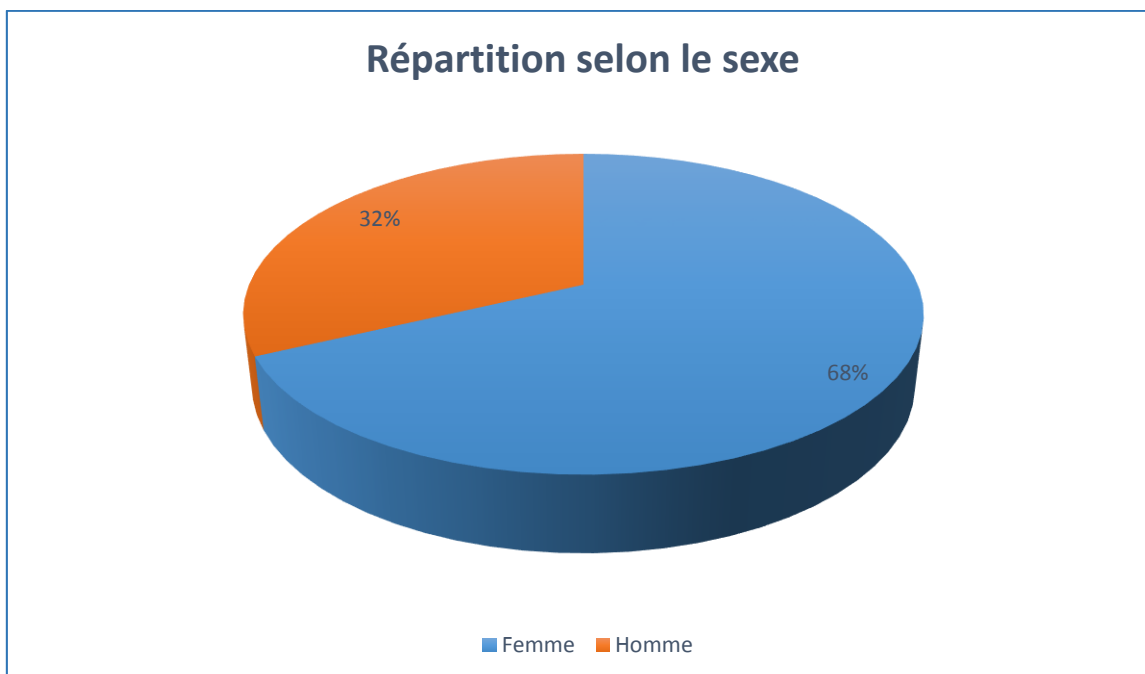


Figure 19 : Répartition des patients selon le sexe.

B. Données cliniques :

1. Les antécédents:

Les antécédents de nos patients sont relevés dans le tableau suivant :

Tableau2 : Répartition des patients selon les antécédents

Antécédents		Nombre	Pourcentages %
Pathologie lithiasique		15	17.64%
Pathologie rhumatologique		12	14.11%
Pathologie endocrinienne	Diabète	13	15.29%
	Pathologie thyroïdienne	29	34.1%
	Pathologie surrénalienne	1	1.17%
Pathologie tumorale		3	3.52%
Autres	HTA	8	9.41%
	Cardiopathie	4	4.70%
ATCDs familiaux	NEM 1	1	1.17%
	NEM 2	1	1.17%
	HPTP familiale	1	1.17%

2. Les circonstances de découverte :

- Dans notre série l'hyperparathyroïdie primaire a été découverte fortuitement dans 19.4% des cas : suite à la découverte d'une hypercalcémie asymptomatique découverte lors d'un bilan standard dans 80% des cas et la découverte d'un adénome parathyroïdien lors d'une échographie cervicale faite pour explorer un goitre dans 20 % des cas.
- L'hyperparathyroïdie primaire s'est révélée par des manifestations cliniques d'hypercalcémie dans 80.6% (Tableau 3) :

Tableau 3 : Fréquence des manifestations cliniques chez les patients de notre série

Signes évocateurs	Fréquence
Altération de l'état général	43%
Douleurs ostéo-articulaires	38%
Manifestations rénales	17.6%
Signes digestifs	13%
Fractures pathologiques	5.8%

Nous observons que les symptômes les plus fréquents sont les symptômes généraux soit : l'altération de l'état général comprenant l'asthénie et l'amaigrissement et l'amaigrissement en première position avec une fréquence de 43% puis les douleurs ostéo-articulaires (des gonalgies et des lombalgies) avec une fréquence de 38%, et les manifestations rénales (fréquence 17.6 %).

Les signes typiques un peu moins fréquents retrouvés sont : les signes digestifs incluant constipation, nausée, douleurs abdominales diffuses, reflux gastro-œsophagien, ulcère peptique, dyspepsie et pancréatite avec 13 % de fréquence, les fractures pathologiques révélatrices de la maladie (fréquence 5.8%).

C. Données paracliniques :

1. Bilan de confirmation :

- La calcémie corrigée totale préopératoire est de 115,1 mg/l +/- 12,3
- 76 patients soit 89.4% des cas avaient des calcémies élevées tandis que 10.5% des cas avaient des calcémies dans la fourchette normale.

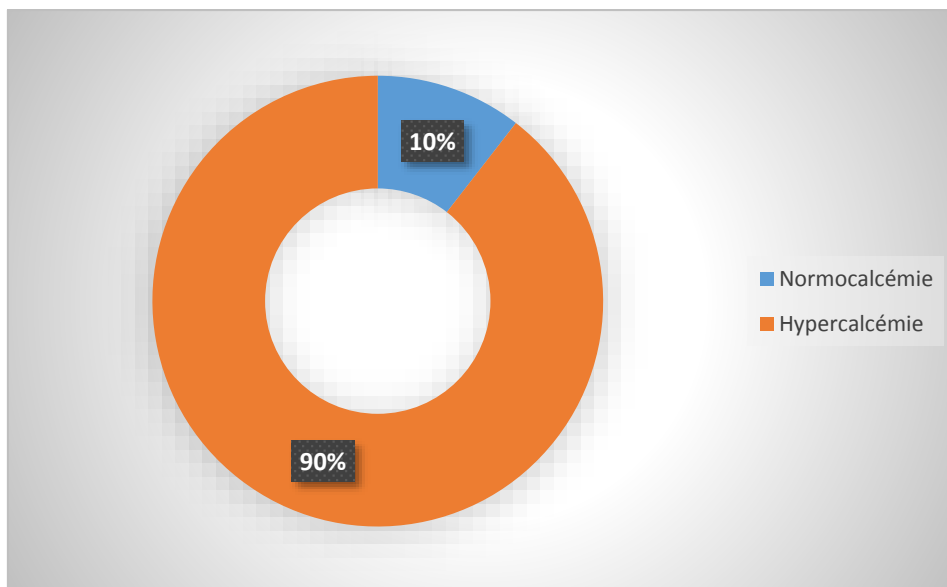


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de la calcémie moyenne

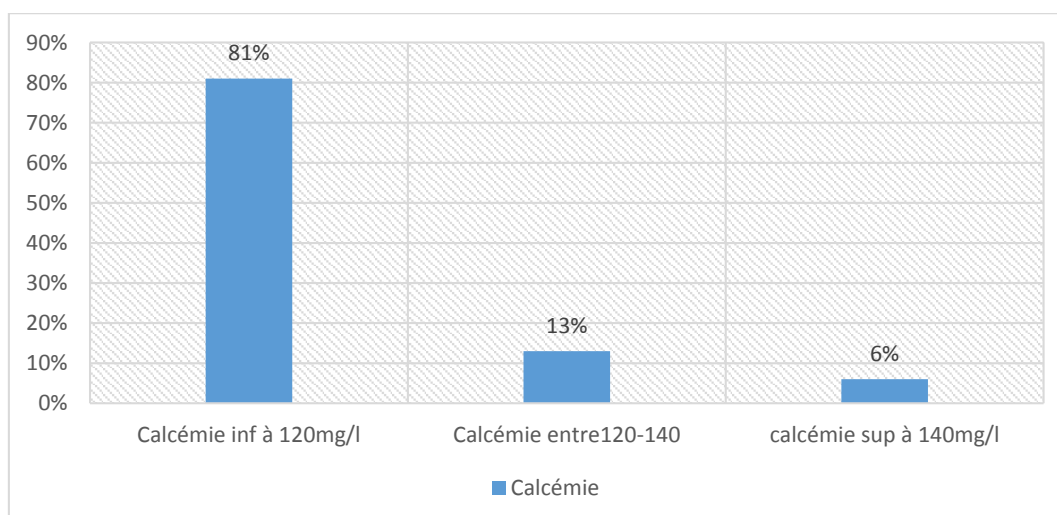


Figure 21 : Répartition des patients en fonction de la sévérité de l'hypercalcémie

- La phosphorémie ; la PTH et la calciurie de 24h se répartissaient comme tel:

Tableau 4 : Répartition des paramètres biologiques

Dosage	Moyenne
Phosphore (mg/l)	22.7mg/l
PTH (pg/ml)	797pg/ml
Calciurie de 24h	267mg/24h chez les femmes 389mg/24h chez les femmes

- La phosphorémie était basse dans 97 % des cas alors qu'elle était normale dans uniquement 3% des cas.
- La PTH est revenue élevée chez tous nos patients : La moyenne de la PTH est de 797pg/ml avec des extrêmes allant de 180pg/ml et 1831 pg/ml.
- La calciurie de 24h a été réalisée chez tous nos patients, revenue élevée dans 92% des cas et normale dans 8 % des cas.
- **Le dosage de la 25(OH) Vitamine D2, D3** réalisé chez tous nos patients a objectivé :
 - Une carence en vitamine D (inférieur à 10 ng/ml) chez 61% de nos patients.
 - Une insuffisance en vitamine D (10ng/ml <vitamine D< 30ng/ml) chez 35.2% de nos patients.
 - Uniquement 3.8% de nos patients avaient des taux normaux de vitamine D.

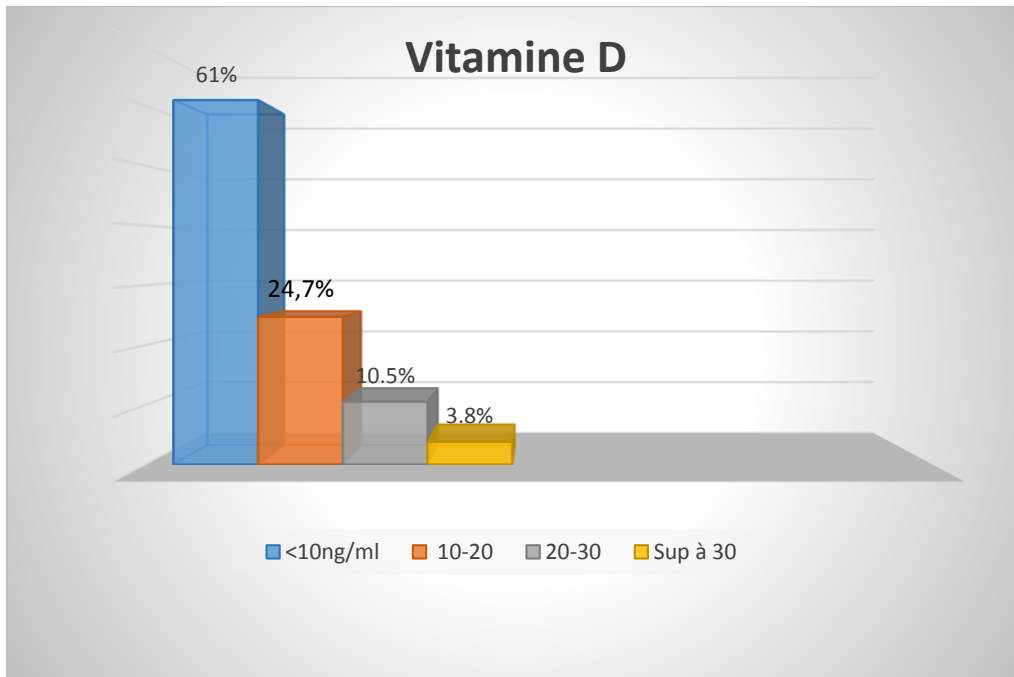


Figure 22 : Répartition des patients selon le statut vitaminique D

2. Bilan de localisation :

a. L'échographie cervicale :

- 100 % de nos patients ont bénéficié d'une échographie cervicale objectivant un nodule parathyroïdien unique dans 87% des cas.
- Elle était normale dans 13% des cas.

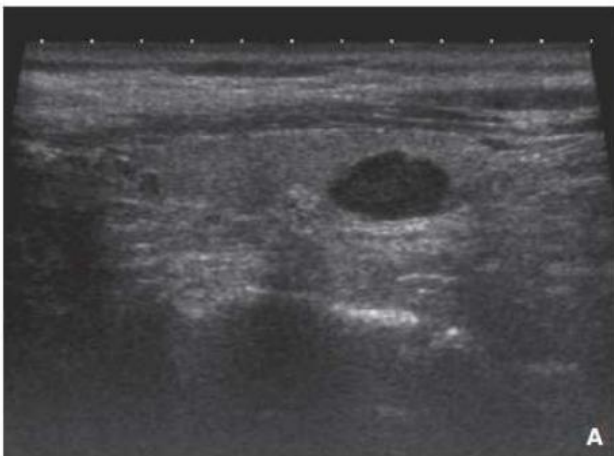


Figure 23 A : Coupe longitudinale d'un adénome parathyroïdien typique, interface fine

Figure 23 B : Coupe transversale

- Par ailleurs l'échographie cervicale a révélé l'association de pathologies thyroïdiennes et d'hyperparathyroïdie primaire chez 47 patients soit une prévalence de 55 %.
- Un goitre multi-nodulaire a été objectivé chez 35,3% des cas ; 58,8% des patients avaient des nodules thyroïdiens tandis que 5,9% des cas avaient un aspect échographique en faveur d'une thyroïdite.

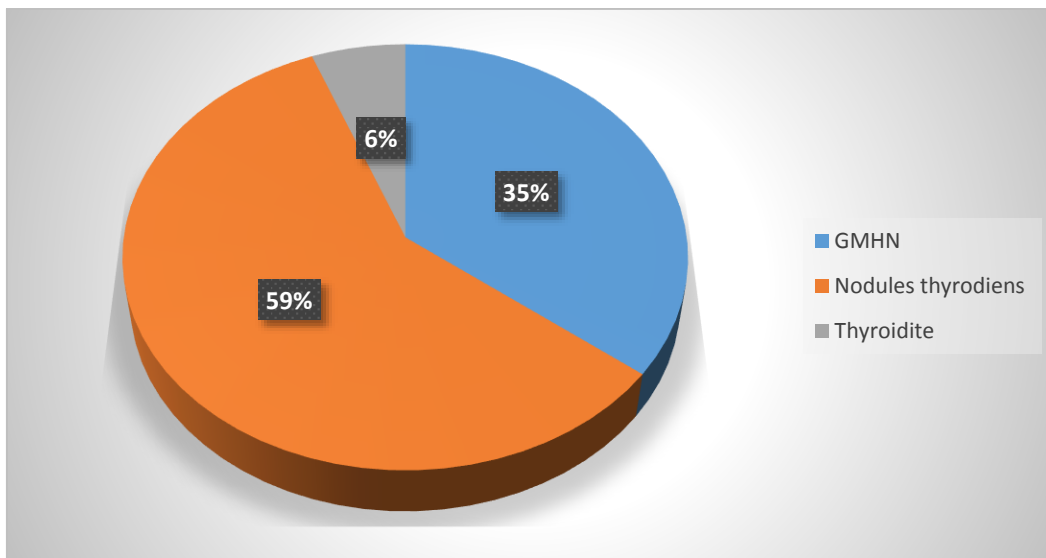


Figure 24 : Répartition des patients en fonction d'anomalies thyroïdiennes objectivées au cours de l'échographie cervicale

b. La scintigraphie parathyroïdienne :

- La scintigraphie au MIBI-Tc99m, réalisée chez 60 patients a montré un adénome parathyroïdien unique chez 46 patients dont 9 cas de localisations ectopiques :
 - Intra-thymique dans 1 cas
 - Intra-thyroïdienne dans 2 cas
 - Médiastinale dans 5 cas
 - Pré-vertébral au contact de la 2ème vertèbre dorsale dans 1 cas.
- Des adénomes multiples chez 8 patients
- L'hyperplasie parathyroïdienne n'a été objectivée par la scintigraphie au

MIBI-Tc99m que chez une seule patiente ayant un antécédent d'HPTP familiale.

- La scintigraphie parathyroïdienne était tout à fait normale, n'objectivant aucune image de fixation dans 5 cas.

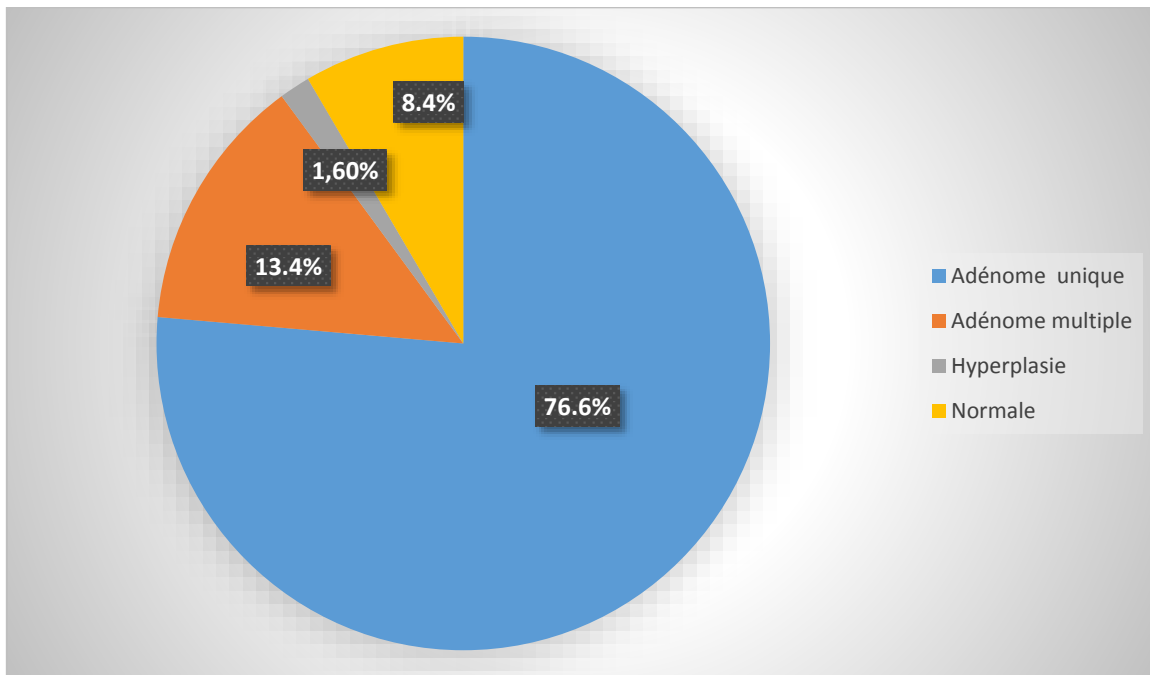


Figure 25 : Répartition des patients selon le résultat de la scintigraphie parathyroïdienne



Figure 26 : TEMP-TDM : L'hyperfixation correspond à une lésion nodulaire inférieure gauche



Figure 27 : Scintigraphie planaire double phase : Hyperfixation ectopique en regard du médiastin supérieur

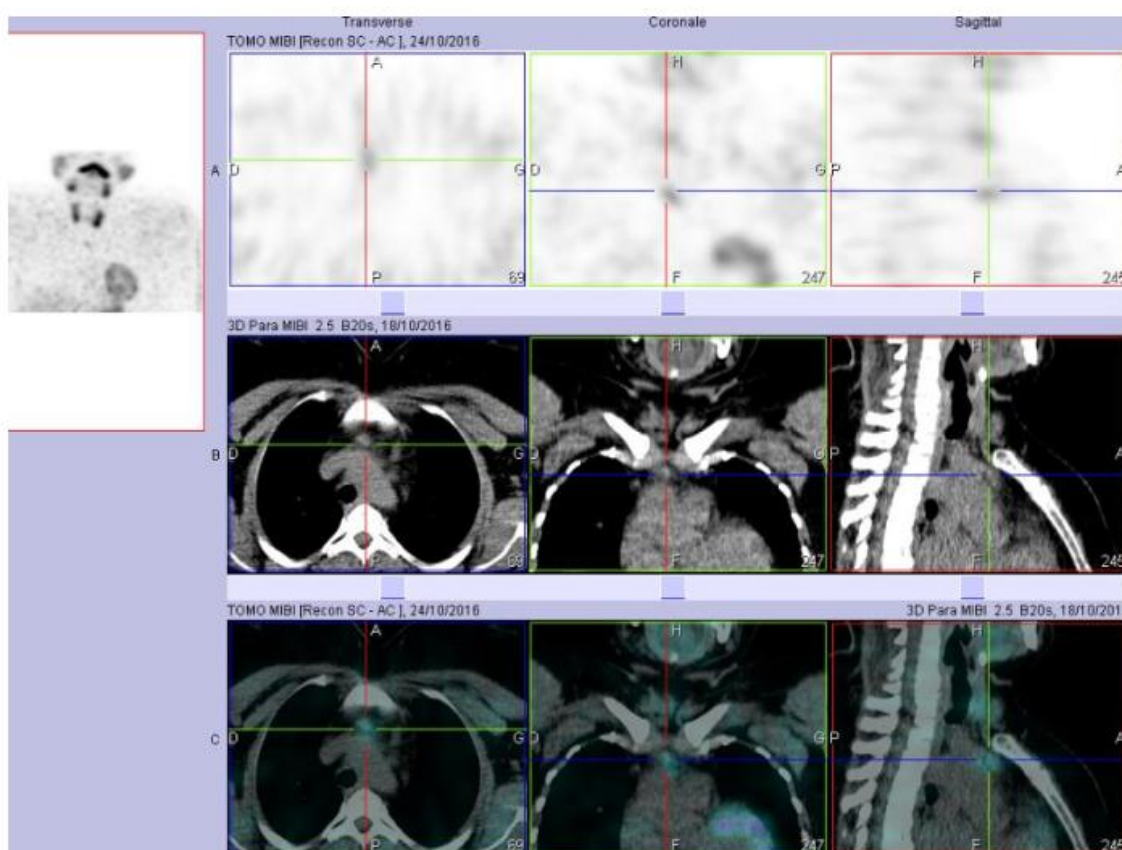


Figure 28 : TEMP TDM : l'hyperfixation correspond à une lésion nodulaire située dans le médiastin antéro supérieur au niveau de l'espace rétro sternal correspondant un adénome parathyroïdien ectopique en intra-thymique.

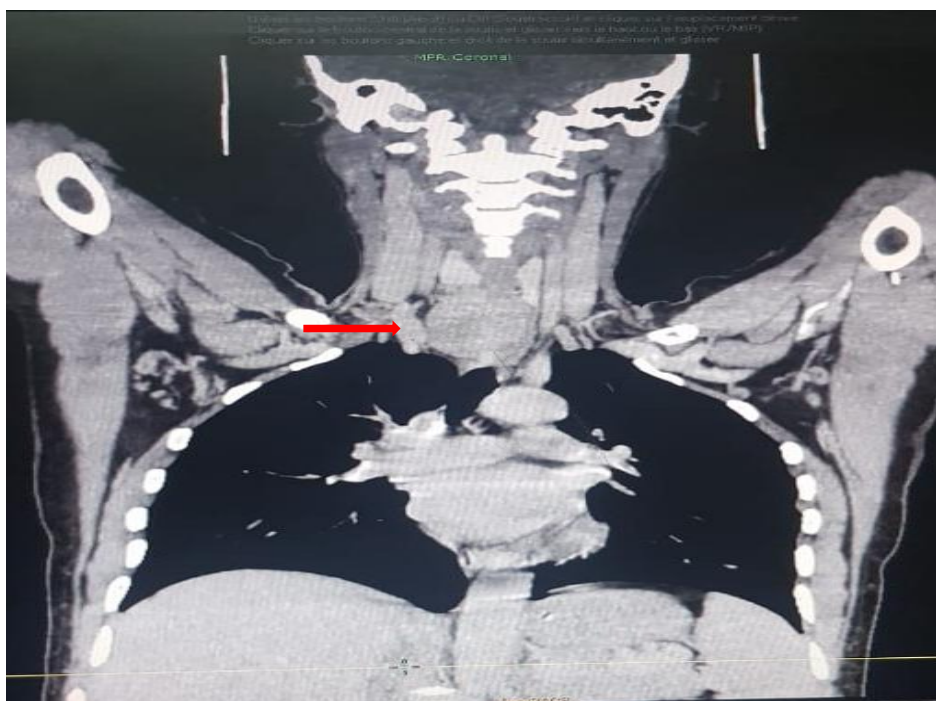
c. Le scanner cervico-thoracique :

Le scanner cervico-thoracique a été réalisé dans le but de localiser un adénome parathyroïdien chez 21 patients de notre série (24.7%) à défaut de la scintigraphie parathyroïdienne ou lorsque cette dernière est négative.

La tomodensitométrie cervico-thoracique a objectivé un nodule parathyroïdien unique chez 19 patients alors qu'elle était normale chez 2 patientes.



(A)



(B)

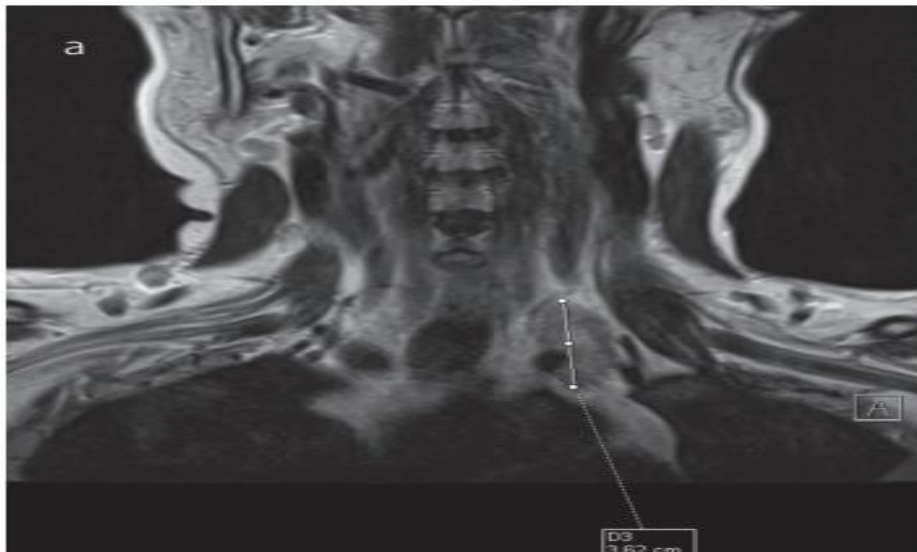
Figure 29 : Images scannographiques en coupe sagittale(A) et coronale (B) objectivant un volumineux adénome parathyroïdien de 57 x 45 x 29 mm de diamètre au niveau de la loge parathyroïdienne droite.

d. L'IRM cervico-thoracique :

- Dans notre série, 9 patients ont réalisé une IRM cervico-thoracique : dans 5 cas pour des patients présentant une contre-indication à la scintigraphie parathyroïdienne et au scanner cervico-thoracique dont 3 femmes enceintes ayant une HPTP, dans les 4 cas restant, l'IRM a été indiqué en cas d'imagerie négative (incluant échographie cervicale, scintigraphie parathyroïdienne et scanner cervico-médiastinale).

L'imagerie par résonance magnétique a objectivé :

- Un adénome parathyroïdien inférieur gauche dans 3 cas
- Un adénome parathyroïdien supérieur droit dans 2 cas
- Un nodule parathyroïdien sous thyroïdien médian dans 1 cas
- Elle était normale dans 3 cas.



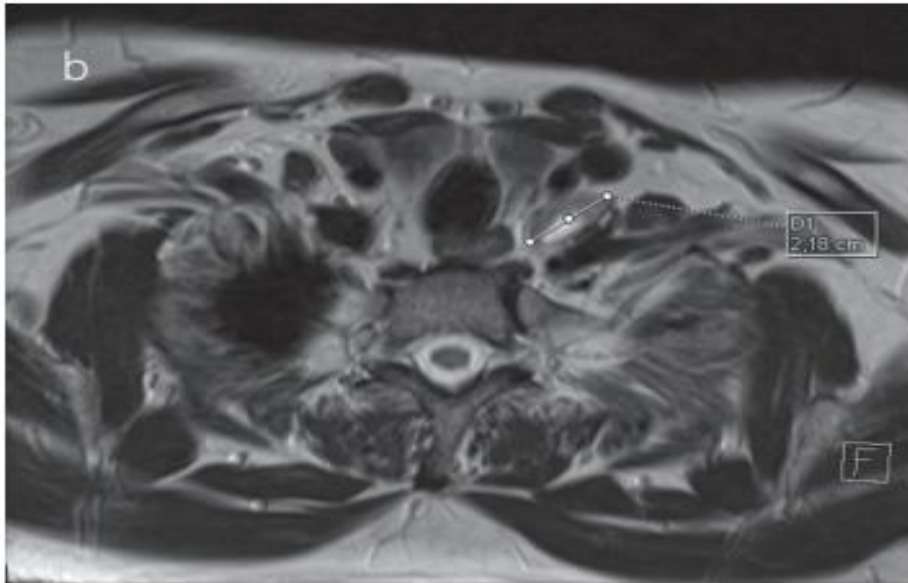


Figure 30 : Images IRM en coupe coronale (a) et sagittale (b) objectivant un adénome parathyroïdien de 36 x 20 mm de diamètre au niveau de la loge parathyroïdienne gauche.

e. La tomographie par émission de positons (PET Scan) :

Le PET Scan a été réalisé chez deux patientes ayant une HPTP à imagerie normale incluant échographie cervicale, scintigraphie parathyroïdienne ; Scanner et IRM cervico-médiastinale.

La tomographie par émission de positons n'a pas permis d'objectiver l'adénome parathyroïdien dans les 2 cas ; par ailleurs elle a objectivé dans un cas une image de fixation non spécifique au niveau colique ayant nécessité un complément par coloscopie .

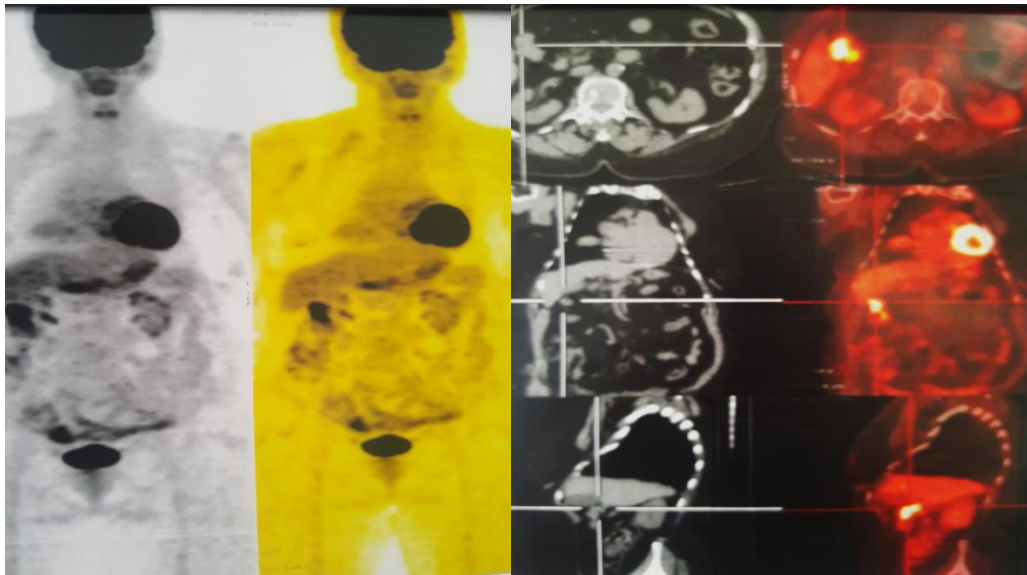


Figure 31 : Image de tomographie par émission de positons objectivant une hyperfixation non spécifique au niveau de colon droit

3. Les complications de l'hyperparathyroïdie primaire :

- Dans notre série ; La prévalence totale des formes compliquées de l'HPTP est de 26%, et chez 10.5% de nos patients la maladie s'est révélée par des complications.

3.1. Osseuses :

- Les complications osseuses ont été objectivées chez 23 % de nos patients.
- Dans 5.8% des cas : une fracture pathologique était le mode de révélation de l'HPTP il s'agissait de :
 - 3 fractures du col de fémur
 - Une fracture de l'humérus
 - Une fracture de l'avant-bras
- Des Tumeurs brunes de localisations maxillaires ont été objectivées chez 2 patientes ; des localisations fémorales dans 3 cas, au niveau des cotes chez une patiente.



Figure 34 : Radio de face de l'avant-bras objectivant la déformation des 2 os siégeant de multiples lacunes osseuses au niveau de leurs extrémités inférieures

- L'ostéodensitométrie à la recherche d'une ostéoporose/ ostéopénie demandée chez tous nos patients mais non réalisée que chez seulement 29% des cas ; a objectivé dans 3 % des cas une ostéoporose et dans 4 % des cas une ostéopénie, revenu sans anomalies chez le reste des cas.

3.2. Rénales :

Les complications rénales étaient présentes chez 22.3% de nos patients :

- Des lithiases rénales à répétition chez 17.6 % des cas
- 2 cas de néphrocalcinose médullaire ont été identifiés à l'échographie rénale.
- Une insuffisance rénale chronique stade 2 chez 2 patientes.



Figure 35 : Image radiologique objectivant une néphrocalcinose médullaire bilatérale

3.3. Digestives :

- Les complications digestives ont été observées dans 8 % des cas dont 2 cas de pancréatites révélatrices de la maladie.

3.4. Cardiaques :

- Des troubles de repolarisation à l'ECG ont été objectivés chez 16.4% de nos patients ayant une hypercalcémie sévère.
- Des anomalies à l'ETT ont été rencontrées chez 2 patients ayant des antécédents de pathologies cardiovasculaires.

D.Cas particuliers :

1. Association HPTP et grossesse :

Dans notre série, l'HPTP a été découverte au décours d'une gestation chez 3 patientes suite à la découverte d'une hypercalcémie dans le cadre du suivi de lithiases rénales dans 1 cas , chez un patiente suivie pour une dermatose bulleuse et devant des vomissements incoercibles chez la 3ème patiente.

- Le recours à une parathyroïdectomie au cours de la grossesse a été fait chez 2 patientes présentant une hypercalcémie maligne non corrigée malgré une

réhydratation suffisante.

- Le pronostic materno-fœtale était bon dans 2 cas, tandis que pour la 3ème patiente, la parathyroïdectomie s'est compliqué d'un syndrome des os affamés avec une souffrance fœtale aigue imposant la réalisation d'une césarienne en urgence.
- Les données clinico-biologiques, thérapeutiques et évolutives de nos patientes sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Association HPTP et grossesse.

Cas	Clinique	Paraclinique	Traitement	Evolution
Cas 1	<p>Age : 42 ans</p> <p>Antécédents : RAS.</p> <p>AG de découverte de l'HPTP : 32 SA.</p> <p>Signes fonctionnels : Vomissements et douleurs abdominales.</p>	<p>-Tableau d'HPTP primaire.</p> <p>-Retentissement : Dilatation pyélo-calicielle et lithiases rénales.</p>	<p>-Réhydratation IV</p> <p>-Parathyroïdectomie à la 33^{ème} SA</p>	<p>-Syndrome des os affamés</p> <p>-Une souffrance fœtale aigue imposant un accouchement en urgence par VH avec issu d'un nouveau-né souffrant avec une bonne évolution.</p>
Cas 2	<p>Age : 26 ans.</p> <p>Antécédents : pemphygoïde bulleuse.</p> <p>AG de découverte de l'HPTP : 35 SA</p>	<p>-Un tableau d'HPTP avec Hypercalcémie maligne sans retentissement.</p>	<p>-Réhydratation IV</p> <p>-Parathyroïdectomie à la 36^{ème} SA</p>	<p>-Les suites post op étaient sans particularité</p> <p>-Une césarienne après la maturation fœtale avec issu d'un nouveau-né normal normo-calcique</p>
			-Après décision	

Cas 3	Age : 32 ans	Un tableau d'HPTP	collégiale (endocrinologue, gynécologue, chirurgien)	-Accouchement à terme
	Antécédents : Lithiases rénale	Avec hypercalcémie légère sans retentissement	-L'indication chirurgicale s'est imposée après l'accouchement	par VB d'un nouveau-né normal.
	AG : 23 SA		-Patiente gardée sous réhydratation avec une bonne évolution clinico-biologique	-Parathyroidectomie à 2mois de post-partum

2. Association HPTP et endocrinopathies :

2.1. Association HPTP et NEM1 :

- Il s'agissait d'un patient de 46 ans , suivi pour des tumeurs neuroendocrines du pancréas sous surveillance ; une hyperplasie surrénalienne unilatérale ; un adénome hypophysaire mixte à prolactine sous agonistes dopaminergiques ; la découverte de l'HPTP a été faite dans le cadre de dépistage d'autres endocrinopathies associées devant la forte suspicion d'une NEM1 ; Le patient a été opéré d'un adénome parathyroïdien inférieur gauche , sans survenue de récurrence à 3 ans de suivi actuellement.

2.2. Association HPTP et NEM2A :

Il s'agissait d'un patient de 37 ans, ayant été hospitalisé pour prise en charge d'un phéochromocytome ; vu l'âge jeune du patient, un dépistage d'autres néoplasies endocriniennes a été fait objectivant un carcinome médullaire de la thyroïde avec une hyperparathyroïdie primaire liée à un adénome parathyroïdien inférieur droit.

Le patient a bénéficié d'une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire et para thyroïdectomie inférieur gauche avec une bonne évolution clinico-biologique, sans survenue de récurrence à 2 ans de suivi actuellement.

L'étude génétique réalisée chez notre patient a objectivé la présence d'une mutation de gène RET impliqué dans les NEM2a.

2.3. Association HPTP et acromégalie :

Dans notre série, chez 2 patientes suivies pour acromégalie ; une HPTP associée a été diagnostiquée.

Chez la première patiente, l'HPTP a été diagnostiquée suite à la découverte d'une hypercalcémie modérée et dont l'exploration a mis en évidence une hyperplasie parathyroïdienne évoquant la possibilité d'une NEM1 (étude génétique en cours) ; tandis que chez la 2ème patiente l'adénome parathyroïdien a été découvert fortuitement sur une échographie cervicale réalisée dans le cadre du bilan d'organomégalie.

3. Association HPTP et pathologies néoplasiques :

Dans notre série, l'HPTP a été diagnostiquée en association à une pathologie tumorale chez 3 patientes.

- ❖ **La première patiente** est âgée de 70 ans, opérée il y a 10 ans pour une néoplasie du sein gauche avec à l'examen anatomopathologique un carcinome canalaire infiltrant, (elle a bénéficié d'un patey puis d'une hormonothérapie avec une mauvaise observance thérapeutique et arrêt du suivi). La patiente a été admise au service d'Endocrinologie pour l'exploration et la prise en charge d'une hypercalcémie sévère associée à un tableau biologique d'HPTP ; le bilan topographique avait mis en évidence un adénome parathyroïdien ectopique rétro-trachéal. L'origine double de l'hypercalcémie était évoquée, motivant la réalisation d'un bilan d'extension de son néoplasie du sein. Ainsi, la scintigraphie osseuse avait montré un aspect en faveur de lésions secondaires diffuses et la tomодensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne avait mis en évidence des lésions

osseuses secondaires diffuses intéressant le squelette axial et périphérique avec la présence d'une tumeur brune de la 8ème côte droite et la 4ème côte gauche.

Malgré l'instauration des mesures générales dont la réhydratation et l'entraînement de la diurèse par les diurétiques ainsi que les biphosphonates adaptées, une séance d'hémodialyse avait été indiquée devant la persistance d'une hypercalcémie menaçante et après décision multidisciplinaire (endocrinologue, oncologue, radiologue, chirurgien thoracique); une indication chirurgicale était posée et la patiente avait bénéficié d'une thoracotomie postéro-latérale droite avec exérèse d'un adénome parathyroïdien bénin. L'évolution post-opératoire était en faveur de la guérison.

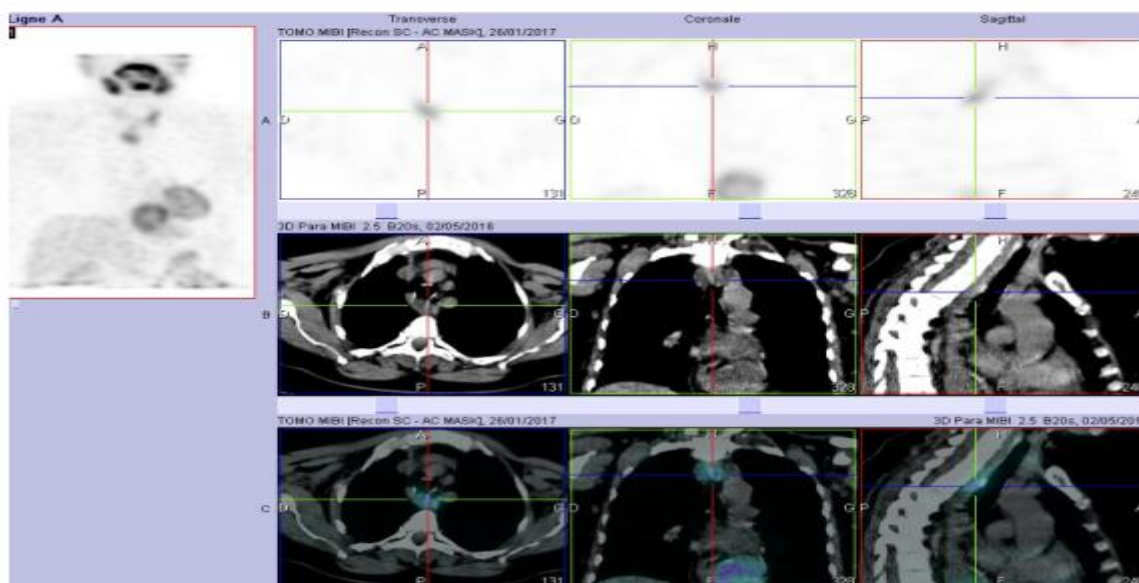


Figure 32 : La TEMP TDM a permis de localiser en pré-vertébral (à hauteur deT2) et en rétro trachéal

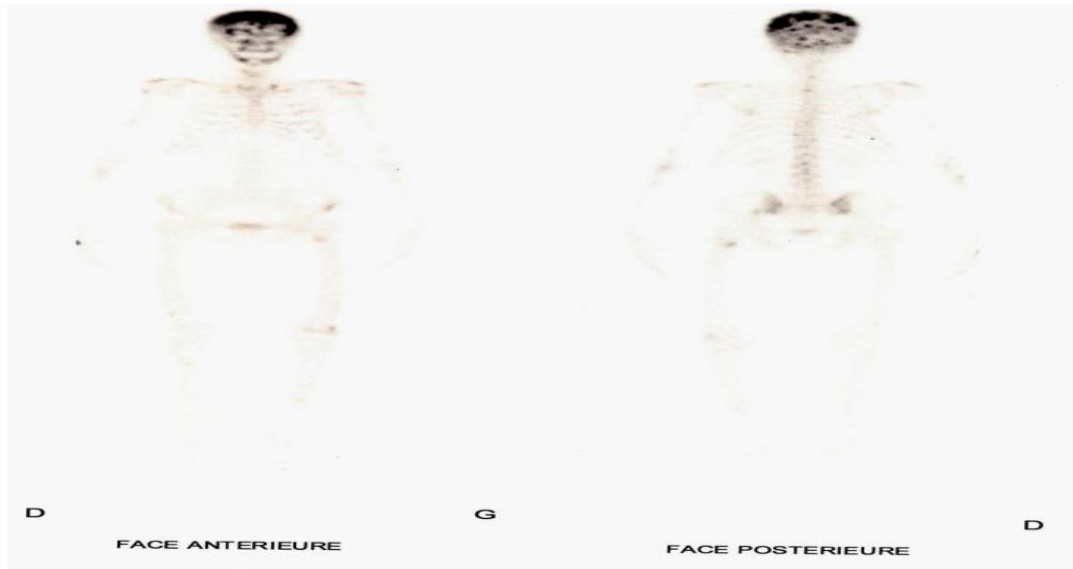


Figure 33 : Scintigraphie osseuse en faveur de lésions osseuses secondaires diffuses

- ❖ **La deuxième patiente** est âgée de 45ans ; suivie pour une anémie ferriprive non explorée, admise au service d'Endocrinologie pour l'exploration et la prise en charge d'une hypercalcémie maligne. L'exploration de l'anémie avait objectivé une néoplasie du colon ascendant droit pour laquelle elle a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante avec exérèse chirurgicale de la tumeur ; mais vu le profil biologique de l'HPTP, une origine double de l'hypercalcémie a été évoquée et un bilan morphologique a été fait objectivant un adénome parathyroïdien droit.
- ❖ **La troisième patiente** est âgée de 62 ans ; Elle avait une hypercalcémie maligne associée à une hyperleucocytose confirmée sur plusieurs numérations formules sanguines, L'exploration de l'hyperleucocytose a mis en évidence un lymphome malin non hodgkinien gastrique pour lequel elle avait reçu une chimiothérapie R-CHOP pendant une année avec rémission totale.

La persistance de l'hypercalcémie malgré la rémission totale de son hémopathie maligne a permis de pousser les investigations et de diagnostiquer une HPTP associée.

4. Association HPTP et maladies de systèmes :

Dans notre série, l'HPTP a été diagnostiquée chez une patiente suivie pour un syndrome de Goujerot Sjogren (xérostomie, anti-SSa et anti-SSb positif et une sialadénite lymphocytaire stade IV de Chisholm) sous corticothérapie orale.

La patiente présentait 2 mois avant son admission, une asthénie prolongée et un syndrome polyuro-polydipsique avec des douleurs osseuses diffuses motivant la réalisation d'un bilan biologique objectivant une hypercalcémie sévère à 124mg/l. Le bilan biologique avait noté une hypophosphatémie à 22mg/l avec une PTH élevée à 447pg/ml évoquant une HPTP. Le bilan topographique a révélé la présence d'un adénome parathyroïdien inférieur gauche de 36mm de grand axe.

La patiente a bénéficié d'une exérèse complète de l'adénome avec une bonne amélioration clinico-biologique.

E. Données thérapeutiques :

1. Traitement médical :

- Les patients qui présentaient une hypercalcémie, véritable urgence thérapeutique (90%) ont bénéficié d'un traitement hypocalcémiant en fonction du degré de sévérité de l'hypercalcémie :
- Chez les patients ayant une hypercalcémie légère à modéré (81%) sans retentissement cardiaque ; une réhydratation abondante était de mise, par voie orale et IV sans dépasser 4,5l /jour associée en cas de persistance de l'hypercalcémie à des diurétiques de l'anse et en cas d'échec, aux traitements spécifiques, inhibant la résorption osseuse, les biphosphonates (à base d'acide zolédronique).
- Chez les patients présentant une hypercalcémie sévère avec troubles de repolarisation à l'ECG (QTc raccourci) : Le recours à une épuration extra-rénale suivie d'un traitement par biphosphonates a été instauré en urgence chez 4 patients devant une hypercalcémie sévère moyenne de 154mg/jr ; Une épuration extra -rénale a été instaurée chez 3 patients qui présentaient une hypercalcémie menaçante malgré l'instauration des mesures générales dont la réhydratation et l'entraînement de la diurèse par les diurétiques ainsi que les biphosphonates adaptées à la fonction rénale.
- Uniquement 5% de nos patients ont bénéficié d'un traitement à base de calcitonine (Vu sa non disponibilité).
- Un traitement par corticothérapie orale n'a été instauré que chez une seule patiente ayant la suspicion d'une hypercalcémie maligne de double origine (parathyroïdienne et tumorale)

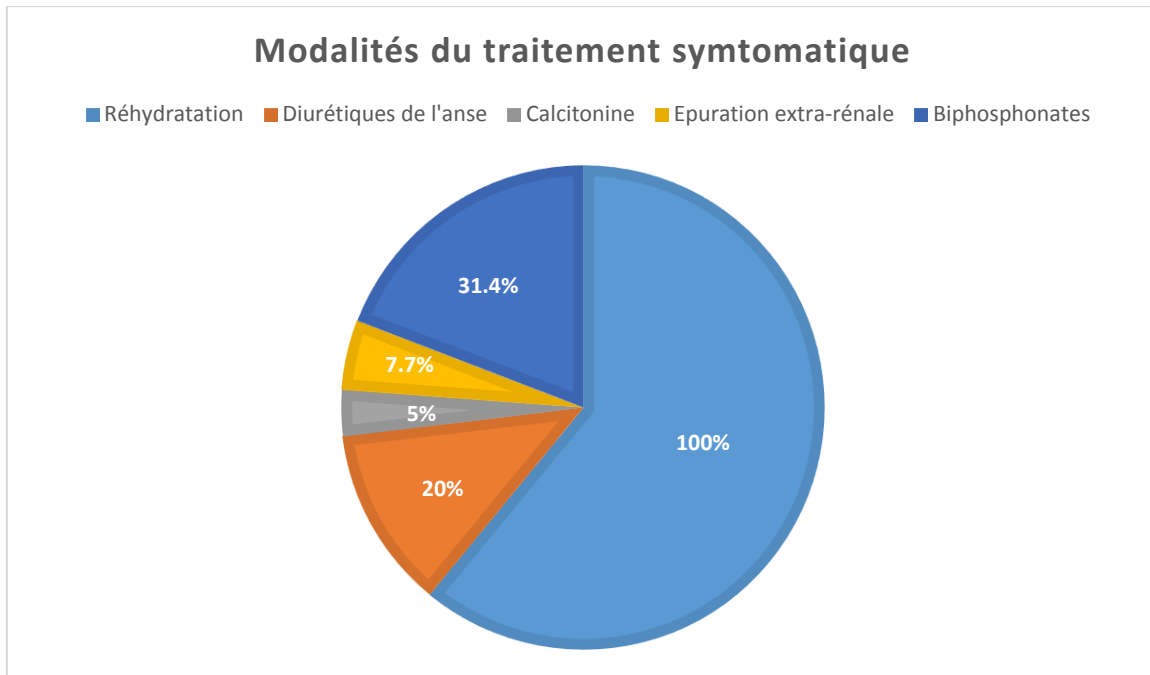


Figure 36 : Répartition des patients en fonction des modalités de traitement médical

- Tous nos patients ont bénéficié d'une surveillance clinique (TA ; FC ; Signes de surcharge ; signes d'hypercalcémie aiguë) et d'une surveillance biologique par un dosage de la calcémie couplée à l'albuminémie chaque 48h afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

2. Traitement chirurgical :

- Le traitement chirurgical a été réalisé sous anesthésie générale chez 100% des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire hypercalcémiant
- La voie d'abord était : une cervicotomie de Kocher dans 90.2% des cas, une sternotomie chez 5 patients ayant des adénomes parathyroïdiens ectopiques médiastinaux. Une thoracotomie postéro-latérale droite chez une patiente ayant un adénome ectopique rétro-trachéal arrivant au contact de la 2ème vertèbre dorsale.
- Le geste chirurgical a consisté en une :
 - ✓ Parathyroïdectomie gauche inférieure dans 40% des cas.
 - ✓ Parathyroïdectomie gauche supérieure dans 16% des cas.
 - ✓ Parathyroïdectomie droite supérieure dans 9% des cas.

- ✓ Parathyroïdectomie droite inférieure dans 22% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies droite supérieure et inférieure dans 6% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies gauche supérieure et inférieure dans 4% des cas
- ✓ Parathyroïdectomies subtotale dans 8% des cas avec auto transplantation dans 4% des cas (1 seul patient).
- ✓ Chez les patients présentant également un GMHN chirurgical ou suspect : l'intervention chirurgicale a consisté à une adénectomie associée à :
 - une thyroïdectomie totale dans 33.3% des cas
 - une thyroïdectomie partielle dans 11,1 % des cas
- ✓ Une exérèse de la glande tumorale et du lobe thyroïdien homolatéral a été réalisée chez 2 patientes ayant la suspicion d'un carcinome parathyroïdien.
- ✓ Une thymectomie dans un cas.

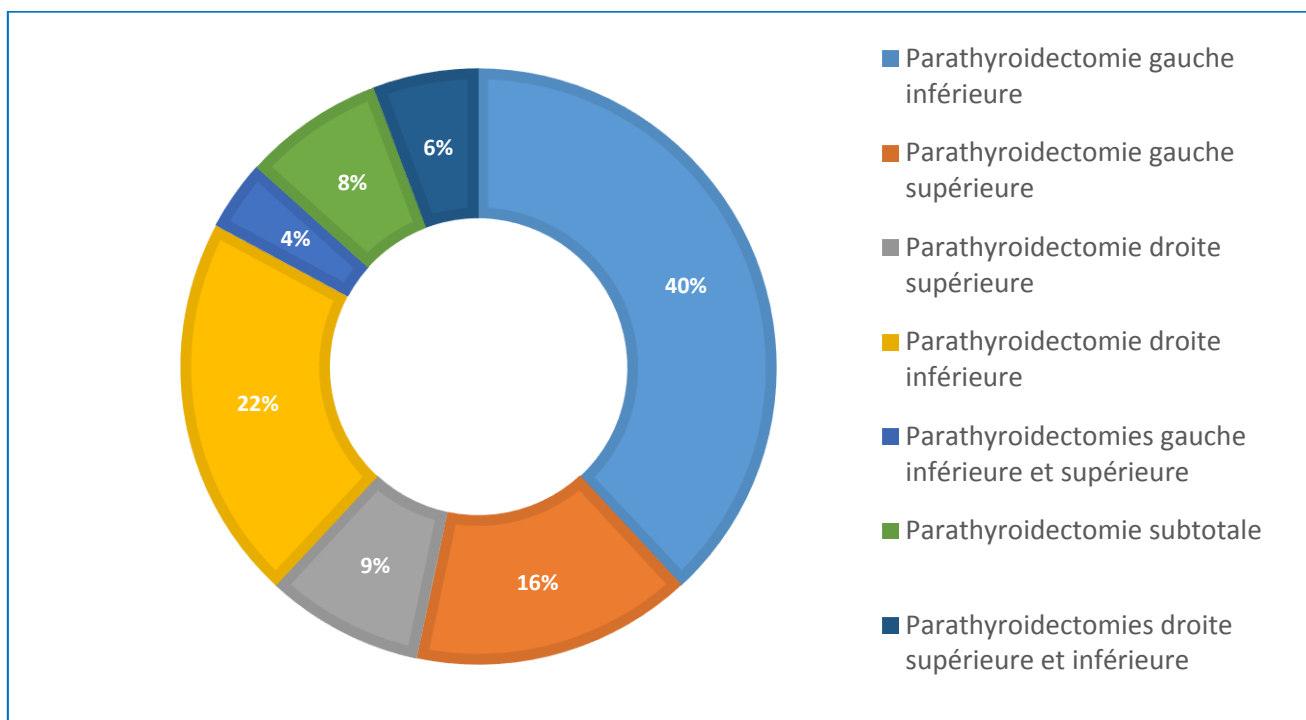


Figure 37 : Répartition des patients selon la nature du geste chirurgical

- Chez les patients ayant une hyperparathyroïdie normo-calcémiante, la décision chirurgicale était basée sur les indications proposées par la société francophone d'Endocrinologie 2013 :

Tableau 6 [25]: indications chirurgicales de l'HPTP normocalcémiant.

Age <50 ans
Calcémie corrigée >0,25 mmol/l de la limite supérieure de la norme
Ostéoporose densitométrique ou fracture de fragilité
Néphrocalcinose ou néphrolithiase
Calciurie de 24 heures >10 mmol/l et présence de calcul
Insuffisance rénale (clearance <30 ml/min)*
Plaintes peu spécifiques**: atteinte neuropsychologiques, douleurs musculosquelettiques, fatigue

*Les recommandations officielles de 2013 proposent une clearance <60ml/min

**Indication controversée

- Uniquement 3 patients remplissaient les critères d'opérabilité proposés par la SFE : 2 patientes avec une ostéoporose sévère et un cas d'une insuffisance rénale chronique (Clearance inf à 48 ml/min).
- **Les suites post-opératoires immédiates :**
- Aucun de nos patients n'a présenté d'hématome cervicale ni de paralysie récurrentielle.
- 3 patients ont présenté un syndrome des os affamés responsable d'une hypocalcémie durable dans la période post-opératoire, difficilement gérable malgré une supplémentation calcique et en vitamine D : Il s'agissait de 3 patientes ayant en commun une hyperparathyroïdie primaire sévère et durable expliquant des douleurs osseuses chroniques et diffuses, un adénome parathyroïdien dépassant les 3 cm de taille.

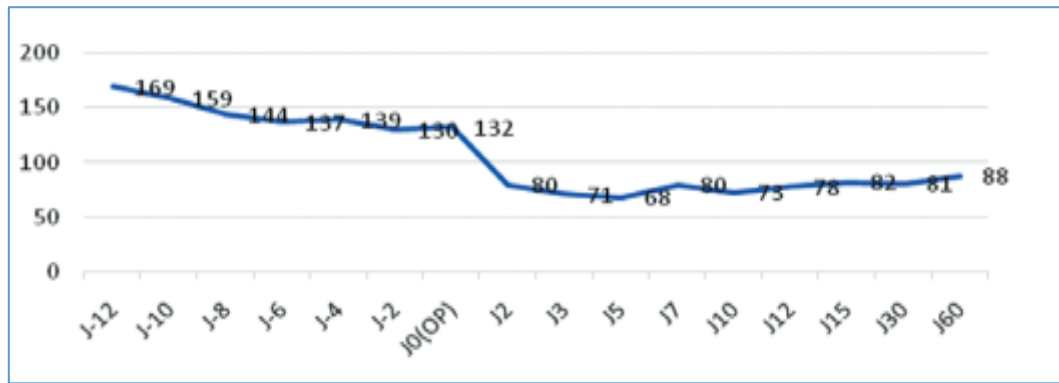


Figure 38 : Cinétique des calcémies chez une patiente ayant un syndrome des os affamé

- Le dosage de la PTH à H1 de post-opératoire (vu sa demie vie courte de 3-4 minutes) a permis de prédire le succès de l'exérèse qui se définit par une diminution de plus de 50% entre le dosage préopératoire et le dosage 1 heure après l'ablation de la glande avec une normalisation du taux de PTH en postopératoire.
- Un succès de la chirurgie a été observé chez 98% de nos patients opérés ; tandis que 2% de nos patients ont gardé des taux de PTH élevés avec une hypercalcémie persistante définissant ainsi l'échec de la parathyroïdectomie.

F. Données anatomopathologiques :

- Toutes les pièces opératoires ont été adressées au laboratoire pour étude anatomopathologique.
- Les résultats de l'étude anatomopathologique variaient entre :
 - Adénome parathyroïdien dans 97% des cas
 - Un cas d'hyperplasie parathyroïdienne
 - Un cas de carcinome parathyroïdien
 - Aucun cas de kyste parathyroïdien n'a été observé

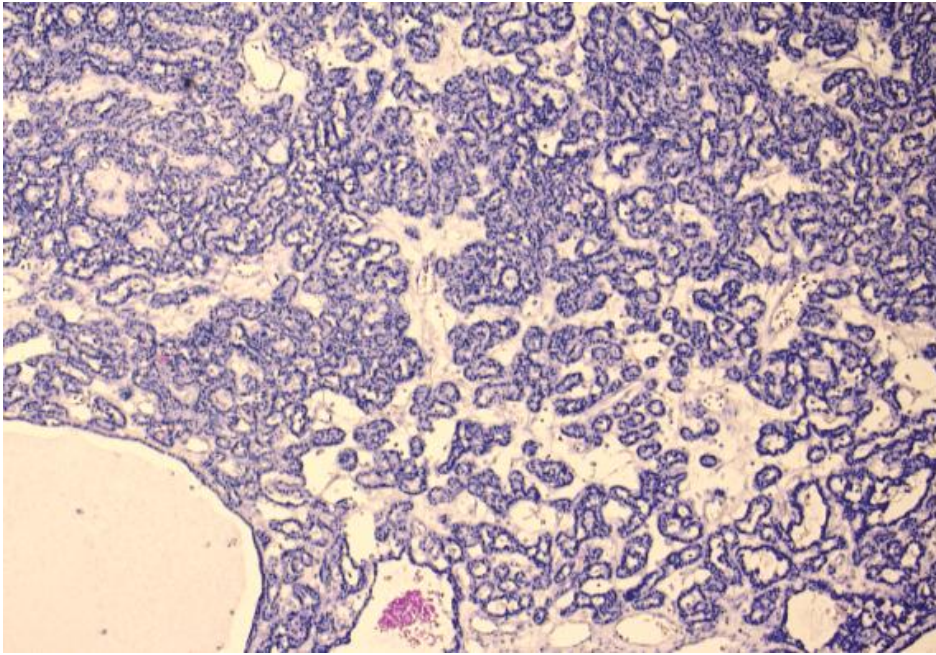


Figure 39 : Coupe histologique d'un adénome parathyroïdien géant

G. Données évolutives:

1. A un mois de post-opératoire:

- Tous nos patients ayant normalisé leurs PTH en post-opératoire immédiat ont gardé des taux normaux de calcémies et de PTH.
- Deux de nos patients ayant un syndrome des os affamés ont normalisé leurs calcémies d'où l'arrêt de la supplémentation calcique.

2. A six mois de post-opératoire :

- Le dosage de la calcémie et de la PTH chez les patients suivis, a objectivé des taux normaux chez 88% des cas ; une légère hyperparathormonémie avec des calcémies normales chez 10 % des cas en rapport avec un déficit en vitamine D.
- Uniquement deux patients ont présenté des taux élevés de PTH avec une PTH moyenne de de 268pg/ml chez qui une réexportation a été indiquée.

3. Au-delà de six mois :

- 75 patients ont adhéré au suivi et ont gardé des taux normaux de PTH et de calcium
- Au-delà d'un an : La surveillance a consisté en la réalisation d'une PTH annuelle qui n'a pas objectivé de cas de récurrence

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE :

A. Prévalence et incidence :

L'Hyperparathyroïdie primaire constitue actuellement la 3ème endocrinopathie la plus fréquente après le diabète et les dysthyroïdies.

En l'espace d'une trentaine d'années, l'épidémiologie apparente de l'HPTP a été radicalement transformée d'une maladie très rare en une maladie fréquente. Malgré une différence de prévalence selon l'ethnie et le sexe [26], les études épidémiologiques mettent en évidence une augmentation de sa prévalence et de son incidence, vraisemblablement du fait de l'exploration systématique en routine du métabolisme phosphocalcique.

En effet, si l'incidence de l'HPT1 était de 7,8/100 000 en 1970, elle est maintenant d'environ 27/ 100 000 [25]. La prévalence est estimée en Europe entre 1 à 7 pour 1000 dans la population générale. Chez les femmes post-ménopausées, sa fréquence est estimée à 3% [27].

Au Maroc, on ne dispose pas d'étude statistique concernant l'HPTP.

B. Age et sexe :

La prépondérance féminine reste marquée avec un sex-ratio de 2 à 3/1 [27]. L'âge moyen au moment du diagnostic est toujours situé dans la sixième décennie. Cependant l'HPTP peut survenir à tout âge depuis la petite enfance jusque chez les personnes très âgées [27]. Cette prédominance est vérifiée dans notre série, puisque la totalité des personnes hospitalisées pour HPTP dans notre service est de sexe féminin (68%) avec un âge moyen de 56 ans.

II. Les facteurs favorisants :

La maladie est sporadique dans la très grande majorité des cas. On connaît mal les situations qui conditionnent la prolifération des cellules principales et la formation d'adénomes.

A. Les facteurs génétiques :

Les adénomes parathyroïdiens sont des tumeurs monoclonales bénignes, [28] mais plusieurs lésions oncogéniques sont nécessaires à leur apparition.

A ce jour, deux gènes ont été identifiés comme jouant un rôle dans le développement tumoral des adénomes parathyroïdiens : l'oncogène Cycline D1 /PRAD 1 (surexprimé) et le gène responsable des néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM 1).

a. Cycline D1/PRAD 1 :

Des études ont montré chez 5% des patients atteints d'adénome parathyroïdien un réarrangement de l'ADN à l'endroit du locus codant pour la PTH, correspondant à la transposition en 11q13, de la région 5', région régulatrice, et du premier exon non codant du gène de la PTH, normalement situé en 11p15, en amont d'un gène appelé PRAD 1 pour parathyroïde adenoma1 [30]. PRAD 1 se trouve alors surexprimé, entraînant une activation importante du cycle cellulaire et donc de la prolifération cellulaire.

b. Néoplasies endocriniennes multiples :

Le gène responsable des NEM 1 est également situé en 11q13. Il s'agit d'une mutation de transmission dominante. Dans la NEM 1, l'atteinte parathyroïdienne est quasiment constante avec une fréquence de 99%.

L'HPT est plus rarement présente (10–20% des cas) dans les NEM de type 2a. Les NEM 2a sont liées à une mutation activatrice du proto-oncogène RET situé sur le

chromosome 10 et si l'on n'a jamais mis en évidence de mutation de RET dans l'HPT sporadique, l'expression de la protéine RET est diminuée dans 85% des cas. Cela pourrait être une piste intéressante dans la compréhension de la progression tumorale [30].

Dans notre série deux patients avaient des néoplasies endocriniennes multiples (de type 1 et 2a).

c. Mutation du CaSR :

Le gène codant pour le récepteur sensible au calcium CaSR est situé sur le chromosome 3. Son expression se retrouve principalement au niveau des glandes parathyroïdiennes ainsi qu'au niveau rénal mais il est également exprimé dans d'autres tissus de l'organisme [31].

La modulation de l'activation de CaSR par le calcium extracellulaire ne régule pas seulement la sécrétion de PTH, mais également l'expression du gène de la pré pro-PTH tout comme la prolifération des cellules parathyroïdiennes. Il a effectivement été démontré que la diminution de l'expression de CaSR s'accompagne d'une hyperplasie parathyroïdienne.

B. Les radiations ionisantes : [32]

L'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque de l'HPT primaire. Celle-ci a été observée chez les survivants des bombes atomiques et chez les enfants et les adultes jeunes avec un antécédent d'irradiation dans la région cervicale.

C. Le lithium :

En 1973, Garfinkel et al [33] ont publié le premier cas d'hyperparathyroïdie primaire sous lithium. Depuis, une quarantaine d'observations de ce type ont été rapportées, ce qui montre une augmentation de l'incidence de l'hyperparathyroïdie chez cette population.

D. Les facteurs environnementaux :

Certains facteurs de risque environnementaux ont également été mis en cause dans le développement du PHPT. Dans 2 études de cohorte importante de plus de 50 000 femmes suivies pendant plus de deux décennies, l'HPTP était plus susceptible chez celles dont la consommation de calcium et l'activité physique étaient plus faibles et dont le tour de taille et le poids corporel étaient plus élevés [34 ,35].

L'hypertension et l'utilisation des diurétiques de l'anse semblaient également être associées à un risque accru de développer une HPTP [36].

III. Diagnostic:

1. les Circonstances de découverte:

- Le dosage systématique de la calcémie est devenu le mode de découverte le plus fréquent de l'HPTP, ce qui a en effet bouleversé la présentation clinique de la maladie au profit des formes asymptomatiques.
- L'HPTP peut être diagnostiquée plus rarement devant des complications spécifiques de la maladie ou devant des signes d'hypercalcémie (digestifs, neuropsychiques, généraux...
- Elle peut être également diagnostiquée dans le cadre d'un dépistage familial de NEM

2. Clinique :

1.1. Les formes asymptomatiques :

Dans 70 à 80% des cas, l'hyperparathyroïdie est asymptomatique cliniquement et elle est découverte à l'occasion d'un dosage de la calcémie et l'élément le plus notable de l'examen clinique de ces patients est qu'il n'y a rien de remarquable (19.4% de nos patients).

L'interrogatoire peut trouver un antécédent d'irradiation cervicale, une

endocrinopathie chez un apparenté, ou des manifestations épidémiologiquement associées à l'HPTP telles qu'une hypertension artérielle ou une maladie ulcéreuse gastroduodénale. Chez ces patients, environ 20% des patients ont un antécédent d'événement clinique correspondant à une lithiase rénale.

Les signes et symptômes attribuables à l'hypercalcémie elle-même sont habituellement absents puisque la calcémie n'est que modérément augmentée, et qu'elle s'est élevée progressivement pendant des mois ou des années. En effet, le caractère symptomatique d'une hypercalcémie dépend étroitement de sa sévérité et de sa vitesse d'installation.

1.2. Les formes symptomatiques :

Les manifestations cliniques de l'HPTP sont principalement attribuables aux effets directs et indirects de la PTH en excès sur le squelette, le rein et le tube digestif, de même qu'aux conséquences d'une hypercalcémie.

a. Les manifestations rénales :

La lithiase calcique constitue une première manifestation classique mais sa prévalence ne dépasse pas 20% [37] ; retrouvée dans notre série chez 17.6% des cas. Il est conseillé de rechercher l'HPTP chez tous les patients atteints de lithiase calcique en particulier s'il s'agit d'une récurrence. Le principal facteur de risque de lithiase est représenté par l'hypercalciurie.

La seconde manifestation rénale de l'HPTP, plus rare que la lithiase, est la néphrocalcinose observée chez 2,3% de nos patients. Elle 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 (2,3% des cas de notre série).

b. Les manifestations osseuses :

La manifestation osseuse la plus fréquente est la déminéralisation osseuse avec ostéopénie corticale et une diminution de la densité osseuse qui se traduisent par des douleurs osseuses et plus rarement par des fractures pathologiques. Elle est présente chez 23% de nos patients.

L'ostéite fibrokystique, responsable de douleurs osseuses de caractère mécanique, de fractures pathologiques des os longs et de fractures-tassements vertébraux, est au 2ème plan chez 2% des patients [38]. Il existe alors des images radiologiques caractéristiques, lacunes de résorption sous périostées, intracorticales, lésions destructives kystiques correspondant aux classiques tumeurs brunes palpées cliniquement ; dans ce cas, la sécrétion de PTH est très élevée, environ 10 fois la valeur normale associée à une augmentation importante des phosphatases alcalines, de l'ostéocalcine et une carence en vitamine D. Dans notre série 5.8 % des patients avaient des fractures pathologiques

c. Les manifestations gastro-intestinales:

Il existe plusieurs types de manifestations gastro-intestinales qui doivent être considérés chez les patients atteints d'HPTP : l'ulcère duodéal, l'atteinte pancréatique, la constipation et les douleurs abdominales non spécifiques. Il est habituellement admis que la fréquence de l'ulcère peptique est plus élevée chez les patients atteints d'HPTP que dans la population adulte générale [39] ; En réalité, l'ulcère peptique survient avant tout chez les patients atteints de NEM1 (syndrome de Werner) qui présentent une tumeur insulaire sécrétant de la 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 sensible au 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 d'acide gastrique[39] .À l'opposé, il n'a jamais été démontré qu'il existe un rapport direct entre l'HPTP et la pancréatite, qui était révélatrice de la maladie chez 2 patientes de notre série.

Les douleurs abdominales, habituellement mal définies et peu localisées, constituent une plainte parfois révélatrice 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 traitement de la tumeur parathyroïdienne.

d. Les manifestations neuropsychiques:

Les manifestations neuropsychiatriques de l'HPTP font l'objet d'un large débat et de grandes incertitudes [39]. Le syndrome neuromusculaire classique (myopathie avec troubles de la marche, amyotrophie, fasciculations, hyper réflectivité) a virtuellement disparu. Certaines manifestations sont grossièrement proportionnelles à la valeur de la calcémie, en particulier les troubles de la conscience

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.

e. Les manifestations cardiovasculaires:

Il existe une prévalence plus élevée de l'hypertension artérielle dans l'hyperparathyroïdie primitive [39]. Cette dernière pourrait s'expliquer par l'augmentation des résistances vasculaires périphériques sous l'effet de l'hypercalcémie, et peut être par l'existence d'une néphropathie hypercalcémique. L'hypertension artérielle a été rapportée chez 9.4% des cas de notre série.

On note aussi l'apparition au cours de l'HPTP, de calcifications valvulaires et myocardiques. L'électrocardiogramme peut montrer des signes électriques d'une HVG et un raccourcissement de l'espace QT [40].

f. Confrontation aux données de la littérature :

Nos résultats se concordent avec les résultats de l'étude de DANG et AL [41] dont les symptômes les plus fréquents retrouvés étaient l'altération de l'état général avec l'asthénie, et l'amaigrissement contrairement aux résultats de l'étude rétrospective de Mazzaglia et Al [42] de 2008 portant sur 300 patients opérés pour une HPTP en 1985, 1995, 2005 où l'ostéoporose est le signe d'appel le plus fréquent.

D'autres études indiquent l'importance de retenir les symptômes non classiques de l'HPTP tels que la fatigabilité, la léthargie, la faiblesse, la dépression, les symptômes musculo-squelettiques, les nausées, la polyurie, les pertes de mémoire et l'insomnie.

Tableau 7 : Comparaison en fonction de la fréquence des signes cliniques de l'HPTP selon les séries internationales.

Signes / séries	DANG Christine 2016 [41] (n=80)	Claire BLANCHARD 2012 [43] (n=116)	HARIGA 2007 (n=25) [44]	Notre série 2019 (n=85)
S. généraux	24,4%	53%	28%	43%
S.ostéo-articulaires	23,2%	44%	40%	38%
S. rénaux	10,8%	–	44%	25%
S. cardiovasculaires	2,7%	45%	28%	–
S. digestifs	18,9%	–	36%	13%
S. neuropsychiatriques	9,4%	50%	–	–

3. Biologie:

Le diagnostic positif de l'HPTP est purement biologique ; Il repose sur la présence concomitante de trois critères majeurs :

a. Une hypercalcémie vraie : vérifiée au moins à deux reprises [45].

Il faut rappeler ici que la calcémie est influencée par la concentration sérique d'albumine d'où la nécessité de calculer toujours la calcémie corrigée. En cas de

doute, le dosage du calcium ionisé peut être utile. Une calcémie totale normale peut s'expliquer par une hypo albuminémie, une acidose, une hypothyroïdie, une carence profonde en vitamine D qui peut masquer une hypercalcémie modérée [46]. Celle-ci ne sera révélée qu'après correction du déficit vitaminique.

D'autre part, une HPTP débutante peut s'accompagner d'une calcémie fluctuante à la limite supérieure de la normale [46].

L'hypercalcémie a été observée chez 90% de nos patients, de sévérité légère à modérée dans 94% des cas, alors qu'elle était supérieure à 140mg/l chez 6% des cas

b. Un taux normal ou élevé en parathormone (PTH 1-84) :

Le diagnostic est facile quand l'hypercalcémie est associée à une élévation du taux de PTH « intacte ». Cependant, dans 10 à 20 % selon les séries d'HPTP, le taux de PTH est dans les limites de la norme [47]. La prise en compte du couple calcium (en particulier Ca I) –PTH permet d'évoquer le diagnostic : une Ca I élevée associée à une PTH normale haute est très évocatrice du diagnostic, il s'agit d'une sécrétion inappropriée de PTH.

En dehors d'une sécrétion modérée de PTH, certaines situations peuvent expliquer une PTH normale haute : l'association d'une hyperthyroïdie ou d'une sarcoïdose à une HPTP. La guérison de ces pathologies, qui freinent la sécrétion de PTH, démasque l'HPTP

Tous les patients de notre série avaient des PTH élevées.

c. Une calciurie normale ou élevée :

L'excrétion urinaire de calcium est élevée chez 30 à 40 % des patients atteints d'HPTP. Les variations physiologiques de la calciurie sont trop importantes pour que ce paramètre soit fiable. Il ne sera utile que pour faire un diagnostic différentiel entre une forme frustre d'HPTP et le syndrome hypercalcémie hypocalciurie familiale [48]

d. Autres critères mineurs : peuvent se retrouver de manière moins constante:

❖ Une hypophosphatémie :

Classiquement rapportée dans l'HPTP, elle est loin d'être constante (Normale chez 3% de nos patients). Un chiffre de phosphore normal est surtout l'apanage des femmes en post-ménopause [48].

Il faut insister sur le fait que les calcémies et phosphorémies ne peuvent être valablement interprétées pour le diagnostic d'HPTP que si la fonction rénale est normale).

❖ Une acidose hyperchlorémique,**❖ Une majoration du taux de 1,25 (OH) 2 cholécalciférol, une élévation des marqueurs du remodelage osseux (ostéocalcine, phosphatase alcaline osseuse) ou une élévation du taux d'AMP cyclique urinaire.**

En comparant les données de notre série à ceux de la littérature : on remarque que le taux de la PTH moyenne est nettement plus élevé dans notre série par rapport aux autres séries ce qui peut s'expliquer par le déficit en vitamine D dans notre contexte (96.2% des patients)

Tableau 8 : Comparaison des données biologiques de l'HPTP selon les séries internationales.

	Série de Pauline et AL (2018) [49]	Série de maxime et AL (2017) [50]	Série de Blanchard et al (2012) [43]	Notre série (2019)
Calcémie moyenne (mg/l)	106	114	112	115
Phosphorémie moyenne (mg/l)	46	32	30	22.7
PTH (pg /ml) moyenne	681	742	739	797
Calciurie de 24h moyenne (mg/24h)	230	245	250	328

e. Le dosage de la 25 (OH) vitamineD2, D3:

Les auteurs avaient retrouvé une prévalence du déficit en vitamine D de 81% chez les patients en HPP contre 60% dans le groupe contrôle et une prévalence de la carence en VD de 33% dans le groupe en HPP contre 20% dans le groupe contrôle [51].

Le déficit en vitamine D est observé chez 96.2% de nos patients.

Une méta-analyse parue en 2014 rapporte les données de 10 études s'étant intéressées à la supplémentation en vitamine D dans l'HPP. Elle conclut que l'apport en VD augmente significativement la concentration plasmatique de 25(OH)D, réduit le niveau de la PTH sans augmentation de la calcémie ni de la calciurie[52]. Ces données encouragent donc la substitution en VD des patients en HPTP

Les recommandations du 4^e « Workshop » international d'experts de l'endocrine society, mises à jour en 2014 [53], viennent éclaircir la situation et complètent celles déjà connues de la société française d'endocrinologie (SFE) datant de 2006 [54], et du GRIO datant de 2011 [55]. Ils recommandent:

- Le dosage de la 25(OH) D chez tous les patients présentant une HPTP particulièrement avant la chirurgie.
- La nécessité, avant la chirurgie parathyroïdienne, de supplémenter en VD les patients présentant une insuffisance ou un déficit en VD, avec l'objectif de parvenir à une concentration minimale de 20ng/ml de 25(OH) D soit 50 nmol/l.

Dans notre série, tous les patients ayant un déficit en vitamine D ont bénéficié d'une supplémentation si leurs calcémies moyennes ne dépassaient pas 120 mg/l.

f. Les tests dynamiques:

Les explorations dynamiques 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 [56].

f-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). 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 HPTP [56].

f-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'HPTP, une augmentation de la sécrétion de la PTH tandis que le calcium plasmatique est encore supérieur aux valeurs normales [57].

4. Imagerie:

Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est essentiellement biologique. Les techniques actuelles d'imagerie permettent de localiser un adénome dans la majorité des cas.

Le bilan iconographique présente deux intérêts majeurs dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire. En cas de prise en charge chirurgicale, il permet un repérage préopératoire de la ou des lésions adénomateuses. Il apporte également des informations sur le plan étiologique selon que l'anomalie repérée est un adénome isolé, des adénomes multiples ou une hyperplasie parathyroïdienne.

4.1. Echographie cervicale:

Il s'agit d'une échographie cervicale classique réalisée avec une sonde haute fréquence de 7,5 à 12MHz et plus.

Le patient est positionné en décubitus dorsal, tête en hyper extension, ce qui permet, en inclinant la sonde en coupes transversales, et en s'aidant de la déglutition, une exploration du médiastin supérieur au moins jusqu'au tronc veineux brachiocéphalique. Il faut également explorer la partie haute du cou au-dessus du pôle supérieur des lobes thyroïdiens au moins jusqu'à la bifurcation carotidienne. L'examen est complété de manœuvres positionnelles, pour essayer de visualiser une éventuelle parathyroïde rétro trachéale, ainsi que de manœuvres de compression, l'adénome parathyroïdien étant peu compressible. [58].

L'adénome parathyroïdien est classiquement ovale, allongé dans le sens cranio-caudal, très hypo-échogène, séparé de la thyroïde par une interface brillante qui le différencie d'un nodule thyroïdien. Le Doppler est utile car il permet d'éliminer rapidement une fausse image vasculaire.

Une échographie thyroïdienne doit être réalisée dans le même temps, car la découverte d'une pathologie associée, comme par exemple un carcinome thyroïdien modifie la démarche thérapeutique [58]. Dans notre série, une pathologie thyroïdienne a été trouvée dans 55% des cas.

Les avantages de l'échographie sont le faible coût, l'innocuité, efficacité avec une sensibilité allant de 65 % à 80 % selon les études [58]. Le taux de faux négatifs est chiffré à environ 6 %. Dans notre série, l'échographie a permis d'identifier l'adénome dans 87% des cas.

4.2. Scintigraphie au MIBI (méthoxy-isobutylisonitrile) :

Depuis 1989, le sestamibi marqué au ^{99m}Tc (technétium métastable) a été proposé en remplacement du chlorure de thallium 201 (^{201}Tl) pour la réalisation de la scintigraphie des parathyroïdes [59]. Actuellement, deux types de protocoles sont utilisés dans les services de médecine nucléaire :

- **Double marquage** : utilisant le MIBI, qui se fixe sur la thyroïde et les parathyroïdes, et l'iode123, qui se fixe sur la thyroïde. Par soustraction d'image, on sépare les deux tissus. Cependant, l'existence fréquente de nodules thyroïdiens, pouvant être hypo ou hyperfixants, aussi bien à l'iode qu'au MIBI, peuvent gêner l'interprétation.
- **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

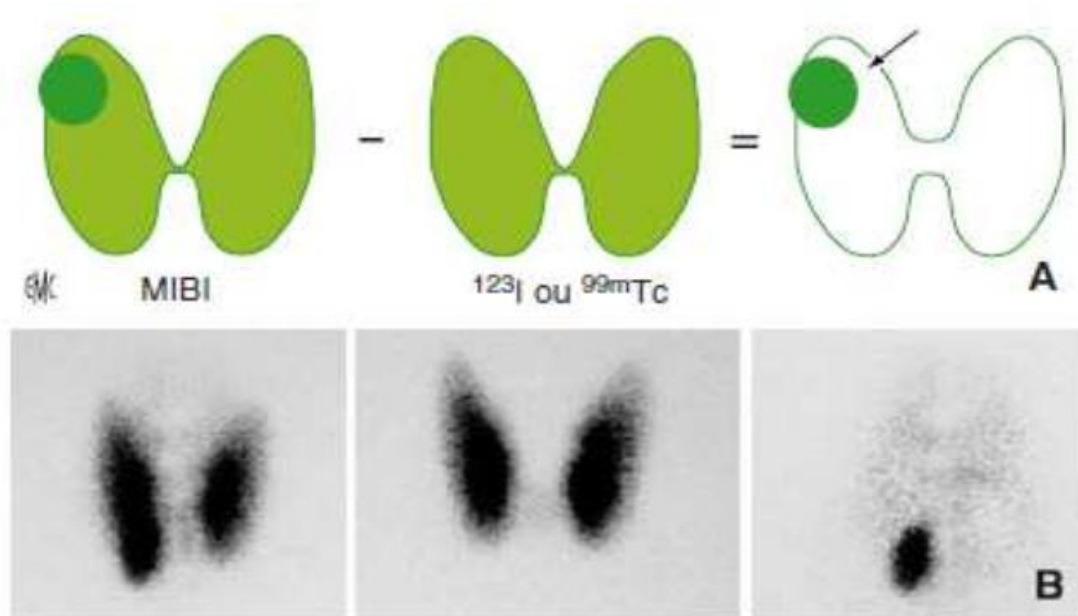


Figure 40 A [59] : Principe général de la méthode de soustraction appliquée à la détection des glandes parathyroïdiennes. L'image de soustraction (droite) permet d'individualiser la fixation au niveau de la glande parathyroïdienne anormale.

Figure 40 B : Mise en évidence par la méthode de soustraction avec acquisition simultanée d'un adénome inférieur droit

La sensibilité de la scintigraphie est de l'ordre de 80 à 90 % dans les adénomes [59]. Quelle que soit la méthode d'acquisition utilisée. Elle dépend de la taille des glandes et de l'activité sécrétoire. La sensibilité est en revanche plus faible dans les petits adénomes et pour les valeurs faibles de parathormone. Elle est inférieure à 50% dans les hyperplasies. Un examen négatif ne remet donc pas en cause le diagnostic d'HPTP ce qui était le cas chez 5 patients de notre série.

La spécificité de la scintigraphie est proche de 100 % [60]. Les faux positifs se résument aux nodules thyroïdiens et certaines tumeurs neuro-endocytes thoraciques..

L'utilisation couplée de l'imagerie fonctionnelle (tomoscintigraphie thyroïdienne et parathyroïdienne au ^{99m}Tc -SestaMIBI), et anatomique (tomodensitométrie,) augmente la sensibilité et la spécificité des méthodes radio-isotopiques traditionnelles et procure un repérage anatomique plus précis.

Actuellement, il est recommandé de réaliser conjointement l'échographie cervicale et la scintigraphie au Sesta MIBI à la recherche de localisations concordantes aux 2 examens. La précision de localisation est renforcée en couplant la scintigraphie au scanner.

4.3. Le scanner cervico-médiastinale spiralée :

C'est un examen de deuxième intention. Des coupes de 5 mm d'épaisseur sont effectuées après injection de produit de contraste par voie veineuse.

Au scanner l'adénome parathyroïdien possède une densité spontanée toujours inférieure à celle de la thyroïde, une densité au temps veineux supérieure à 130UH avec un rehaussement d'au moins 125% ou 62UH et un lavage au temps tardif La lésion est en général solide, homogène et rehaussée après l'injection de produit de contraste iodé [61].

Le scanner est aussi performant que l'échographie et la scintigraphie pour la détection des lésions parathyroïdiennes : Dans l'étude menée par Rodgers et al [62] le scanner a une sensibilité de 88% en terme de focalisation. Dans notre série le scanner a été réalisé dans 24.7% de nos patients et a permis de localiser l'adénome dans 90% des cas. Nos résultats sont donc concordants avec les données de la littérature.

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. Cette technique présente toutefois certaines limites : tout d'abord, l'existence de faux négatifs, en particulier pour les adénomes situés au contact de la thyroïde. Par ailleurs,

elle est relativement irradiante du fait d'une technique multiphasique.

4.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM a été utilisée dès les années 80 dans la localisation des parathyroïdes pathologiques avec des résultats initiaux intéressants, à une époque où les performances de la scintigraphie au thallium et du scanner cervical étaient médiocres. Son principal intérêt est son caractère non irradiant, une différenciation tissulaire intéressante et la possibilité d'acquisitions multi planaires. Mais ses défauts sont nombreux pour l'étude cervicale : les artéfacts respiratoires, d'interfaces air/tissu rendent parfois son interprétation impossible [63].

Les adénomes parathyroïdiens sont le plus généralement en hyposignal ou en signal intermédiaire en T1 et en hypersignal T2, ce qui correspond à des lésions avec une haute densité cellulaire sans remaniements dégénératifs kystiques

La spécificité de l'IRM est parfois retrouvée nettement inférieure à la scintigraphie à 75% contre 94% [63]. D'autres études montrent des spécificités nettement supérieures à 100% sur des effectifs plus réduits [63]. Dans notre série l'IRM cervicale réalisé chez 10,5% a permis de localiser l'adénome parathyroïdien dans 76 % des cas.

4.5. Tomographie par émission de positons :

La première découverte d'un adénome parathyroïdien lors de la réalisation d'une TEP s'est faite de manière fortuite dans le cadre du bilan d'un cancer de prostate [64]

Depuis, plusieurs études ont été menées afin d'évaluer cette modalité d'imagerie dans le cadre du diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.

L'équipe de Michaud et al en 2014 sur une série de 12 patients, a montré un taux de détection de 92% avec la TEP et une sensibilité à 89% [65] ; Dans notre série la TEP réalisée chez uniquement 2 patients n'a pas permis de visualiser la lésion

parathyroïdienne.

5. Formes cliniques:

5.1. HPTP normocalcémique:

Nous avons vu précédemment que dans la majorité des cas, l'hypercalcémie est associée à une concentration élevée de PTH sérique ; Néanmoins, dans près de 15% des cas d'HPP, on ne retrouve pas d'hypercalcémie [66].

Depuis une quinzaine d'années maintenant, cette présentation normocalcémique est retenue comme une forme particulière de l'hyperparathyroïdie primaire. Du fait de la réalisation fréquente de bilan de routine, sa prévalence varie dans la littérature allant de 2% en 1995 ; 11% en 2008 et jusqu'à 15% aujourd'hui dans certaines séries [66]

La physiopathologie est encore mal connue et les données de la littérature sont encore controversées à ce sujet. Pour certains auteurs, il s'agit d'un stade précoce de l'hyperparathyroïdie primaire, avec une évolution en deux phases : une première phase normocalcémique, avec des taux de PTH moins élevés, puis apparition de l'hypercalcémie dans un second temps [66]. Cette hypothèse est soutenue par le fait que les niveaux de PTH sont en moyenne plus faibles chez les patients présentant une forme normocalcémique, et par la découverte d'anomalies du tissu parathyroïdien chez les patients opérés d'une hyperparathyroïdie normocalcémique Une autre hypothèse avancée décrite dans l'étude de Maruani et al est celle d'une possible résistance tissulaire à l'action de la PTH [67].

Pour établir le diagnostic, il est nécessaire de disposer de dosages de la calcémie totale et ionisée (s'il est disponible sur le centre), l'élévation isolée de la PTH doit être confirmée à au moins deux reprises sur une période de 3 à 6 mois. Il est par ailleurs possible d'avoir recours à des tests de charges calciques afin d'observer l'effet freinateur potentiel sur la sécrétion de PTH. Il est recommandé d'éliminer les causes

d'HPT secondaire : une carence en vitamine D : le niveau minimal de 25 (OH)-vitamine est 50 nmol/L ; une pathologie rénale chronique : la clairance de la créatinine > 60 ml/min ; prise de médicaments pouvant entraîner une élévation de la PTH (diurétiques thiazidiques, bisphosphonates, denosumab et lithium) ; une malabsorption digestive.

L'évolution naturelle de cette forme normocalcémique est encore méconnue et les études restent parfois discordantes. Dans une étude prospective menée chez 100 femmes ménopausées dont 6 avaient une HPT normocalcémique, il n'a pas été observé d'épisode d'hypercalcémie et les taux de PTH sont restés stables en 1 an de surveillance. Cependant, la densité minérale osseuse (DMO) tendait à être plus basse chez les patientes ayant un niveau de PTH élevé, sans différence entre les patients ayant une hyperparathyroïdie secondaire et ceux ayant une HPT normocalcémique [68]. En revanche, dans l'étude de Lowe [69] menée chez 37 patients, 40 % ont développé des signes d'HPT et 19 % une hypercalcémie au cours des 3,1 ans de suivi. Les sujets ayant développé une hypercalcémie étaient plus âgés, avec une calcémie de base et une calciurie plus élevées.

Dans notre série, cette forme a été observée chez 10% de nos patients, 35.2% ont été opérés devant la survenue d'une ostéoporose sévère dans 23.5% des cas et la survenue d'une IR modérée au cours du suivi dans 11,7% des cas.

5.2. Hyperparathyroïdie sans augmentation de PTH :

Cette forme est caractérisée par une élévation de la calcémie associée à une PTH normale ou dans les valeurs hautes de la norme du laboratoire.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène : la présence d'anticorps anti PTH, la présence d'anticorps hétérophiles responsables d'interférences de dosages ou encore et surtout la présence d'une forme tronquée dans le dosage de PTH. En 1991, l'étude de Hollenberg [70] a rapporté une série de 300 patients avec un diagnostic anatomopathologique d'hyperparathyroïdie primaire

dont le dosage de PTH par méthode immunométrique retrouvait des valeurs de PTH normale. Dans notre série la PTH était élevée dans 100% des cas.

5.3. HPTP et grossesse:

La prévalence de l'hyperparathyroïdie primaire pendant la grossesse est inconnue. L'étiologie est un adénome parathyroïdien unique dans 85 % des cas rapportés [71]

Le diagnostic est difficile du fait des modifications physiologiques de la grossesse et des symptômes peu spécifiques de l'hypercalcémie. Les complications spécifiques sont le risque accru de fausses couches et d'hypocalcémie néonatale (50% des hyperparathyroïdies non traitées). L'exérèse chirurgicale est proposée habituellement au deuxième trimestre de grossesse lorsque la calcémie est supérieure à 2,75 mmol/L malgré le traitement médical. Elle peut être proposée de façon plus précoce lorsque l'hypercalcémie reste symptomatique, mais cela ne met pas à l'abri des complications néonatales [72]. Dans notre série 2 patientes ont bénéficié d'une parathyroïdectomie au cours de 2^{ème} trimestre de gestation tandis que la 3^{ème} patiente a été gardée sous réhydratation et la parathyroïdectomie n'a été réalisée qu'à 2 mois du post-partum. L'évolution a été marquée par la survenue d'une souffrance fœtale aigue motivant un accouchement prématuré à une semaine de la parathyroïdectomie chez la 1^{ère} patiente qui s'est compliquée par un syndrome des os affamés, chez les 2 patientes restantes, aucune complication n'a été notée.

5.4. HPTP néonatale [73] :

L'hyperparathyroïdie primitive néonatale est caractérisée par une hypercalcémie sévère (>3,5 mmol/l) à la naissance associée à une hyperparathyroïdie majeure associée dans la plupart des cas à des mutations inhibitrices homozygotes sur le gène *CASR*, localisé en 3q21.1.

Les manifestations cliniques sont précoces (premiers jours de vie) et sévères,

incluant détresse respiratoire due à l'hypotonie et aux déformations de la cage thoracique, à la sous-minéralisation osseuse, aux fractures multiples, et compromettent le pronostic vital. Le contrôle de l'hypercalcémie se fait généralement par la mise en place thérapeutique progressive de bisphosphonates, d'une dialyse voire de calcimimétiques. Si cette méthode se révèle inefficace, une parathyroïdectomie complète est nécessaire, après quoi un traitement à vie en vitamine D 1-alpha hydroxylé est requis.

5.5. HPTP du sujet âgé :

L'hyperparathyroïdie primaire est un trouble endocrinien fréquent chez les sujets âgés. Une étude d'autopsie a montré que la prévalence de l'adénome parathyroïdien dans la population gériatrique était de 7% [74]. Dans notre série 8.5% des patients étaient âgés de plus de 70ans au moment de diagnostic. L'incidence peut en réalité être plus élevée, car la maladie n'est généralement pas diagnostiquée chez les patients âgés, car les symptômes de l'HPTP, tels que fatigue, problèmes neurologiques et psychologiques, déminéralisation osseuse et douleurs musculo-squelettiques, sont souvent confondus avec ceux du vieillissement général.

La maladie multi-glandulaire est significativement plus fréquente chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes, avec des taux allant de 20 à 30% chez les patients âgés [74].

Les patients âgés semblent être des candidats plus appropriés pour les approches chirurgicales peu invasives, avec leurs incisions plus petites, leurs temps opératoires plus courts et leurs séjours à l'hôpital limités par rapport aux opérations plus invasives typiques des décennies passées.

5.6. HPTP familiales :

Dans 5 à 10% des cas, l'hyperparathyroïdie primaire survient dans le cadre d'un syndrome de prédisposition génétique [75] :

- a. **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) [76] D'autres atteintes plus rares sont possibles : tumeurs neuroendocrines bronchiques, thymiques, ou gastriques, tumeurs du cortex surrénalien, lipomes sous cutanés ou viscéraux

L'âge d'apparition de l'HPTP se situe à la fin de la seconde décennie de la vie. L'HPTP 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 [76]

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.

Dans notre série un seul cas de NEM1 a été observé (retenu devant l'association d'une hyperplasie surrénalienne, un adénome hypophysaire à prolactine et des tumeurs duodéno–pancréatiques), l'HPTP était asymptomatique découverte lors de bilan de dépistage.

- b. **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 [77] Dans la quasi-totalité des cas de NEM2A ou 2B, l'identification d'une mutation de gène RET permet d'affirmer le caractère familial de la maladie. Dans notre série un cas d'HPTP dans le cadre de NEM2a a été observé.

c. HPT–Jaw tumor syndrome:

Ce syndrome rare, comporte une HPTP associée à des tumeurs osseuses mandibulaires spécifiques des ostéoclastes [78] des tumeurs rénales et ovariennes. L'HPTP est progressive avec hypercalcémie maligne et prédisposition au carcinome parathyroïdien. Ceci justifie la réalisation d'un orthopantogramme lorsque l'HPTP 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.

d. L'HPTP familiale isolée:

Ce diagnostic ne peut être retenu qu'après avoir éliminé une NEM1, 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) [79]

e. Le 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 % [80] 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 [80]. 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 ; D'après Lang et Lo [81]. Plus de 50% de ces patients présentent des lésions rénales et osseuses (déméralisation, fractures pathologiques) au moment du diagnostic. Des signes digestifs sont possibles. La palpation d'une masse cervicale est retrouvée dans 50% des cas [80].

La calcémie moyenne est supérieure à 3,2mmol/l chez 65 à 75% des malades [80]. Parallèlement le taux plasmatique de PTH plus élevé par rapport à un adénome de poids équivalent [48].

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 décrit : taille supérieure à 2 cm, caractère hypoéchogène, présence de lobulations, limites irrégulières, infiltrations des structures de voisinage ou présences d'adénopathies cervicales suspectes [80]. Toutefois aucun de ces critères n'est spécifiquement associé au cancer parathyroïdien. La scintigraphie au technétium-MIBI ou Tc99m-sestamibi ne permet pas de discriminer les adénomes des cancers [82]. 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 [80]. Dans notre série, un seul cas de carcinome parathyroïdien non métastatique a été objectivé.

6. Diagnostic différentiel :

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

6.1. Les autres causes d'hypercalcémies :

6.1.1. Les hypercalcémies des affections malignes (Tableau 8):

Après l'HPTP, les néoplasies constituent la seconde cause d'une hypercalcémie. Cette dernière est constatée dans 5% des cancers [83]. Elles se différencient facilement des HPTP par les valeurs basses de la PTH plasmatique, cependant la découverte d'une hypercalcémie chez un patient porteur d'une maladie néoplasique ne doit pas être

considérée comme signant toujours la présence de localisations métastatiques osseuses. D'autres diagnostics doivent être évoqués parmi lesquelles figure l'hyperparathyroïdie. L'incidence de l'association hyperparathyroïdisme primaire-cancer atteint 9 % (571 cancers dans 6 225 cas d'hyperparathyroïdisme retrouvés dans la littérature) [81] ; Dans notre série cette association a été retrouvée chez 3 patientes ; Les cancers les plus fréquents associés sont la thyroïde, le sein et le tractus digestif. Comme en témoigne notre petite série.

Tableau 9 [82] : les hypercalcémies d'origine néoplasique.

<u>Hypercalcémie de cause ostéolytique locale</u>
Sein
Myélome multiple
Lymphome
Leucémie
<u>Hypercalcémie humorale</u>
Tumeurs spinocellulaires, poumon, tête et cou, oesophage,
Col utérin
Carcinome du rein
Carcinome vésical
Carcinome ovarien
Carcinome mammaire
<u>Tumeurs produisant de la vitamine D</u>
Lymphomes
<u>Sécrétion ectopique de parathormone</u>

6.1.2. Les hypercalcémies des endocrinopathies [83] :

Certaines endocrinopathies comme l'insuffisance surrénale, l'hyperthyroïdie ou le phéochromocytome peuvent être à l'origine d'hypercalcémies souvent modérées. Elles sont en général la conséquence d'une augmentation de la résorption osseuse avec impossibilité pour le rein d'excréter la surcharge calcique produite.

6.1.3. Les hypercalcémies des maladies granulomateuses :

Il existe une production endogène de vitamine D par les macrophages des tissus granulomateux et ce d'autant plus que les apports exogènes en vitamine D ou l'exposition au soleil sont grands. Dix à 20 % des malades porteurs d'une sarcoïdose

présentent une hypercalcémie, une hypercalciurie et des taux sanguins de 25-OH₂D₃ augmentés [83].

6.1.4. Intoxication à la vitamine D [84]:

Elle survient pour des apports quotidiens de vitamine D dépassant 50 000 à 100 000 unités. On ne retrouve en général pas d'augmentation nette des taux circulants de calcitriol, car seule la fraction libre qui n'est pas habituellement dosée sélectivement est élevée. Les taux de son précurseur, le calcidiol (25 OH vitamine D), sont en revanche élevés.

6.1.5. Syndrome des buveurs de lait ou syndrome de Burnett :

Il associe une hypercalcémie, une alcalose métabolique et une insuffisance rénale et il est secondaire à l'ingestion excessive de calcium ou d'anciens traitements antiacides. Les nouveaux traitements des ulcères gastroduodénaux et en particulier des protecteurs gastriques non absorbables ont rendu ce syndrome très rare. Chez ces malades, les taux sanguins de PTH sont bas, inhibés par l'hypercalcémie, ce qui favorise la réabsorption rénale de bicarbonates déjà amenés en excès [85].

6.1.6. Immobilisations prolongées :

Elles peuvent entraîner une augmentation de la résorption osseuse, une hypercalciurie et parfois une hypercalcémie en cas d'élimination rénale insuffisante du calcium. Des cas d'hypercalcémies importantes ont été décrits chez des enfants en cas de paraplégie ou de tétraplégie [86].

6.2. Les autres causes d'élévation de la PTH :

6.2.1. La carence en vitamine D :

Une carence en vitamine D est responsable d'une diminution de l'absorption intestinale de calcium. La tendance hypocalcémique qui s'ensuit est responsable d'une élévation de la concentration de PTH. En présence d'une élévation de la PTH avec une calcémie normale avant de parler d'HPTP, il faut d'abord s'assurer que le

taux de 25OHD soit supérieur à 30 ng/ml avec des apports calciques satisfaisants. Si cela n'est pas le cas, il est nécessaire de corriger les apports en calcium et en vitamine D. La normalisation du taux de PTH confirme alors le diagnostic d'hyperparathyroïdie secondaire.

6.2.2. L'insuffisance rénale chronique :

Dans l'IRC, dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous d'une clairance de la créatinine de 60 mL/min, on note une tendance hyperphosphatémique due à la réduction de l'excrétion du phosphore. Cette hyperphosphatémie est responsable d'une augmentation de la sécrétion de FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) par les ostéoblastes et les ostéocytes. Cette augmentation de FGF23 est responsable d'une diminution de la réabsorption proximale des phosphates, d'une diminution de la synthèse rénale de calcitriol (1,25 (OH) 2D) ce qui entraîne une diminution de l'absorption digestive de phosphate, mais également une diminution de l'absorption intestinale de calcium. On observe alors une tendance hypocalcémique avec hyperparathyroïdie secondaire correspondant à une stimulation de la synthèse des ARN messagers de la PTH. De plus, la diminution du calcitriol entraîne une diminution du rétrocontrôle de la PTH, ce qui explique également l'augmentation de la PTH [87]

Quand l'insuffisance rénale est avancée et inadéquatement traitée, les glandes parathyroïdiennes développent une fonction autonome. Dans ce cas on trouve une PTH augmentée, une hypercalcémie et une hyperphosphatémie.

6.2.3. L'hyperparathyroïdie secondaire iatrogène :

Plusieurs traitements peuvent être responsables d'une élévation de la PTH :

- Les anticonvulsivants par exemple peuvent entraîner une métabolisation plus rapide de la vitamine D.
- La prise de phosphore en même temps que des aliments riches en calcium entraîne une chélation du calcium par le phosphore avec hyperparathyroïdie

secondaire réactionnelle à une tendance hypocalcémique.

- Les bisphosphonates, quand le traitement est en cours et même à distance de leur arrêt du fait de leur effet rémanent par leur action anti résorptive, sont responsables d'une tendance hypocalcémique avec élévation secondaire de la PTH sans conséquence sur l'efficacité anti fracturaire.
- Le lithium se lie au CaSR et entraîne une diminution de son feed-back au niveau du rein et des parathyroïdes, responsable d'une élévation de la sécrétion de PTH entraînant une hypercalcémie.
- Un traitement par diurétique thiazidique augmente la réabsorption du calcium dans les tubes distaux et l'hypercalcémie résultante freine la sécrétion de PTH [88].

IV. Traitement :

A. Buts :

- Traitement de la maladie ;
- Apporter un confort de vie au patient;
- 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 :
 - 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.
 - Les traitements à visée osseuse, pour lutter contre l'ostéoporose de l'HPTP en utilisant les inhibiteurs de la résorption osseuse: œstrogènes, selective estrogen receptor modulators (SERM), les biphosphonates, et la vitamine D.

1.1. Traitement de l'hypercalcémie :

1.1.1 Les mesures générales :

a. La réhydratation :

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 [89].

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 en 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. Dans notre série, tous nos patients ayant une hypercalcémie ont reçu une réhydratation orale et intraveineuse avec des volumes moyennes comprises entre 2,5 et 4l /24h

b. Les diurétiques de l'anse :

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 hydro sodée 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. [90]

Dans notre série, le recours à des diurétiques de l'anse a été fait chez 20% des cas.

1.1.2 Traitements spécifiques :

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.

a. Les bisphosphonates :

Ils limitent l'activité ostéoclastique, ce sont des inhibiteurs de la résorption osseuse et permettent d'augmenter la densité minérale osseuse. Ils sont déjà largement utilisés dans l'ostéoporose post ménopausique ou cortico-induite et les pathologies néoplasiques. Ils ont été proposés dans cette indication.

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). Les bisphosphonates de dernière génération ont prouvé leur efficacité dans le traitement aigu de l'hypercalcémie de l'HPTP [91], cela a été confirmé chez tous nos patients ayant reçu de l'acide zolédronique et qui ont normalisé leurs calcémies après 2 jours de l'injection pour une durée moyenne de 2 à 4 semaines ; le recours à une 2ème injection de bisphosphonates n'était nécessaire que dans un seul cas.

Plusieurs études étudiant l'alendronate contre placebo ont montré qu'il permettait de diminuer le turnover osseux et d'augmenter la densité minérale osseuse (DMO) de $6,8\% \pm 0,94\%$ sur une période de 2 ans. Mais ces résultats sur la calcémie sont d'interprétation difficile en raison d'un taux de vitamine D parfois non connu [92].

b. La Calcitonine [93] :

Il s'agit d'une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde, qui inhibe la résorption osseuse et augmente l'excrétion urinaire du calcium. De toutes les substances utilisables dans l'hypercalcémie, la calcitonine est celle dont l'action est la plus rapide puisqu'une dose de 4 à 8 µg/kg de calcitonine entraîne une diminution de la calcémie en 2 à 6 heures grâce à l'augmentation de l'excrétion urinaire.

Elle doit être réadministrée toutes les 6 à 8 heures et présente l'inconvénient d'entraîner une tachyphylaxie en 24 à 48 heures, tout en étant peu efficace puisqu'elle n'abaisse la calcémie que de 0,5 mmol/l en moyenne.

L'intérêt de cette substance est son association possible à d'autres substances, plicamycine, biphosphonates, dont l'action plus puissante et persistante est cependant plus lente.

Dans notre série ; Vu la non disponibilité de ce traitement uniquement 5% des patients l'ont reçu.

c. La plicamycine [94] :

La plicamycine autrefois appelée mithramycine, est à l'origine un antibiotique possédant la propriété de bloquer la synthèse d'ARN dans l'ostéoclaste et ainsi d'inhiber la résorption osseuse en empêchant la formation d'ostéoclastes matures.

Préconisée à des doses de 25 µg/kg par voie intraveineuse en 4 à 6 heures, elle permet une diminution de la calcémie à partir de la 12ème 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.

1.2. Traitements à visée étiologique :

a. Les calcimimétiques :

Les calcimimétiques sont des molécules mimant l'action du calcium extracellulaire en activant les récepteurs sensibles au calcium bloquant dans un premier temps la sécrétion de calcium et ensuite inhibant la croissance cellulaire des hyperplasies parathyroïdiennes[92].

Ces traitements 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.

b. Immunothérapie anti-PTH [93] :

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. 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 :

▪ Les traitements hormonaux [94] :

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est connu pour améliorer la minéralisation osseuse chez les femmes ménopausées. Un effet similaire est

observé chez les femmes ménopausées avec HPTP, l'effet est similaire à celui observé après traitement chirurgical. Mais ce traitement ne modifie ni la calcémie, ni le taux de PTH.

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.

- **Les SERM [95]:**

Ce 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 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.

2. Le traitement chirurgical :

La chirurgie est le seul traitement curatif de l'hyperparathyroïdie primaire. F.Mandl réalise en 1925 la première chirurgie d'adénome parathyroïdien [96]. Depuis cette époque, les progrès de la biologie avec un dosage rapide et efficace du calcium et de la parathormone ont permis de diagnostiquer un grand nombre de patients, augmentant ainsi le nombre d'interventions. Jusque dans les années 80, la seule intervention réalisée est la cervicotomie bilatérale avec exploration des 4 loges parathyroïdiennes et de la loge thymique. Cette technique est la méthode la plus efficace et permet la guérison de plus de 95% des patients, elle est encore à l'heure

actuelle considérée comme l'opération de référence [97] ; c'est la technique adoptée chez 90.2% de nos patients.

2.1. Les techniques chirurgicales :

2.1.1 L'exploration cervicale bilatérale :

Cette technique consiste à identifier les 4 glandes parathyroïdes et à réséquer la ou les glandes pathologiques et en cas de négativité à explorer les aires de dispersion supérieures et les loges thymiques. Cette opération se fait sous anesthésie générale, patient en décubitus dorsal, un billot transversal placé sous les épaules, de manière à défléchir le cou et la tête discrètement surélevée par un anneau en caoutchouc [98].



Figure 41 : position de la cicatrice de cervicotomie médiane pour une exploration bilatérale des parathyroïdes [98]

a. L'exploration chirurgicale [98] :

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 :

- La face postérieure du lobe thyroïdien.
- Le trajet du nerf récurrent;
- 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»:

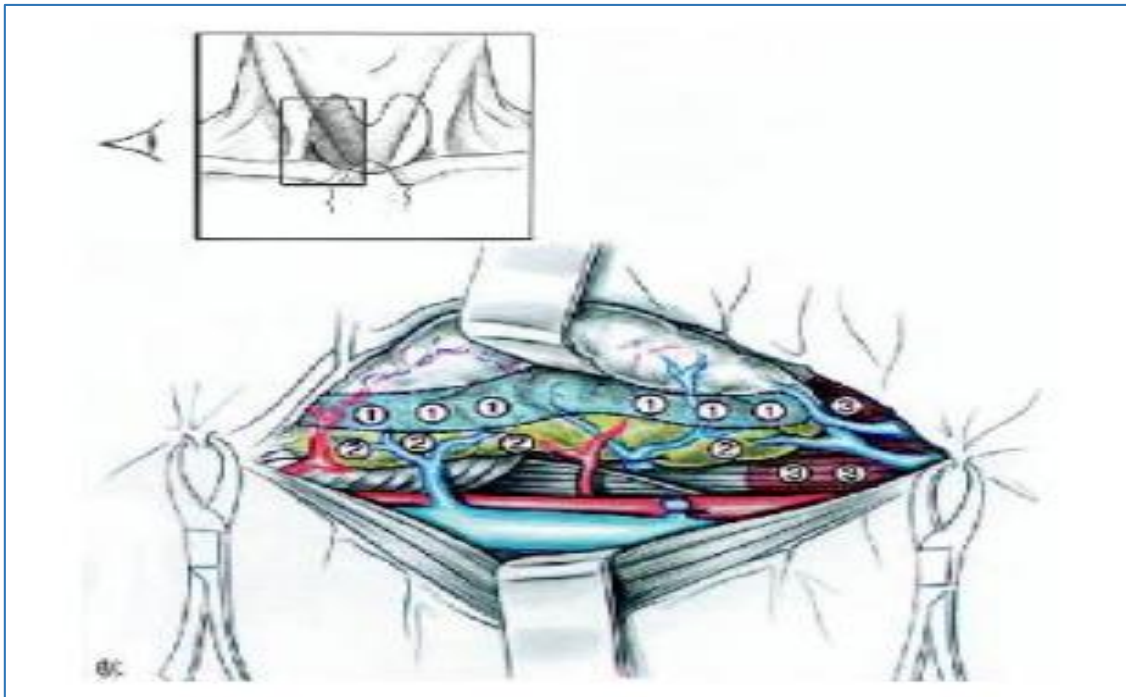


Figure 42 [98]: Stratégie de recherche des glandes parathyroïdes.

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

✚ La 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. [98]

✚ **La 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 cellulo-graisseux qui entoure le trajet du nerf récurrent [98].

✚ **La 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. La parathyroïde est individualisée grâce à sa coloration différente, orangée sur un aspect grisâtre ou rosé pale du thymus ainsi que l'existence d'une capsule et réseau vasculaire superficiel [98]. Dans notre série, uniquement une seule patiente avait un adénome parathyroïdien de localisation intra-thymique ayant nécessité une thymectomie totale.

b. L'exérèse parathyroïdienne [98] :

✚ **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 menant à l'identification si possible de la forme d'hyperparathyroïdie : adénome ou hyperplasie primaire.

Dans les cas les plus simples qui sont les plus fréquents, l'adénome

parathyroïdien est reconnu, avec réalisations d'une exérèse pour une étude histopathologique extemporanée. Dans notre série le geste chirurgical a consisté en une:

- ✓ Parathyroïdectomie gauche inférieure dans 40% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomie gauche supérieure dans 16% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomie droite supérieure dans 9% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomie droite inférieure dans 22% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies droite supérieure et inférieure dans 6% des cas.
- ✓ Parathyroïdectomies gauche supérieure et inférieure dans 4% des cas

📌 **En cas d'hyperparathyroïdie primaire par hyperplasie [98] :**

L'exploration de la loge thyroïdienne et la recherche des glandes parathyroïdes doivent être très larges. La découverte des quatre glandes parathyroïdes est systématique avec identification précise des glandes et leur système vasculaire avant tout geste d'exérèse.

Le choix de la glande à conserver se fait sur trois types de critères :

- L'analyse de la vascularisation.
- La situation et les rapports de cette glande.
- L'aspect macroscopique de la glande peu modifiée que possible par la pathologie. [98]

📌 **Parathyroïdectomie subtotale (des 7/8ème) [98] :**

On choisit la glande dont on conservera une partie, qui doit être bien vascularisée. 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.



Figure 43 [98] : Schéma synthétique d'une parathyroïdectomie subtotale

La Parathyroïdectomie subtotale a été réalisée chez 8% des cas avec auto transplantation dans 4% cas uniquement.

✚ En cas d'hyperparathyroïdie primaire sur carcinome parathyroïdien [98]:

L'intervention d'exérèse réalisée est élargie, sans être jamais mutilante. L'ablation de la masse tumorale parathyroïdienne en monobloc avec le lobe thyroïdien est systématique. Ainsi qu'un évidement ganglionnaire latéro trachéal médiastino récurrentiel homolatéral à la lésion est associé de façon systématique; un évidement ganglionnaire cervical latéral jugulo-carotidien 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. Dans notre série cette intervention a été réalisée chez 2 patients ayant une suspicion de carcinome parathyroïdien sans survenue de complications post-opératoires mais l'étude anatomopathologique n'a confirmé la présence de carcinome parathyroïdien que chez un seul patient.

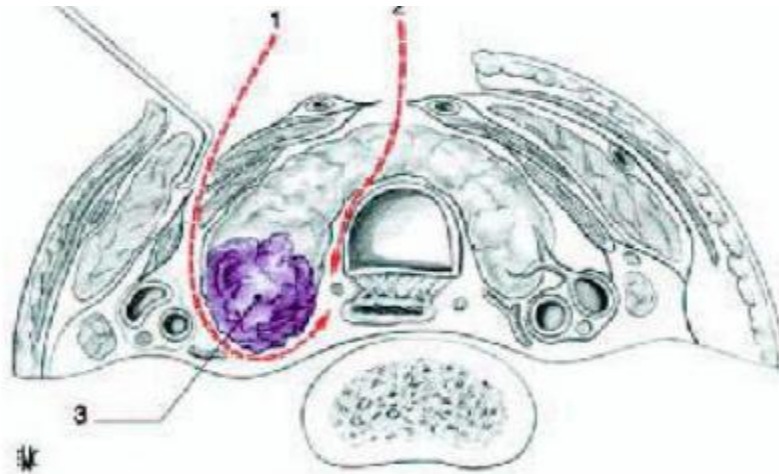


Figure 44 [98] : Chirurgie du cancer parathyroïdien : 1. Abord latéral de la région rétro thyroïdienne ;2. Abord paramédian, transisthmique, du nerf récurrent ;3.

Cancer parathyroïdien

2.1.2 Les explorations unilatérales et focales dites mini-invasives [99] :

Ces techniques ont en commun une incision plus petite que dans les cervicotomies et sont orientées vers les glandes d'un seul côté (abord unilatéral) ou vers une seule glande (abord focal), les autres glandes n'étant la plupart du temps pas explorée.

Elles peuvent être réalisées sous anesthésie générale, locorégionale ou locale.

Les parathyroïdectomies mini invasives peuvent être classée en 2 catégories : les parathyroïdectomies mini-invasives à ciel ouvert et les parathyroïdectomies mini invasives utilisant un endoscope.

a. Parathyroïdectomies unilatérales à ciel ouvert [100] :

Le lieu de l'incision dépend de la localisation préopératoire. Elle peut être réalisée à trois niveaux : une incision verticale oblique le long du bord antérieur du muscle sterno cléido-mastoïdien à une hauteur dictée par le bilan préopératoire, une incision latéralisée qui correspond à la partie latérale externe d'une cervicotomie transverse traditionnelle et une incision médiane correspondant au tiers moyen d'une cervicotomie classique.



Figure 45 [100] : Incision d'une cicatrice d'abord mini-invasif à ciel ouvert

La technique décrite ici correspond à celle décrite par Agrawal et al[101] :

- Pour un adénome supérieur : incision située environ 1 cm au-dessus de la ligne habituelle de cervicotomie passant à 2 cm de la ligne des reliefs des clavicules mesurant environ 2 cm et débutant latéralement par rapport au muscle sterno-cléido-mastoïdien.
- Pour un adénome inférieur : incision située environ 1 cm sous la ligne habituelle de cervicotomie d'environ 2 cm et médiale par rapport au bord médial du muscle sterno-cléido-mastoïdien.
- Dissection entre le bord médial du muscle sterno-cléido-mastoïdien et les muscles infra-hyoïdiens pour atteindre l'espace pré vertébral puis dissection de l'espace situé entre le pédicule carotido-jugulaire et la face latérale et postérieure de la thyroïde jusqu'à atteindre le plan pré vertébral.
- Section de la veine thyroïdienne moyenne si nécessaire.
- Recherche de la glande pathologique et repérage du nerf récurrent.
- Extraction de la glande et fermeture

b. Parathyroïdectomies unilatérales utilisant un endoscope :

La technique décrite ici est celle décrite initialement par Henry et al [102] :

- Incision de 12 à 13 mm réalisé sur le bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien situé à environ 2 travers de doigt au-dessus du relief de la clavicule du côté étudié.
- Dissection pour créer un espace limité médialement par le lobe thyroïdien homolatéral et latéralement par l'artère carotide et la veine jugulaire interne.
- Insertion de 2 trocards un supérieur et un inférieur le long du bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien à respectivement 2 cm environ au-dessus et au-dessous de l'insertion initiale.
- Mise en place de l'endoscope de 5 mm dans l'orifice central avec étanchéité assurée par une bourse
- Insufflation de CO₂ à la pression de 8mmHg pour distendre l'espace créé
- Dissection avec l'aide d'instruments insérés par l'intermédiaire de 2 trocards de 3mm
- Identification du nerf laryngé récurrent ou de la glande homolatérale non pathologique non réalisée de façon systématique.
- Recherche puis excision de la glande pathologique en fonction des données du bilan de localisation préopératoire
- Extériorisation de la glande par l'orifice initial
- Fermeture

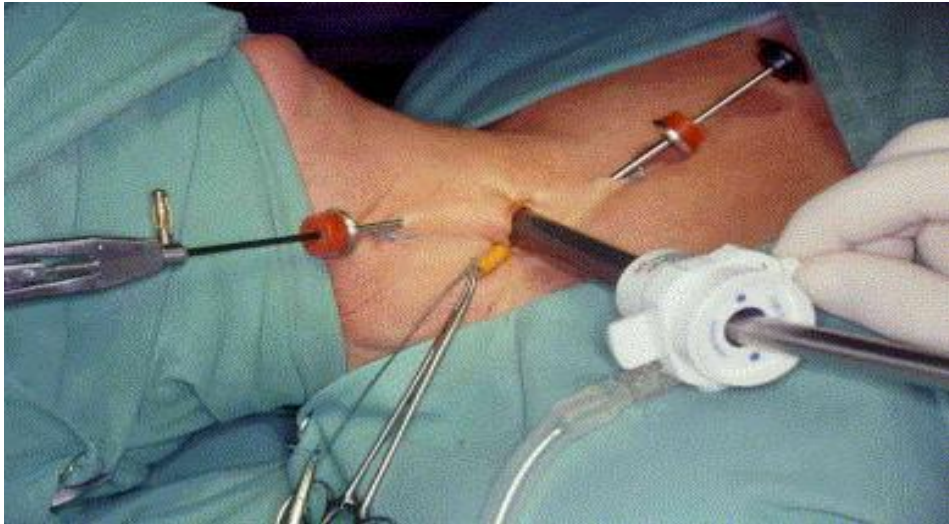


Figure 46 [102]: Installation d'un abord videoscopique cervical avec la camera au centre et les 2 trocarts opérationnels en haut et en bas

c. Les résultats des différents types de chirurgie :

- La cervicotomie avec exploration des 4 gites parathyroïdiens : est l'opération de référence de l'hyperparathyroïdie primaire. Ses résultats sont très bons avec des taux de guérison de plus de 95% [103] .Ses limites sont une cicatrice relativement grande avec un préjudice esthétique supérieur aux chirurgies mini invasives, un temps opératoire plus long, un risque d'hypocalcémie post opératoire plus important.
- La chirurgie mini invasive : s'est imposée dans les années 2000 comme l'opération de choix pour les adénomes uniques localisés par les techniques préopératoires échographiques et scintigraphiques. Ses avantages sont une incision plus petite avec un préjudice esthétique très faible, un temps opératoire plus court, un taux d'hypocalcémie post opératoire plus faible mais surtout un taux de guérison identique. Les bons résultats de l'abord mini invasif sont retrouvés par différentes études notamment prospectives [100]
- Néanmoins plusieurs études viennent contredire ces positions et affirment que les abords unilatéraux et focaux sont responsables d'un nombre plus

important de récurrences à long terme et vont même jusqu'à proposer l'abandon de l'abord unilatéral et focal. Siperstein et al [104] ont réalisé chez 1158 patients une exploration unilatérale guidée par les examens préopératoires suivie de façon systématique par une exploration bilatérale et ils ont trouvé chez 16% des patients des pathologies multi glandulaires qui n'avaient pas été vues par les examens préopératoires. Ces résultats sont peu surprenants étant donné que l'on sait que les différents examens scintigraphiques, échographiques et même scanographiques sont moins bons pour les pathologies multi glandulaires. Schneider et al [105] montrent une absence de différence significative entre les 2 méthodes mais en extrapolant ses résultats sur le long terme émerge une tendance à une plus grande récurrence en cas d'abord unilatéral mais celle-ci ne devenant évidente sans pour autant être significative, qu'après 60 mois. Pour les auteurs, ces résultats ne sont pas une raison pour abandonner les explorations unilatérales, les taux de récurrences étant faibles et les bénéfices de l'abord unilatéral, (incision, temps d'opération plus court, coût moins élevé...) sont supérieurs au risque de récurrence.

2.1.3 La 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 [106].

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. 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, 5 patients présentant des adénomes parathyroïdiens ectopiques médiastinaux ont bénéficié de sternotomies passées sans incidents ; sans survenue de complications post-opératoires.

2.1.4 La Cervicotomie exploratrice :

La cervicotomie exploratrice se définit comme une intervention chirurgicale permettant d'identifier, tant macroscopiquement que microscopiquement le diagnostic d'un adénome parathyroïdien dont l'étude clinique et paraclinique ne permettant pas de le préciser.

2.2. Les techniques complémentaires :

a. Rôle du dosage peropératoire de PTH [98] :

La PTH rapide est la mesure rapide du taux sanguin de PTH. Son utilisation a été développée en parallèle des nouvelles approches chirurgicales dans le traitement des hyperparathyroïdies primaires. Elle est considérée 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).

b. La cryopréservation des parathyroïdes [98] :

Les parathyroïdectomies totales avec auto-transplantation et les chirurgies des récurrences 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.

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.

c. L'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 n'a été réalisé que chez une seule patiente ayant une forte suspicion de carcinome parathyroïdien.

d. L'exérèse thyroïdienne associée [98] :

L'association d'un goitre ou d'un nodule thyroïdien, sécrétant ou non, suggère une exérèse thyroïdienne associée réalisée dans 44.4 % de nos patients. Lorsque les examens préopératoires (échographie, scintigraphie, TDM, IRM) sont en faveur d'une localisation intra thyroïdienne, une lobectomie thyroïdienne s'impose. Dans notre série un adénome parathyroïdien intra thyroïdien a été identifié dans 2 cas.

En comparant nos données à ceux rapportées dans la littérature : on s'approche des données de Hariga et AL [44] :

Tableau 10 : Pourcentage des cas d'exérèse thyroïdienne associée

Séries internationales	Pourcentage des cas d'exérèse thyroïdienne associée
Hariga et al [44]	56%
Idrissi et al[107]	27%
Notre série	44.4%

2.3. Les complications :

2.3.1 Les complications postopératoires :

Les 2 principales complications de la chirurgie parathyroïdienne sont l'hypocalcémie post opératoire et la paralysie récurrentielle. Les autres complications sont hémorragiques et infectieuses. La chirurgie mini invasive est réputée avoir moins de complications globales de 1,45% contre 3,1% pour la cervicotomie [108]

Hypocalcémie aiguë postopératoire [109] :

Les hypocalcémies post opératoires sont relativement rares et encore moins fréquentes en cas d'abord focal .Elle est le plus souvent modérée et transitoire.

L'hypocalcémie peut être considérée comme grave et nécessitant un traitement si elle est inférieure à 2 mmol/l (en tenant compte du chiffre de l'albuminémie) avec manifestations cliniques et électrocardiographiques (allongement de l'intervalle QT).

Le traitement de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie dépend de la sévérité et du mécanisme prédominant de l'hypocalcémie: une hypocalcémie modérée asymptomatique initiale est respectée dans la mesure où elle constitue un stimulus pour le parenchyme

Dans notre série, Le suivi biologique en post-opératoire immédiat, a révélé, chez 11 patients (13% des cas), une légère hypocalcémie corrigée par une supplémentation calcique et vitaminique D par voie orale.

Hungry bone syndrome:

Le syndrome des os affamés est responsable d'une hypocalcémie sévère persistante survenant dans des situations de remodelage osseux intense comme l'on peut en observer dans l'hyperparathyroïdie primaire ; la quasi-totalité des apports se mobilisant vers l'os affamé. La persistance de l'hypercalcémie au-delà de 4 jours du post-op ou sa baisse en dessous de 2,1 mmol/l (84 mg/l), définit le Hungry bones syndrome .Les données concernant l'incidence sont clairsemées et diverses. Certaines

études, rapportent une l'incidence de 13 à 20% [110]

Dans notre série ; un syndrome des os affamé a été observé chez 3 patients ayant une HPTP sévère avec de volumineux adénomes dépassant les 3cm de taille et qui ont nécessité une supplémentation calcique arrêtée au bout de 2 mois du post-opératoire.

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 [111]. Aucun cas de paralysie récurrentielle n'a été rapporté dans notre série,

Hématome de la loge thyroïdienne [111]:

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 post-opératoire. Aucun cas d'hématome de la loge thyroïdienne n'a été rapporté dans notre série.

Mortalité :

La mortalité opératoire est extrêmement faible, moins de 1% dans toutes les grandes séries de la littérature [112]. Dans notre série, aucun décès opératoire n'a été rapporté.

Autres complications précoces :

Des complications rares à type de pneumothorax ont été décrites lors de la chirurgie mini-invasive avec insufflation gazeuse cervicale [111].

3. Traitement par alcoolisation [113] :

Elle s'adresse à des patients qui ont des contre-indications opératoires et chez qui l'imagerie a détecté un adénome indiscutable. L'injection d'éthanol (de 0,5 à 1 ml à 95 degrés) 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 effets secondaires décrits ont été des douleurs modérées chez cinq patients et une dysphonie transitoire chez trois autres.

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 [113]

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.

Dans notre série, aucun patient n'a été traité par alcoolisation.

4. Traitement complémentaire :

La radiothérapie adjuvante est utilisée en cas de confirmation histologique d'un cancer parathyroïdien. Elle semble jouer un rôle important dans le contrôle local de la maladie. Plusieurs études montrent une réduction très significative des récurrences locales postopératoires après radiothérapie externe et une augmentation de la période de rémission [114].

La chimiothérapie adjuvante dans le cancer parathyroïdien n'a aucune indication.

C. Les Indications :

La prise en charge chirurgicale étant le seul traitement curatif, elle reste le traitement de première intention en cas de forme symptomatique.

1. Indications du traitement médical :

1.1. Traitement de l'hypercalcémie : [115]

- Dans l'hypercalcémie modérée et bien tolérée : boissons abondantes et réhydratation.
- Dans l'hypercalcémie moyenne (entre 120 et 140 mg/l) : réhydratation avec diurèse forcée, et biphosphonates.
- Dans l'hypercalcémie grave (>140 mg/l), véritable urgence, traitée en unité de soins intensifs: réhydratation puis diurèse forcée, les biphosphonates parfois associés à la calcitonine. L'épuration extrarénale peut être employée en cas d'inefficacité des autres traitements ou en cas d'hypercalcémie menaçante permettant la réalisation d'un geste chirurgical.

1.2. Traitement médical de fond de l'HPTP :

Le traitement médical se justifie chez les patients :

- Ne pouvant être opérés du fait de comorbidités importantes contre-indiquant la chirurgie
- D'un échec de cervicotomie exploratrice
- Présentant une HPTP récurrente ou persistante
- Ne souhaitant pas être opérés.

✚ 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).

✚ Si l'objectif est d'augmenter la minéralisation osseuse, les bisphosphonates peuvent être utilisés en première intention, les traitements hormonaux substitutifs peuvent également être proposés chez les femmes

ménopausées mais sont moins utilisés en raison des effets secondaires extra-osseux.

- ✚ Si la normo-calcémie est l'objectif principal, les calcimimétiques peuvent être utilisés

2. Indications du traitement chirurgical :

- ✚ Le traitement chirurgical reste le traitement curatif qui est indiqué aux patients symptomatiques ou 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 (**Tableau 11**)
- ✚ 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.

Tableau 11 : Recommandations d'indication chirurgicale formelle en présence d'une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique [116]

Paramètre clinique ou biologique	Société française d'endocrinologie (2006)	International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism	
		2008	2014
Calcémie	$\geq 2,75$ mmol/L (110mg/L) avec protidémie normale.	$> 0,25$ mmol/L (10 mg/L) au-dessus de la norme	$> 0,25$ mmol/L (10 mg/L) au-dessus de la norme
Retentissement osseux	T-score $< - 2,5$ quel que soit le site	- T-score $< - 2,5$ quel que soit le site - Antécédent de fracture de fragilité	- T-score $\leq - 2,5$ au niveau lombaire, hanche, col fémoral ou 1/3 distal du radius - Présence d'une fracture vertébrale.
retentissement rénal	- DFGe < 60 ml/min - Calciurie > 400 mg/24 h	- DFGe < 60 ml/min - Calciurie non indiquée > 400 mg/24 h	- DFGe < 60 ml/min - Calciurie > 400 mg/j et augmentation des marqueurs biochimiques du risque de lithiase urinaire - Présence de lithiases urinaires ou de signes de néphrocalcinose à l'imagerie.
Age	< 50 ans	< 50 ans	< 50 ans

✚ 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 [116].
- ✓ 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 [117].
- ✓ Les progrès de la localisation des adénomes par imagerie non invasive préopératoire ont rendu possibles des techniques opératoires minimalistes, en particulier sous anesthésie locale

2.1. Le choix du type de chirurgie :

Le type de chirurgie à réaliser fait encore débat aujourd'hui, néanmoins plusieurs sociétés savantes ont émises des recommandations. Les recommandations

françaises de 2004 valident la possibilité d'utiliser des méthodes mini invasives eu égard aux possibilités locales. La société européenne de chirurgie endocrinienne dans un rapport de 2009 évoque plusieurs stratégies [118].

- Chez les patients sans antécédent chirurgical cervical, la cervicotomie bilatérale est considérée comme une option toujours possible et est la méthode de référence.
- Une chirurgie ciblée peut être réalisée chez les patients avec une localisation préopératoire positive, sans antécédent familial d'HPT, sans goitre thyroïdien. Ces méthodes unilatérales sont considérées comme efficaces en terme de persistance et de récurrence, de coût, sans risque pour traiter les patients avec une HPTP sporadique et permet de plus de diminuer le risque d'hypocalcémie post-opératoire.
- En cas d'HPTP persistante ou récidivante : un abord sélectif après imagerie positive peut être réalisé si cela est possible sinon une exploration bilatérale est recommandée.

2.2. Les examens complémentaires recommandés avant la chirurgie :

La société européenne des chirurgiens endocriniens préconise dans ses recommandations de 2009 [118]. De réaliser pour une chirurgie parathyroïdienne en première intention une scintigraphie MIBI et une échographie par un médecin expérimenté :

- ✓ Si les deux tests sont concordants, un abord focal est recommandé.
- ✓ Si ces 2 tests sont négatifs, le scanner parathyroïdien et l'IRM doivent être proposés. Si ces 2 tests sont également négatifs, il peut être utile de réaliser des prélèvements veineux étagés pour latéraliser la lésion.
- ✓ Si la lésion est ectopique un scanner peut être réalisé pour mieux visualiser la lésion et faire une étude anatomique préopératoire

- ✓ En cas de récurrence de HPTP, il est recommandé de répéter les examens échographiques et scintigraphiques par une équipe expérimentée.

3. Prise en charge des cas particuliers :

3.1. Les hyperparathyroïdies primaires normo-calcémiques :

Elle était déjà identifiée lors des recommandations de prise en charge de l'HPP asymptomatique publiées en 2009 ; Chez environ 50% des patients, il n'existe pas de critères opératoires formels:

- Patients asymptomatiques
- Age > 50 ans
- Diminution de moins de 30% de la clairance de la créatinine
- Calcémie inférieure à 0.25 mmol/L au-delà de la norme supérieure du laboratoire
- T score < -2.5 DS
- Surveillance médicale possible [119].

Les patients peuvent donc être surveillés médicalement selon les recommandations de la société française d'endocrinologie comme pour les HPTP asymptomatiques : mesure de la calcémie et de l'albuminémie tous les 6 mois, densité minérale osseuse (DMO) tous les 2-3 ans à adapter en fonction de la progression ou non de la maladie et mesure annuelle de la créatinine (**Tableau 12**)

Tableau 12 : Modalités de surveillance médicale des hyperparathyroïdies primitives asymptomatique. [116]

paramètres	SFE 2005	2009	2014
calcémie	annuelle	annuelle	annuelle
retentissement osseux	ODM/ 2 à 3 ans puis selon la pente évolutive	ODM / an ou tous les 2 ans (3 sites)	ODM/ an ou tous les 2 ans (3 sites), radiographie ou TDM lombaire selon la clinique
retentissement rénal	clearance de la créatininémie annuelle	créatininémie annuelle	-Créatininémie annuelle avec DFG -Si suspicion de lithiase : évaluation biochimique du risque de lithiase rénale sur les urines de 24 h et imagerie abdominale

L'apparition de symptômes rénaux, osseux, gastro intestinaux, de troubles de l'humeur ou du comportement, d'un déficit neuromusculaire et d'une hypertension artérielle doit être recherchée à chaque consultation. Les mesures de la calcémie, de la créatininémie et de la calciurie des 24 heures sont nécessaires.

De surcroît, il est nécessaire d'éviter les situations pouvant aboutir à une augmentation de la calcémie (immobilisation, déshydratation extracellulaire, y compris celle induite par les diurétiques, consommation de vitamine D à dose pharmacologique).

Les patients doivent avoir une bonne hydratation, un apport normal de calcium et une activité physique régulière. De plus, les patients ne doivent pas être carencés en vitamine D.

Actuellement, il n'existe pas de traitement médical spécifique de l'HPTP normocalcémique. Aucun traitement au long cours n'est donné dans l'HPT modérée. Cependant, l'opothérapie oestroprogestative est recommandée chez les patientes

ménopausées [94]. De nombreuses études ont quand même mise en évidence un intérêt dans l'administration d'alendronate 5mg per os versus un placebo avec une amélioration de la densité osseuse à 2 ans [120].

Le traitement par calcimimétiques est aussi en cours d'évaluation [121,122] Il permet d'augmenter la sensibilité du récepteur au calcium et donc de diminuer la calcémie. Mais ce traitement ne permet pas de guérir de l'HPTI et nous ignorons ces effets sur les symptômes spécifiques ou non de la maladie.

Enfin, on peut proposer l'alcoolisation des glandes parathyroïdes à l'éthanol par ponction percutanée. Cette technique rapporte de bons résultats [113]. Mais elle est à préférer pour des patients fragiles. De plus, il faut le plus souvent réintervenir dû au fort taux de récurrence (65%).

3.2. L'hyperparathyroïdie primaire dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple :

La chirurgie parathyroïdienne dans cette situation est caractérisée par un taux de récurrence élevé de l'HPP [123]. De ce fait l'indication chirurgicale reste très controversée de même que les modalités de surveillance à vie des sujets

a. L'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 peropératoires 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 [123].

b. L'hyperparathyroïdie de la NEM2a : 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'HPTP [123].

Dans notre série, chez 2 patients ayant une HPTP dans le cadre d'une NEM et qui ont bénéficié d'une parathyroïdectomie pour adénomes parathyroïdiens, l'évolution était favorable sans récurrence à 3 ans de post-opératoire pour le 1^{er} patient et à 2 ans de post-opératoire pour le 2^{ème}.

3.3. Cancer parathyroïdien :

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 récurrences 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 poly-chimiothérapie ont été proposés sans amélioration notable de la survie.

V. Anatomie pathologique :

La lésion la plus souvent retrouvée est un adénome unique de l'une des quatre glandes parathyroïdiennes, l'hyperplasie et le carcinome sont moins fréquents (tableau 13).

Tableau 13 : La fréquence des types histologiques selon la littérature

Séries internationales	Année (pays)	Adénome	Hyperplasie	Carcinome
DHOUIB [124] (n=34)	2006 (Tunisie)	76%	23%	0%
ZITOUNI [125] (n=52)	2013 (Algérie)	86%	13%	1%
NSAME [126] (n=60)	2014 (Maroc, Casablanca)	79%	17%	4%
IDRISSI [107] (n=11)	2016 (Maroc, Marrakech)	91%	0%	9%
Notre série (n=85)	2019 (Maroc, FES)	95%	4%	1%

A. L'adénome :

L'adénome unique est responsable de 87 % des HPTP (tableau13). Dans 4 à 5% des cas, il existe deux adénomes ou plus. Typiquement, l'adénome se présente sous la forme d'une tumeur ovalaire, encapsulée, assez molle, bi-ou polylobée.

Il est de couleur brun orangé .La plus grande longueur est en moyenne de 15mm et le poids moyen est de 1000mg. Sa taille est habituellement corrélée au niveau de l'hypercalcémie.

Il n'y a pas de localisation préférentielle qu'il s'agisse du côté droit ou gauche ou du siège supérieur ou inférieur. Dans 10% des cas, les adénomes sont situés dans

des parathyroïdes ectopiques [127]

Histologiquement, l'adénome est le plus souvent constitué de cellules principales parfois associées à des cellules oxyphiles ; dans 5 à 10% des cas l'adénome est oncocytaire, constitué exclusivement de cellules oxyphiles ; Les autres parathyroïdes sont hypoplasiques avec des adipocytes en proportion élevée et des cellules principales contenant de nombreuses inclusions lipidiques témoignant d'une faible activité sécrétoire.

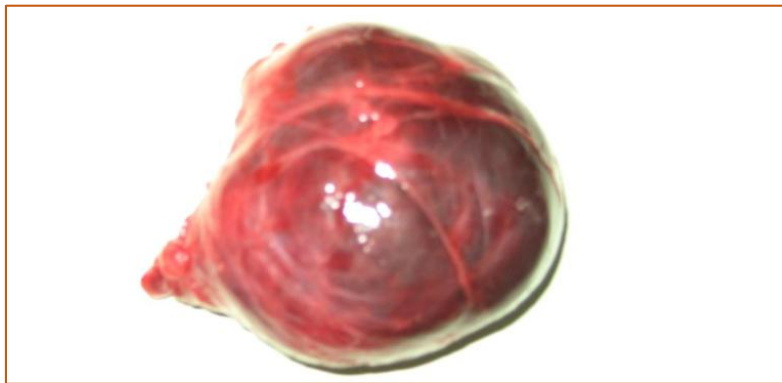


Figure 47[127]: aspect macroscopique d'un adénome parathyroïdien [127]

B. L'Hyperplasie :

Elle est responsable d'environ 10% des HPTP. On distingue l'hyperplasie à cellules claires de l'hyperplasie à cellules principales :

✚ **L'hyperplasie à cellules principales**, décrite par COPE et CASTELMAN, est la plus fréquente [128]. Les parathyroïdes sont habituellement de taille moins importante, asymétriques, de forme régulière, ovoïde ou arrondie, brun-orange.

– **Histologiquement**, leur aspect est très variable : l'hyperplasie est irrégulière, des zones normales cohabitent avec des zones hyperplasiques au sein de nodules parfois séparées par de fines cloisons fibreuses.

✚ **L'hyperplasie à cellules claires** est beaucoup plus rare (1% des HPTP) .Les quatre glandes sont volumineuses de façon homogène, molles, couleur

chocolat, elles ont une forme irrégulière caractéristique avec de « véritables pseudopodes ». – **Histologiquement**, l'aspect est monomorphe avec des cellules hyperclaires volumineuses à cytoplasme vide ou finement vacuolaire dispersées de façon diffuse, plus rarement regroupées sous forme nodulaire ou folliculaire [128].

C. Le cancer parathyroïdien :

Le cancer primitif des parathyroïdes est rare, moins de 2%

1. Aspect macroscopique :

Il peut être évocateur :

- ✓ Si la tumeur est volumineuse, 2 à 3cm [129] et multilobulée en surface et à la coupe
- ✓ Si sa consistance est dure, sa couleur grisâtre. Alors qu'un adénome bénin est généralement de consistance molle, de couleur brun orangé ou chamois
- ✓ Lorsqu'elle est entourée d'une réaction inflammatoire inhabituelle ;
- ✓ Si elle adhère étroitement à la thyroïde ; rarement elle envahit l'œsophage, le récurrent, les muscles. Ainsi, lorsqu'il existe une telle extension de voisinage, le diagnostic de cancer est pratiquement certain.

Dans 25% des cas, la tumeur est de petite taille et ne diffère pas macroscopiquement de l'aspect d'un adénome bénin.

2. Aspect microscopique :

Le diagnostic de malignité est difficile car son aspect diffère peu de celui de l'adénome à cellules principales avec cependant des cloisons fibreuses plus denses [130]

Les critères formels de malignité sont l'infiltration histologique des organes de voisinage et la présence de métastase ganglionnaires.

La présence de cellules parathyroïdiennes dans la capsule thyroïdienne, les

emboles tumoraux intravasculaires et le nombre élevé des mitoses sont très suspects de malignité sans être des critères de certitude

Quand il est intra-thyroïdien le diagnostic différentiel se pose avec le carcinome vésiculaire et le carcinome médullaire de la thyroïde [130]

Il reste des adénomes pour lesquels le diagnostic histologique de malignité ne peut être affirmé. On parle alors d'adénome atypiques ou borderline [131]

D. Les 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.

VI. Evolution :

1. Evolution favorable :

Proye, sur une série de 1888 patients, a obtenu un résultat de 97,6% de succès après cervicotomie classique première [132]. Ce taux avoisine ceux habituellement rapportés par d'autres séries et qui varient autour de 95% [132]. Dans notre série il est de 97.7%. Le taux de succès d'une chirurgie mini-invasive est de 90% [132].

La guérison est définitive à condition qu'il s'agisse d'une HPTP sporadique et non d'une HPTP survenant dans le cadre d'une NEM, d'un carcinome ou encore d'un traitement par lithium ou d'une insuffisance rénale.

Une surveillance minimale doit être assurée tout au long de la vie du patient avec un simple dosage de la calcémie tous les deux ans.

La parathyroïdectomie permet de réduire les lithiases calciques, améliore la densité osseuse de 10% à 10 ans et la qualité de vie par disparition des douleurs osseuses, et pourrait réduire l'incidence de fracture. L'hypertension artérielle et l'ulcère gastrique en revanche ne sont généralement pas améliorés par l'intervention. De même, la néphrocalcinose est définitive [132].

2. Récidive : hyperparathyroïdie persistante ou récurrente :

Le taux d'échec (hyperparathyroïdie persistante) paraît similaire après une chirurgie mini-invasive qu'après cervicotomie traditionnelle [132]. Le risque d'échec peut être minimisé par une exploration de la glande homolatérale, et la recherche d'une glande surnuméraire homolatérale. Les causes en sont multiples :

Tableau 14 : Pourcentages des principales causes d'une HPTP récidivante selon Proye [132].

Glande ectopique	35 %
Exploration incomplète	32 %
Glande surnuméraire	23 %
Erreur d'appréciation	22% (Erreur d'extemporané, confusion entre nodule thyroïdien et parathyroïde)
Résection incomplète de la glande	16 %
Deuxième localisation	13 %
Installation d'une HPT secondaire	3 % (Insuffisance rénale)
Erreur diagnostique	3 % (Cas d'HFH)

Dans ce cas, une réintervention est nécessaire avec la réalisation d'une localisation préopératoire incluant au moins deux techniques d'imagerie .Le taux de succès après réintervention est inférieur à celui de l'intervention initiale avec une morbidité accrue: Hypocalcémie, paralysie récurrentielle (9%), syndrome de Claude Bernard Horner, paralysie phrénique définitive, paralysie du grand hypoglosse, ostéite après sternotomie, et pancréatite postopératoire [132].

Dans notre série on a rapporté 2 cas d'HPTP persistante : La 1ère patiente a bénéficié d'une imagerie objectivant un adénome parathyroïdien médiastinal ectopique dont l'analyse anatomopathologique après parathyroïdectomie avait objectivé un tissu thyroïdien ectopique. Au cours de la 2ème réintervention,

l'exploration a permis la découverte d'un adénome ectopique intra-thyroïdien. La 2^{ème} patiente avait la notion d'hyperparathyroïdie primaire dans la famille, la réexportation n'a pas objectivé d'anomalies et la patiente était gardée sous surveillance. Chez tous les autres patients de notre série l'évolution à long terme était excellente sans aucun cas de récurrence.

CONCLUSION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est une affection fréquente, aujourd'hui découverte fortuitement dans plus de 50% des cas grâce à l'introduction des examens de laboratoire automatisés. Le diagnostic de certitude de cette affection est biochimique et se base sur la mise en évidence concomitante d'une calcémie élevée, d'un taux de parathormone (PTH) élevé (80% des cas) ou normal (20% des cas), et d'une hypercalciurie.

Ses principales complications restent osseuses (ostéopénie, ostéoporose fracturaire) et rénales (lithiase, néphrocalcinose), mais plusieurs études récentes ont bien mis en évidence que l'hyperparathyroïdie primaire, même dite «asymptomatique», est responsable de divers symptômes altérant la qualité de vie du patient (fatigue, douleurs osseuses, constipation, troubles de la mémoire et de la concentration,...) et partiellement réversibles après correction chirurgicale.

Le traitement de l'HPTP est quasi exclusivement chirurgical malgré de nouvelles perspectives de traitements médicamenteux. Le geste chirurgical a pour objectif la normocalcémie par résection de la totalité du tissu parathyroïdien pathologique et en préservant suffisamment de tissu parathyroïdien sain.

Deux approches chirurgicales s'affrontent. La cervicotomie transverse a fait la preuve de son efficacité, et actuellement, les progrès récents de l'imagerie : échographie, scintigraphie au MIBI, IRM, TDM et la possibilité d'une localisation précise de la (les) parathyroïde(s) pathologique(s) permettent de proposer une stratégie chirurgicale « à minima », soit par approche unilatérale sous anesthésie locale, soit par vidéoscopie.

Les trois principales conditions nécessaires au succès de l'acte chirurgical sont : un diagnostic préopératoire certain, une technique chirurgicale méticuleuse et une reconnaissance précise de toutes les glandes pathologiques où qu'elles soient.

Le traitement médical, cherchant à ralentir ou arrêter l'hypersécrétion de la PTH,

a été récemment enrichi par la découverte de composés calcimimétiques, très prometteurs, et par l'utilisation, dans le rare cas cancer parathyroïdien, de l'immunothérapie.

RESUMES

Résumé :

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) a longtemps été considérée comme une maladie rare ; Elle représente après le diabète et les pathologies thyroïdiennes, l'endocrinopathie la plus fréquente notamment chez la femme. Son profil clinique a changé ces dernières années d'une maladie très symptomatique, caractérisée par des symptômes d'hypercalcémie avec atteinte rénale et osseuse, à une maladie largement asymptomatique.

Ce travail de thèse se propose afin d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques ; étiologiques et thérapeutiques de l'Hyperparathyroïdie primaire dans notre population et de préciser les principales causes et mécanismes de cette affection.

Ceci grâce à une étude rétrospective et descriptive de 85 cas d'HPTP colligés au service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition de CHU Hassan II de Fès entre Octobre 2009 et Mars 2019.

L'âge moyen des patients de notre série était de 56 ans avec une nette prédominance féminine caractéristique de cette affection. 89.4% des patients étaient hospitalisés pour une hypercalcémie symptomatique .Le diagnostic était retenu devant des valeurs de PTH élevées chez tous les patients et tous les patients ont bénéficié d'une imagerie cervicale. Un nodule parathyroïdien était retrouvé chez 97 % des patients et une hyperplasie de glandes parathyroïdes chez uniquement 2% des cas, avec un seul cas de carcinome parathyroïdien .Tous nos patients ont bénéficié d'une parathyroïdectomie avec la persistance d'une hypersécrétion de PTH dans 4% des cas.

Nous avons procédé à la comparaison de nos résultats à ceux de la littérature.

Cette série a permis de tirer une conclusion qui étaye celle des séries de la littérature et qui confirment que l'HPTP est une affection redoutable par ses complications en cas de retard diagnostic d'où l'intérêt d'une prise en charge précoce et adéquate.

Summary:

Primary hyperparathyroidism (HPT) has been considered as a rare disease; It represents nowadays after diabetes and thyroid diseases, the most common endocrinopathy especially in women. Its clinical profile has changed recently from a very symptomatic disease, characterized by symptoms of hypercalcemia with kidney and bone damages, to a largely asymptomatic disease.

The aim of this work is to study the epidemiological, clinical; etiological and the therapeutic characteristics of PHPT in our population and to specify the main causes and mechanisms of this condition. From October 2009 to March 2019, we retrospectively enrolled 85 patient with PHPT followed up in the department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition in the University Hospital Center Hassan II of Fez.

Of the 85 PHPT patients, 86% were females with an average age of 56 years. 89.4% of patients were hospitalized for symptomatic hypercalcemia. The diagnosis was based on high PTH values in all patients; all patients underwent cervical imaging. A parathyroid node was found in 97% of patients, parathyroid gland hyperplasia in only 2% of cases, with only one case of parathyroid carcinoma. All our patients underwent parathyroidectomy with only 4% with failure.

We compared our results with those of the literature. Our study draw a conclusion that supports those of the literature which confirms that the HPT is a dreaded affection by its complications in case of delayed diagnosis hence the interest of an early diagnosis and adequate treatment.

المخلص

فرط نشاط الغدة جار الدرقية الأولي: من التشخيص إلى العلاج
تمت التجربة من طرف مصلحة علم الغدد، أمراض السكري والتغذية بالمركز
الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس عن 85 حالة.

طالما اعتبرت مرضا نادرا. وتعتبر بعد الغدة الدرقية مرض الغدة الأكثر انتشارا
لدى النساء على وجه التحديد. الملف السريري الخاص بهذا المرض تغير من مرض كثير
الأعراض يتميز بفرط الكالسيوم في الدم وأعراض على الكلي والعظام، إلى مرض من
دون أعراض.

في هذا العمل الأطروحي، ندرس الخصائص الوبائية والاستشفائية وكذا الأسباب
و العلاج للغدة جار الدرقية في نسمتنا. وكذلك تحديد الميكانيزمات .

بفضل دراسة بأثر رجعي ووصفي ل 85 حالة بالمركز الاستشفائي والجامعي
بمدينة فاس بين أكتوبر 2009 ومارس 2019 .

متوسط عمر المرضى في هذه التجربة كان 56 سنة بغالبية نسائية واضحة، 98%
من المرضى كانوا يعانون من ارتفاع مفرط من الكالسيوم في الدم. هذا واستفاد كل المرضى
من تصوير عنقي. استفاد المرضى من استئصال جار الدرقية مع إستمرار فرط PTH
في 4% من الحالات.

قمنا بمقارنة نتائجنا مع النتائج الأدبية. و خلاصة التجربة تؤكد التجربة الأدبية بما
موجبه أن ارتفاع PTH له مضاعفات خطيرة في حالة تأخر الكشف أو سوء التعامل مع
المرض.

ANNEXES

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 :
 - ƒ Lithium : OUI NON
 - ƒ Diurétiques thiazidiques : OUI NON
 - ƒ Traitement hormonal substitutif : OUI NON
 - Type :
 - ƒ 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 gastroduodéal : 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 NON
2. Diurétiques de l'anse : OUI NON
3. Plicamycine : OUI NON
4. Biphosphonates : OUI NON
5. Calcitonine : OUI NON

- Traitement à visée étiologique :

1. Calcimimétiques : OUI NON
2. Immunothérapie anti-PTH : OUI NON

- Traitement à visée osseuse :

1. Œstrogènes et SERM : OUI NON
2. Biphosphonates : OUI NON
3. Vitamine D : OUI NON

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 :

✓ Dosage peropératoire de PTH :

Réalisé OUI NON

Si oui résultat :

✓ Gamma-caméra peropératoire :

Réalisée OUI NON

Si oui résultat :

- Gestes complémentaires :

✓ La cryopréservation des parathyroïdes : OUI NON

✓ Thymectomie : OUI NON

✓ 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 :

✓ Excitabilité neuromusculaire : OUI NON

✓ Paresthésies : OUI NON

✓ Signe de Chvostek positif : OUI NON

✓ Crampes : OUI NON

✓ Crise de téτανie : OUI NON

✓ Troubles de conscience : OUI NON

✓ Crises convulsives : OUI NON

✓ Bronchospasmes : OUI NON

✓ 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

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. **AE.Kearns, G.B.Thompson .** Medical and surgical management of hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 2011; 77: 87–91.
3. **Ph. Bonnichon.** Histoire de la chirurgie des glandes parathyroïdes. J Chir 2006,143, N°2.
4. **D.M.Shoback, IP.Bilezikiam , S.A.Turner, L.C.Mac Cary.** The calcimimetics cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2013; 88: 5644–5649.
5. **J. Langman .** Embryologie médicale Pradel 7ème édition 2003.
6. **G.Akerstrom , J.Malmaeus ,R. Bergstrom .** Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 2012; 95: 14–21.
7. **Ph. Bonnichon.** Exérèse des adénomes parathyroïdiens sous anesthésie locale. J Chir 2006 ; 143 :109–110.
8. **JF.Delattre , JB.Flament , PJ.Palot , M .Pluot.** Les variations des parathyroïdes. Nombre, situation et vascularisation artérielle. Etude anatomique et applications chirurgicales. J Chir (Paris), 2012;199 :633–41.
9. **k.Chakour , A. Daouidi,** Ateliers de dissection. Année universitaire 2006/2007. Laboratoire d’anatomie, Faculté de Médecine de Fès.
10. **H .Rouvière and A .Delmas.** Anatomie Humaine 14ème édition. Tome I, 506–507.
11. **A.Stevens , J.Lowe.** Human histology. Second Edition, 2007, pp. 262–263.
12. **SJ.Silverberg , JP. Bilezikian.** The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. sept 2006;2(9):494–503.

13. **P. Houillier. Physiologie des parathyroïdes.** EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie–Nutrition, 10–011–C–10, 2008.
14. **P.A. Friedman , W.G. Goodman .** PTH 1–84/7–84: a balance of power Am. Renal Physiol. 2006; 290 (5): F975–F984.
15. **T.Vetter , MJ.Lohse.** Magnesium and the parathyroid. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002 Jul;11(4):403–10.
16. **P.Houillier , G.Maruani , D.Eladari, M.Paillard.** Hyperparathyroïdie primitive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie–Nutrition, 10–012–B–10, 2002, 9 p.
17. **E.Lundgren, J.Rastad, E.Thrufjell, G.Akerstrom.** Population based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women, Surgery. 2017; 121: 287–294.
18. **MF.Holick, TC.Chen, Lu Z, E.Sauter .** Vitamin D and skin physiology: a D–lightful story. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. déc 2007;22 Suppl 2:V28–33.
19. **Jean–Claude Souberbielle.** Actualités sur la vitamine D. 2014. Mal Infect .Artic 4–002–G–10
20. **WD.Fraser.** Hyperparathyroidism. Lancet. 2009 Jul 11;374(9684):145–58
21. **B.Dawson–Hughes, RP.Heaney ,MF.Holick, P.Lips.** Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. Juill 2005;16(7):713–6
22. **M.Maillard , j–p.Jardin, P.borenzstein , A.prigent.** Determinants of parathormone secretion in primary hyperparathyroidism. Horm. Res. 1989, 32.89–92.
23. **P.Patron, J.patron , J.P.gardin , M.Paillard .** Renal mass and reserve of vitamin D: determinants in primary hyperparathyroidism.Kidney Int. 1987;31:1174–1180.

24. **M.R.clement, M.davies , D.R.fraser ,G.A. Lumb.** Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism *clin.Sci.* 1987;73: 659–664
25. **SFEndocrino [Internet].** Disponible sur:
<http://www.sfendocrino.org/article/832/poly2016-item-266-ndash-ue-8-hypercalcemie>.
26. **MW.Yeh, PHG.Ituarte, HC.Zhou, S.Nishimoto.** Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2013;98(3):1122–9.
27. **S.Admin , C.Marcocci , D.Gatti .** Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: N18–23.
28. **A.Arnold , MF.Brown , P.Ureña , RD.Gaz .** Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest.* Mai 1995;95(5):2047–53.
29. **E.Friedman , K.Sakaguchi ,AE. Bale , A.Falchetti .** Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med.* 27 juill 1989;321(4):213–8
30. **BC. Padberg , S.Schröder , W.Jochum , H.Kastendieck.** Absence of RET proto-oncogene point mutations in sporadic hyperplastic and neoplastic lesions of the parathyroid gland. *Am J Pathol.* déc 1995;147(6):1600–7
31. **M.Bai.** Structure and function of the extracellular calcium-sensing receptor (Review). *Int J Mol Med.* août 1999;4(2):115–25
32. **J.Cohen , TC.Gierlowski , AB.Schneider .** A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *Jama.* 1990;264:581–4.22

33. **A.Szalat , H.Mazeh , HR. Freund.** Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:317-23.
34. **A.Vaidya, GC.Curhan, JM.Paik, M.Wang.** Physical Activity and the Risk of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1590-7.
35. **A.Vaidya , GC.Curhan , JM.Paik , M.Wang .** Body Size and the Risk of Primary Hyperparathyroidism in Women: A Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32:1900-6.
36. **A.Vaidya A, GC. Curhan , JM.Paik, H.Kronenberg.** Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2396-404.
37. **AR .Lila , V.Sarathi V, V.Jagtap , T.Bandgar .**Renal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* mars 2012;16(2):258-62.
38. **F.Bandeira , NE.Cusano, BC.Silva ; S.Cassibba .** Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* juill 2014;58(5):553-61
39. **MD.Walker, M.Rubin, SJ.Silverberg.** Non-traditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 2013;16(1):40-7
40. **.S.Iwata, M.Donovan Walker, R.Marco, D.Tullio.** Aortic Valve Calcification in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* January 2012 971132-137
41. **.Dang Christine.** Mode de découverte de l'hyperparathyroïdie primaire. Janvier 2016 à Paris. P:30

- 42 . **Mazzaglia PJ1, Milas M, Berber E, Siperstein.** Normalization of 2-week postoperative parathyroid hormone values in patients with primary hyperparathyroidism: four-gland exploration compared to focused-approach surgery. *World J Surg.* 2010 Jun;34(6):1318-24.
43. **C. Blanchard-Louis.** Les symptômes non spécifiques et qualité de vie dans l'hyperparathyroïdie primaire modérée Juin 2012 à Nantes. P:36.
44. **I. Hariga, S. Zribi, K. Khamassi, O. Ben Gamra.** Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire : à propos de 25 cas et revue de la littérature. *J. tun orl* – n° 19 décembre 2007.
45. **J-C Souberbielle, M Courbebaisse .** Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *EMC – Endocrinol – Nutr.* janv 2009;6(3):1-14
46. **P. D'Amour , J-H Brossard , L.Rousseau , L.Nguyen-Yamamoto .** Structure of non-(1-84) PTH fragments secreted by parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1 sept 2005;68(3):998-1007
47. **K.Ogino, D.Burkhoff, JP.Bilezikian .** The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology.* 1995 Jul;136(7):3024-30
48. **JP Bilezikian , M.Rubin , SJ.Silverberg .** Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation, and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* déc 2004;11(6):345.
49. **M.Pauline .** Evaluation du test au CINACALCET dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire : médecine humaine et pathologie. 2018 ; 523-87
50. **M.Kwapikh.** Le scanner dans la prise en charge des hyperparathyroïdies primaires sporadiques : Résultats par rapport à l'imagerie conventionnelle et bénéfices chirurgicaux. *Journal of Radiology.* 2017 ; 460-290

51. VN.Shah, CS.Shah, SK.Bhadada, DS.Rao. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jun;80(6):797-803
52. IME.Wentholt , J.Bras , FHM. Kroon , EJM.Nieveen van Dijkum , Vitamin D, or wait and see? Neth J Med. 2012 Aug;70(6):292-3
53. R.Estell , ML.Brandi ,AG.Costa. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3570-9
54. M.Calzada , P. Chanson , B. Conte-Devolx . Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique: consensus d'experts de la SFE. In: Annales d'endocrinologie. Elsevier Masson; 2006. p. 7-12.
55. C . Benhamou , J .Soubervielle . La vitamine D chez l'adulte&: recommandations du GRIO. La Presse Médicale. 2011 Jul;40(7-8):673-82.
56. JC .Souberbielle .Traite d'endocrinologie : Exploration biologique du métabolisme phosphocalcique et osseux. Philippe Chanson et jaques Young, médecine-science. 2007; 73: 534-540.
57. MR.Rubin , S.Ljunghall ,K. Larsson .Disturbance of basal and stimulated serum levels of intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. Surgery. 1991; 110: 47-53
58. V. Lapras, F. Giammarile, J.-C. Lifante, J.-L. Peix. Imagerie normale et pathologique des glandes parathyroïdes. 2008; 65: 634-140
59. A.Coakley , G.Kettle AG99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun. nov 1989;10(11):791-4.

60. **B.Shafiei ,A Hoseinzadeh , f Fotouhi .** Preoperative ^{99m}Tcsestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter: comparison of SPECT-CT, SPECT, and planar imaging. *Nucl Med Commun.* Oct 2012;33(10):1070-6
61. **S.Rodgers ,G Hunter , LM.Hamberg et al.** Accuracy of 2-Phase Parathyroid CT for the Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *AJNR News Digest.* 2016.
62. **S Rodgers , G Hunter ,LM.Hamberg .**Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery.* Déc 2006;140(6):932-40; discussion 940-941
- 63.**W.Auffermann ,M Guis , N.Tavares ,O.Clark .**MR signal intensity of parathyroid adenomas: correlation with histopathology. *American Journal of Roentgenology.* 1989 Oct 1;153(4):873-6.
64. **M.Hodolic , V.Huchet ,S;Balogova ,L.Michaud .**Incidental uptake of ¹⁸F-fluorocholine (FCH) in the head or in the neck of patients with prostate cancer. *Radiol Oncol.* 10 juill 2014;48(3):228-34
65. **F Saponaro ,A Faggiano ,F Grimaldi ,G Borretta .**Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicenter group. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 2013;79(1):20-6.
66. **SJ Silverberg ,JP.Bilezikian .** « Incipient » primary hyperparathyroidism: a « forme fruste » of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2003;88(11):5348-52.
67. **Gerard Maruani, Alexandre Hertig.** Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Evidence for a Generalized Target-Tissue Resistance to Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 88104641-4648. 2003.

68. **KM.Tordjman ,Y.Greenman ,E.Osher ,G.Shenkerman.** Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1 déc 2004;117(11):861–3.
69. **H.Lowe, M.Mahon ,R.Rubin ,JP.Bilezikian .** Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2007;92(8):3001–5
70. **R.Sapin.** Evaluation of a new PTH assay specific only for the 1–84 PTH. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 641–48.
71. **E .Cavalier ,A Carlisi ,JP Chapelle ,P Delanaye .** False positive PTH results: an easy strategy to test and detect analytical interferences in routine practice. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* Janv 2008;387(1–2):150–2
72. **A.Hollenberg ,A Arnold .** Hypercalcemia with low–normal serum intact PTH: a novel presentation of primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* nov 1991;91(5):547–8.
73. **M.Linquette , C.Proye ,JP.Cappoen .** L'endocrinologue praticien et les hyperparathyroïdies primaires atypiques. *Rev Franc Endocrinol .* 1988 ; 29 : 429–436
74. **ML.Brandi , RF.Gagel , A.Angeli et al.** Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86: 5658–71
75. **Catherine Cardot–Bauters.** Les hyperparathyroïdies primaires familiales. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition – Vol. XV – n°3 – mars 2011*
76. **P .Zoe , JP.Gardin ,A.Prigent ,M .Pillard .** 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

77. **M Jessica , E Charis** Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Gene Reviews May 4, 2010;16: 35–908.
78. **R.Thaker , P.Bouloux ; C.Wooding** .Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia with loss of alleles on chromosome 11. N Engl j med. 1998; 321: 216–224
79. **M.Linquette ,C.Proye ,JP.Cappoen** . L'endocrinologue praticien et les hyperparathyroïdies primaires atypiques. Rev Franc Endocrinol .1988 ; 29 : 429–436.
80. **C.Trésallet , B.Royer ,F.Menegaux** . Cancer parathyroïdien. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie–Nutrition, 10–012–D–10, 2008
81. **B.Lang , CY.Lo** . Parathyroid cancer. Surg Oncol Clin N Am 2006; 15: 573–84.
82. **FC.Holmes ,DL.Morton ,AS.Ketcham**. Parathyroid carcinoma: a collective review. Ann Surg 1969; 169: 631–40.
83. **K.Nsognia** .Humoral hypercalcemia of malignancy : the role of the parathyroid hormone related protein. Endocrinol Metab Clin North Am 1990;18:779–94
84. **C. Guidon** Hypercalcémies sévères. EMC–Anesthésie Réanimation 2 (2005) 114–131.
85. **S.Silverberg ,J.Bilezian** . Primary hyperparathyroidism: still evolving. J Bone Mineral Res. 1997; 12 : 256–62
86. **G. Crouzeix, V. Kerlan**. Hyperparathyroïdie primaire : nouveaux concepts, nouvelles recommandations. Annales d'Endocrinologie 75 (2014) S21–S36.
87. **P.Houillier, G.Marvani, M.Briet**. Hypercalcémies extraparathyroïdiennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 10–012–C–10, 2006.
88. **IME.Wentholt , J.Bras , FM.Kroon ,E.Nieveen** .Vitamin D, or wait and see? Neth J Med. 2012 Aug;70(6):292–3.

89. **P. Thomopoulos.** Nouveautés thérapeutiques dans l'hyperparathyroïdie primitive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 10-012-B-20, 2005
90. **VN.Shah , CS.Shah ,SK.Bhadada .** Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Jun;80(6):797-803.
91. **M.Rossini ,D.Gatti ,G.Isoria ,L.Sartori.** Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 2001;16:113-9
92. **L.Tripkovic , H.Lambert ,K.Hart , CP.Smith .** Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25- hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2012 Jun;95(6):1357-64.
93. **ML.Isidro , B.Ruano .**Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency. Endocrine. 2009 Oct;36(2):305-10.
94. **C.Bergman , D. Gray-Scott , JJ. Chen.** What is next for the Dietary Reference Intakes for bone metabolism related nutrients beyond calcium: phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride? Crit Rev Food Sci Nutr. 2009 Feb;49(2):136-44.
95. **BJ. Orr-Walker , MC Evans** 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. ArchIntern Med, 2000; 160: 2161-6.
96. **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

97. **T.Fouquet , A. Germain , R. Zarnegar ,M. Klein et al.**Totally endoscopic lateral parathyroidectomy: prospective evaluation of 200 patients. ESES 2010 Vienna presentation. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep;395(7):935–40. 38.
- O Ernst Hyperparathyroïdie : applications du scanner et de l'IRM. *J Radiol* 2009;90:409–12.
- 98.**G.Akerström , J. Malmaeus , R. Bergström** Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984 Jan;95(1):14–21 40. C.Billotey, J, L. Peix.
99. **G. Agarwal , BH. Barraclough , TS. Reeve , LW. elbridge .** Minimally invasive parathyroidectomy using the “focused” lateral approach. II. Surgical technique. *ANZ J Surg.* 2002 Feb;72(2):147–51 42. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ
100. **R. Sackett ,B. Barraclough ,TS. Reeve .** Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2002 Sep;137(9):1055–9 44.
- 101.**JF. Henry ,T. Defechereux ,L. Gramatica .** Endoscopic parathyroidectomy via a lateral neck incision]. *Ann Chir.* 1999;53(4):302–6 46.
102. **T. Fouquet , A. Germain.**Totally endoscopic lateral parathyroidectomy: prospective evaluation of 200 patients. ESES 2010 Vienna presentation. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep;395(7):935–40. 48.
103. **J.Norman , J. Lopez .** Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg.* 2012 Mar;214(3):260–9 50.

104. **A. Siperstein , E. Berber.** Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg.* 2008 Sep;248(3):420–8 52.
105. **DR. Schneider , H. Mazeh.** Is minimally invasive parathyroidectomy associated with higher recurrence compared to bilateral exploration? analysis of over 1,000 cases. *Surgery.* 2012 Dec;152(6):1008–15 54.
106. **C. Dubost . P. Bouteloupp .** Explorations médiastinales par sternotomie dans la Chirurgie de l'hyperparathyroïdie (Paris). 1988, 125, 11, p: 631–637.
107. **H. Idrissi .** Chirurgie des parathyroïdes. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, Maroc, Marrakech 2009 : P 50 – 54.
108. **R. Udelsman, Z. Lin, P. Donovan .** The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011 Mar;253(3):585–91
109. **JF. Tohme , JP Bilezikian .** Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013 ; 22 : 363–375.
110. **LY Ho , PN Wong , HK Sin et al.** Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephro.* 2017;18(1):12
111. **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
112. **WD. Fraser.** Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009; 374:145–5
113. **B. Vergès, JP. Cercueil, D. Jacob, G. Vaillant.** Traitement des adénomes parathyroïdiens par alcoolisation sous contrôle échographique. *Ann Chir* 2000;125:457–61

114. **F.Menegaux ; JP.Chigot** .Cancer parathyroïdien. Encycl Méd Chir, Endocrinologie–Nutrition, 2001 ; 10 :012–D–10
115. **M.Leboff , k.Miulec** . 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
116. **G. Maruani, N. Cornière, L. Nicolet, S. Baron** . Hyperparathyroidie primitive. La revue de médecine interne 34(2013)605–613.
117. **M.Peacock , JP.Bilezikian, PS.Klassen , MD.Guo**. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 : 135–41
118. **AOJ.Bergenfelz, P.Hellman, B.Harrison , A.Sitges–Serra** , European Society of Endocrine Surgeons. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. Langenbecks Arch Surg. 2009.Sep;394(5):761–4
119. **BJ.Orr–Walker, MC.Evans , JM.Clearwater, A.Horne**. 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 juillet 24;160(14):2161–6
120. **AA.Khan , JP.Bilezikian , AWC Kung , MM Ahmed MM**. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004 juill;89(7):3319–25
121. **LH.Duntas , N.Stathatos**. Cinacalcet as alternative treatment for primary hyperparathyroidism: achievements and prospects. Endocrine. 2011 juin;39(3):199–204.

122. **C.Marcocci, F.Cetani** . Update on the use of cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism. J. Endocrinol. Invest. 2012 janv;35(1):90–5.
123. **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. 62.
124. **H. Dhouib, B. Hammami, A. Ben thabet, M. drira.** Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire : techniques et resultats. / Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 345–359.
125. **S. Zitouni, S. Bouzbid, A. Bouchair, A. Daoudi, N. Djerad, A. Farhi, S. Kharoubi, A. Saidia** Chirurgie de l'hyperparathyroïdie primaire : notre expérience Annales françaises d'Oto–rhino–laryngologie et de Pathologie Cervico–faciale, October 2013, Pages A19–A20
126. **D. Nsame, A. Chadli, S. El Aziz, A. Farouqi.**Hyperparathyroïdies primitives, à propos de 60 cas.SFE Lyon 2014 / Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 345–359 68.S.
- 127.**Ar.Mansberger, JP.weigi.**Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg clin north am 1993; 73: 727–746
- 128.**F.Menegaux,JP.chigot.**Glandes parathyroïdes:anatomie,histologie et chirurgie.éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS 1994
- 129.**GR.Edmonson , JW.Charboneau , Em.james** . Parathyroid carcinoma. High–frequency sonographic features.Radiology 1986 ; 161 : 65–67.
- 130.**Dr.Micco** .Aspects anatomo–pathologiques des hyperparathyroïdismes primaires.Rapport du 93e congrès français de chirurgie. Paris : Springler–Verlag 1991 : 15–28

131. **A.mekni ,F. maamouri,S. kherrat** .Un nodule intrathyroïdien inhabituel.
Annales de pathologie 2008 ;28 :518–520
- 132.**C.proye,B.carnaille,F.pattou**.Reintervention pour hyperparathyroidisme
primaire persistant ou récidivant . 77 cas sur 1888 opérés. Annales de chirurgie
2004; 224–231